

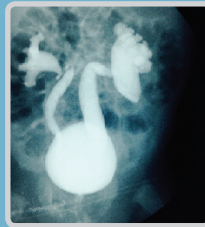
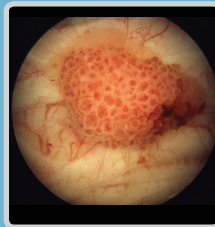
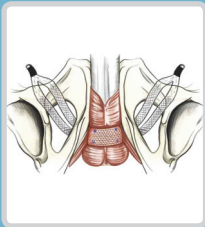


Güncel Üroloji

Editörler

Prof. Dr. İlker SEÇKİNER

Doç. Dr. Ömer BAYRAK



TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 9



Güncel Üroloji

Editörler

Prof. Dr. İlker Seçkiner

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ömer Bayrak

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 9

© 2017 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

Güncel Üroloji

Editörler: Prof. Dr. İlker SEÇKİNER, Doç. Dr. Ömer BAYRAK

ISBN: 978-605-83191-2-7

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 9

<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>	: Kasım 2016 - 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” 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, Endoürolojide “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, Nöroürolojide “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, Üroonkolojide, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”, TÜAK/Türkiye ESRU “Asistan El Kitabı” ve 2015 EAU Güncelleme Kılavuzunu, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Uretra Darlığı Tedavi Güncelleme” kullanıma sunmuştur. Endoürolojide “Robotik Cerrahi Güncelleme” Androlojide “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, “Cerrahi Sanatı El Kitabı”, Pediatrik Ürolojide “Pediatrik Üroloji Güncelleme”, Nöroürolojide “Ürodinami El Kitabı”, Üroonkolojide “Prostat Kanseri Güncelleme” Ürolojide Tıp Hukuku” ,2016 EAU Güncelleme Kılavuzu”, “Ürodinami Atlası”, “Üroonkoloji El Kitabı” kitaplarını da en kısa sürede kullanıma sunulacaktır.

Güncel Üroloji kitabı Prof. Dr. İlker Seçkiner ve Doç. Dr. Ömer Bayrak editörlüğünde hazırlanmış olup seksen dört bölümden oluşmaktadır. Kitaba 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 gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileğiyle meslektaşlarımıza/tıpta uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

Dr. Ateş Kadioğlu
Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. M. Önder Yaman
Türk Üroloji Derneği Başkanı

Önsöz

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği eğitim ve bilim politikası çerçevesinde Türk Üroloji Akademisi tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Güncel Üroloji” yi sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Günümüzde hızlı bilgi üretimi ve bilim alanının gittikçe genişlemesi nedeniyle mesleki standardizasyon daha da önem kazanmıştır. Türk Üroloji Derneği tarafından 2007 yılından itibaren başlanan standardizasyon programının ilk basamağını, sertifikasyon bilim sınavı oluşturmaktadır. Dördüncü ve beşinci yıl üroloji asistanları ve üroloji uzmanlarının katılabildiği bu sınav sayesinde adaylar hem kendi seviyesini değerlendirme, hem de ikinci aşama sözlü sınava katılabilmeye fırsatını elde edebilmektedir.

Ülkemiz açısından heyecan verici bir gelişme olarak, ilk defa bu yıl ‘European Board of Urology (EBU)’ yazılı sınavı Türkçe olarak uygulanacaktır. Yine önümüzdeki yıl, EBU sözlü sınavının da Türkçe uygulanması planlanmaktadır. Bu kitapla EBU ve Türk Üroloji Yeterlilik Kurulu Sınavlarına hazırlanan meslektaşlarımıza kapsamlı ve güncel bir kaynak kitap oluşturulması amaçlanmıştır. Ayrıca bu kaynak kitabın doçentlik sınavlarına hazırlanan ve uzmanlık eğitimi alan meslektaşlarımız için de iyi bir rehber olacağı düşünülmektedir. “Güncel Üroloji” kitabı 11 ana konu başlığı (Temel Ürolojik Bilgiler, Ürolojik Aciller, Androloji/İnfertilite, Kadın ve Erkek İnkontinansı, BPH ve AÜSS, Üroonkoloji, Ürolitiazis ve Endoüroloji, Pediatrik Üroloji, Transplantasyon, Ürolojik Enfeksiyonlar, Adrenal Hastalıkları) altında toplam 84 bölümden oluşmaktadır. Her bölüm, alanında öne çıkan akademisyenler tarafından, AUA ve EAU kılavuzlarından ve diğer önemli kaynaklardan faydalanılarak düzenlenmiştir. Kitabın her üç yılda bir güncel bilgiler ışığında revize edilmesi planlanmaktadır.

Kitabın hazırlanmasında görev almayı kabul ederek desteklerini esirgemeyen değerli meslektaşlarımıza teşekkür eder, bu özverili kitap çalışmasının okuyucularımıza yararlı olmasını dileyiyle sevgi ve saygılarımızı sunarız.

Editörler

Prof. Dr. İlker SEÇKİNER

Doç. Dr. Ömer BAYRAK

İçindekiler

KISIM 1

TEMEL ÜROLOJİK BİLGİLER

Bölüm 1

Ürogenital Sistem Anatomisi 3
Sakıp Erturhan

Bölüm 2

Ürogenital Sistem Embriyolojisi 11
Necmettin Penbegül • Mansur Dağgüllü

Bölüm 3

Renal Fizyoloji, İskemik - Obstrüktif Nefropati ve Renovasküler Hipertansiyon 23
İsa Özbey

Bölüm 4

Temel Laboratuar Teknikleri 39
Erdal Yılmaz

Bölüm 5

Ürogenital Sistem Radyolojisi ve Radyasyondan Korunma Yöntemleri 49
Mehmet Ruhi Onur

Bölüm 6

Ürolojide Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri 61
Cüneyt Türkmen

KISIM 2

ÜROLOJİK ACİLLER

Bölüm 7

Akut Skrotum 77
Seyfettin Çiftçi • Mustafa Melih Çulha

Bölüm 8

Priapizm	81
Seyfettin ifti • Mustafa Melih ulha	

Bölüm 9

Penil Fraktür	84
Seyfettin ifti • Mustafa Melih ulha	

Bölüm 10

Böbrek ve Üreter Yaralanmaları	85
Alim Koşar • Osman Ergün	

Bölüm 11

Mesane ve Üretra Yaralanmaları	95
Coşkun Şahin	

KISIM 3

ANDROLOJİ/İNFERTİLİTE

Bölüm 12

Erkek Üreme Fizyolojisi	109
Ahmet Karakeçi • İrfan Orhan	

Bölüm 13

Ejakülasyon Bozuklukları	115
Emre Can Akınsal • Oğuz Ekmekçioğlu	

Bölüm 14

Eretil Disfonksiyon Patofizyolojisi	125
M. Faruk Usta	

Bölüm 15

Eretil Disfonksiyon Tedavisi	131
Ahmet Gökçe	

Bölüm 16

Erkek İnfertilitesi Değerlendirme, Medikal ve Cerrahi Tedaviler	143
Selahittin ayan	

Bölüm 17

Erkek İnfertilitesinde Cerrahi Tedaviler ve Sperm Elde Etme Yöntemleri	151
Ateş Kadioğlu • Bahadır Ermeç	

Bölüm 18	
Penil Deformiteler	157
Ateş Kadioğlu • Bahadır Ermeç	

Bölüm 19	
Skrotal Patolojiler	161
İsmail Başıbüyük • Abdullah Armağan	

KISIM 4

KADIN VE ERKEK İNKONTİNANSI

Bölüm 20	
İşeme Fizyolojisi	171
Orhan Ünal Zorba	

Bölüm 21	
Üriner Kontinans Mekanizmaları	183
Ali Atan • Melih Balcı	

Bölüm 22	
İdrar Kaçırmada Sınıflandırma ve Değerlendirme	187
Ömer Bayrak • Rahmi Onur	

Bölüm 23	
İyi Ürodinami Prensipleri	197
Cenk Gürbüz • Rasim Güzel	

Bölüm 24	
Aşırı Aktif Mesane	205
Ömer Gülpınar	

Bölüm 25	
Kadında Stres Tip İdrar Kaçırmaya Yaklaşım	221
Burhan Coşkun • Hakan Kılıçarslan	

Bölüm 26	
Pelvik Organ Prolapsusları	229
Burhan Coşkun	

Bölüm 27	
Prostatektomi Sonrası İnkontinans	235
Ömer Bayrak • İlker Seçkiner	

Bölüm 28

Nörojen Mesane Hastalığı 243
Ali Atan

Bölüm 29

İnterstisyel Sistit 253
Kadir Önem

Bölüm 30

Genitoüriner Sistem Fistülleri 263
Abdullah Demirtaş

Bölüm 31

Gebelikte Ürolojik Problemler 287
Mustafa Kadıhasanoğlu • Emin Özbek

KISIM 5

BPH ve AÜSS

Bölüm 32

Benign Prostat Hiperplazisinde Etyoloji, Doğal Seyir, Tanı ve Medikal Tedavi 299
Ramazan Aşcı

Bölüm 33

Benign Prostat Hiperplazisinde Cerrahi Tedavi 325
Önder Yaman • Mehmet İlker Gökçe

Bölüm 34

BPH Tedavisinde Laser Kullanımı 335
Remzi Sağlam • Zafer Tokatlı

KISIM 6

ÜROONKOLOJİ

Bölüm 35

Mesane Tümörleri: Tanı, Sınıflama 343
Aytaç Şahin • Ayhan Verit

Bölüm 36**Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri** 351

Murat Bozlu

Bölüm 37**Kasa İnvaze Mesane Kanseri** 357

Orhan Koca

Bölüm 38**Üriner Diversiyonlar ve Rekonstrüksiyonlar** 363

Kadir Türkölmez

Bölüm 39**Üst Üriner Sistemin Ürotelyal Kanseri** 373

Kemal Ener • Serkan Altınova

Bölüm 40**Renal Tümörlerde Tanı, Sınıflandırma ve Evreleme** 383

Ufuk Öztürk • Hasan Bakırtaş

Bölüm 41**Lokalize ve Lokal İleri Böbrek Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları** 391

Sedat Soyupek • Taylan Oksay

Bölüm 42**Metastatik Böbrek Tümöründe Tedavi Yaklaşımları** 401

Taylan Oksay • Sedat Soyupek

Bölüm 43**Prostat Kanseri: Epidemiyoloji ve Etyoloji** 411

Bülent Altunoluk

Bölüm 44**Prostat Kanseri Tarama, Tanı ve Evreleme** 419

Murat Yavuz Koparal • Fazlı Polat

Bölüm 45**Prostat Kanseri Lokalize Hastalıkta Tedavi** 433

Murat Keske • Abdullah Erdem Canda

Bölüm 46**Prostat Kanseri Metastatik Hastalıkta Tedavi** 439

Meftun Çulpan • Asif Yıldırım

Bölüm 47

Kastrasyon Rezistan Prostat Kanserinde Tedavi Alternatifleri 451
Sakıp Erturhan

Bölüm 48

Testis Tümörleri Tanı, Sınıflama ve Evreleme 457
Faruk Yağcı • Haluk Şen

Bölüm 49

Testis Tümörlerinde Cerrahi Tedavi 463
Mesut Tek • Ercüment Ulusoy

Bölüm 50

Kemoterapi Rejimleri ve Takip 477
Barış Nuhoğlu • Özkan Onuk

Bölüm 51

Pediyatrik Ürolojik Tümörler 487
Mesrur Selçuk Sılay

KISIM 7

ÜROLİTİYAZİS VE ENDOÜROLOJİ

Bölüm 52

Taş Oluşum Mekanizmaları 497
Muharrem Baturu • İlker Seçkiner

Bölüm 53

Taş Hastalığında Metabolik Değerlendirme ve Profilaksi 509
Berkan Reşorlu

Bölüm 54

Üriner Sistem Taş Hastalığında Girişimsel Tedaviler 521
İlker Seçkiner

Bölüm 55

Taş Hastalığında Açık ve Laparoskopik Cerrahi 525
Aykut Çolakerol • Emrah Yürük

Bölüm 56

Üriner Diversiyon, Augmentasyon ve Nörojen Mesaneli Hastalarda Taş Hastalığına Yaklaşım 535
Gökhan Atış • Turhan Çaşkurlu

Bölüm 57

Ürolojide Laser Kullanımı 539
Zafer Tokatlı • Remzi Sağlam

Bölüm 58

Ürolojik Endoskopik Cerrahi: Sistoüretroskopi ve Üreterorenoskopi 545
Çağdaş Şenel • Can Aykanat • Altuğ Tuncel

Bölüm 59

Laparoskopide Kullanılan Enstrumantasyon, Görüntüleme Sistemleri ve Giriş Teknikleri 555
İlker Seçkiner

Bölüm 60

Üst Üriner Sistem Laparoskopik Cerrahileri 561
Fuat Kızılay • Burak Turna

Bölüm 61

Alt Üriner Sistem Laparoskopik Cerrahileri 569
Serkan Altınova

Bölüm 62

Laparoskopik Cerrahi Komplikasyonları 579
Yaşar Özgök • Serdar Yalçın

Bölüm 63

Ürolojide Robotik Cerrahi 595
Cem Başataç • Uğur Boylu

KISIM 8

PEDİATRİK ÜROLOJİ**Bölüm 64**

Enurezis 607
Yılmaz Aksoy

Bölüm 65

Çocuklarda İşeme Disfonksiyonu617
Perviz Hacıyev • Onur Telli • Tarkan Soygür

Bölüm 66

Hipospadias-Epispadias-Ektrofi Vezika621
R. Cankon Germiyanoğlu

Bölüm 67

Posterior Üretral Valv641
Yılmaz Aksoy

Bölüm 68

Megaüreter ve Üreterosel661
Haluk şen

Bölüm 69

Üretero-Pelvik Bileşke Darlığı669
Perviz Hacıyev • Onur Telli • Tarkan Soygür

Bölüm 70

Renal Anomaliler /Üreter ve Toplayıcı Sistem Anomalileri673
Cemil Kutsal • Kaya Horasanlı

Bölüm 71

Kriptorşidizm (İnmemiş Testis)687
Yılmaz Aksoy

Bölüm 72

Testis Torsiyonu707
Mesrur Selçuk Sılay

Bölüm 73

Vezikoureteral Reflü711
Tayfun Oktar

Bölüm 74

İnterseks (Cinsel Gelişim Kusurları)717
Ahmet Reşit Ersay • Hasan Anıl Kurt

KISIM 9

TRANSPLANTASYON**Bölüm 75**

Renal Transplantasyon731
İsmet Nane

Bölüm 76

Renal Allograft Rejeksiyonu ve Tedavisi.743
Erdem Akbay

KISIM 10

ÜROLOJİK ENFEKSİYONLAR**Bölüm 77**

Üriner Sistemin Nonspesifik Enfeksiyonları759
Hakan Kılıçarslan

Bölüm 78

Üretrit / Epididimo-Orşit769
Haluk Şen

Bölüm 79

Akut ve Kronik Prostatitler773
Fikret Erdemir

Bölüm 80

Gonore, Sifiliz, Herpes, Klamidya, Mikoplazma801
Murat Tüken • Ege Can Şerefoğlu

Bölüm 81

Ürosepsis811
Hamit Harbelioğlu • Sadık Görür

KISIM 11

ADRENAL HASTALIKLAR

Bölüm 82

Adrenal Fizyoloji /Artmış ve Azalmış Adrenal Fonksiyon817

Fatma Ela Keskin • Pınar Kadioğlu

Bölüm 83

Adrenal Lezyonların Değerlendirilmesi825

Anıl Erkan • ağdaş Şenel • Altuğ Tuncel

Bölüm 84

Benign ve Malign Adrenal Tümörlerinde Cerrahi Tedavi835

Onur Kaygısız • İsmet Yavaşcaoğlu

DİZİN847

Yazarlar*

Prof. Dr. Erdem Akbay

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Emre Can Akınsal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yılmaz Aksoy

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Doç. Dr. Serkan Altınova

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Bülent Altunoluk

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah Armağan

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ramazan Aşçı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali Atan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gökhan Atış

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

Dr. Can Aykanat

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Hasan Bakırtaş

Memorial Ankara Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Melih Balcı

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Cem Başataş

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Op. Dr. İsmail Başibüyük

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Muharrem Baturu

Viranşehir Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Ömer Bayrak

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

*Soyadı Sıralamasına Göre

Doç. Dr. Uğur Boylu

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Murat Bozlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Abdullah Erdem Canda

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

Yrd. Doç. Dr. Burhan Coşkun

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Turhan Çaşkurlu

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

Prof. Dr. Selahittin Çayan

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Seyfettin Çiftçi

Sivas Numune Hastanesi
Üroloji Kliniği

Dr. Aykut Çolakero

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Mustafa Melih Çulha

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Meftun Çulpan

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Üroloji Ana Bilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Mansur Dağgüllü

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Abdullah Demirtaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Kemal Ener

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Osman Ergün

Konya Eğitim Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Anıl Erkan

Sağlık Bakanlığı Bayburt Devlet Hastanesi
Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Bahadır Ermeç

İstinye Devlet Hastanesi Üroloji Bölümü

Prof. Dr. Ahmet Reşit Ersay

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. R. Cankon Germiyanoglu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Uzm. Dr. Mehmet İlker Gökçe

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ahmet Gökçe

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sadık Görür

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Cenk Gürbüz

Medistate Kavacık Hastanesi Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Rasim Güzel

Medistate Kavacık Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Perviz Hacıyev

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Hamit Harbelioğlu

Özel Güney Park Hastanesi
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Kaya Horasanlı

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma
Hastanesi

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 ve Metabolizma Hastalıkları BD

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Karakeçi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Onur Kaygısız

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Murat Keske

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Fatma Ela Keskin

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

Prof. Dr. Hakan Kılıçarslan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Fuat Kızılay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Orhan Koca

Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Murat Yavuz Koparal

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Alim Koşar

Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Opr. Dr. Hasan Anıl Kurt

Özel Edremit Körfez Hastanesi

Op. Dr. Cemil Kutsal

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma
Hastanesi

Prof. Dr. İsmet Nane

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış Nuhuğlu

Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Gaziosmanpaşa Hastanesi

Doç. Dr. Taylan Oksay

Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tayfun Oktar

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Özkan Onuk

Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Gaziosmanpaşa Hastanesi

Prof. Dr. Rahmi Onur

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Ruhi Onur

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İrfan Orhan

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Kadir Önem

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Emin Özbek

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yaşar Özgök

Ankara Acıbadem Hastanesi

Doç. Dr. Ufuk Öztürk

Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Necmettin Penbegül

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Fazlı Polat

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Berkan Reşorlu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Remzi Sağlam

Medicana Hastanesi Üroloji Bölümü

Prof. Dr. İlker Seçkiner

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tarkan Soyğür

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sedat Soyupek

Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mesrur Selçuk Sılay, FEBU, FEAPU

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

Op. Dr. Aytaç Şahin

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Coşkun Şahin

Üroloji Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Haluk Şen

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Çağdaş Şenel

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Ege Can Şerefoğlu

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Mesut Tek

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Onur Telli

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Zafer Tokatlı

Medicana Hastanesi Üroloji Bölümü,
Ankara

Doç. Dr. Altuğ Tuncel

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Burak Turna

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Murat Tüken

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Cüneyt Türkmen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kadir Türkölmez

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ercüment Ulusoy

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. Faruk Usta

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayhan Verit

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fatih Sultan Mehmet Hastanesi

Prof. Dr. Faruk Yağcı

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Serdar Yalçın

Ağrı Asker Hastanesi

Prof. Dr. Önder Yaman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İsmet Yavaşcaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Asif Yıldırım

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Üroloji Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Erdal Yılmaz

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Orhan Ünal Zorba

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Emrah Yürük

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

KISIM 1

TEMEL ÜROLOJİK BİLGİLER

Ürogenital Sistem Anatomisi

1

Sakıp Erturhan

1. BÖBREKLER

Böbrekler, spinal kolonun her iki yanında, retroperitoneal yerleşimli, temelde boşaltım ve endokrin fonksiyonları olan organlardır. Erişkin bir erkekte ortalama 150 gr, kadında ise 135 gr ağırlığında olup uzunluğu 10-12 cm, eni 5-7 cm, kalınlığı ise 3 cm'dir. Dış kısmında fibroelastik yapıda kapsül ile sarılıdır. Bu kapsül cerrahi olarak veya hematoma varlığında böbrekten kolayca ayrılır.

1.1. Gerota fasyası

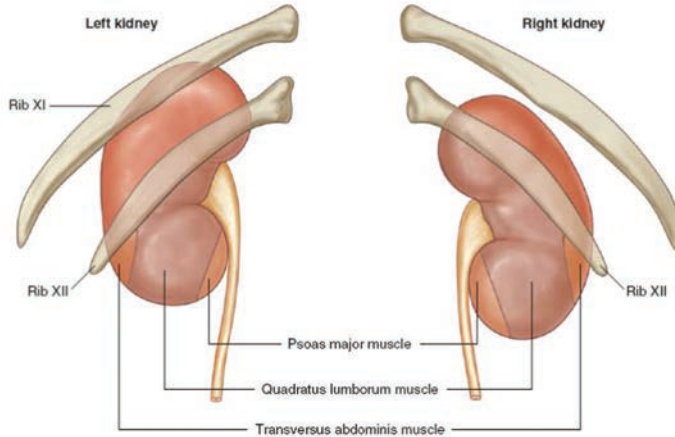
Renal kapsülün de dışında Gerota fasyası adı verilen perirenal fasya mevcuttur. Gerota fasyası, böbrek ve sürrenalleri pararenal yağ dokusu ile birlikte gevşekçe sarar. Gerota fasyası ön ve arka 2 yaprak şeklinde ilerler ve superior, lateral ve medial kısımda 3 adet kenar oluşturur. Superiordaki kenardan itibaren giderek incilir ve diafragmanın alt yüzeyi ile kaynaşır. Medialde ise orta hattı geçerek karşı tarafın Gerota fasyası ile füze olur. Alt kısımda ureter ve gonadal damarların geçişine izin verecek açıklık verdikten sonra giderek incilir ve vaz deferensleri sararak skrotuma kadar uzanır. Gerota fasyasının temel fonksiyonu; böbrek kaynaklı patolojilerin (tümör, hematoma, ürinoma vb) yayılmasını önlemek amaçlı anatomik bariyer oluşturmasıdır.

1.2. Komşulukları

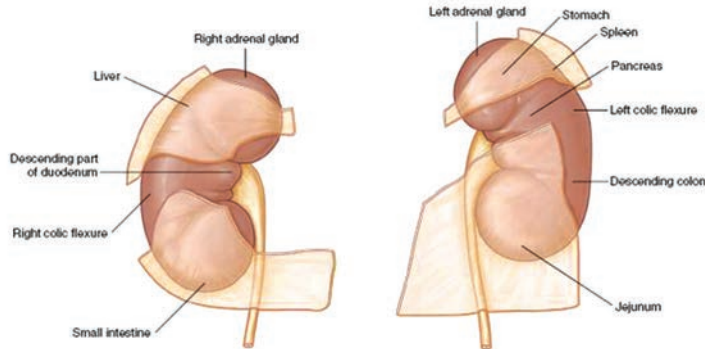
Karaciğerin kitlesi nedeniyle sağ böbrek sola göre 1-2 cm daha aşağı lokalizasyonda yerleşmiştir. Kabaca sol böbrek T12 – L3, sağ böbrek ise L1 – L3 vertebra seviyesindedir (Resim 1). Sağ böbrek üst kutbu 12., sol böbrek üst kutbu 11. kot seviyesindedir. Bu farklılık özellikle perkütan böbrek girişleri açısından önemlidir. Böbreklerin duruşu, ayaktaki insanın topografik duruşu ile de simetrik olmayıp üst kutup alta göre mediale yakın ve longitudinal aksta öne doğru 30° açı yapacak şekildedir. Bir başka deyişle alt kutup üste göre anteriora yakındır.

Bu durumun klinikte, perkütan renal girişte unutulmaması ve prone pozisyonunda alt pol girişi yapılıyorsa posterior aksiler hattın biraz daha aşağısından, üst pol girişinde de biraz yukarısından ve derine gidecek şekilde ilerlemek gerekir.

Sağ böbrek; superomedialinde sürrenal, önde karaciğer, hilum yakınlarında duodenum, vena kava inferior ve daha inferiorda çıkan kolon ile komşudur. Sol böbrek ise üstte sürrenal, superolateralde dalak, hilum yakınlarında pankreas kuyruğu, üst önde mide, alta jejunum ve inen kolon ile komşudur. Her iki böbrek posteriorde diafragma, m.quadratus lumborum ve m.psoas'a da komşuluk gösterir (Resim 2).



Resim 1. Böbreklerin topografik görünümü.



Resim 2. Böbreklerin komşulukları.

1.3 Vasküler anatomi

Renal arter L2 korpusu seviyesinde abdominal aorttan ayrılır. Sağ renal arter daha uzun olup VCI'un arkasından ilerler. Hilus seviyesinde segmental arter dallarına ayrılır. Bunlardan ilk ayrılanı böbrek posteriorunu besleyen daldır ve genelde tekdir. Anterior segment ise; apikal, üst, orta ve alt-anterior olarak 4 daldan oluşur. Segmental arter dalları lobar arterlere ayrılır. Bunlar da renal parankime giren interlobar arter dallarına ayrılır. Bu arterler Bertini kolonları ve piramitler arasında ışınsal olarak uzandıktan sonra kortikomedüller bileşkede, böbrek parankimine paralel seyreden

arkuat arter dallarını verir. Toplayıcı sistem içerisinde artan basınç yükünün bu dizilim nedeniyle ilk baskıya uğratarak iskemik atrofiye yol açmasının nedeni bu arkuat arterlerin seyir biçimidir. Arkuat arterler dönerek multipl interlobuler arterleri oluştururlar ki bunlar glomerüllerin afferent arterioller yumağını oluşturur. Glomerüler kapiller ağı efferent arterioller olarak terk eden afferent arterioller korteksde tubüllerin etrafında ikincil kapiller ağı oluşturur ya da medullaya doğru uzanan ve sistemini oluşturan vasa rektaları oluşturur.

Postglomerüler kapillerler devamında interlobuler venlere drene olurlar ve daha sonra sırasıyla;

arkuat, interlober, lobar ve segmental venlere dönüştükten sonra genelde 3, nadiren 5 ana turunkus olarak ana renal vene drene olurlar. Sağ ana renal ven sola göre daha kısa (2-4 cm) olup VCI'a sağ yan duvarından direk girer. Sol renal ven ise daha uzun (8-10 cm) olup aortun önünde seyrederek VCI'a açılır. Sağ renal vene genelde anastomoz olmazken sol renal vene yukardan sürrenal veni, alttan gonodal ven, posterorda 1-3 adet lomber ven dökülür.

Böbrekler zengin bir lenfatik ağa sahiptirler. Bunlar sinüsten çıkan damarlara eşlik ederler. Kapsüler ve perinefritik lenfatik ağ ile de anastomozlar yaparlar. Sol böbreğin lenfatik drenajı sol paraaortik lenf nodlarına olur. Bu nodların alt sınırı aorttan İMA'in ayrılma noktasının da aşağısına inebilir. Bazı lenfatik kanallar rektokrural ve/veya torasik kanallarla da anastomoz yapabilir. Bununla birlikte çok ileri evre ilerlemiş renal hastalıklar haricinde inter-aortokaval nodlarına drenaj gözlenmez. Sağ böbreğin lenfatikleri ise; inter-aortokaval ve sağ paraaortik lenf nodlarına olur. Bunun dışında, soldakine benzer şekilde rektokrural ve direk torasik kanallara ve hatta sol renal hilus yakınlarındaki sol paraaortik lenf nodlarına da drene olabilir.

Böbreklerin lenfatik drenajında standart bir dağılımın olmaması, böbrek tümörlerinde lenfadenektominin yerinin tartışmalı olmasına neden olan faktörlerden birisidir.

1.4 Böbrek toplayıcı sistemi

Böbrek toplayıcı sisteminin mikroskobik olarak başlangıç noktası Bowman kapsülüdür. Devamında ultrafiltratın işlendiği tubüler yapı ve kollektör kanallarla devam eden toplayıcı sistem, makroskobik düzeye minör kalislerin tabanındaki papillalarla açılır. Renal papilla, her bir böbrekte 7-10 adet olup 4-18 arasında da değişebilir. Böbrek gelişimi esnasında özellikle polar bölümlerde birleşik papillalar oluşabilir. Üst üriner sistemde basınç artışı ile giden durumlarda enfekte idrarın intraparakimal reflüsü bu tip papillalardan daha kolay olur. Bu nedenle alt ve üst pollerde renal skar dokusu daha yüksek oranda gerçekleşir. Minör kalisler anterioda koronal planda laterale doğru

uzanırken posterior kalisler sagittal planda arkaya doğru uzanır. Bu dizilim, perkutan renal girişlerde posterior girişlerin güvenli olmasını sağlayan faktörlerden birisidir. Minör kalisler infundibulum adı verilen boyun kısımlarını takiben her bir böbrekte 2-3 adet olan majör kalislere, onlar da renal pelvise açılırlar.

2. ÜRETERLER

Renal pelvisin tubüler uzantısı olarak da ifade edilebilecek üreterler, abdominal (iliak damarlara kadar olan) ve pelvik (iliak damarlardan mesaneye kadar olan) 2 kısımdan oluşurlar. Yukardan aşağıya doğru; psoas adelesinin önünde ve peritona yapışık olarak ilerler, kemik pelvise girerken internal spermatik arter ve venin arkasından geçer, daha sonra kommon iliak arteri önden çaprazlar, mesane yan duvarında superior vezikal arterin arkasından geçtikten sonra intramural segment ile mesaneye açılır. Üreterin çapı standart olmayıp 3 darlık konumu içerir. Bunlardan birincisi ureteropelvik (UP) bileşke (2mm = 6Fr)'dir. Bu bölge anatomik olarak en dar yeri olmakla birlikte genişleyebilir özelliktedir. Üreteropelvik bileşkenin altındaki yaklaşık 12-16 cm'lik segment, üreterin en geniş yeridir (10mm = 30fr). İkinci darlık konumu common iliak arter ve veni çaprazladığı yerdir (4mm = 12 Fr). Onun aşağısında üreter çapı yaklaşık 5-6 mm olarak devam eder. Üçüncü darlık konumu ise intramural segmenttir (3-4 mm = 9-12 Fr). Üçüncü darlık konumu üreterin en zor dilate olan segmenti olup, fizyolojik olarak en dar yeridir.

Üreter duvarında dıştan içe doğru; seroza, sirküler ve oblik kas lifleri, longitudinal kas lifleri, submukoza ve ürotelyum bulunur. Sirküler kas lifleri renal pelvis seviyesinde, longitudinal kas lifleri ise distal segmentte yoğun olarak bulunurlar. İdrarın üreterdeki akışı pasif bir olay olmayıp sözkonusu bu kas liflerinin peristaltik hareketi ile sağlanır.

2.1. Üreterlerin vasküler anatomisi

Üreterler seyri boyunca; renal abdominal aortik, gonodal, internal iliak ve dallarından multipl ar-

terysel dallar alırlar. Bu arteryel yapı seroza altında zengin bir anastomoz yapısı oluşturur. Bu nedenle seroza yapısı bozulmadıkça üreteri boylu boyunca diseke ettiğinizde bile beslenmesi bozulmaz. Venöz drenaj arteryel sisteme komşu seyredir. Lenfatikler ise; üst üreterde renal lenfatiklere, orta kısımda lateral paraaortik nodlara, alt üreterde ise internal iliak lenf nodlarına olur.

3. MESANE

Boş mesanenin 4 yüzü vardır: superior (urakus ile ilişkili apeks), posteroinferior (mesane tabanı) ve 2 adet posterolateral yüzey. Mesanenin üst yüzeyi periton ile kaplı olup ön yüzeyde karın duvarına doğru yayılır. Distansiyondaki mesane ise pelvisin dışına doğru çıkıp peritonu batın ön duvarından ayırır. Posteriorunda ise periton seminal veziküllerin seviyesine kadar uzanarak rektovezikal boşluğu oluşturur. Mesane ön yüzeyinde perivezikal yağ dokusu ve gevşek bağ dokusu tarafından retzius boşluğu oluşturulur. Cerrahi diseksiyon esnasında transvers fasya insize edilerek iliak damarlar ve inferior epigastrik damarların uzağından bu alana ve hatta pelvik visseraya ulaşılabilir. Kadınlarda periton yaprağı üst kısımdaki uterus ile mesane arasında rektouterin poşu oluşturacak şekilde 2. bir kıvrım yapar. Mesane boynu ise simfizis pubisin orta noktasının 3-4 cm arkasında olup pelvik fasya tarafından sıkıca sarılmıştır.

Mesane iç yüzeyi ürotelyum ile döşelidir. Onun altında mesane distansiyonuna olanak tanıyan fibroelastik bağ dokusundan oluşmuş lamina propria yer alır. Bu tabakanın da altında detrüsrör olarak adlandırılan, içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler kas liflerinden oluşmuş düz kas tabası vardır. Bu kas lifleri özellikle mesane üst kısımlarında birbirini her yönde çaprazlayacak şekilde dizilmişlerdir. Alt kısımda ise daha nizami bir dizilişleri vardır ve trigon yapraklarının yapısına katılırlar. Orta sirküler tabaka mesane boynunda preprostatik sfinkteri oluşturur ki bu yapı erkeklerde prostata ait ön fibromüsküler stroma ile birlikte kontinans mekanizmasında önemli bir göreve sahiptir.

3.1. Üreterovezikal bileşke ve trigon

Üreter mesaneye yaklaştıkça longitudinal kas lifleri yoğunlaşmaya başlar ve son 2-3 cm'sinde üreteri dıştan longitudinal olarak saran fibromüsküler kılıf (Waldayer) belirginleşir. İntramural üreterin lateral ve posterior duvarları güçlü detrüsrör tabakası ile desteklenmiştir. Medial kısmı (mesane lümenine bakan) ise ürotelyumun hemen altında yer alır ve incedir. Dolmaya başlayan mesanenin içerisindeki bu segmentin pasif oklüzyonu, reflüyü engelleyen en önemli anatomik yapıdır.

Detrüsrör kas lifleri her iki üreter orifisi arasında kalınlaşarak interüreterik band ya da Merciere ligamenti adı verilen yapıyı oluşturur. Söz konusu bu band ile internal üretral meatus arasında oluşan kalın kas tabakasına trigon adı verilir. Trigon üç farklı tabakadan oluşmuştur: Üretere ait longitudinal liflerin uzantısı olan ve verumontanuma kadar uzanan süperfisyel tabaka, Waldayer kılıfının devamı olan ve mesane boynunda sonlanan orta tabaka, mesaneye ait orta sirküler ve dış longitudinal kas liflerinden oluşan alt tabaka.

3.2. Mesanenin vasküler - lenfatik dağılımı

Mesanenin 2 temel arteryel beslenmesi, internal iliak arterin dalı olan inferior ve superior vezikal arterden olur. Yanısıra inferior gluteal ve obturator arterlerden de dallar mesaneyi besler. Kadınlarda ek olarak uterin arterden de dallar mesaneye gelir. Venöz sistem ise mesanenin inferolateralinde bir plexus (Santorini ven pleksusu) yaptıktan sonra internal iliak vene dökülür. Mesaneye ait majör lenfatik drenaj eksternal iliak lenf nodlarına olur. Bazı anterior ve lateral bölgeye ait lenfatikler obturator ve internal iliak, mesane tabanı ve trigona ait drenaj ise internal ve common iliak lenf nodlarına drene olabilir.

Lenfatik dağılımdaki bu çeşitlilik, mesane tümörüne bağlı sistektomi operasyonlarında genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekliliğini anlatan bir ayrıntıdır.

4. PROSTAT

Yaklaşık 18 gr ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında ovoid şekilli, altta daralmış bir apeks, üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahip yardımcı sex glandıdır. Kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından zengin pseudokapsül ile sarıdır. Kapsüle ait lifler posteriora denonviller fasyası ile birleşmek üzere uzanırken, anterior ve anterolateral kısımlarda endopelvik fasyanın yapısına katılırlar. Anteriora ayrıca prostatı pubik kemiğe asmak üzere uzanan yelpaze şeklindeki puboprostatik ligamanlar da mevcuttur.

4.1 Prostatın vasküler – lenfatik dolaşımı

Arteriyel dolaşım temelde inferior vezikal arterden olur. Beze yaklaştığında bu arter 2 ana dala ayrılır. Birincisi üretral arterlerdir ve prostatovezikal bileşkeyi posterolateralde penetre ederek prostat içine dağılırlar. Mesane boynunda saat 4 ve 8 seviyesinde yer almaları, TUR-P operasyonlarında bulunamayan kanama odaklarının tespiti açısından önemlidir. İkinci dal ise kapsüler arterlerdir ve bunlar sinir lifleri ile birlikte prostatın posterolateralinde yeralan nörovasküler demetin yapısına katılırlar ve prostatı dik açıyla delerek stromanın retiküler bantları ile paralel seyrederek (Resim 3). Venöz drenaj periprostatik pleksusa ve oradan da internal iliak vene olur. Lenfatik dağılım ise temelde internal iliak ve obturator lenf nodlarına, az

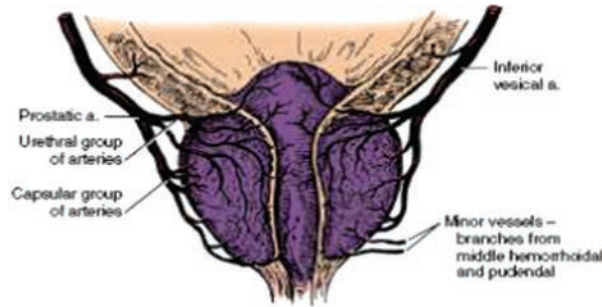
bir kısmı ise direk eksternal iliak ve presakral lenf nodlarına olmaktadır

5. ÜRETRA

İnternal orifisten eksternal meatusa kadar uzanan ortalama 15-22 cm uzunluğunda kanaldır. Prostatik membranöz ve penil üretra olarak 3 kısımdan oluşur. Prostatik üretra ortalama 3 cm uzunluğunda olup üretranın en geniş ve gerilebilir kısmını oluşturur. Orta kısmında utrikulus prostatikus ve bunun her iki yanına ejakulator kanalların açıldığı orifisler yer alır. Membranöz üretra en kalın segment olup yaklaşık 2-3 cm kadardır. Ön kısmında derin dorsal venle ve her iki yan kısımda saat 3 ve 9 seviyesinde kavernöz sinirlerle yakın komşuluk içerisindeyler. Ayrıca her iki yan duvarında bulboüretral glandlar (Cowper bezleri) yer alır. Penil üretra ise yaklaşık 15 cm uzunluğundadır. Arkada kalan, bir başka deyişle ilk kısmı, göreceli olarak daha geniş olan bulber üretradır ki bu kısım dışardan ejakülasyon mekanizması için önemli olan bulbospongios adale ile çevrilidir.

6. SEMİNAL VEZİKÜLLER

Mesane tabanının arkasında, 4-5 cm uzunluğunda 3-4 cm genişliğinde bir çift glandüler yapıdır. İç tarafında ureter, arka kısmında rektum ile komşudur. Sekresyonu, ejakülataın yaklaşık %70-80'ini oluşturur ve vaz deferensin kanalı ile birleşerek verumontanumun her iki yanındaki duktus ejakulatoryusa açılır.



Resim 3. Prostatik arteriyel beslenme

7. SKROTUM

Skrotum, pigmente, kıllı, yağdan fakir, sebace ve ter glandlarından zengin bir dokudur. Dıştan içe doğru; cilt, tunica dartos (skrotum duvarının sıcak ve soğuğa karşı reaksiyonunu sağlar), ince bir yağ dokusu ve colles fasyası, eksternal spermatik fasya (karın duvarındaki eksternal oblik kas aponevrozunun devamıdır), kremaster kası (karın duvarındaki internal oblik kasın devamıdır), internal spermatik fasya (transvers fasyanın devamıdır) ve tunica vaginalis (parietal peritonun devamıdır) bulunur (Resim 4).

Arteriyel dolaşımı, internal pudental arter ve femoral arterin dalı olan eksternal pudental arterden sağlanır. Venöz akım arteriyel akıma paralel seyredir. Lenfatik akım ise inguinal lenf nodlarına olur.

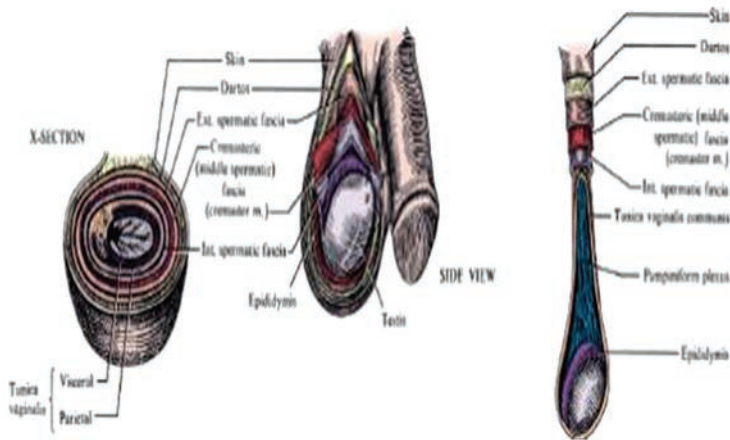
8. TESTİSLER

Yaklaşık 4-5 cm. uzunluğunda, 3 cm. genişliğinde ve 2 cm. kalınlığında olup hacmi yaklaşık 30 ml. civarındadır. Sert bir kapsül ile çevrili olup bu kapsül dıştan içe doğru; visseral tunika vaginalis, kollojen ve düz kastan zengin tunika albuginea ve tunika vaskülozadan oluşur. Tunika albugenia iç yüzeyde septalar ile yaklaşık 200 ile 300 arasında değişen sayıda lobüller oluşturur ki her bir lobül en az 2 veya daha fazla seminifer tubülüs içerir. Semini-

fer tubülüsler lobüllerin tepesine doğru giderek düzleşerek rete testisi oluşturur. Rete testislerden çıkan yaklaşık 12-20 adet duktuli efferentesler epididimin kaput kısmına girer. Sperm kanalı takibinde, corpus ve kauda epididimisi takiben ductus deferens ile devam eder ve inguinal kanala girdikten sonra tekrar aşağıya doğru dönerek posterior üretradaki ductus ejakulatoryusa açılır.

8.1. Testislerin vasküler – lenfatik dağılımı

Testiküler arter aorttan direk çıkar, inguinal kalandan geçtikten sonra internal spermatik arter adını alır. Testisler ayrıca hipogastrik arterin dalı olan kremasterik arter ve deferansiyel arterden de dallarla beslenir. Venöz sistem ise testiküler arterin çevresinde pampiniform pleksusu oluşturduktan sonra inguinal kanal seviyesinde 2-3 vena spermatika internaya dönüşür ve takibinde tek dal halinde sağda VCI'ya, solda ise sol renal vene dökülür. Testiküler venler eksternal pudental, kremasterik ve vadal venlerle de anastomoz yaparlar. Bu anastomozlar varikoselektomi sonrası nükslerin oluşmasına yol açabilir. Testisin lenfatik drenajı ise embriyolojik gelişim sürecinde testislerin ilk oluşum yerine yakın konumda olduğu için para-aortik, parakaval ve interaortokaval lenf nodlarına olur.



Resim 4. Skrotum katları.

9. PENİS

Kök, gövde ve glans şeklinde 3 bölümden ibaret olup kök kısmı süperfisyal bir poş içerisinde perineye fiksedir. Gövde kısmı cilt ile sarılı 3 erektil dokudan (bir çift korpus kavernozum, bir adet korpus spongiozum) oluşmuştur. Her bir korpus kavernozum kollajen yapıdaki sert tunika albugenia ile sarılıdır. Korpusların iç kısmı, endotel ile döşeli düz kas huzmeleri (kavernozal sinüsler) ile doldurulmuştur. Korpusların pubik arka yapıştığı konum tuberositas iski olup bu noktada iskiokavernöz adele ile sarılıdır. Bu kas rijit ereksiyon oluşumunda önemli bir yere sahiptir.

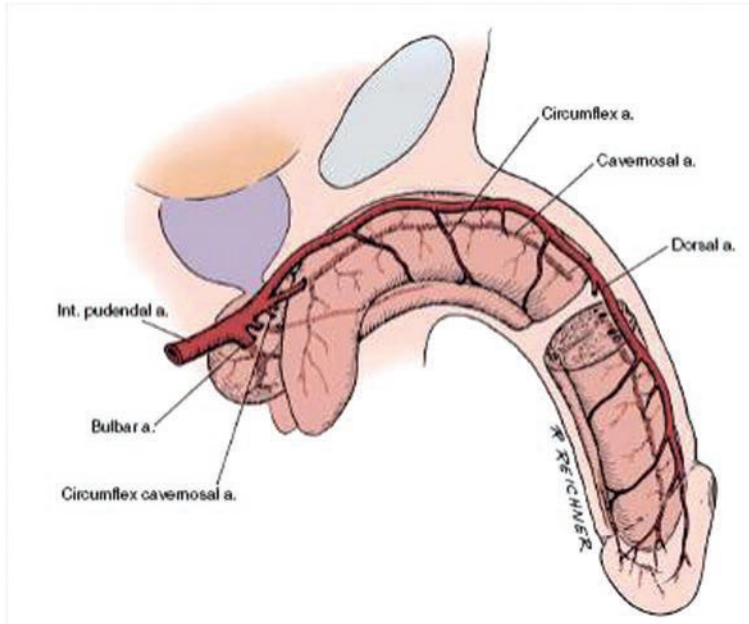
Tunicanın dışında her bir korpusu saran Buck fasyası yer alır. Buck fasyası rektus şaftından gelen elastik ve kollajen lifler ile kaynaşarak penisin fundiform ligamentini, pubisten gelen lifler ile de suspansuvar ligamenti oluşturur. Buck fasyası perinede tunika albugenia liflerine katılır. Dolayısıyla tüm penil cismi örten bir yapıdır. Penil fraktür durumlarında Buck fasyası yırtılmadıkça hematom penil şafta sınırlı kalır. Buck fasyasının

dışında, ciltten önce süperfisyal dartos fasyası yer alır.

9.1. Penis vasküler anatomisi

Penisin ana arteri internal pudental arterdir. İlk verdiği dallar bulboüretal arterler olup üretra, korpus spongiozum ve glans penisi besler. İnternal pudental arterin 2. dalı, kavernozaal arter olup penil hilum yakınlarında korporeal yapıyı delerek içine girer. Kavernozaal sinüsleri beslemek üzere düz ve helisin arter dallarını verir. İnternal pudental arter kavernozaal arter dalını da verdikten sonra dorsal penil arter olarak dorsal ven ve sinir arasında ilerler. Glansa yaklaşıncaya, spongioz yapıya ve üretraya sirkumferensiyal dallar verir (Resim 5).

Venöz drenaj ise; spongioz cismin venöz drenajını sirkumfleks venler toplar ve tunika altında emisser venleri takiben penis 1/3 distal kısmında kavernozaal veni oluştururlar. Kavernozaal venler penis dorsalinde derin dorsal ven yoluyla preprostatik pleksusa dökülür. Yüzeysel dorsal ven ise cilde



Resim 5. Penisin vasküler beslenmesi.

ait venöz akımı toplar ve eksternal pudental vene dökülür.

KAYNAKLAR

1. Hinman F. Atlas of urologic surgery, 2nd Edition, W.B Saunders Company, San Francisco / USA, 2010.
2. James Kyle Anderson, Jeffrey A. Cadeddu. Surgical anatomy of the retroperitoneum, adrenals, kidneys, and ureters, Campbell-Walsh Urology 10th edition, Alan J. Wein, San Francisco/ USA, 2010, 3-74.
3. Tanagho E. Anatomy of genitourinary tract, Smith's General Urology, 17th edition, Jack W. McAninch and Tanagho E, USA, 2007, 1-17.

Ürogenital Sistem Embriyolojisi

2

Necmettin Penbegül • Mansur Dağgüllü

Embriyoloji, insan anatomisi ve çeşitli doğumsal hastalıkların süreçlerini anlayabilmek için yararlı temel bilgiler sağlar. Doğumsal problemlerin çözümünde, anatomik embriyolojinin klasik ve tanımlayıcı öğeleri halen önemli bir başvuru noktası olmaktadır. Bu bölümün amacı ürogenital sistem gelişiminin temel gerçeklerini anlatarak; önemli anatomik ve embriyolojik ilişkileri açıklayıp, bunların günümüz klinik uygulamalarındaki kullanımını arttırmaktır.

Ürogenital sistem; fonksiyonel sınıflandırmayla üriner sistem ve genital sistem olarak iki bölümde incelenebilir. Hem embriyolojik gelişimde hem de normal yetişkin dönemde bu iki sistem yakın ilişki içindedir. Ürogenital sistem embriyonun dor-

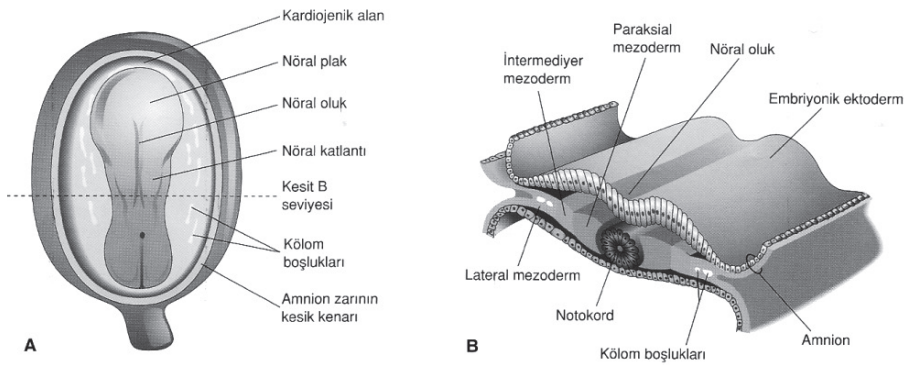
sal vücut duvarı boyunca yerleşen, **intermediyer mezodermden** gelişir. (Şekil1)v

ÜRİNER SİSTEMİN GELİŞİMİ BÖBREKLERİN GELİŞİMİ

Embriyolojik gelişimde üriner sistem; genital sistemden önce gelişir. Fetal dönemde üç tip böbrek sistemi gelişmektedir.

- Pronefroz
- Mezonefroz
- Metanefroz

İlk oluşan pronefrozlar fonksiyonel değildir ve intrauterin dönemde kaybolur. İkinci oluşan me-



Şekil 1. A; Üçüncü haftada embriyonun dorsal görünümü. B; Embriyonun transvers kesiti.

zonefrozlar kısa bir süre fonksiyon gösterir ancak bunlarda kalıcı değildir ve ilerleyen süreçte kaybolur. Üçüncü olarak oluşan metanefrozlar ise kalıcıdır ve esas fonksiyonları gösteren böbrekler haline gelirler.

Pronefroz

Geçici olan ve fonksiyon göstermeyen bu yapılar insanlarda ilk olarak 3. haftanın sonunda, 4. haftanın başında ortaya çıkarlar. Pronefrozlar embriyonun boyun bölgesinde az sayıda hücre kümesi ve kıvrılmış duktus yapılarından oluşurlar. Pronefrik duktus kaudal olarak uzanır ve kloakaya açılır. Pronefrozlara ait yapılar kısa bir süre içinde dejenerasyona uğrar (5. haftanın başlangıcında) ancak pronefrik duktuslar belirli bir süre kalır ve bir sonraki böbrek sisteminde bunlardan yararlanılır. (Şekil 2)

Mezonefroz

İkinci böbrek olan mezonefroz da geçicidir ancak memelilerde gerçek böbrek gelişimi (metanefroz) başlayana kadar embriyonun boşaltıcı organı olarak **birinci trimesterin sonuna kadar çalışır**. Mezonefrik kanalların (mezonefrik duktusların) (aynı zamanda Wolf kanalı olarak tanımlanır) gelişimini takiben mezonefrik tübüller gelişir. Mezonefrik kanallar embriyonun dorsolateral bölümünde nefrojenez kordlara paralel bir çift solid doku yoğunlaşması olarak görülür. Distal uçları kloakaya

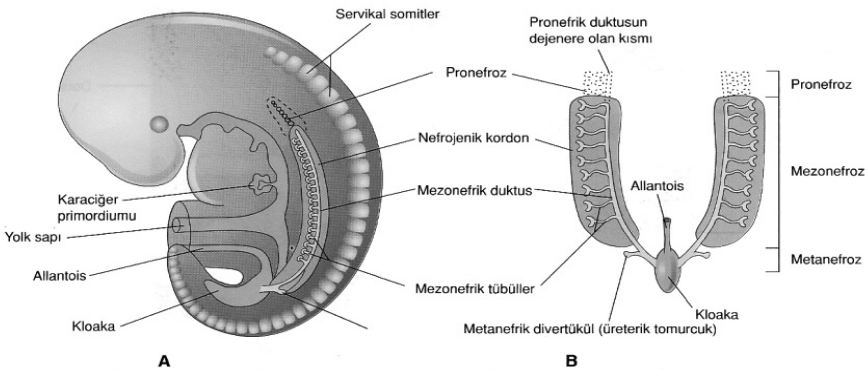
doğru ilerler ve 28. gün civarında kloaka ile yapışarak kaudal uçta bir lümen oluşturmaya başlarlar. Bu lümen oluşumu daha sonra geriye doğru kranial olarak ilerler ve gerçek bir kanal haline gelir. Dördüncü aya kadar insan mezonefrozları tamamen ortadan kalkar ve sadece olgunlaşabilecek birkaç unsur kalır. Mezonefrozların belirli unsurları, üreme sisteminin parçası olarak, olgunlaşmış urogenital sistemde bulunurlar. **Mezonefrik kanallardan** (Wolf kanalı) epididim ve vas deferens gelişir. Erkeklerde bazı kranial yerleşimli **mezonefrik tübüllerden** ise efferent kanalcıklar gelişir. Dişilerde, kranial ve kaudal mezonefrik tübüllerin kalıntıları epoöporon ve paraöporon denilen küçük, fonksiyone olmayan mezosaltingeal yapıları oluşturur.

Metanefroz

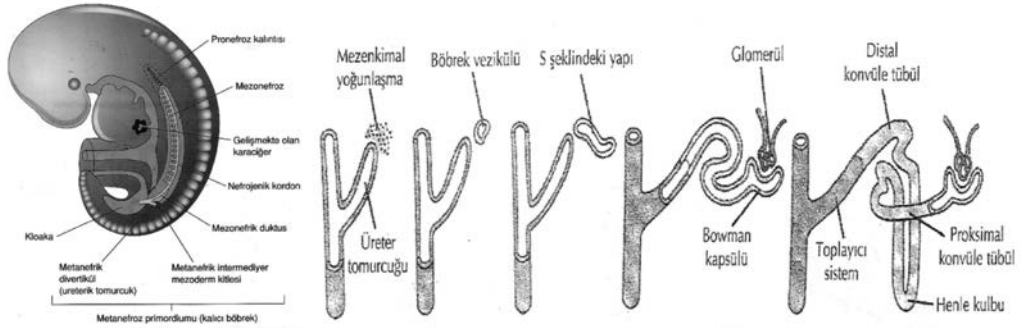
Metanefroz ya da kalıcı böbrek, sakral bölgede beşinci haftanın başında gelişmeye başlar ve yaklaşık 4 hafta sonrada fonksiyonel hale gelir. İdrar oluşumu intrauterin dönem boyunca devam eder. Kalıcı böbrekler iki farklı kökenden oluşurlar:

1. Metanefrik divertikül (Üreterik tomurcuk)
2. İntermediyer mezodermin metanefrik kitlesi (Metanefrik blastem) (Metanefrik mezenkim blasteması)

Metanefrik divertikül (Üreterik tomurcuk) mezonefrik kanalın kloakaya giriş yerine yakın bir lokalizasyonda dışa doğru oluşan bir diver-



Şekil 2. Beşinci haftada üç boşaltım sisteminin görünümü.

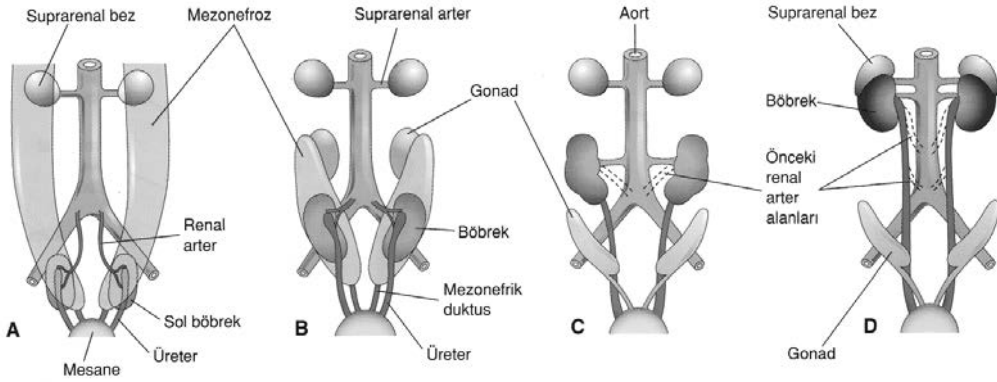


Şekil 3. Kalıcı böbrek metanefrozun gelişimi.

tiküldür. Metanefrik blastem ise nefrojenik kordonun kaudal kısmından köken alır. Mezonefrik kanalın distal ucundan filiz veren üreterik tomurcuk; metanefrik blastem ile 28. gün civarında ilişki kurar (Şekil 3). Üreter tomurcuğu yoğunlaşan metanefrik blastemi deler ve ikiye ayrılarak bölünür. Bölünen üreter tomurcuğunun ampulla adı verilen ucu, gelecekteki nefronları indüklemek üzere, metanefrik blastem ile ilişkiye girer (Şekil 3). **Üreter tomurcuğu ve metanefrik blastem birbirlerine karşı karşılıklı indüksiyon yaparlar ve primordial yapıların uygun farklılaşması bu indüktif iletilere bağlıdır.** Metanefrik blastem üreter tomurcuğunu dallanması ve buna karşılık olarak da, üreter tomurcuğu da, metanefrik blastemi, yoğunlaşması ve mezankimal-epitelyal değişime uğraması yönünde indükler. Nefron (Glomerül, proksimal tübül, Henle kulbu ve distal tübül) metanefrik blastemden gelişirken; toplayıcı sistem ise (toplayıcı kanallar, kaliksler, pelvis ve üreter) üreter tomurcuğundan gelişmektedir (Şekil 3). Üreter tomurcuğunun tek taraflı olarak gelişmemesi böbrek agenezisi ile sonuçlanırken; üreter tomurcuğunun metanefrik blastemi yakalayamaması durumunda ise displastik böbrek oluşur. Bununla beraber indüksiyon faktörlerindeki bir kontrolsüzlük veya fazlalık; duplikasyon ve overproliferasyon tablolarına sebep olabilir. Örneğin üreterik tomurcuğun metanefrik blastemi penetre etmeden önce ikiye ayrılması; duplike üreter ve/veya renal pelvis ile sonuçlanabilir.

BÖBREK POZİSYONUNUN DEĞİŞİMİ

Böbrek pozisyon değişiminden sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Başlangıçta kalıcı böbrekler sakrumun ventralinde birbirlerine yakın halde pelvis içerisinde yerleşmişlerdir. Fetüsün kranial ve kaudal yönde büyümesi ile beraber böbrekler yavaş yavaş kranial yönde daha yukarı doğru hareket ederler (rölatif yükseliş). Altıncı haftada başlayan yer değişikliği 9. haftada yetişkindeki pozisyonuna (suprarenal bezlere kadar) ulaşır. Başlangıçta böbreklere damar ve sinirlerin girip çıktığı hilus ventrale bakmakta iken böbreklerin yükselmesiyle birlikte hilus medial hatta doğru 90° lik bir dönüş yapar ve 9. haftada hilus anteromedial hatta yönelmiştir. Böbrekler göç ederken daha yüksek seviyelerden gelen ardışık geçici aortik dallanmalar sayesinde damarlanırlar. Bu arterler yükselen böbreği takip etmek üzere uzamazlar, bunun yerine dejenere olurlar ve yeni oluşan arterler böbreğin kanlanmasını sürdürürler. En sonda oluşan arter çiftleri üst lumbal bölgede oluşur ve gerçek böbrek arteri haline gelirler. Ara sıra, daha aşağıdaki arter yapıları dejenere olmayıp; aksesuar alt kutup arterlerini oluşturmak üzere kalırlar. Bu nedenle böbreğin aksesuar arterleri hemen hemen her zaman böbrek alt kutbunu kanlandırır. Böbrek uygun şekilde yükselmezse yerleşimi ektopik hale gelir. Eğer çıkış tamamen durursa pelvik böbrek oluşur. Ya da başlangıçta birbirlerine yakın olan böbrek alt ku-



Şekil 4. A-D; (6-9. Haftalar arası) böbreklerin pelvisden abdomene yükselişleri, damar beslenmeleri ve medial rotasyonları.

tupları birleşerek aortayı önden çaprazlayan atnalı böbrek anomalisini oluşturabilirler. Böbreklerin çıkışı sırasında birleşmiş alt kutup inferior mesenterik artere tutunur ve böylece atnalı böbrekler normal yerine ulaşamaz. Bir başka nadir görülen pozisyon anomalisinde ise, böbrek karşı taraftaki böbrek ile birleşir ve diğer tarafa çıkar ve çaprazfüze ektopi gelişir. (Şekil 4)

MESANE GELİŞİMİ

Ürektal septum; kloakal membrana doğru ilerleyerek kloakayı ikiye ayırır. Bu durumda dorsalde rektum ve ventralde ürogenital sinüs oluşur. Oluşan ürogenital sinüs ise üç parçaya ayrılmıştır (Şekil 5A-C).

Vesikal parça; kranialde yer alan, allantois ile devam eden kısımdır. Mesaneyi oluşturur.

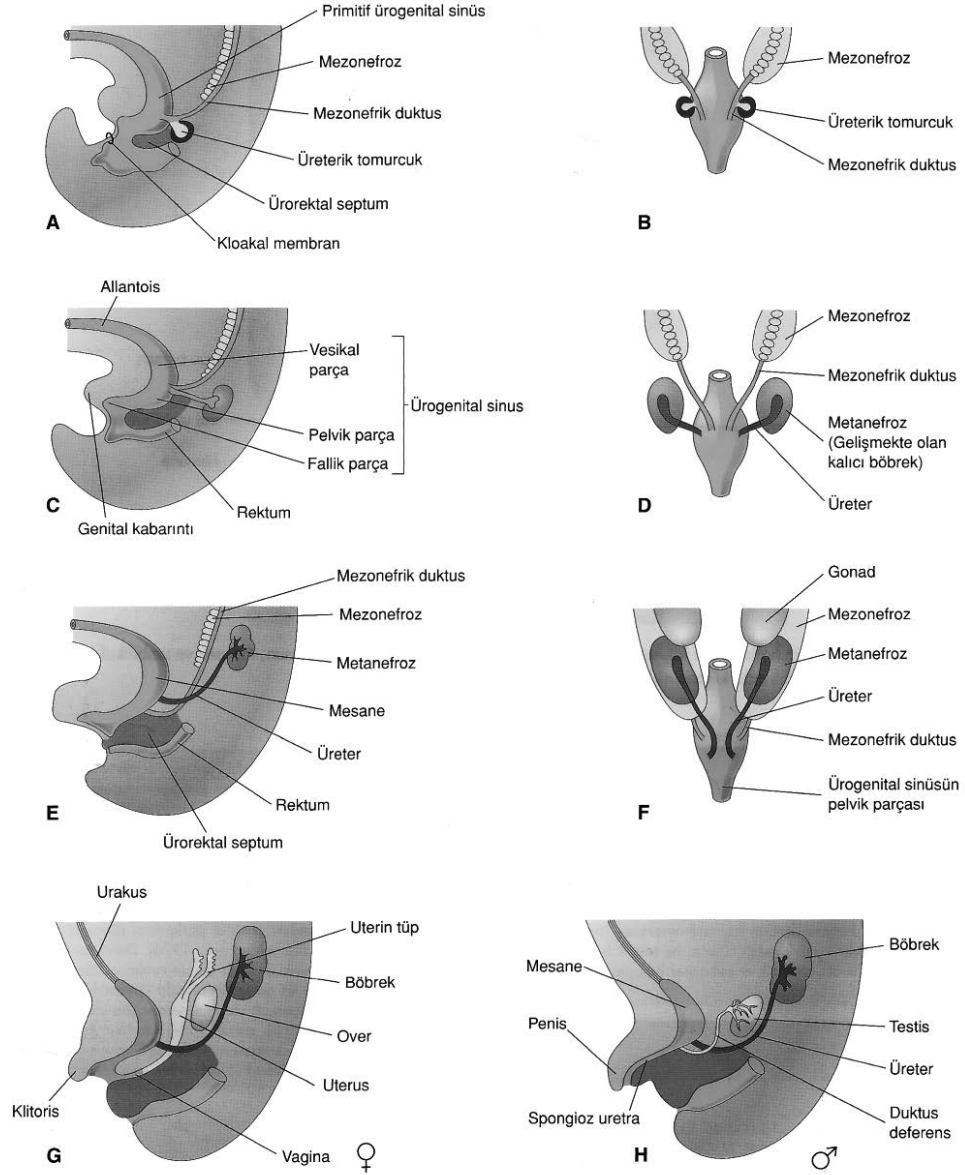
Pelvik parça; ortada yer alır, erkekte mesane bounundaki uretra, uretranın prostatik parçası ile dişilerdeki uretranın tamamını oluşturan kısımdır.

Fallik parça; kaudalde yer alan genital şişkinliğe (tüberküle) doğru büyüyen kısımdır. Erkekde distal uretrayı oluşturur.

Mesane, esas olarak ürogenital sinüsün vesikal parçasından gelişirken; trigon mezonefrik kanalların (Wolf) kaudal uçlarından köken almak-

tadır (Şekil 5). Ancak mesane epitelinin tamamı ürogenital sinüs endoderminden gelişmektedir. Başlangıçta, mesane insanlarda kalıntı bir yapı olan, allantois ile devam eder. Allantois daha sonra kapanır ve urakus adı verilen kalın, fibröz bir kordon haline dönüşür. Urakus, mesane'nin apeksinden, göbeğe kadar uzanır. Yetişkinlerde urakus, median umbilikal ligamenti oluşturur.

Mesane genişirken mezonefrik kanalların distal uçları (üreteral tomurcuklanmanın daha distalinde kalan kısım) mesanenin dorsal duvarına dahil olurlar (Şekil 5B-H). Bu kanallar, mesane trigonasının bağ dokusunu oluştururlar. Mezonefrik kanalların distal kısımları mesane duvarına dahil oldukça, üreterler ve mezonefrik kanallar mesaneye ayrı ayrı açılmaya başlarlar (Şekil 5C). Böbreklerin yükselişi sırasında kısmi fraksiyona bağlı olarak, üreterlerin açılma yerleri mesanede superiora ve laterale doğru çekilir ve üreterler, mesane tabanı boyunca, organa oblik olarak açılmış olurlar. Bu sırada üreterlerin açılma noktaları birbirinden uzaklaşırken (mesanede superiora ve laterale çekilmeden dolayı); mezonefrik kanalların açılma noktaları hem birbirlerine yaklaşır hem de kaudale doğru ilerler ve prostatik uretraya açılırlar (Şekil 5D-F). Mezonefrik kanalların bu kaudal uçları, ejakülatuar duktusları ve seminal vezikülleri oluşturmaktadır. Dişilerde ise, mezonefrik kanalların distal uçları dejenere olurlar.



Şekil 5. Kloaka'nın ürogenital sinüs ve rektuma bölünmesi. Mezonefrik kanalların (Wolf) absorpsiyonu; mesane, üretra ve urakus gelişimi ve üreterlerin lokalizasyonundaki değişiklikler gösterilmiştir. A; 5 haftalık embriyonun kaudal yarısının lateralden görünümü. B, D, ve F dorsal görünüşler. C, E, G ve H lateralden görünüşler. G ve H da embrio 12 haftalık.

ÜRETRA GELİŞİMİ

Erkek üretra epitelinin büyük kısmı ve dişi üretra epitelinin tamamı ürogenital sinüs (fallik parça) endoderminden köken alır. (Şekil 5) Erkek üret-rasının yalnızca naviküler fossadaki distal parça-sı glandüler plaktan gelişir. Bu ektodermal plak glans penis ucundan içeriye doğru, ürogenital sinüsün fallik parçasından köken alan spongioz üretra ile birleşinceye kadar büyür. (Şekil 6) Glandüler plak kanalize olur ve spongioz üretra ile bağlantı oluşur, sonuçta üretranın terminal parça-sının epiteli, yüzey ektoderminden gelişmiş olur.

GENİTAL SİSTEMİN GELİŞİMİ

Embriyonun genetik ve kromozomal cinsiyeti, fertilizasyon sırasında belli olmasına rağmen; erkek ve dişi embriyonun morfolojik karakteristikleri 7. haftaya kadar benzerdir.

Genital Kabartılar ve Paramezonefrik Kanalların Formasyonu

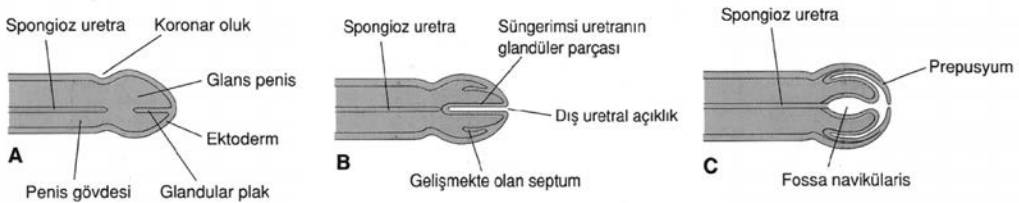
Her iki cinsiyette de 5. hafta sırasında, *primordial germ hücreleri (sperm ve oosit hücreleri gelişecektir)* 10. torasik seviye yakınında vücut arka duvarının *mezenkiminde toplanmak üzere*; yolk saktan dorsal mezenter boyunca göç ederler (Şekil 7A). Bu esnada *mezonefrozun medialinde* bir kabarıklık –gonodal (genital) kabarıntı- oluşur (Şekil 7B-C). 6. hafta sırasında, genital kabartı hücreleri primitif seks kordları adı verilen destekleyici hücre topluluklarını yapmak üzere mezenkimi gelecekteki gonadların olacağı bölgede invaze ederler (Şe-

kil 7D-E). Primitif seks kanalları ilerleyen süreçte germ hücrelerinin gelişimlerini destekler. Primitif seks kordlarını içeren genital kabartı mezenkimi; korteksi ve medulla olmak üzere iki bölgeye ayırır. Her iki bölgede tüm embriyolarda gelişir ancak 6. haftadan sonra erkek ve dişide farklı gelişimler olacaktır. **Eğer embriyo XX ise farklanmamış gonadın "korteksi overe diferansiye" olur**, medullası geriler. **Embriyo XY ise farklanmamış gonadın "medullası testise farklılaşır"**, korteksi ise birtakım kalıntılar dışında geriler, dejenere olur.

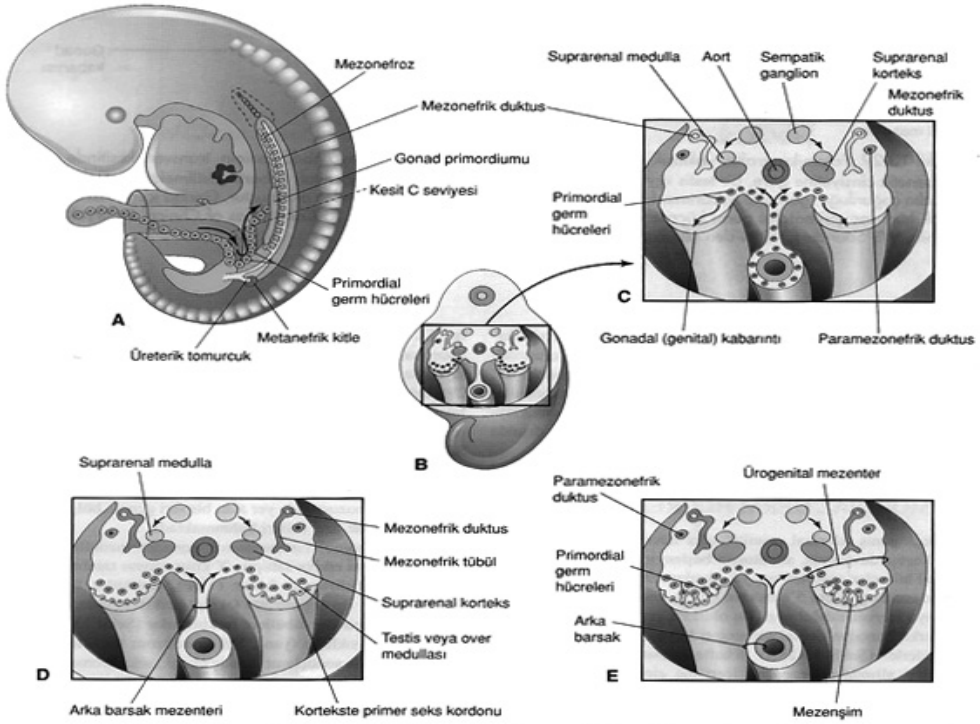
Bu esnada, **paramezonefrik (Müller) kanal** adı verilen bir çift yeni kanal hem erkek ve hem de dişi de, mesonefrik kanalın hemen lateralinde oluşmaya başlar. (Şekil 7E) Paramezonefrik kanalların kaudal uçları, sağ ve sol mezonefrik kanalların arasından birbirlerine yapışarak ürogenital sinüse açılırlar ve ilerleyen süreçte dişi de fallop tüpleri, uterus, ve vajinanın üst 2/3'ünü oluşturacaktır.

Erkek Genital Yapıların Gelişimi

Erkek fenotipinin gelişimi için Y kromozomu gereklidir, ancak bu kromozomun özellikle kısa kolu(SRY) cinsiyet tayini için son derece kritiktir. SRY (Y-kromozomun cinsiyet belirleyen bölgesi) etkisi altında primitif sex kordlarının kortikal bölgeleri dejenere olurken, *medüller bölgesi sertoli hücrelerine diferansiye olur*. Sex kord hücreleri sadece SRY varlığında sertoli hücrelerine dönüşür, aksi takdirde ovarian follüküllere dönüşür. Yedinci haftada diferansiye olan sertoli hücreleri testis kordlarını oluşturmak üzere organize olurlar. Pubertede, bu germ hücreleri ile ilişkili olan testis kordları kanalize olarak **seminifer tübülleri** oluş-



Şekil 6. Spongioz üretra epitelinin iki ayrı kökeni vardır. Çoğunluğu ürogenital sinüsün fallik parçasının endoderminden gelişirken, naviküler fossadaki üretra epiteli yüzey ektoderminden köken alır.

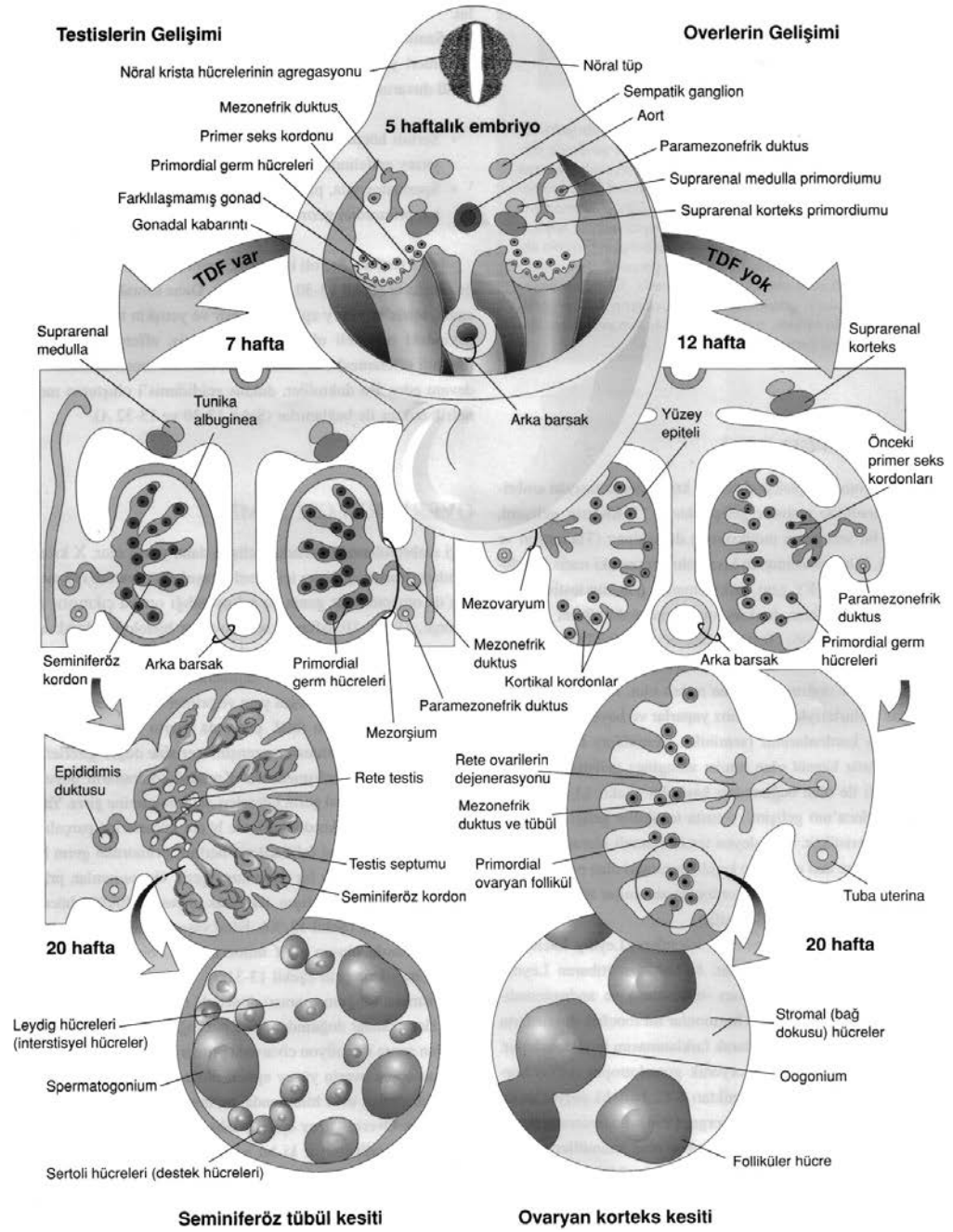


Şekil 7. A. Beş haftalık embriyoda, primordial germ hücrelerinin yol kesesi duvarından, embriyo içerisine göçü izlenmektedir. B. Beş haftalık embriyo kaudalinin üç boyutlu çiziminde, gonadal kabartıların lokalizasyon ve kapsamları görülüyor. C. Transvers kesitte, suprarenal (adrenal) bezlerin primordiumları, gonadal (genital) kabartılar ve primordial germ hücrelerinin, gelişen gonadlara göçleri izlenmektedir. D. Altı haftalık embriyonun transvers kesitinde primer seks kordonları görülmektedir. E. Bir sonraki safhanın transvers kesitinde, farklılaşmış gonadlar ve paramezonefrik duktuslar izlenmektedir.

turur. Sertoli hücreleri ile primordial germ hücreleri arasındaki direkt hücre-hücre etkileşiminin erkek gametlerinin uygun gelişimi için anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Olası seminifer tübüllerin distalinde bulunan testis kordları da bir lümen oluşturur ve **rete testis** adı verilen bir dizi ince duvarlı kanallara farklılaşırlar. Gelişmekte olan gonadın medialindeki rete testis tübüleri, efferent duktus olarak adlandırılan 5-12 adet rezidüel mezonefrik kanal ile birleşir. Vaz deferens ve epididim de **mezonefrik kanallardan** gelişir. Testis gelişmeye devam ederken sex kordonun dejenere olan kortikal kısmı sölomik (peritoneal) epitelden ayrılmaya başlar ve bu ayrılmaya sebep

olan bağ dokusu tunika albuginea olarak adlandırılır (Şekil 8).

Gelişen Sertoli hücreleri SRY proteininin katkısı ile kendi farklılaşmasını başlatırken, bir yandan da *müllerian-inhibiting substance (MIS)* olarak bilinen glikoprotein yapıda bir hormon sekrete etmeye başlar. MIS, 8-10. hafta arasında mülleryan kanalların regrese olmasına sebep olur. Mülleryan kanalın küçük kalıntıları erişkinde testisin üst polünde appendix testis ve prostatik uretranın posteriyöründe bir genişlik olan prostatik utrikül olarak görülebilir. Kadın embriosunda, MIS yoktur ve bu yüzden mülleryan kanallar (uterus, fallop tüpleri ve vajen 2/3) regrese olmaz. Bazen genetik



Şekil 8. Beş haftalık embriyoda farklılaşmamış gonadların overler veya testislere gelişimi. (TDF: Testis determining factor = SRY protein).

olarak erkek olanlarda mülleryan kanal yapılarının devam ettiği durumlar olabilir. Bu vakalarda ya MIS üretimi azdır ya da mülleryan kanalların normal MIS düzeyine cevabı yoktur.

9. ve 10. haftada SRY proteininin etkisi ile genital kabartıların mezenkimal hücrelerinden; Leyding hücreleri gelişirler. Bu endokrin hücreler testosteron üretir. Gelişimin erken döneminde testosteron üretimi plasental koryonik gonadotropin kontrolünde iken sonraları pituitar gonadotropinlerin kontrolüne geçer. 8-12. haftalar arasında Leyding hücrelerinden salınan testosteron mezonefrik (Wolfian) kanalların vaz deferense ve epididime dönüşmesini indükler.

Testislerin İnışı

Testisler oluşmaya başladıkları lokalizasyonda kalmazlar ve intra-abdominal alandan skrotuma doğru yer değiştirirler. Bu aşamada testisler; aynı böbrekler gibi retroperitoneal yerleşimlidir. Testisler ilk oluştukları alanda kranial tarafta "cranial suspensory ligament (CSL)" ile kaudal tarafta ise "mezonefrozun inguinal ligamenti (gubernakulum)" ile asılı bulunmaktadır. Testiküler iniş 3 aşamada gelişmektedir. Birinci aşamada; testislerin hacmi artış gösterirken mezonefrik böbrekler gerilemektedir ve bu sırada *androjenlerin* etkisi ile CSL zayıflamaya başlar ve testiste kısmen kaudale doğru hareket eder. İkinci aşamada; transabdominal iniş gerçekleşerek testisler inguinal ringe ulaşır (skrotuma ulaşamaz). Bu aşama Leydig hücreleri tarafından salınan "*Insl-3*" aktivitesine bağımlıdır. Bu aşamanın gerçekleşmemesi halinde testisler abdomende yüksek seviyede kalırlar. Üçüncü aşamada "transinguinal iniş" gerçekleşerek testisler doğuma az bir zaman kala skrotuma ulaşır. Bu aşamada *testosteron* aktivitesine ihtiyaç vardır ve gubernakulum da bu iniş için hem kılavuzluk yapar hem de kısmen pasif olarak testisi skrotuma çeker.

Prostat ve Seminal Vezikül Gelişimi

Seminal vezikül distal mezonefrik kanallardan oluşurken, prostat ve bulboüretal bez ürogenital sinüsten gelişir. Dolayısı ile farklı embriyolojik

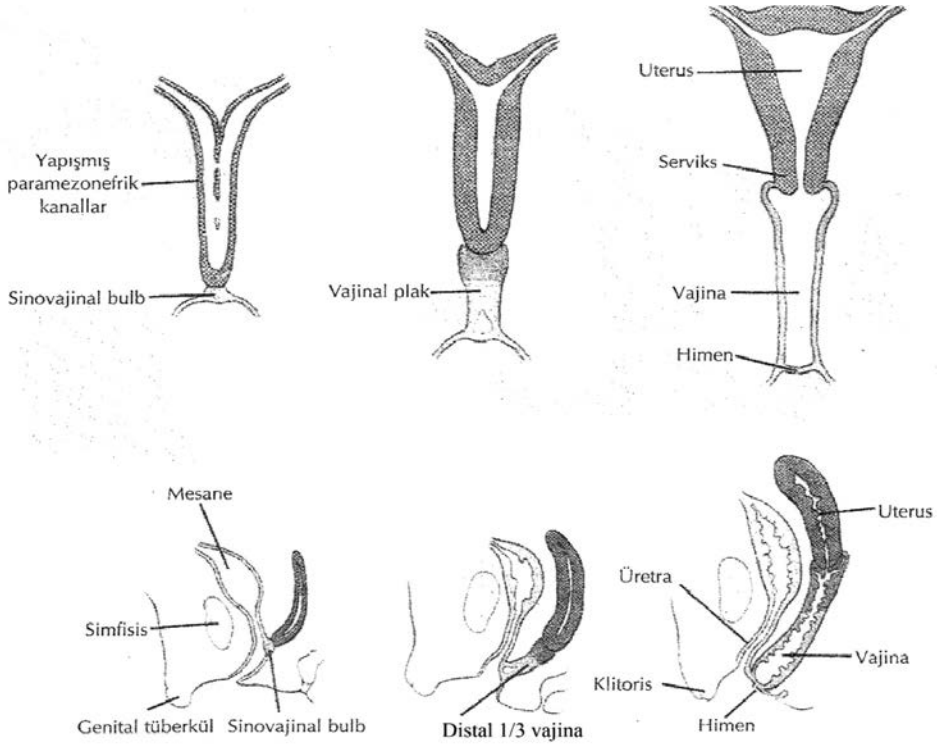
orijine sahiptirler. Prostatik gelişim, ürogenital sinüsten solid epitelyal kordların, onu çevreleyen mezenkime doğru büyümesi ile gebeliğin 10-12. haftasında başlar. Prostat gelişimi ürogenital sinüs epiteli ve mezenkimi arasında indükleyici ve karşılıklı etkileşimi gerektirir. Epitel ile mezenkim arasındaki etkileşim karşılıklıdır. Prostat epitelini varlığı mezenkimal hücrelerin periduktal düz kas hücrelerine diferansiyasyonu üzerinde kritik öneme sahiptir.

Fetal testis tarafından üretilen androjenler prostatın gelişiminde önemli rol oynar. Dolaşımdaki androjenlere hücresel cevap hem testosteron hem de dihidrotestosteron (DHT) (daha etkin) ile aktive olan nükleer androjen reseptörleri ile sağlanır. 5 α -redüktaz enzimi eksikliğinde ürogenital sinüsten prostat oluşumu olmasına rağmen toplam büyüme oldukça düşüktür. Doku rekombinasyonu ve greftleme ile fonksiyonel androjen reseptör eksikliği oluşturulan testiküler feminizasyon farelerinde gösterilmiştir ki; ürogenital sinüs mezenkiminde androjen reseptör varlığı prostatın oluşumu ve diferansiyasyonu için şarttır.

Dişi Genital Yapıların Gelişimi

Dişi embriyosunda, Y kromozomu ve SRY proteininin bulunmaması nedeniyle, Sertoli hücreleri oluşmaz. Sertoli hücreleri ve SRY proteininin yokluğunda, MIS sentezi, leydig hücre farklılaşması ve androjen üretimi olmaz. Sonuçta genital kanalların ve aksesuar bezlerin erkek gelişimi uyarılmaz ve dişi gelişimi gerçekleşir.

MIS'in yokluğunda bu kez mezonefrik (Wolf) kanal dejenere olur ve paramezonefrik (Müller) kanal; fallop tüpleri, uterus, ve vajinanın üst 2/3'ünü oluşturur. Mezonefrik kanalların kalıntıları epoöphoron ve paraöphoron olarak over mezenterinde ve Gartner kanal kisti olarak giriş ile anterolateral vajen duvarında bulunurlar. Her iki paramezonefrik kanalların distal uçları ürogenital sinüsün arka duvarı ile bağlantı kurmadan önce birbirleri ile yapışır. Ürogenital sinüsün duvarı bu noktada *sinüsal trabekül* adı verilen bir küçük kalınlaşma yapar. Paramezonefrik kanalların yapışık uçları *sinüsal trabekül* ile birleşir birleşmez, para-



Şekil 9. Uterus ve vajenin gelişimi.

mezonefrik kanallar kaudaldan kranial yöne doğru yapışmaya başlar ve tek lümenli bir tüp yapısı oluşturur. **Uterovajinal kanal** adı verilen bu tüp, vajenin ve uterusun üst kısmını oluşturur, Paramezonefrik kanalların yapışmamış üst kısımları Fallop tüpleri ve huni şeklinde üst açıklıkları da infidibulum haline gelir. 3.ayda uterovajinal kanal oluşurken, arka *ürogenital sinüste*ki sinüsül tüberkülün endodermal dokusu kalınlaşmaya devam ederek sinovajinal bulbus olarak bir çift şişlik oluşturur. Bu yapılar vajenin alt 1/3 kısmını oluşturur. (Şekil 9)

Dış Genitallerin Gelişimi

4. haftanın başlangıcında her iki cinsiyette de kloakal membranın kranial ucunda mezenşim proliferasyonu sonucu genital tüberkül (kabarıntı) oluşur (Şekil 7C) (Şekil 5). Daha sonra kloakal

membranın her iki tarafından labioskrotal şişkinlikler (genital şişkinlikler) ve ürogenital katlantılar (üretral katlantılar) gelişir. Genital tüberkül ise uzayarak "fallus"u oluşturur.

Erkek Dış Genitallerin Gelişimi

7. hafta sonuna kadar farklanmamış dış genitalerin erkek yönünde gelişmeleri (penis, skrotum), fetal testisler tarafından üretilen dihidrotestosteron etkisiyle olmaktadır. Fallus uzayarak genişlediğinde penisi oluşturur. Penis ventral yüzünde ürogenital katlantılar ürogenital oluğun lateral duvarlarını oluştururlar. (Şekil 10) Ürogenital oluk ise ürogenital sünüsün fallik parçasından uzayan üretral plağın endodermal hücreleri ile döşenir. Penis ventral yüzeydeki ürogenital katlantılar birbirleri ile birleşerek spongios üretrayı oluştururlar. Glanüler üretra oluşumu ise daha önceki bölüm-

TABLO 1. Embriyonik yapıların yetişkindeki oluşumları

EMBRİYONİK YAPI	ERKEK	Dişi
Mezonefrik tübüller	Duktuli eferentes Paradidimis	Epooforon Paroooforon
Mezonefrik kanal (WOLF)	Apendiks epididimis Epididimis Duktus deferens Üreter, pelvis, kalisler,toplayıcı kanallar Ejakülator kanallar ve seminal vezikül	Apendiks over Gartner kanalı Üreter, pelvis, kalisler,toplayıcı kanallar
Paramezonefrik kanal (MÜLLERIAN)	Apendiks testis Prostatik utrikul	Uterin tüpler Uterus Vajen 2/3 üst
Ürogenital sinüs (vezikal)	Mesane	Mesane
Ürogenital sinüs (pelvik)	Prostatik üretra Prostat	Tüm üretra
Ürogenital sinüs (fallik)	Distal üretra (penil) Bulboüretal bezler	Vajen 1/3 distal Vajinal vestibül
Genital tüberkül	Penis	Klitoris
Genital katlantı(fold)	Penil üretra tabanı	Labia minor
Genital şişkinlik(swelling)	Skrotum	Labia major
Genital (gonodal)çıkıntı	Testis	Over
Primordial germ hücre	Spermatozoa	Oosit
Sex kordları	Seminifer tubuller (Sertoli hücreleri)	Folliküler (granuloza) hücreleri

lerde belirtildiği gibi glans penis ektoderminden gelişir. Penis corpus spongiosum ve corpus cavernosası fallus mezenşiminden gelişir. Labioskrotal şişkinlikler birbirlerine doğru büyüyerek birleşip skrotumu meydana getirirler.

Genital gelişim; androjen reseptör(AR) yoluyla uyarımın varlığı veya yokluğuna dayanır. Androjen reseptörleri gelişen eksternal genitalya hücrelerinde bulunur ve önemli oranda genital tüberkül mezenkiminin hücrelerinde ekspresse edilir. Androjen reseptörleri yoluyla etki gösteren DHT, gelişen external genitallerde maskülinizasyona sebep olur. Eksternal genitallerin dismorfik seksüel gelişimindeki anahtar rolü birçok deneysel çalışmalarla iyice gösterilmiştir. Kemirgenlerin intrauterin dönemde antiandrojenlerle maruz kalması sonrası genital tüberküle küçülme ve skrotumda gelişme geriliği görülmüştür. Benzer olarak int-

ruterin dönemde 5 α -redüktaz inhibitörlerine maruz kalındığında ise sıçanlarda hipospadias gelişimi gözlenmiştir. Ek olarak, fare ve insanlarda mutasyon yoluyla fonksiyonel androjen reseptör kaybının komplet feminizasyon ile sonuçlandığı gösterilmiştir.

Dişi Dış Genitallerinin Gelişimi

Dişi embriyoda DHT yokluğunda primitif perine uzamaz ve labioskrotal ve üretral katlantılar orta hatta yapışmaz. Normalde fallus öne doğru bükülür ve klitoris olur. Böylece definitiv ürogenital sinüs vajenin vestibülü haline gelir. Üretral katlantılar labia minöre ve ürogenital katlantılar labia majöre dönüşür. 5 α -redüktaz ve dolayısıyla da DHT eksikliği bulunan genetik erkeklerde dış genital organlar benzer şekilde gelişir.

Kaynaklar

1. Klinik yönleri ile İnsan Embriyolojisi (Moore K.L., Persaud T.V.N.) Çeviri editörleri: Yıldırım M., Okar İ., Dalçık H. Nobel tıp kitapçevleri. 2013
2. John M. Park. Chapter 122: Embryology of the Genitourinary Tract. Campbell-Walsh Urology 11th edition.,Editor: Alan j. Wein., 2016; 2823-2848.
3. Carlson Bruce M. Chapter 16: Urogenital system. Human Embryology and Developmental Biology, 2014; 376-407.

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 en önemli metabolizma artıkları üre ve ürik asit gibi nitrojen içeren artıklardır. Nitrojen artıklarının en 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 tübülüsten 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 tübül

- 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'lı 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 kollarında 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, ürener infeksiyonlara karşı koruyucu etki sağlamaktadır.

3. Distal tübül

- 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)'nın etkisi ile olur.
- Hidrojen iyonlarının önemli bir kısmı bu bölgeden sekrete edilip, vücudun asit-baz dengesine katkı sağlanır.

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.

$$\text{Plazma ozmolalitesi} = 2 \times \text{Plazma Na} + \frac{\text{Glukoz}}{18}$$

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 tübül, % 15'i hen-

le 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 (HCO_3^-) 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 HCO_3^- glomerüllerden 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-Anjiotensin-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, anjiotensinojenin anjiotensin I'e dönüşümünü sağlar. Anjiotensin I, böbrek ve akciğerlerde bulunan konverting enzim aracılığı ile anjiotensin II'ye dönüştürülür. Anjiotensin II çok güçlü bir vazokonstriktör olduğu için, efferent arteriyollere etki ederek, glomerül kapillerlerindeki basıncı yükseltir. Anjiotensin 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:

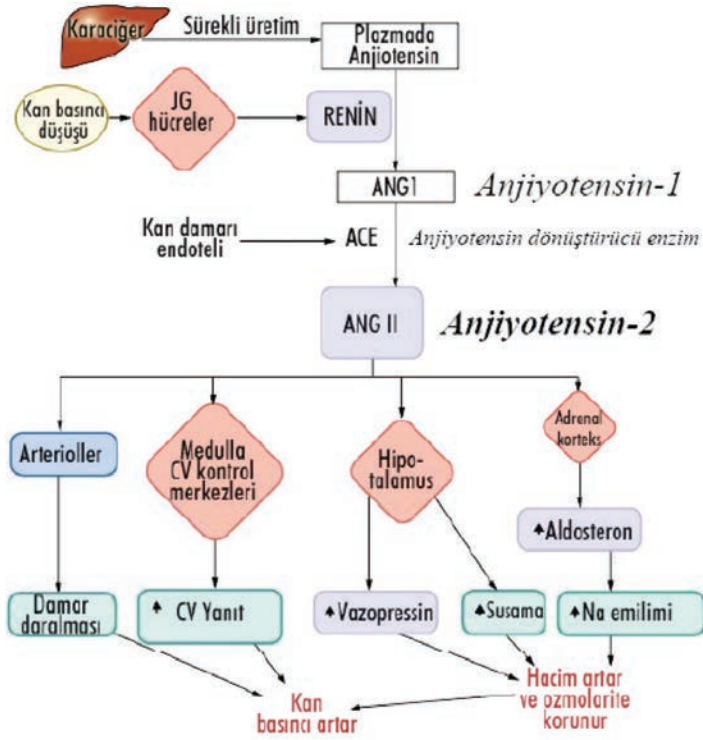
1. V1 reseptörü: Vazokonstüksiyon
2. V2 reseptörü: Su tutulması
3. V3 reseptörü: ACTH salınımını artırma

Böbreklerin Eritropoezdeki Rolü

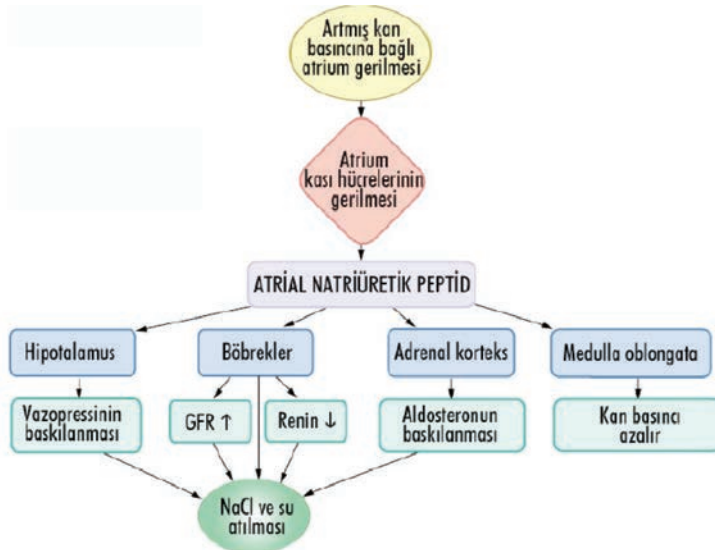
Eritrosit prekürsör hücrelerinden olgun eritrosit oluşumu için bazı büyüme faktörlerine gereksinim vardır. Bu faktörlerin en önemlisi "*eritropoietin*" (EPO) olup % 90'ı böbreklerden ve % 10'u ise karaciğerde üretilir. EPO üretimi kandaki O_2 basıncına göre böbrek "*interstisyel fibroblast*" ve muhtemelen "*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 kısımlarıdır. Bu D vitamini büyük oranda inaktiftir ve hidrosilasyona uğraması gerekir. İlk hidrosilasyon KC'de 25-hidroksilaz enzimi



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



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

aracılığı ile oluşur ve 25-hidroksikolekalsiferol (kalsidiol) meydana gelir. Kalsidiol de yeterli biyolojik aktiviteye sahip olmadığından, bağlayıcı bir proteinle böbreklere taşınır, böbreklerde filtre edildikten sonra tübül hücreler tarafından re-absorbe 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 otopsilerinde 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 tıkanıklığa 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 böreğin 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 alınmaz.

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

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

Renovasküler Hipertansiyona Neden Olan Hastalıklar

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

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 silendireleri	9	20
Proteinüri	32	46

Laboratuvar:

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

Renovasküler Hipertansiyonda Klinik Şüpheli İndeksi

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

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

2. Orta şüpheli: 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 tedavi edilmesi.

3. Yüksek şüpheli: 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.

Klinik şüpheli indeksine 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 tanısall değerlendirme yapılmaması şeklindedir.

RVHT-Tanısall Testler**1. Renal Perfüzyonu Belirleyen Testler**

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

2. Renin Salgılanmasını Belirleyen Testler

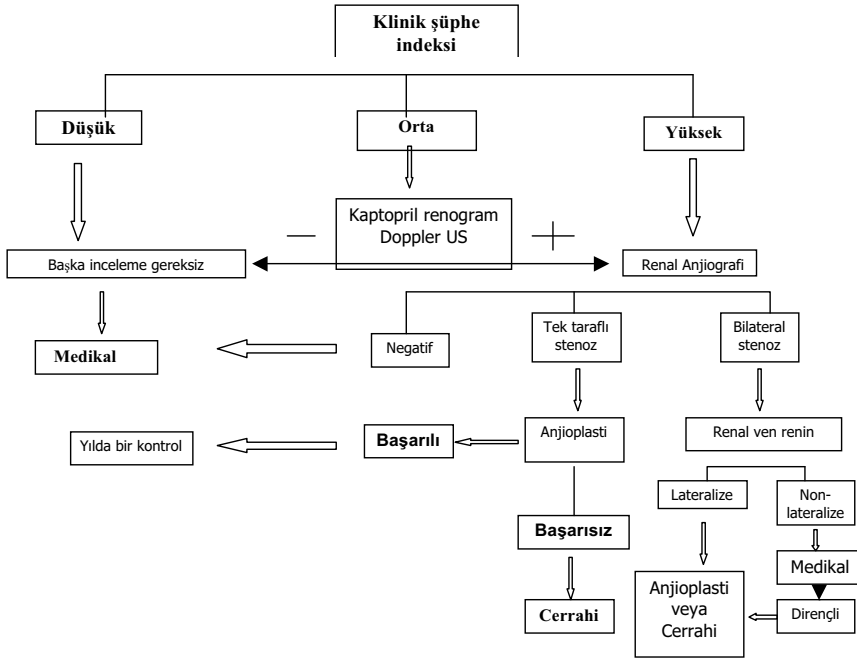
- Periferik kan PRA-Kaptopril PRA
- Renal ven renin incelemesi

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



Şekil 2. Renovasküler hipertansiyonda tedavi algoritması.

OBSTRÜKTİF NEFROPATI

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. Asemptomatik 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 (intrinsek ya da ekstrinsek)
- 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 intrarenal 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 püyü 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 üzerine etkisi: Yüselen intratübüler basınç önce net filtrasyon basıncını düşürür. *Intratübüler basınç 15-20 mm/Hg ya ulaştıkça 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 bölgeler mannitol, kreatinin ve sukroza karşı permeabl hale geçer. Sonuçta kortikal kollektör kanalları 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 dir. Hastalarda bulantı, kusma ve üşüme sık görülür. Renal ünite enfekte olmuş is, yüksek ateş de mevcut olabilir. Akut unilaterel üreteral obstrüksiyon ile (UÜO), bilateral üreteral obstrüksiyondan (BÜO) daha sık karşılaşılr. 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 unilaterel ve kronik ise hasta aşırı diürezler esnasında aralıklı lomber ağrıdan yakınabilir (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, ekstremsk nedenli obstrüksiyonlar genellikle daha rastlantısal ve dolayısıyla semptomsuzdur. 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 tanısal 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 armış 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

Intravenöz 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 pediatrik 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 değerlendirmede 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 kullanılabilir 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 diüretiğin 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 taşımalıdır;

1. Radyofarmasötik bütün böbreğe hızlı bir şekilde dağılımalıdır
 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 tubulüslerden 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 inülinle 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 görüntülemeadaki 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.

Her ne kadar ^{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) kalanı 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 plazma 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'i işaretleme zorlukları nedeniyle benzer özelliklere sahip OIH geliştirilmiştir. Gerek PAH'in gerekse OIH'in atılımının kabul edilebilirliği % 85-90'dır.

Teknesyum Tc^{99m} Merkptoasetiltriglisin

^{99m}Tc ile işaretlenmiş diğer ajanlarla yapılan çalışmalardaki başarı üzerine 1986 yılında OIH'in yerini alan diğer bir tubuler 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 Tl/2 süresi yaklaşık 17 dakikadır.

Ortoiyodohipurat I¹³¹ ya da I¹²³

PAH'in ekskresyon ve tübüler ekskresyonunu en iyi taklit eden radyonükleotid ¹³¹IOIH'tir. I.V. enjeksiyon sonrası OIH hızla interstisyel boşluğa diffüze olur, proksimal tübül hücrelerine pompalanır ve toplayıcı sisteme geçer. Hernekadar tübüler fonk-

siyonu değerlendirmede PAH kullanılmışsa da bezel 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 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GHA ilk tanımlanan ajandır, Ancak $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA kadar doğru sonuç vermez. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GHA'nın potansiyel problemi yorumlamada sorun yaratan kollektör sistem aktivitesidir.

Teknesyum $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Dimerkaptosüksinikası

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA hem glomerüler filtrasyon (% 35) hem de tubüler sekresyonla (% 65) idrara salınır. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA ile daha yüksek yüzde kortikal fiksasyonlu olması bu ajanın böbreğin kortikal görüntülenmesinde seçilmesine sebep olmuştur. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA kıvrımlı proksimal tubül hücrelerinde ve Henle kulpu ilk bölümünde tutulur. Akut piyelonefit, tubüler toksisite ve renal iskemide gibi kesin hastalık hallerinde $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -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 yapılabilse de 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 pelvik 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 birinden 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 ekstravazasyon, 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. İlaveten 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 karşılanma-

lıdır. 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 güvenilir değildir. 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 yinelenebilir 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 yanıt-sızlığı 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 yükselmeye 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 vazokonstrüksiyon, 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 vazokonstrüksiyon ile karakterizedir. Harris ve Yarger, UÜO dan 24 saat sonra süperfesyal 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 değerini %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 edilmekte-

dir. 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 sorumlu olduğu aşikar hale geldi. RKA'daki akut ve kronik değişikliklerde anjiyotensin II (AII), 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 matriks 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 ekstrarenal 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 incelir. 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, 2012: 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, 2012: 1156-1192.

Temel Laboratuvar Teknikleri

4

Erdal Yılmaz

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

İDRAR ANALİZİ

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

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 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 dolaylı albüminüri adı verilir. Patolojik durumlarda idrara albüminin başka Bence-Jones proteini ve hemoglobinin 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:

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

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

İdrarda Glukoz: Kan glukozunun yüksek olduğu durumlarda glomerüler filtrta fazla miktarda glukoz geçtiğinde %160-180 mg olan böbrek eşığı 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 incelenme-

sinde eritrosit hiç yoksa mevcut rengin hemoglobin, miyogloblin veya porfirinemiyeye ait olduğu şu şekilde anlaşılır; Bir deney tüpüne bir ml idrar, 3 ml sülfosalisilik asit %3 lük) konarak çalkalanır ve süzülür. Eğer süzüntü aynı renkte kalmışsa bu porfirinden veya kullanılan ilaçlara bağlı gelişmiş olabilir. Renk kızıl kahvrenge ise hemoglobinüri veya myogloblinüri 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 Fenilpirüvik Asit (Fenilketonüri): Fenilalanin metabolize edilemediğinde idrarda fenilpirüvik asit görülür. Bunun sebebi de Fenilalanil Hidroksilazın genetik eksikliğidir. Anne sütünde fenilalanin bulunduğundan yeni doğanda 1-2 gün içinde kanda fenilalanin seviyesi yükselir, ancak idrarda 1-6 hafta sonra tespit edilir.

İdrarın Mikroskopik Analizi

İdrar 1500-2000 devirde 5 dakika kadar santifüj edilir. Yüksek devirde ve uzun sürede yapılrısa

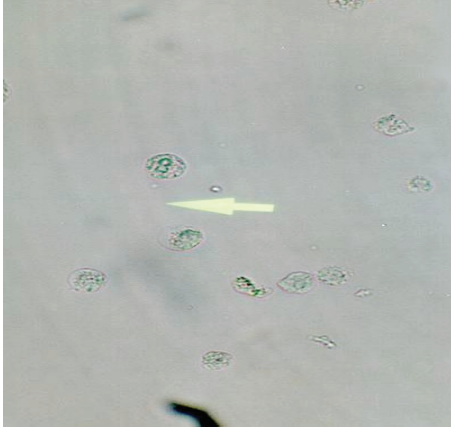
şekilli elemanlar bozulabilir. Tüpün dibindeki sediment lam üzerine konularak incelenir. Önce küçük (x10) sonra da büyük (x40) objektifle sediment sahası taranır. İdrar sedimentinde görülen organik elemanlar; a. Silindirler (Hiyalin, granül, mum, eritrosit, lökosit, epitelyum, yağ, pigment, fibrin) b. Pseudosilindirler (Silindroidler, müküs iplikleri, küf mantarı lifleri) c. Hüresel 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 Hüresel Elemanlar

Eritrositler: Her mikroskop sahasında 3-10 eritrosit olması hafif, 10-20 eritrosit bulunması ise ağır mikrohematüri olduğunu düşündürür. Eritrositler keskin kenarlı diskler halinde, yuvarlak, açık sarımsak renkte görülmekle birlikte 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 belirgindir. İdrarda çok fazla lökosit olduğunda diğer elemanları tanıyıp saymak için bir damla idrar sedimentine iki damla serum fizyolojik damlatılmalıdır.

Epitel Hücreleri: Her mikroskop sahasında 5-6 epitel hücresi görülmesi normaldir. Kadın idrarında daha fazla olur. Sonda ile alınan idrarda epitel hücresinin çok bulunması üriner sistemdeki deskuamasyonu gösterebilir. Kübik tipte epitelyum hücreleri, üriner sistemin herhangi bir kısmının derin tabakalarına aittir. Akut-kronik böbrek hastalarının idrarlarında sıklıkla rastlanır. Squamöz tipteki epitel hücreleri vajina, vulva ve erkek üretra mukozasından kaynaklanır. Silindirik tipteki hücreler ise mesane, üreter ve böbrekten köken alır.

Silendirler: Kıvrımlı distal tubuli ve toplayıcı kanal lümenlerinde oluşup şekilleri oluştuğu 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.

Strip (Daldırma Çubukları) ile İdrarda Bakılan Parametreler:

Lökosit (%95-98 doğru sonuç verir.), Nitrit, Protein, Eritrosit (Sonuçlar, mikroskopa teyit edilmeli-

TESTING AND READING TIME		Rev.08/2010					
Leukocytes 120s	Neg.		Trace 16	Small 32	Moderate 64	Large 128	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 2	0.3	1.0	2.0	2.5	g/l
pH 60s	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5
Blood 60s	Neg.	Non-hemolyzed 10 Trace	Hemolyzed 10 Trace	25 Small	80 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 8	Small 16	Moderate 32	Large 64	Very Large 128	mmol/l
Bilirubin 30s	Neg.			Small 17	Moderate 50	Large 100	μ mol/l
Glucose 30s	Neg.	5	10	20	40	110	mmol/l

Resim 3. İdrar strip parametreleri ve değerlendirimi

dir. 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 İnceleme

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

Bakteriüride Kültür Çalışmaları

İdrarda mevcut mikroorganizmayı tanımlamak ve sayısını hesaplayarak hangi ilaçların etkili olacağını 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 enfeksiyonlarda 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, hematürili ve semptomatik hastaların değerlendirilmesinde idrar sitolojisi kullanılabilir. İdrar sitolojisinin yanlış pozitif oranı çok azdır ve dolayısı ile özgüllüğü yüksektir. Buna karşılık duyarlılığı düşüktür. Düşük dereceli tümörleri tanımada yetersizdir. Bu açığı kapatmak üzere günümüze kadar idrarda birçok tümör belirteci tanımlanmıştır. Bunlar arasında Urovysion, BTA stat, NMP 22 ve uCyt+/İmmunocyt, FDA tarafından onaylanmış belirteçlerdir.

Urovysion, 3., 7., 9. ve 17. kromozomları değerlendiren FISH yöntemidir. Tümör tanılı olguların takibinde özgüllüğü %70 olup idrar sitolojisine göre duyarlılığı da düşüktür. Sadece spot idrar için FDA onayı bulunmaktadır. İntravezikal tedavilerden etkilenmemesi önemli bir 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 sitoloji ek olarak kullanımı önerilmektedir.

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

cCyt+/İmmunocyt testi, üç monoklonal antikora dayalı floresan bir yöntemdir. Zahmetli bir

test olup değerlendirilmesi için özel eğitim gerektirir. Düşük dereceli tümörlerde duyarlılığı %53-100 arasındadır.

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

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

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 konsantrasyon 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 ürünüdür. Organizmanın kreatinin üretimi sabittir. Böbrek fonksiyonları %50'nin altına düşene kadar serum kreatininini normal sınırlarda kalır. Kreatinin klirensinin normal değerleri 90-110 ml/dakikadır. Aslında bireyler arasında kas kitlesi farklı olduğundan 70-140 ml/dakika aralığının normal kabul edilmesi daha doğrudur. Kreatinin klirensi 24 saat idrar 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 kılcıl damarlar aracılığıyla da genel dolaşıma karışır. Prostat dokusu bulunan her erkeğin serumunda ölçülebilecek düzeyde PSA saptanır (Üst sınır 4ng/ml). Prostat dokusunda üretilmesine ve prostata özgü bir tümör belirleyicisi olmasına rağmen prostat kanserine spesifik değil-

dir. Yaşlılarda, BPH'lı hastalarda, prostat enflemasyonlularda, transüretal girişimlerden sonra da düzeyi yüksek saptanabilir. Prostat kanserli hastaların yaklaşık %80'inde normalden yüksek olup tümörün evresine paralel olarak da artar. Yüksek PSA değeri radikal prostatektomiden 21 gün sonra ölçülemeyecek düzeye iner. Anti-androjen tedavi sonrası 3-6. ayda 4ng/mL'nin altına düşmesi iyi prognozun göstergesi sayılır. Rekkürens olduğunda hızla yükselir. PSA yararlı bir tarama testi olup tedavi etkinliğinin belirlenmesinde ve erken evre nükslerin tespitinde üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Prostat kanseri tanısında serum PSA yüzdesinin (serbest/total PSA) kullanımının geçerliliği onaylanmıştır. Serbest PSA yüzdesi %10'ına düştüğünde prostat kanserinin %60 oranında olduğu bildirilmektedir. Serbest PSA yüzdesi %25'den büyükse bu oran %8 civarındadır.

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

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

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

Serum Renin Düzeyi: Renal kaynaklı hipertansiyon şüphesinde faydalı olabilir.

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

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

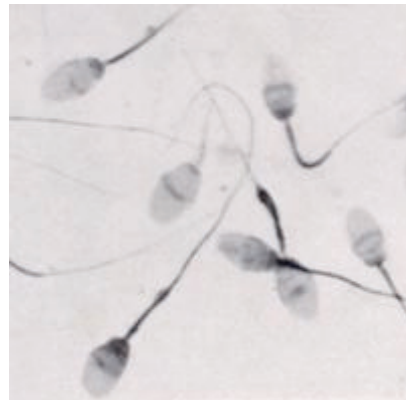
SPERM ANALİZİ

Spermiogram, sperm sayısını, şeklini, hareketini değerlendirmeye yönelik bir testtir. Sperm sayısı, normal spermelerin anormal şekilli spermere ora-

nı, hareket derecesi iyi olan sperm miktarı değerlendirilir. Ayrıca verilen semen örneğinin miktarı, pH'sı, rengi, lökosit varlığı, fruktoz miktarı, likefaksiyonu gibi özellikleri değerlendirilir. Belli zaman dilimlerinde spermelerin hareketliliği incelenir. Hareket tiplerine göre sınıflama yapılır.

3 günlük cinsel perhizden sonra yapılır. Perhiz süresinin daha uzun tutulması sperm sayısının aldatıcı şekilde artmasına ve hareketlerinin azalmasına neden olabilir. Perhiz süresinin 3-4 günden kısa tutulması da sperm sayısının azalmasına ve hareketli sperm oranının artmasına neden olarak aldatıcı olabilir. İşlemin doğru sonuç vermesi için sperm örneği en geç 1 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalı, tercihen sperm örneği laboratuvara yakın bir mekanda verilmelidir.

Sperm değerlendirme kriterleri, birkaç farklı sınırı kullanır. Kruger kriterleri özellikle sperm şekil bozukluklarını göz önüne alan bir değerlendirme yöntemidir. Özel bir boyama sonrası sperm şekil (morfoloji) özellikleri incelenerek sperm örneğinin fertilitite kapasitesi belirlenir. Sperm analizi sonucuna göre ideal olarak karar verebilmek için 1 ay ara ile yapılmış en az 2 farklı sperm örneği incelenmelidir. Sperm üretim döngüsü 2-3 ayda bir tekrarlanır. Yani üretilen bir sperm 2-3 ay sonra semene salgılanacaktır. Aynı şekilde kişinin karşılaştığı zararlı etkenler veya tedavi için kullanılan faydalı ilaçlar da sperm üretimini 3 ay içinde etkileyebilir. Semen analizi sonuçlarını değerlendirirken bu süreç akılda tutulmalıdır.



Resim 5. Sperm hücreleri.

Normal Sperm Analizi Değerleri (WHO 2010):

- Volüm (hacim) 1.5 ml'den fazla olmalı
- Sperm konsantrasyonu 15 milyon/ml'den fazla olmalı
- Total sperm sayısı 39 milyondan fazla olmalı
- Ph 7.2'den büyük
- Total motilite: % 40'den fazla olmalı
- Progresif motilite: %32'den fazla olmalı
- Morfoloji %4'den fazla olmalı (KRUGER STRICT)
- Morfoloji % 30 normal'dan fazla normal (WHO)
- Lökosit 1 milyon/ml'den az olmalı
- Yuvarlak hücre 5 milyondan az olmalı
- Viabilite %58'den fazla olmalı
- İmmünobead aglutinasyon (MAR testi): %50'den az olmalı
- Çinko > 2.4
- Fruktoz >13

Sperm Tahlili ile İlgili Terimler:

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

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

KAYNAKLAR

1. Echeverry G, Hortin GL, Rai AJ. Introduction to urinalysis: historical perspectives and clinical application. *Methods Mol Biol.* 2010;641:1-12
2. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005 Mar 15;71(6):1153-62.
3. Misdraji J, Nguyen PL. Urinalysis. When--and when not--to order. *Postgrad Med.* 1996 Jul;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 Oct;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 May;40(2):165-73
6. Krogsbøll LT. Guidelines for screening with urinary dipsticks differ substantially--a systematic review. *Dan Med J.* 2014 Feb;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 May;26(2):413-30
8. Rogers J, Saunders C. Urine collection in infants and children. *Nurs Times.* 2008 Feb 5-11;104(5):40, 42.
9. Kreder KJ, Williams RD. *Urologic Laboratory Examination.* Smith's General Urology. 17th edition. Editor: Tanagho EA, Mc Aninch JW. New York. McGraw Hill. 2008, 46-57.
10. Özyurt M. Tanı Yöntemleri. *Üroloji.* Vipaş AŞ. 2000, 65-75.
11. Mehmetoğlu İ. İdrar Analizi. *Klinik Biyokimya El Kitabı.* Nobel Tıp Kitapevleri. 2013, 189-244.
12. Cooper TG (Editor). *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.* Fifth edition. 2010, 13-36.

Ürogenital Sistem Radyolojisi ve Radyasyondan Korunma Yöntemleri

5

Mehmet Ruhi Onur

Giriş

Ürogenital sistem radyolojisinde iyonizasyon radyasyon yayan direkt röntgenogram ve bilgisayarlı tomografi (BT) sıklıkla kullanılmaktadır. Radyasyon

yayan görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılması bu görüntüleme tekniklerinde radyasyon dozu azaltıcı ve radyasyondan koruyucu önlemlerin bilinmesini gerektirmektedir. İyonizan radyasyon ürogenital sistemde hem tanısal görüntüleme hem de girişimsel işlemlerde kullanılmakta olup radyasyondan korunmada hem hasta hem de hekim ve diğer sağlık çalışanları gözönünde bulundurulmalı ve radyasyondan koruyucu tedbirler her iki açıdan da alınmalıdır. Ürolojide tanısal görüntüleme yöntemleri ile tedavi edici girişimlere kılavuzluk etmek amacıyla kullanılan görüntüleme yöntemlerinde ortaya çıkan ortalama radyasyon dozları Tablo 1’de özetlenmiştir. Bu yazıda ürogenital radyolojide kullanılan ve radyasyon yayan görüntüleme tekniklerinde radyasyondan korunma yöntemleri özetlenmeye çalışılmıştır.

TABLO 1. Ürogenital radyolojide tanısal amaçla ya da girişimsel işlemlere kılavuzluk etmek amacıyla kullanılan görüntüleme yöntemlerinde ortaya çıkan ortalama radyasyon dozları.

Prosedür	Ortalama efektif doz (mSv) değeri
Abdomen grafisi	0.7
İntravenöz Ürografi (6 film)	2.5
İşeme sistoüretrografisi	1.2
Sistografi	1.8
Litotripsi	1.3
Nefrostomi	3.4
Perkütan nefrolitotomi	4.5
Üreteral stentleme	4.7
Abdomen BT	10
Renal anjiyografi	2-30
Renal arter stentleme	12.7

Ürogenital Sistem Radyolojisinde Kullanılan ve İyonizan Radyasyon Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

1. Direkt grafi

Direkt grafi ürogenital sitem görüntülemesinde genellikle ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi-

dir. Üroloji polikliniği'ne en sık başvuru nedenleri olan yan ağrısı, hematüri ve idrar yolları ile ilgili olan diğer şikayetlerde genellikle ilk olarak direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) istenir. DÜSG ile üriner sistemde taş olup olmadığı ve eğer taş varsa taşın lokalizasyonu ve boyutları görüntülenebilir. Direkt grafide üriner sistem taşı değerlendirilirken özellikle böbrek toplayıcı sistemi, mesane ve üreter lümeninin daraldığı üreteropelvik bileşke, iliak damar komşuluğu ve üreterovezikal bileşke lokalizasyonları incelenmelidir. Direkt üriner sistem grafisinde radyopak taşlar görüntülenebilir. Renal pelvisi ya da en az iki kaliksi dolduran taşlara staghorn taş denir.

Direkt grafide üriner taşların yanısıra böbreklerin konturları da değerlendirilebilir. Üriner obstruksiyona bağlı gelişen hidronefroz ve nefromegali DÜSG'de belirlenebilir. DÜSG'de ürolitiazisin değerlendirilmesinde bir başka ipucu lomber vertebralarda açıklığı ağrı olan tarafa doğru bakan skolyozun olmasıdır.

DÜSG tekniğinin sınırlılıkları ise radyolusen taşların görüntülenememesi, barsak içeriğinin bulguları maskeleymesi, sakral süperpozisyon nedeniyle orta üreter taşlarının değerlendirilememesi, flebolit, lenf nodu kalsifikasyonu ve vasküler kalsifikasyon gibi üriner sistemde yer almayan kalsifikasyonların taşları taklit edebilme olasılığıdır. Taşların santral kısmı radyopak izlenirken flebolitlerde santral lüseni izlenebilir.

DÜSG radyasyon korunma açısından değerlendirildiğinde intravenöz ürografi ve BT ile karşılaştırıldığında radyasyon dozu oldukça düşük bir görüntüleme yöntemi olup DÜSG'de maruz kalınan radyasyon dozu abdomen BT'de maruz kalınan radyasyon dozundan yaklaşık 15 kat daha azdır (Tablo 1). DÜSG tekniğinde görüntüler günümüzde dijital sistemle elde edildiğinden kurşun paravan arkasında çekim yapan radyoloji teknisyeni önemli miktarda radyasyona maruz kalmaz. Ayrıca bu teknikte üroloji doktorlarının radyasyona maruz kalması sözkonusu değildir.

2. Intravenöz Ürografi

Intravenöz (İVÜ) üriner sistemin radyolojik değerlendirilmesinde günümüzde sıklığı gittikçe

azalan bir görüntüleme yöntemidir. İVÜ iyonizan radyasyonun kullanıldığı ve uzun sürebilen bir teknik olduğu için günümüzde yerini daha çok ultrasonografi (US) ve multidedektör bilgisayarlı tomografiye (MDBT) bırakmıştır. Bununla birlikte bazı olgularda US ile üreterin tümünün görüntülenemediği ve BT imkanı olmayan durumlarda İVÜ yapılabilir.

İVÜ tekniğinde intravenöz (i.v.) yoldan noniyonik iyotlu kontrast madde kullanılır. İntravenöz yoldan verilen kontrast maddenin üriner sistemden atılımı yolu ile böbrekler, üreterler ve mesane görüntülenebilir. İVÜ'de incelenecek bölgeye yönlendirilen X-ışınları vücudu geçip dedektör sistemlerince (dijital röntgen) saptanarak görüntüye dönüştürülür. Dokulardaki X-ışını absorpsiyon farklılığı görüntüde dokuların ayırtedilebilmesini sağlar. Lümeni gazla dolu barsak ansları görüntüde radyolusen (siyah renkte), kas gibi yumuşak dokular ise radyopak (beyaz renkte) izlenirler.

İVÜ'de üriner sistemde yer alan taş, kitle vb. lezyonları gösterebilmek amacıyla uygun barsak temizliği yapılmalıdır. Bunun için de hasta tetkikin bir gün öncesinden itibaren laksatif kullanmaya başlamalı ve 12 saat öncesinden itibaren aç kalmalıdır. Tetkike suparenal bölge ile simfizis pubis arasındaki vücut bölgesini kapsayacak şekilde DÜSG ile başlanır. İntravenöz yoldan vücut ısısı sıcaklığında iyonik olmayan kontrast madde (ivkm) enjeksiyonu (1 ml/kg) yapıldıktan sonra 1-3. dakikada nefrogram fazında, 5. dakikada pyelogram fazında ve 15. dakikada ekskretuar fazda görüntüler elde olunur. Pelvikaliseal sistem ve üreterin yeterince kontrast madde ile doldurulmadığı durumda üreter trasesi boyunca abdomene bası yapılarak kompresyonlu grafiler elde olunabilir. Abdominal kompresyonla proksimaldeki üreter ve ipsilateral böbrek toplayıcı sisteminin kontrast madde ile dolması amaçlanır. Bununla birlikte 5. dakikada elde olunan radyogramlarda obstruksiyon izlenmişse, abdominal aort anevrizması, abdominal kitle, geçirilmiş abdominal cerrahi, ciddi abdominal ağrı, üriner sistem travma şüphesi, üriner diversiyon veya renal transplant varlığında abdominal kompresyon kontrendikedir (B; 2). Ön tanıda mesane kitlesi yer alıyorsa işeme sonrası grafiler ile mesane değerlendirilir.

İntravenöz ürografinin komplikasyonları; alerjik reaksiyonlar, özellikle hiperozmolar kontrast madde kullanımı sonrası görülebilen hipervolemi, pulmoner ödem, bulantı-kusma, aritmi ve böbrek yetmezliğidir.

İVÜ' nin nefrogram fazında böbreklerin boyutları, konturları ve parankim kalınlığı değerlendirilebilir. Böbrek kitleleri böbrek konturlarında bozulma ve çift kontur görünümüne neden olabilmekle birlikte böbreğin anterior ya da posterior yüzünden köken alan kitleler İVÜ'de böbrek kontur bozukluğuna neden olmaz. İVÜ'de böbrek kitlelerinde kaliseal distorsiyon görülebilir. İVÜ'nin nefrogram fazında böbreklerin pozisyonu da değerlendirilebilir. Psoas kaslarının uzanımına paralel seyreden böbreklerin pozisyonu kitle etkisine bağlı olarak değişebilir.

İVÜ'nin pyelogram fazında renal pelvis ve kaliksler değerlendirilir. Değişici epitel hücreli karinomlarında toplayıcı sistemde dolunluk defekti görülür. Kalikslerin tümör hücreleri ile dolması ile oluşan dolunluk defektleri onkokaliks adını alır. Böbrek tümörlerinde renal ven invazyonu böbrekte fonksiyonel gecikme ya da fonksiyon kaybına neden olabilir.

İVÜ'de üreterlerin seyirleri ve lümeninde dolunluk defektleri araştırılır (Resim 1). Üreterin lomber vertebra pediküllerinin medialine geçmesi durumunda medial deviasyondan bahsedilir. Üreterlerin transvers pediküllerin 1 cm dışından seyretmesi de lateral deviasyonu düşündürür. Üreterde değişici epitel hücreli tümörlerin oluşturduğu dolunluk defekti 'goblet' (kadeh) şeklinde görülür.

Mesane mukozası en iyi miksiyon sonrası elde edilen mesane radyogramları ile değerlendirilir. Mesane tümörünün değerlendirilmesinde dolunluk defekti araştırılmalıdır.

Bir İVÜ tetkikinde hastanın aldığı efektif doz değeri 1.6 mSv olup bu radyasyon doz etkilenimi 16 akciğer grafisinde maruz kalan radyasyon dozuna eşittir. İVÜ'de elde edilen grafi sayısının artırılması hastanın maruz kalacağı radyasyon dozunu arttıracaktır. Bu nedenle olabildiğince az grafi elde olunmalı ve özellikle genç ve zayıf hastalarda US tercih edilmelidir. İVÜ tetkiki esnasında tetkik odasında radyasyon teknisyeni mutlaka



Resim 1. İntravenöz ürografi. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonundan 15 dakika sonra elde edilen grafide kontrast madde bilateral renal toplayıcı sistemi, üreterleri ve mesaneyi doldurmuştur. Sol üreter distalinde divertikül (ok) izlenmektedir.

kurşun cam ve kurşun içerikli duvarla kaplı çekim odasında yer almalı ve tetkiki bu kısımdan gerçekleştirmelidir.

3. Floroskopi

Ürogenital sistem görüntüleme yöntemlerinden biri olan floroskopi önceleri çoğunlukla kontrast maddenin üriner sisteme kateter yolu ile elde edilen sistografi, retrograd pyelografi ve işeme sistoüretrografisi gibi görüntüleme yöntemlerinde kullanılırken günümüzde daha çok güncel perkütan girişimsel işlemlere kılavuzluk etmek amacıyla kullanılmaktadır. Perkütan nefrolitotomi, nefrostomi, üriner sisteme stent yerleştirilmesi, taş çıkarılması ve tümör ablasyonu işlemlerinde

floroskopi kılavuz görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. Ürolojik girişimsel işlemlerde en fazla radyasyon maruziyetinin olduğu işlem perkütan nefrolitotomidir.

Floroskopide X-ışını kaynağından çıkan ışınlar primer radyasyon olarak isimlendirilir. Floroskopi sırasında hastaya çarparak etrafa yayılan ışınlar ise sekonder radyasyon (saçılan radyasyon) dur. Floroskopi işleminde genellikle saçılan radyasyona maruz kalınır. Saçılan radyasyonun enerjisi primer radyasyona göre oldukça düşük olup kurşun önlük, eldiven, gözlük, tiroid, gonad koruyucu gibi ekipmanlarla radyasyondan etkilenim azaltılabilir. Radyasyonla çalışılan bölümlerde çalışanların alacağı doz 20 mSv'i geçmemelidir.

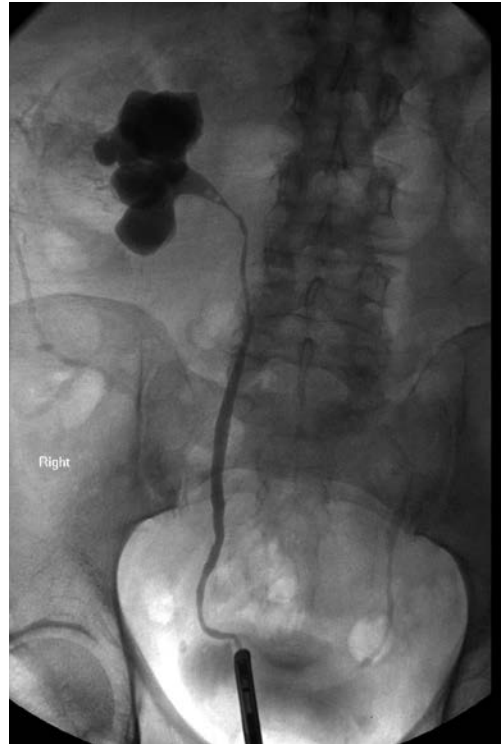
Floroskopi yapılırken radyasyon dozunu düşürmede ana prensip 'As Low As Reasonably Achievable (ALARA)' olup buna göre tanı için yeterli olabilecek en az dozda görüntüleme yapılmalıdır. Bunun için de floroskopi zamanı mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Ayrıca floroskopide radyasyon maruziyetini etkileyen en önemli parametrelerden biri de X-ışını kaynağına uzaklıktır. X ışını kaynağına uzaklığın karesi oranında radyasyon azalmakta olup örneğin floroskopi odasında bir hekimin X-ışını kaynağına uzaklığının 4 kat artması ile maruz kalacağı radyasyon dozu 16 kat azalmaktadır. Floroskopi ile yapılan işlemlerde çalışanların maruz kalacağı radyasyon dozunu azaltmanın diğer yolları vücutta floroskopi yapılan alanı olabildiğince daraltmak ve X-ışını tüpünü hastadan uzak tutup tüpün hastaya göre tam karşısında yer alan görüntü kuvvetlendiricisini ise hastaya olabildiğince yakın tutmaktır. Böylece saçılan ışınlar azalacaktır.

Floroskopi işlemleri yapılırken X-ışını kaynağı ile işlemi yapan kişiler arasında kurşun perde kullanılmalıdır. Kurşun perde ve önlükler X-ışını miktarını 100 katına kadar azaltabilir. Bizzat elle yapılan işlemlerde ellerin maruz kalacağı radyasyonu azaltmak için kurşun eldiven kullanılabilir. Bununla birlikte Endoüroloji Derneği'nin yaptığı bir anket çalışmasında kurşun önlük kullanma oranı %97 bulunmuş iken, tiroid koruyucu, dozimetre, kurşun gözlük ve eldivenlerin kullanılma oranları sırası ile %68, %34.3, %17.2 ve %9.7 bulunmuştur.

Floroskopi odalarında çalışanlar maruz kaldıkları radyasyon dozunu ölçmek amacıyla mutlaka dozimetre kulanmalı, periyodik aralıklarla değiştirilen ve radyasyon absorpsiyon miktarları Türkiye Atom Enerjisi Kurumu tarafından ölçülen bu dozimetrelerin sonuçlarını takip etmelidirler.

a. Retrograd pyelografi

Retrograd pyelografide sistoskopi esnasında kateter yardımıyla üreterlere noniyonik iyotlu kontrast madde enjekte edilir. Kontrast madde %50 oranında steril su ile dilüe edilir. Kontrast maddenin üreterleri doldurduğu floroskopi ile eşzamanlı izlenir. Retrograd pyelografide üreterve renal toplayıcı sistem kontrast madde ile doldurularak bu yapılar değerlendirilebilir (Resim 2 ve



Resim 2. Retrograd pyelografi. Anteroposterior retrograd pyelografi görüntüsünde sağ distal üreterden kateter yolu ile verilen kontrast madde sağ böbrekte dilate görünümde toplayıcı sistemi doldurmuştur.



Resim 3. Retrograd pyelografi. Sol distal üreterden verilen kontrast madde üreteri ve sol böbrek toplayıcı sistemini doldurmuş olup renal pelvis dilate, üreter ise normal kalibrasyondadır. Bulgular üreteropelvik bileşke darlığı (ok) ile uyumludur.

3). Retrograd pyelografi üreter obstruksiyonu, taş ve tümörlerinin değerlendirilmesinde, toplayıcı sistemi göstererek perkütan girişimlere kılavuzluk etmek amacıyla, hematüri ve travmanın değerlendirilmesinde endikedir. Mesanenin transizyonel hücreli tümörlerinde üreterlerde olası senkron ve metakron tümörler retrograd pyelografi ile gösterilebilir. Fibroepitelyal polip gibi benign üreter tümörleri retrograd pyelografide düzgün konturlu dolum defekti oluştururken malign üreteral tümörler düzensiz konturlu dolum defekti oluştururlar. Retroperitoneal fibrozisde retrograde pyelografi ile üreterlerde kontrast dolununun zayıf olduğu izlenir. Retrograd pyelografinin kesin kontrendikasyonu bulunmamakla birlikte enfeksiyon, gebelik ve kontrast allerjisi durumlarında

göreceli olarak kontrendikedir. Retrograd pyelografinin komplikasyonları arasında pyelovenöz gerikaçış ve forniks rüptürü yer alır.

Retrograd pyelografi işleminde sistoskopi yapıp kateterle kontrast maddeyi üreter lümenine enjekte eden radyasyon maruziyeti riski altındadır. Bu nedenle bu işlem esnasında ürologlar mümkünse kurşun önlük giymeli ve kurşun eldivenle de ellerinin primer ya da saçılan radyasyon ışınlarına maruz kalmalarını önlemelidir.

b. Sistografi ve Miksiyon Sistoüretrografisi

Bu tetkikte mesane lümenine kateter yardımı ile erişkinlerde 200-300 ml, çocuklarda ise 75-125 ml kontrast madde doldurulur. Miksiyon sistoüretrografisi ile mesane duvarı trabekülasyonu, divertikülleri, lümende dolum defekti oluşturan polip ya da tümör gibi nedenler değerlendirilebilir. Miksiyon sistoüretrografisinde ön-arka ve oblik radyogramları alınmalıdır. Çocukluk çağında elde olunan miksiyon sistoüretrografisi tekniği ile mesane ve üretranın işeme esnasında pozisyonu ve anatomik özelliklerini gösteren hareketli görüntüler elde olunabilir.

4. Ultrasonografi

Ultrasonografi üriner sistemin değerlendirilmesinde günümüzde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. US tekniğinde görüntü elde etme prensibi ses dalgalarının ultrason probu yolu ile vücut dokularına ulaştırılması ve dokulardan yansıyan ses dalgalarının tekrar US probu ile toplanıp monitörde izlenmesine dayanır.

US ile üriner sistemde yer alan tüm organlar değerlendirilebilir. Böbrekler, üreterler ve mesane değerlendirilirken düşük frekans özellikleri ile derin dokuları görüntüleyebilme kabiliyetine sahip olan konveks problar kullanılmalıdır. Prostata değerlendirilmesinde ise proba yakın dokuları yüksek rezolüsyonlu gösterebilen ve geniş açılı görüntü elde etme yeteneğine sahip transrektal prob kullanılır. Testis değerlendirilirken yüzeyli dokuları yüksek rezolüsyonla gösterebilen özelliği olan lineer problar kullanılmalıdır.



Resim 4. Renal hücreli karsinom. Gri-skala US'de böbrek interpolarda lokalizasyonda hipoeoik görünümde kitle lezyonu (ok) izlenmektedir.

US ile böbreklerin lokalizasyonu, pozisyonu, parankim kalınlığı, parankim ekojenitesi ve toplayıcı sistemi değerlendirilebilir. Böbreklerin renal hilusu anteromediale yönlendi olmalıdır. Aksi durumda rotasyon anomalisi sözkonusudur. Böbreklerin US ile değerlendirilmesinde en sık ve önemli endikasyonlardan biri ise kistik ve solid böbrek kitleleridir. Böbrek kistleri sıvı içerikleri nedeniyle US' de anekoik görünümde izlenirler. Ses dalgaları kistlerden rahatlıkla geçtiği için de kistlerin posteriorunda akustik şiddetlenme iz-

lenir. Komplike kistlerde ise US'de kist duvarında kalınlaşma ve kist içinde septalar ya da hemoraji bulunur. Bu durumda renkli Doppler US ile kist duvarında ve septalarda vaskülarite olup olmadığı değerlendirilir. Hemorajik kistlerde kist içinde kan-sıvı seviyelenmesi izlenir. US'de solid böbrek kitleleri renal parankimden daha az ekojenitede (hipoeoik), parankimle eş ekojenitede (izoekoik) ya da parankimden daha fazla ekojenitede (hiperekoik) izlenebilirler (Resim 4). Böbrekte yer alan anjiyomyolipomlar belirgin hiperekoik görünümü ile US'de kolayca tanınabilirler. Anjiyomyolipom dışındaki solid renal kitleleri ise aksi ispat edilene kadar malign renal kitle (sıklıkla renal hücreli karsinom) olarak kabul edilmeli ve bu açıdan değerlendirilmelidir. Solid renal kitle varlığında US'de kitlenin renal parankimden laterale, mediale ya da hilusa uzanımı değerlendirilmeli, kistik-solid komponentleri belirtilmeli ve renkli Doppler US'de vaskülaritesi incelenmelidir (Resim 5).

Böbrek kitlelerinin US ile değerlendirilmesinde son yıllarda kullanılan tekniklerden biri de US elastografidir. US elastografi tekniğinde US probu ile incelenen alana elle bası yapılması ya da direkt olarak probdan gönderilen ses dalgalarının dokularda oluşturduğu titreşimlerin tespit edilmesi yolu ile incelenen dokuların sertliği ve elastikiyeti değerlendirilebilir. Bu yolla fizik muayenenin en temel yöntemlerinden palpasyonda olduğu gibi



Resim 5. Transizyonel hücreli karsinom. Transvers (A) ve longitudinal (B) planda elde olunan US görüntülerinde renal sinüs içinde yer alan hipoeoik görünümde kitle lezyonu (oklar) izlenmektedir.

iyi huylu tümörlerin yumuşak, hücreden zengin kötü huylu tümörlerin ise sert yapıda olabileceği görüşünden hareketle dokuların sertliği ölçülerek benign-malign renal kitle ayrımı yapılabilir. Böbreklerde yer alan toplayıcı sistem tümörleri parankimde kitle lezyonu oluşturmadan hiperekoik renal sinüste hipoeoik görünümüleri ile tespit edilirler.

Böbreklerde yer alan taşlar ise belirgin hiperekoik görünümüleri ile kolayca tanınabilir. Bununla birlikte böbreklerde her görülen hiperekojenitenin taş olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Renal toplayıcı sistemde yer alan vasküler kalsifikasyonlar da hiperekoik izlenirler. Taşları diğer hiperkeoik görünümlerden ayırttırıcı sonografik özelliği ses dalgalarının taşın posterioruna geçmemesi nedeniyle taş posteriorunda akustik gölge oluşmasıdır.

Üreterlerin US ile değerlendirilmesinde hastanın idrar sıkışık olması çok önemlidir çünkü normal üreterler US ile oldukça zor görüntülenebilirler. Üriner obstruksiyon varlığında hasta incelenen tarafın karşı tarafına hafif oblik dönük pozisyonda iken psoas kası anteriorunda görüntülenebilir. Bu şekilde üreter lümeninde taş görüntülenebilir.

Mesanein US ile değerlendirilmesinde mesane dolu olmalıdır. Mesane duvarının kalınlığı ve trabekülasyon varlığı, duvarda polip ya da tümör oluşumu, lümende taş varlığı değerlendirilebilir. Mesane duvarına yapışık hematoma ve tümör ayrımı hasta supin pozisyonda yatar iken sağa ya da sola döndürülerek ve bu sırada prob ile mesane lümeni görüntülenerek yapılır. Hematom mesane içinde yer değiştirirken tümör yer değiştirmez. Mesanede taş varlığı kolayca tespit edilebilir. Üreterovezikal bileşkede yer alan taşları görüntülemek için de mesanein dolu olması elzemdir.

Prostat görüntülemesinde US önemli yere sahiptir. Prostat transabdominal incelemede konveks prob bile değerlendirilebilse de prostatın US ile asıl değerlendirme yöntemi transrektal prob bile yapılan incelemedir. Transabdominal US incelemede prostatın boyutları ölçülebilir, genel olarak parankim yapısı değerlendirilebilir. Prostat santral zonda hiperplazi varlığı transabdominal incelemede de görülebilir. Transrektal US (TRUS) inceleme transrektal prob bile gerçekleştirilir. Bu

incelemede prostat parankimi ile prob arasında sadece rektum duvarı olduğundan yüksek rezolüsyonlu ve prostat çevresindeki alanları da gösteren geniş açılı görüntüler elde olunur. US elastografinin üriner sistemde kullanıldığı alanlardan biri de prostattır. US elastografinin prostatın benign-malign lezyonlarının ayırtedilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Prostat kanseri artmış selülarite nedeniyle prostat parankimine göre daha sert yapıda olup US elastografi ile prostat kanserine %88 duyarlılık ile tanı konduğu bildirilmiştir. TRUS tanısall görüntülemenin yanında prostatta girişimsel işlemler için de kullanılır. Eksternal radyoterapi için fidusial marker yerleştirilmesi, braki-terapi, kryoablasyon ve yüksek intensiteli odaklanmış ultrason (HIFU) tedavilerinde TRUS kılavuz görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. Son yıllarda prostat biyopsisi dinamik kontrastlı MR görüntülerini içeren multiparametrik MRG ile TRUS görüntülerinin birleştirilmesi ile elde edilen füzyon görüntüler eşliğinde gerçekleştirilebilmektedir.

US tekniği transperineal yolla üretranın incelenmesi için kullanılabilir. Bu yolla üretra duvar kalınlığı, striktür ve polip varlığı ve lümene ait patolojik bulgular değerlendirilebilir.

Skrotumun değerlendirilmesinde US inceleme lineer prob ile yapılır. US ile testisler, paratestiküler dokular ve skrotum duvarı değerlendirilir. Testis içinde yer alan kitleler hipoeoik ya da hiperekoik olarak izlenebilir. Solid testis kitleleri genellikle malign karakterde olup teratomlar multikistik testis kitleleri şeklinde izlenirler. Skrotal US neoplastik testis kitleleri dışında testis parankimini diffuz olarak etkileyen epididimorşit ve torsiyon gibi durumları değerlendirmek için de primer tanı yöntemidir. Epididimorşitte testis ve epididim ödemli ve boyutları artmış şekilde izlenir. Bu tabloya hidrosel eşlik edebilir. Torsiyon incelemede renkli Doppler US ile mutlaka testis vaskülaritesi değerlendirilmeli ve inguinal bölgede spermatik kordda eşlik edebilecek spermatik kordun kendi ekseninde dönmesi neticesinde oluşan girdap bulgusu (whirling sign) aranmalıdır. Spermatik kordda ödem ve boyut artışı ile karakterize epididimorşit ve torsiyonun eşlik etmediği duruma funikülit denir.

Skrotal travma durumunda testis parankimi ve tunika albuginea bütünlüğü dikkatlice değerlendirilmelidir. Tunika albuginea bütünlüğünün kaybolduğu ve testis konturunun bozulduğu durumlarda testis rüptüründen şüphelenilmelidir.

Varikoselin değerlendirilmesinde Doppler US kullanılır. Varikozel değerlendirilirken hasta ayakta durur pozisyonda inceleme yapılmalıdır. Skrotumda ve spermatik kord çevresinde yer alan varikoz venlerin çapı ve valsalva manevrası ile reflü olup olmadığı değerlendirilebilir.

Görüntü elde etmede sadece ses dalgaları kullanıldığı için US'nin iyonizan radyasyonla ilişkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle US yapılırken radyasyondan korunma gerekmez.

5. Bilgisayarlı Tomografi

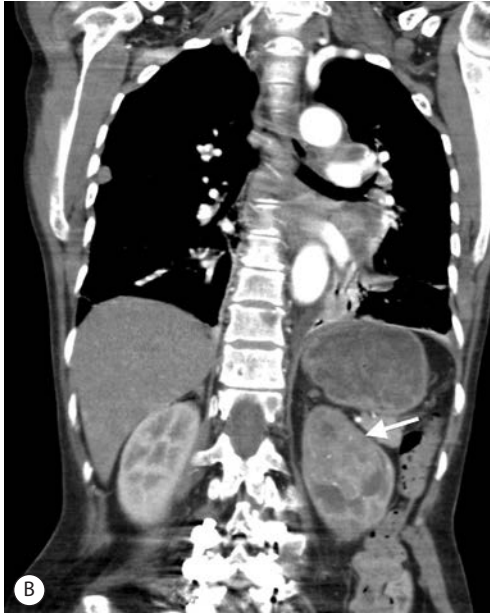
Özellikle geniş vücut alanlarını hezli bir şekilde ve ince kesitlerle tarama imkanı ile aksiyal, koronal ve sagittal planda yüksek rezolüsyonlu görüntü elde edebilen MDBT tekniği ile ürogenital radyolojide BT görüntüleme tekniği giderek daha sıklıkla kullanılmaktadır. BT tekniği iyonizan radyasyonla çalışan bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde hasta gantri adı verilen BT masasının etrafında yerleşimli, X-ışını tüpü içeren bir alanda X-ışınlarına maruz kalır. X-ışını tüpünden geçen X-ışınları insan vücudunda farklı organ ve dokulardan geçerken farklı derecelerde absorpsiyona uğrar ya da bu doku ve organlardan geçerek dedektörlere farklı yoğunlukta tespit edilir. BT'de görüntülerde organ ve dokuların farklı şekilde izlenmesinin nedeni vücut yapılarının X-ışınlarını farklı oranda geçirgenlikleri nedeniyledir.

Üroradyolojide BT sıklıkla i.v. yoldan kontrast madde verilerek elde olunur. Bununla birlikte üriner sistemin değerlendirilmesinde en sık karşılaşılan semptomlardan olan hematüride i.v. kontrast madde verilmeden BT görüntüleri elde olunmaktadır. BT ürolitiazis tanısında duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek olan görüntüleme yöntemidir. BT'de üriner taşlar hiperdens görünümde izlenirler. Bununla birlikte flebolitler, arteriyel kalsifikasyonlar ve lenf nodu kalsifikasyonları olmak üzere farklı kalsifikasyonların da BT'de taşı taklit

edebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle üreterler taş açısından değerlendirilirken proksimalden distale kadar seyri boyunca takip edilmelidir. Üreterlerin BT'de uygun şekilde değerlendirilebilmesi için BT görüntülerinde kesit kalınlığı 3 mm ya da daha az olmalıdır. MDBT tekniğinde ince kesitlerin kullanılması aksiyal görüntülerin yanısıra koronal ve sagittal planda da görüntüler elde olunmasına imkan vermekte olup özellikle üreter taşlarının tanısında multiplanar görüntüleme büyük kolaylık sağlamaktadır.

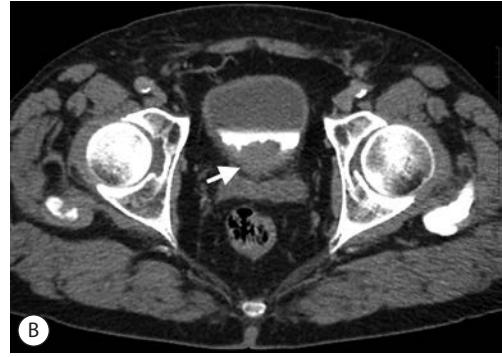
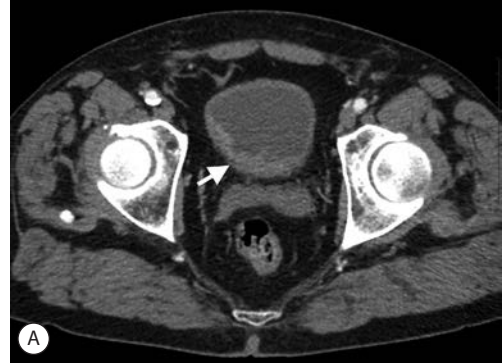
BT'nin üriner sistem görüntülemesinde en sık kullanıldığı endikasyonlardan diğeri böbrek ve mesane kitlelerinin değerlendirilmesidir. Böbrek kitleleri hematüri gibi semptomların araştırılması neticesinde saptanabildiği gibi sıklıkla başka nedenlerle elde olunan abdomen BT tetkiklerinde insidental olarak da saptanabilir. Böbrek tümörlerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan BT tetkikleri kontrastsız ve kontrastlı BT görüntülerini içermelidir. İntravenöz kontrast madde verilmesinden 25 – 70 sn sonra elde olunan BT fazına kortikomedüller, 80-180 sn sonra elde olunan BT fazına ise nefrogram fazı denir. Kontrastlı BT görüntülerinde renal kitlelerin kontrast tutulumu değerlendirilerek benign-malign solid renal kitleleri ayırtılmaya çalışılır (Resim 6).

Üriner sistemin BT ile değerlendirilmesinde en çok kullanılan BT tekniklerinden biri de BT ürografidir. Bu teknik genellikle renal toplayıcı sistem, üreter veya mesane ile ilgili başta neoplastik nedenler olmak üzere ürotelyal epitelden köken alan lezyonları değerlendirmek için kullanılır. İntravenöz kontrast maddenin enjekte edilmesinden yaklaşık 10 dk sonra kontrast madde üreterleri ve mesaneyi doldurur. Ürotelyal epitel tümörleri BT ürografide yerleştikleri lokalizasyonda kontrastla dolu luminal yapıda dolum defekti oluşturur. BT ürografi üriner sistemde yer alan toplayıcı sistem anomalileri, üreter anomalileri ve mesanenin morfolojisini değerlendirmede kullanılabilir (Resim 7). Kortikomedüller, nefrogram ve geç fazlı görüntüleri içeren BT ürografide radyasyon dozunu azaltmak için ikili bolus tekniği kullanılabilir. İkili bolus ya da split bolus BT ürografi tekniğinde intravenöz kontrast madde iki ayrı bolus şeklin-



Resim 6. Renal hücreli karsinom. Aksiyal (A) ve koronal (B) kontrastlı BT görüntülerinde sol böbrekten köken alan ve belirgin kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonu (oklar) izlenmektedir.

de verilir. Bu teknikte kontrastsız görüntülerden sonra 30-50 ml kontrast madde bolus şeklinde verilir. Bundan 8-10 dk sonra 80-100 ml kontrast madde bolus şeklinde verilir. İkinci kontrast maddenin verilmesinden 100 sn sonra BT görüntüleri elde olunur. İlk verilen kontrast madde toplayıcı sistemi görüntülemeye yararken ikinci verilen kontrast maddeyle beraber nefrogram fazı ile renal parankim değerlendirilebilir. Böylece hasta-



Resim 7. BT ürografide mesane kanseri. (A) İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası venöz fazda mesane posterior duvarındaki kalınlaşma (ok) zorlukla izlenebiliyor. (B) BT ürografi görüntüsünde ise mesane posterior duvarındaki tümör (ok) mesanede belirgin dolum defekti oluşturmuş durumda.

da aynı miktarda kontrast madde kullanılarak ve hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu azaltılarak hem nefrogram hem de ekskretuar faz görüntüleri aynı anda elde olunur. İkili bolus BT ürografide tek bolus BT ürografi tekniğine göre radyasyon dozu %30 oranında azalır.

Bilgisayarlı tomografi incelemelerinde hastanın radyasyondan mümkün olduğunca korunması gerekmektedir. Bu konuda görev tetkiki isteyen üroloji uzmanına, tetkiki planlayan radyolog ve tetkiki yapan radyoloji teknisyenine düşmektedir. BT tetkiki görüntüleme yöntemleri içinde floroskopi ve anjiyografi tetkiklerinden sonra en fazla radyasyon yayma potansiyeline sahip bir teknik

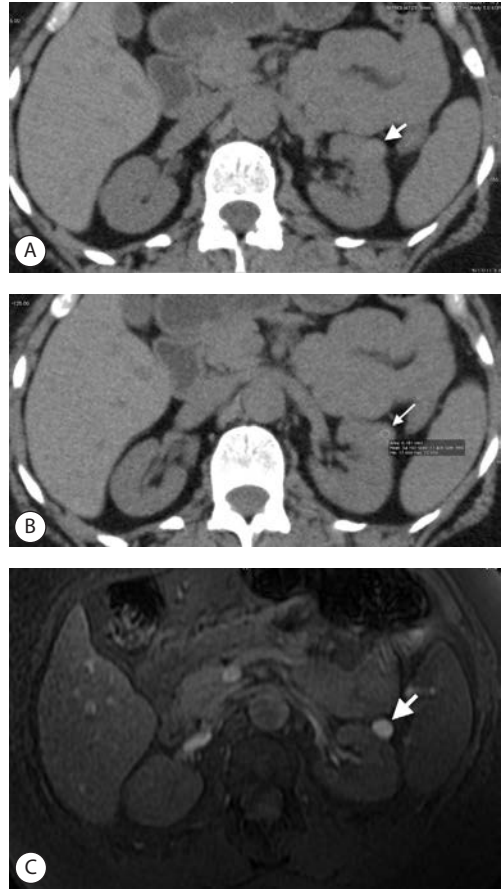
olduğu için BT tetkiki istemi yapmadan önce tanı yöntemi olarak öncelikle US tercih edilmelidir. Örneğin üriner taş tanısı ile takip edilen hastaların takip görüntülemesinde US tercih edilmelidir. BT tetkikinin yapılmasının kaçınılmaz olduğu durumlarda radyoloji uzmanı ve teknisyeni BT tekniğinin parametrelerini hastanın mümkün olan en az radyasyon dozu alacağı şekilde düzenlemelidir. Radyasyon dozunu azaltmak için X-ışını tüpüne ait parametreler olan kilovolt (kV) ve miliamper saniye (mAs) değerleri azaltılabilir. Günümüzde BT cihazlarında hasta BT masasına yattığında BT tetkikinden önce elde olunan öncül topogram görüntüsü alınırken cihaz hastanın vücudunun kalınlığına göre mümkün olan en az dozu kV ve mAs değerlerini otomatik olarak düşürerek ayarlamaktadır. Bunun dışında özellikle genç hastalarda ve çocuklarda gonad koruyucu kurşun plakalarla gonadların X-ışınından etkilenmesi engellenebilir. Son yıllarda BT teknolojisindeki gelişmelerle birlikte radyasyon dozunu belirgin düşüren en güncel doz azaltım yöntemi iteratif rekonstruksiyon yöntemleridir. Bu yöntemlerde prensip düşük radyasyon dozu ile elde olunan BT görüntülerinde iteratif rekonstruksiyon adı verilen yazılımlar ile görüntü kalitesinin ve rezolüsyonunun artırılması prensibine dayanır. Özellikle taş ya da tümör tedavisi sonrası takip edilen ve sık BT tetkiki uygulanan hastalarda BT görüntülerinin iteratif rekonstruksiyon yöntemi ile elde olunması önemlidir. Hastalarının radyasyon maruziyetini azaltmak isteyen hekimlerin çalıştıkları kurumlarda özellikle güncel radyasyon dozu azaltım tekniklerinin kullanılmasını talep etmesi bu teknolojinin ülkemizde kullanım sıklığını da arttıracaktır.

6. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) üroradyolojide genellikle US ve BT'de tam olarak tanı konamayan olgularda ya da karakterize edilemeyen lezyonlarda problem çözücü olarak kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme üriner sistemde yer alan tüm organların görüntülenmesinde kullanılabilir. İyonizan radyasyon içermeyen bu görüntüleme yönteminde vücutta dokulara gön-

derilen radyofrekans dalgalarının yansıması ile görüntüler elde edilir. Kontrast rezolüsyonu çok yüksek olan bu teknikte özellikle yumuşak dokular çok iyi görüntülenir.

MRG böbreklerin değerlendirilmesinde özellikle renal kitleler için kullanılır. Solid renal kitlelerde MRG kitle içi kistik komponent, hemoraji,



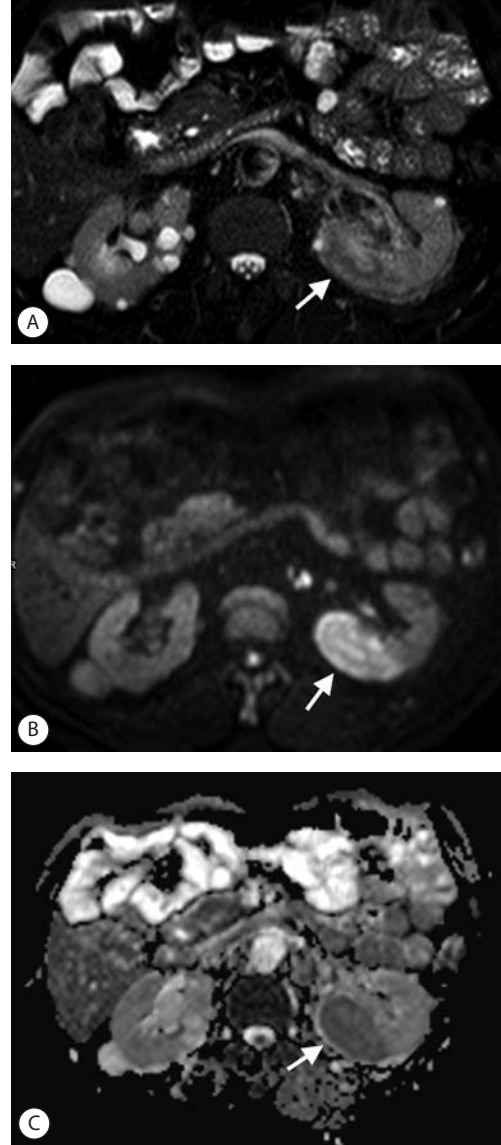
Resim 8. Renal hemorajik kist. (A) Aksiyal kontrastsız BT'de sol böbrek interpolar lokalizasyonda anterolateral yerleşimli düzgün konturlu lezyon (ok) izlenmektedir. (B) Lezyonun densite değeri 34 HU ölçülmüş olup bu densite değeri basit kist ile uyumlu değildir. (C) Aksiyal T1 ağırlıklı yağ baskılı kontrastsız MRG'de ise sol böbrekteki lezyonun hiperintens izlenmesi (ok) başka bir tetkike gerek kalmaksızın hemorajik kist tanısını koydurmaktadır.

makroskopik ya da mikroskopik yağ komponentlerinin gösterilmesinde BT'ye göre daha başarılı bir görüntüleme yöntemidir (Resim 8). Böbreklere yönelik yapılan MRG'de aksiyal ve koronal T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler ile, iç faz-dış faz görüntüler ve kontrastlı görüntüler elde edilmelidir. İntravenöz gadolinium enjeksiyonu ile de renal kitlelerin kontrast tutulumu değerlendirilebilir. Kontrastlı görüntülerden kontrastsız görüntülerin çıkarımına dayanan çıkarım (subtraksiyon) görüntülerle solid renal kitleler ile hemorajik renal kistler ayırtedilebilir. Yüksek yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü sayesinde MRG ile renal kitlelerin perirenal alana yayılımı değerlendirilebilir. Difüzyon MRG'de renal solid kitleler difüzyon kısıtlılığına sekonder sinyal artışına neden olur (Resim 9).

MR ürografi tekniği ise konjenital üriner anomalilerin değerlendirilmesinde kullanılır. Üreterler de MR ürografi ile değerlendirilebilir. Bu inceleme yöntemi sıvıların yüksek sinyal intensitesinde izlendiği T2 ağırlıklı bir inceleme olup üreterleri seyri boyunca çevre dokulardan ayırtedilmesini sağlayan yüksek sinyal intensitesinde gösterir. Üreterde dolun defektine neden olan taş ya da neoplastik lezyonlar dolun defekti oluşturarak yüksek sinyal intensitesindeki lümende düşük sinyal intensitesi ile ayırtedilirler.

MRG özellikle mesane tümörlerinde tümörün kas dokusuna ve çevre dokulara invazyonunu gösterebilir. T2 ağırlıklı görüntülerde mesane duvarındaki kas tabakası hipointens görünümüyle daha yüksek sinyal intensitesindeki mukoza ve çevre yağ dokusundan ayırtedilir.

Prostat ise MRG'nin üriner sistemin görüntülemesinde son yıllarda en çok kullanıldığı organdır. Prostat kanserleri T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens prostat peripheral zonunda hipointens izlenirler. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde prostat kanseri erken arteriyel fazda kontrast tutup hızlı bir şekilde kontrastı bırakması ile karakterizedir. Difüzyon MRG'de difüzyon kısıtlılığına sekonder sinyal intensite artışı ile görünür difüzyon katsayısında (ADC) azalma izlenir. Multiparametrik MRG kavramı dinamik kontrastlı MRG, difüzyon MRG ve MR spektroskopinin birlikte



Resim 9. Renal lenfoma. (A) Aksiyal T2 ağırlıklı yağ baskılı MRG'de sol böbrek interpolar lokalizasyonda renal parankimde infiltrative özellikte sınırları net ayırtedilemeyen lezyon (ok) izlenmektedir. (B) Difüzyon ağırlıklı MRG'de renal parankimde yer alan kitle lezyonundaki difüzyon kısıtlılığına sekonder sinyal intensitesi artmıştır (ok). (C) ADC görüntülerinde renal parankimde difüzyon kısıtlılığına sekonder sinyal intensitesi azalmıştır (ok).

elde olunmasını içerir. Multiparametrik MRG ile prostat kanserleri oldukça küçük boyutlarda olsa bile saptanabilir. Multiparametrik MRG ile ilgili yapılan çalışmalarda prostat kanseri saptanma oranı T2 ağırlıklı MRG'ye dinamik kontrastlı sekansların eklenmesi ile %57'den %73'e, difüzyon MR görüntülerinin eklenmesi ile %84'e yükseldiği bildirilmiştir.

Sonuç

Üriner sistem hastalıklarının tanısında kullanılan görüntüleme yöntemlerinin endikasyonu ve hastanın şikayetine göre kullanım algoritmasının bilinmesi doğru tanıya kolay yoldan ulaşılmasını sağlar. Radyolojide kullanılan görüntüleme yöntemleri teknolojinin gelişimi ile birlikte daha fazla veriyi daha kısa zamanda toplayabilmekte ve bu görüntüleri daha yüksek rezolüsyonda kullanıma sunmaktadır. Radyolojide son yıllarda en çok vurgulanan konulardan biri de iyonizan radyasyonun kullanıldığı tanısız görüntüleme yöntemlerinde ve girişimsel işlemlere kılavuzluk amacıyla kullanılan görüntüleme yöntemlerinde hastanın ve personelin maruz kaldığı radyasyonu olabildiğince azaltmak ve işlemler sırasında açığa çıkan radyasyondan korunmaktır. İyonizan radyasyonun kullanıldığı cihazlarla gün geçtikçe giderek artan oranda çalışılan üroloji alanında radyasyondan korunma prensiplerinin bilinmesi üroloji uzmanlarının ve diğer sağlık personelinin maruz kalacağı zararların önlenmesi için elzemdir.

Kaynaklar

1. Bor D, Sancak T, Olgar T, Elcim Y, Adanalı A, Sanlıdilek U, Akyar S. Comparison of effective doses obtained from dose-area product and air kerma measurements in interventional radiology. *Br J Radiol* 2004; 77:315-322.
2. Dyer RB, Chen MYM, Zagoria RJ. Intravenous urography: technique and interpretation. *Radiographics*. 2001;21:799-824.
3. Bradley AJ, Lim YY, Singh FM. Imaging features, follow-up, and management of incidentally detected renal lesions. *Clinical Radiology* 2011; 66:1129-1139.
4. Onur MR, Göya C. Ultrason elastografi: abdominal uygulamalar. *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2013; 6(3):59-69.
5. Onur MR, Poyraz AK, Bozgeyik Z, Onur AR, Orhan I. Utility of semiquantitative strain elastography for differentiation between benign and malignant solid renal masses. *J Ultrasound Med*. 2015;34:639-647.
6. Teng J, Chen M, Gao Y, et al. Transrectal sonoelastography in the detection of prostate cancers: a meta-analysis. *BJU Int* 2012; 110:E614-E620.
7. Washburn ZW, Dillman JR, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Computed tomographic urography update: an evolving urinary tract imaging modality. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009;30:233-245.
8. Kalra MK, Singh S, Blake MA. CT of the urinary tract: turning attention to radiation dose. *Radiol Clin North Am*. 2008;46:1-9.
9. Browne RF, Meehan CP, Colville J, et al. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: spectrum of imaging findings. *RadioGraphics*. 2005;25:1609-1627.
10. Verma S, Rajesh A, Prasad SR, et al. Urinary bladder cancer: Role of MR imaging. *Radiographics* 2012; 32: 371-387.
11. Lee DJ, Ahmed HU, Moore CM, et al. Multiparametric magnetic resonance Imaging in the Management and Diagnosis of Prostate Cancer: Current Applications and Strategies. *Curr Urol Rep* 2014; 15:390.

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 bozulan radyoizotoplardan yararlanılmaktadır. Son yıllarda "tera-

nostik" 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.

Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Radyofarmasötikler

Renal fonksiyon ve anatominin 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 ajanıdır. Tamamına yakını glomerüler filtrasyon ile böbreklerden süzülür. Bu nedenle dinamik böbrek sintigrafisi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ölçümü için de kullanılır. Ekstraksiyon oranının %20 gibi düşük bir oranda olması tübüler ajanlara göre böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha az tercih edilme nedenidir. Ayrıca Krom-51(Cr-51) Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ve İyot- 125-Iotha-

lamate görüntüleme için uygun özelliklere sahip olmamakla birlikte GFR ölçümünde kullanılabilen diğer glomerüler filtrasyon ajanlarıdır. Tübüler bir ajan olan Tc-99m merkaptosetiltriglycine (MAG3)'in ekstraksiyon oranı ise %40-50 arasında olup günümüzde dinamik böbrek sintigrafisinde en çok tercih edilen radyofarmasötiktir. Özellikle böbrek fonksiyonları gelişmekte olan çocuklarda ve böbrek fonksiyon kaybı olan hastaların değerlendirilmesinde Tc-99m DTPA'dan üstündür.

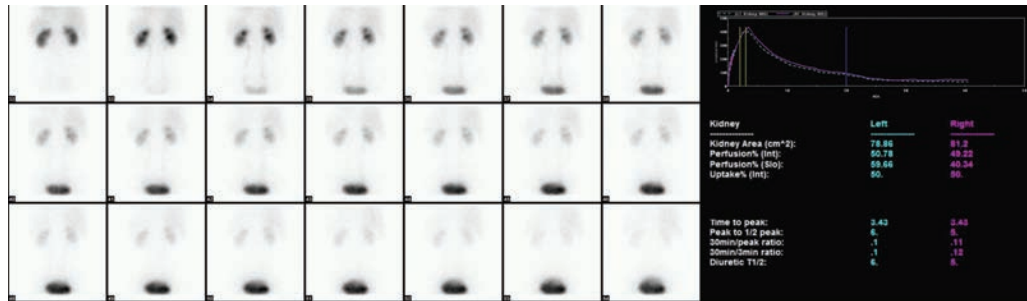
Tc-99m Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) renal kortikal sintigrafide kullanılan bir radyofarmasötik olup enjeksiyondan 2 saat sonra %40-65'i proksimal tübüler hücreler tarafından tutulur. Renal radyofarmasötiklerden iyot ile işaretli (123I ve 131I) Orthiodohippurate (OIH) büyük oranda tübüler yoldan tutulum göstermekle birlikte radyoaktif iyotun görüntüleme açısından dezavantajları nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. 131I-OIH ve 99mTc-MAG3 klirensi genel olarak efektif renal kan akımının göstergesidir. 99mTc-L,L- and D,D-Ethylenedicysteine (EC) bir dönem ülkemizde de kullanılan diğer bir tübüler ajan olmakla birlikte birçok ülkede ticari olarak erişilemediğinden günümüzde kullanılmamaktadır.

Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Sintigrafik Yöntemler

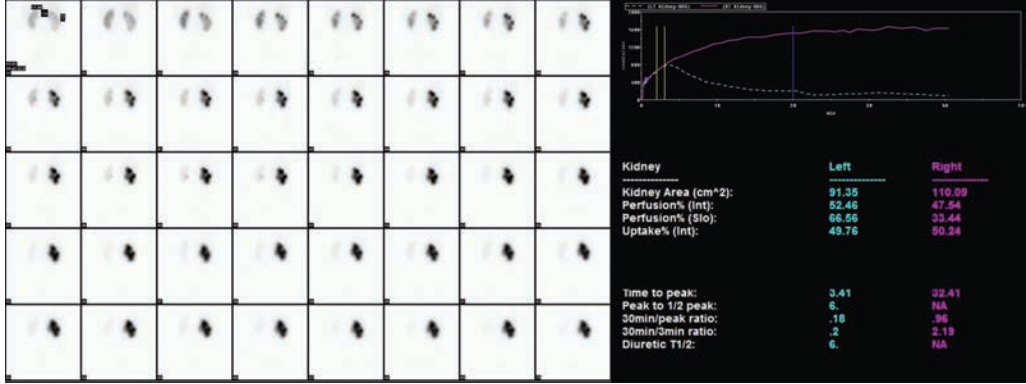
1. Dinamik Böbrek Sintigrafisi

Dinamik böbrek sintigrafisi renal fonksiyon ve ürodinamik değişimlerin birlikte değerlendirile-

bildiği oldukça yaygın kullanılan bir sintigrafik yöntemdir. Dinamik böbrek sintigrafisinin en önemli endikasyonu obstrüksiyon kuşkusu olan böbrekte fonksiyonel değerlendirmedir. Üriner akımdaki obstrüksiyon, pelvikaliksiyel 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 kuşku edilen hastalarda obstrüktif üropati tanısı ile takip edilen hastalarda obstrükte olmayan yada tedavi edilmediği takdirde fonksiyon kaybına yol açması beklenen böbrek idrar akım direnci olarak tanımlanan kısmi obstrüksiyonun tanımlanması önem taşır. Dinamik böbrek sintigrafisinde radyofarmasötüğün 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 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



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.

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. 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 hesap-

lamaları 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.

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 stenozla bağlı düşmeye neden olur. Radyofarmasötik olarak Tc-99m DTPA ve Tc-MAG3 kullanılabilir. Sintigrafik değerlendirmede kaptopril sonrası böbrek fonksiyonlarının normal sınırlarda olması renovasküler hipertansiyon tanısını ekarte eder.

Kaptoprilli böbrek sintigrafisi renovasküler hipertansiyon varlığı açısından orta ya da yüksek risk taşıyan hastalarda kullanılmalıdır. Renovasküler hipertansiyon açısından orta ve yüksek riskin göstergesi olan klinik bulgular: 1. Ani başlangıçlı ve şiddetli hipertansiyon, 2. Medikal tedaviye dirençli hipertansiyon, 3. Abdominal ya da lomber bölgede üfürüm, 4. Yaşlı bir hastada açıklanamayan azotemi, 5. ACEI tedavisi esnasında renal 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. Eğer 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 stenozla yönelik bir girişim sonrasında hipertansiyonun düzeleceğine işaret etmektedir. ACEI renografisi normal ise bu düşük olasılıklı (%10) renovasküler hipertansiyonu göstermektedir. ACEI sonrasında bilateral simetrik değişiklik olması renovasküler hipertansiyondan çok hipotansiyona, kalsiyum kanal blokörü kullanımına ve/veya olası dehidratasyon nedeniyle düşük idrar akım hızına bağlı olabilir. Renovasküler hipertansiyon için tipik sintigrafik bulgular arasında renogram eğrisinde kötüleşme, rölatif tutulumda azalma, renal ve 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.

4. Renal Transplant Değerlendirme

Son yıllarda renal transplantasyon tekniklerindeki ve immünsüpresif tedavilerdeki gelişmelere rağmen transplantasyon sonrası değişken bir zaman sürecinde komplikasyon gelişme riski söz konusudur. Bu nedenle transplantasyon sonrası böbrek fonksiyonlarının yakın takibi major komplikasyonların mümkün olduğunca erken tanı ve tedavisi için önem taşır. Böbrek nakli canlıdan yapılacak ise, verici adaylarında böbrek fonksiyonlarının diğer yöntemlerle değerlendirilmesinin yanısıra dinamik böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmesi de ek bilgiler sağlar. Noninvaziv ve tekrarlanabilir bir yöntem olması nedeniyle sintigrafik değerlendirme transplante böbreğin takibinde de kullanılmaktadır. Böbreğin aortadan 4-6 saniye sonra, iliak arterlerle eş zamanlı maksimum perfüzyon

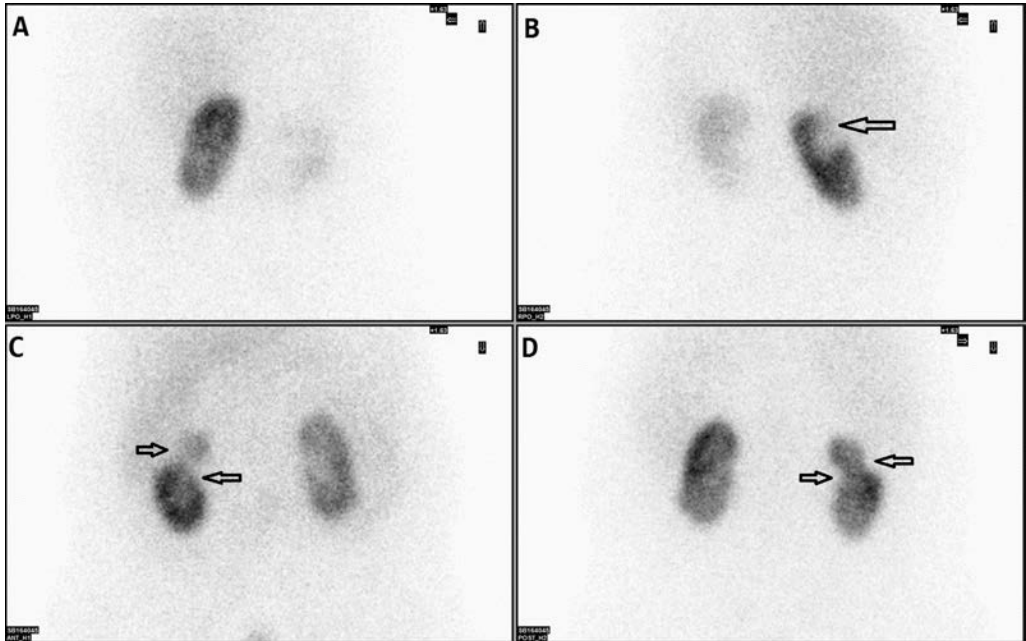
göstermesi normal olarak kabul edilir. Perfüzyon indeksi aort yada iliak arter ve böbrek üzerine çizilen ilgi alanlarının eğimlerinin karşılaştırılmasıyla elde edilir. Hiperakut rejeksiyon transplantasyon sonrası saatler içerisinde, akut rejeksiyon ise ilk 6 ayda vakaların yaklaşık %15'inde gelişir. Akut rejeksiyon tanısında 99mTc-MAG3 dinamik böbrek sintigrafisi ile perfüzyonun bozulmuş olması önemli bir bulgudur. Geç dönemde 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 toksite gelişebilmektedir. Erken dönem bulgular kronik rejeksiyona, belirgin toksite oluştuğunda ise akut tübüler nekroza benzer. Akut tübüler nekrozda olduğu gibi rejeksiyon ile ayırımı güç olmaktadır. Beklenen bulgu rejeksiyona göre perfüzyonun daha az etkilenmesi, radyofarmasötik tutulumunun azalmasının daha belirgin olmasıdır.

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 tübüler 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 ayrımı tek bir görüntüleme ile mümkün değildir. Tedavi sonrası 6 ay sintigrafik izleme önerilir. Kronik bir kortikal hasarda etkilenmiş kortekste azalmış hacim, kortikal incelleme, düzleşme, ovoid veya kama şeklinde hasar olarak izlenir (Resim 3).



Resim 3. Tekrarlayan piyelonefrit atakları olan 8 yaşında kız hastada Tc-99m DMSA sintigrafisinde sol posterooblik (A), sağ posterooblik (B), anterior (C) ve posterior (D) pozisyonlarda alınan statik görüntülerde sağ böbrek üst pol parankiminde skar dokusu ile uyumlu kortikal defektler izlenmektedir.

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 VUCG de olduğu gibi anatomik detay vermez. En önemli avantajı düşük radyasyon dozu ve tekrarlanabilirliği olduğundan özellikle çocuklarda VUR tanısında tercih edilir. Endikasyonları üreter enfeksiyonlu çocuklarda VUR'un değerlendirilmesi ve tedavi sonrası VUR takibidir.

Genitoüriner Kanselerde Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi onkolojik görüntüleme 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.

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 hücrel 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.

Prostat Kanseri Pozitron Emisyon Tomografisi

Prostat kanseri biyolojik olarak indolen hastalık ile agresif klinik seyir arasında oldukça heterojen davranış gösteren bir kanser türüdür. Prostat kanseri tanısı prostat spesifik antijen (PSA) tarama ve histopatolojik doğrulama ile nisbeten standardize bir yaklaşımı içermekle birlikte hastalığın evrelemesi, risk sınıflaması, nüks ve metastazlarının lokalize edilmesi süregelen bir klinik problem oluşturmaktadır.

Prostat kanserinin PET ile görüntülenmesinde kullanılan radyoaktif moleküler belirteçlerden 18F-FDG bir glikoz bileşiği olup vucuda verildikten sonra endojen glikoz gibi hücre içerisine girer ve heksokinaz enzimi ile fosforile edilir. Glikoz metabolizmasında daha ileri metabolik süreçlere dahil olmadığından hücre içinde birikir. Genel olarak prostat kanserleri düşük glikoz metabolizmasına sahip olmalarına karşın agresif malign prostat hücreleri daha fazla glikoz kullandıklarından 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 osteob-

lastik 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.

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 kuşkusu olan olgularda biyopsi rehberliğinde ve tanının doğrulanmasında önemli bir potansiyel oluşturmaktadır. Ga-68 PSMA bileşiklerinin benign prostat hiperplazisinde de tutulum göstermesi yanlış pozitiflik nedeni olsa da seçilmiş vakalarda tanıya katkı sağlayabilir. Özellikle mpMR ile kombine edilebildiği PET-MR görüntüleme tekniğinin yaygınlaşması Ga-68 PET-MR ile prostat kanserinin görüntülenmesinde yeni bir dönemin başlayacağına işaret etmektedir.

Düşük risk grubundaki hastalarda metastaz oranı çok düşük olduğundan güncel tedavi rehberleri sadece orta ve yüksek risk grubundaki

hastalarda görüntülemeyi önermektedir. Bu rehberlerde BT ve MR lenf nodu ve organ metastazlarının saptanmasında, kemik sintigrafisi de kemik metastazının ekarte edilmesinde önerilen yöntemlerdir. 18F ile işaretli NaF PET konvansiyonel kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında PET sistemlerinin rezolüsyonundan ve eş zamanlı BT görüntülemeyi kaynaqlanan 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 evrelemesindeki düşük duyarlılığının temel nedeni metastatik lenf nodlarının boyutlarının %45'e varan oranlarda <4 mm olmasından kaynaklanmaktadır.

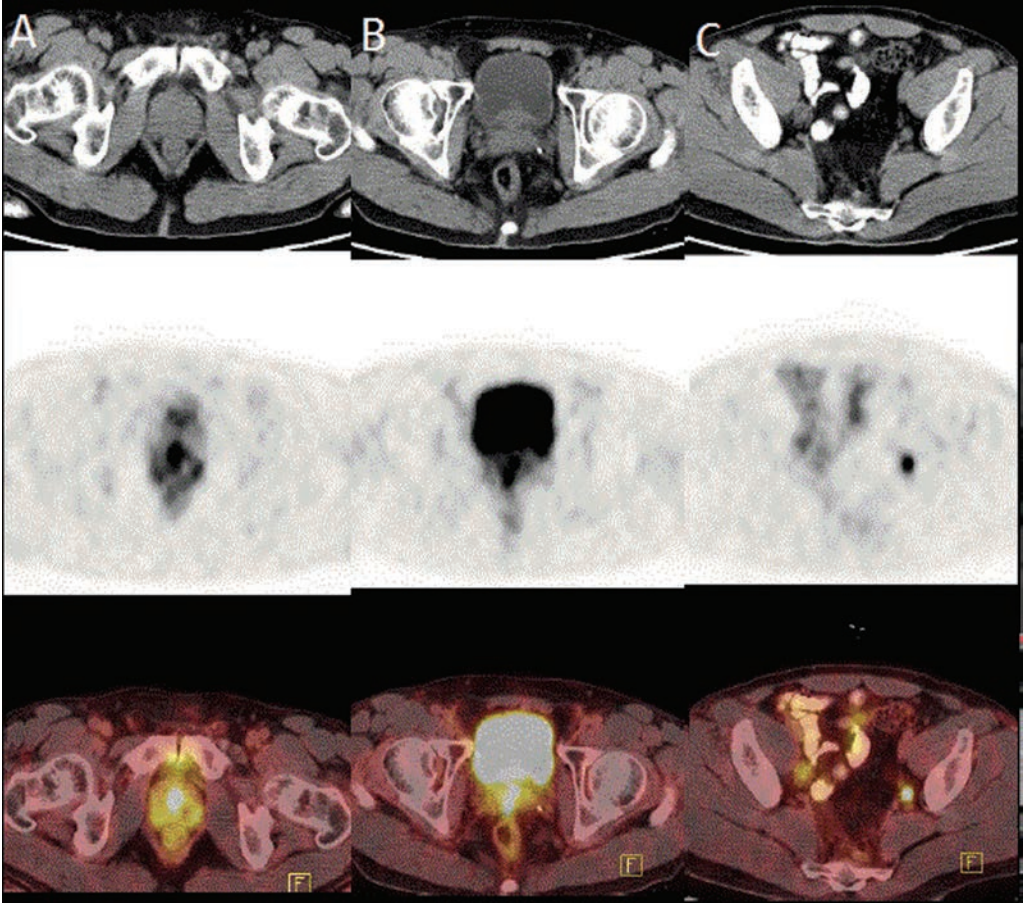
Prostat kanserinin cerrahi tedavi öncesi evrenmesinde PET'in rolünü araştıran çalışmalarda 18F veya 11C ile işaretli kolin en yoğun araştırılan PET ajanı olmasına rağmen genel olarak araştırmalar sınırlı sayıda ve non-homojen hasta gruplarının sonuçlarını yansıtmaktadır. Kolin PET'in prostat kanserinde lenf nodu evrelemedeki tanılal değerini araştıran 2000-2012 yılları arasında yapılmış 10 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde özgüllüğünün %95 olduğu ancak düşük duyarlılığı (%49) nedeniyle lenf nodu evrelemedeki rolünün sınırlı olduğu saptanmıştır. Son yıllarda ülkemizde de kullanıma giren Ga-68 PSMA PET ile yapılan çalışmalar ise bu prostat kanserine spesifik görüntüleme yönteminin lenf nodu metastazının belirlenmesindeki duyarlılığının çok daha yüksek olduğuna işaret etmektedir. Herlemann ve ark cerrahi öncesi yapılan Ga-68 PSMA PET-BT'nin lenf nodu metastazlarını belirlemedeki rolünü araştırdıkları 20'si primer, 14'ü ise sekonder lenfatik disseksiyon yapılan hasta grubunda histopatoloji ile yapılan değerlendirmede Ga-68 PSMA PET-BT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negative öngörü değerlerini sırasıyla %84, %82, %84 ve %82 olarak bulmuşlardır. Maurer ve ark. larının orta ve yüksek risk grubundaki 130 hastada Ga-68 PSMA PET-BT veya PET-MR sonuçlarını cerrahi sonrası histopatoloji ile karşılaştırdıkları çalışmada ise Ga-68 PSMA PET'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla hasta bazında %65.9, %98.9 ve %88.5 lenf nodu bazında ise %68.3, %99.1 ve %92.5 bulunmuştur. Primer tümörü PSMA tutulumu göstermeyen hastalar hariç tutulduğunda ise hasta ve lenf nodu bazında duyarlılık artış gösterirken (sırasıyla %75 ve %76) özgüllük aynı kalmaktadır (sırasıyla %99 ve %99). Yapılan ROC analizinde Ga-68 PSMA PET'in lenf nodu metastazlarını saptamadaki duyarlılığı hem hasta hem de lenf nodu bazında morfolojik görüntüleme yöntemlerinden oldukça anlamlı olarak üstün bulunmuştur (p:0.002 ve p<0.001). Araştırmacıların

da vurguladığı gibi yakın zamandaki bu ve benzeri çalışmalar Ga-68 PSMA PET'in orta ve yüksek risk grubunda cerrahi planlanan prostat kanserli hastalarda yeni görüntüleme modeli olma potansiyelinde olduğunu ortaya koymaktadır. BT ve MR gibi boyuta dayalı 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 tanısal başarıyı sağlayamamaktadır. Yirmi dört çalışmayı kapsayan bir meta-analizde BT ve MR'ın prostat kanserinde metastatik lenf nodu saptamadaki duyarlılığı sırasıyla % 42 ve %39 özgüllüğü ise her iki yöntem için % 82 olarak bulunmuş olup, her iki yöntemin duyarlılığının tedavi yaklaşımının 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.

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 ne-

denle 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



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.

kolin PET bulgularını direkt karşılaştıran çalışmaların sonuçları da Ga-68 PSMA ile lezyon saptanma oranlarının daha yüksek olduğu bulgusunu desteklemektedir. Ancak sınırlı sayıdaki bu çalışmaların ortak bir sınırlaması hastaların tümünde histopatolojik doğrulamanın olmamasıdır.

Prostat Kanserinde “Teranostik” Yaklaşımında PET

Son yıllarda prostat kanserinin tanı ve tedavisinde kaydedilen tüm gelişmelere rağmen prostat kanseri erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri ara-

sında en üst sıralardaki yerini korumaktadır. Prostat kanserinde medikal veya cerrahi kastrasyon ile uygulanan hormonal tedavinin kanıtlanmış etkinliğine rağmen hastaların önemli bir çoğunluğu metastatik safhaya progrese olmakta ve hormonal tedavilere direnç göstermektedir. Bu safha kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri (KDMPK) olarak tanımlanmaktadır. Prostat spesifik membran antijenini hedef alan tanı ve tedavi amaçlı radyonüklid bileşiklerin kullanıma girmesi bu hastaların tedavisinde önemli bir dönüm noktası olarak karşımıza çıkmaktadır. Ga-68 PSMA PET bu hasta grubunda metastatik yayılımın saptan-

ması 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. Henüz klinik deneyimin son derece sınırlı olduğu 177Lu-PSMA tedavisinin KDMPK tedavisindeki rolünün belirlenmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Prostat Kanseriine 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 metastazı) yüksek tedavi etkinliği oluştururken, kemik iliğine etkisi çok sınırlı olmaktadır. Prospektif kontrollü faz 3 çalışma (ALSYMPCA) sonuçlarına göre kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemik metastazlarının tedavisinde Ra-223 plasebo ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesinin yanısıra sağkalımı da artırmaktadır (4.9 ay’a karşılık 11.3 ay, p<0.001). Bu çalışma sonuçlarına göre kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemik metastazlarının tedavisinde Ra-223 Chloride Mayıs 2013’de ABD’de FDA onayı almıştır.

Ayrıca ağırlı kemik metastazlarında palyasyon amacı ile kullanılan radyofarmasötikler arasında bifosfonat bileşikleri (Re-186 HEDP ve Sm-153-EDTMP gibi) ve kalsiyum analogu olan Stronisyum (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 radyofarmasötiğe göre değişkenlik

göstermekle birlikte genel olarak tedavi etkinliği ilk bir hafta içerisinde başlamakta ve 2-6 ay sürmektedir. Hasta tarafından kolay tolere edilen ve ayaktan uygulanan bir tedavi yöntemi olması avantajdır. Erken dönemde ağrı semptomunda hafif dereceli şiddetlenme, tedaviden sonraki 4-6 hafta içerisinde geçici myelosupresyon yan etkileri arasında sayılabilir.

Ağrı semptomunun giderilmesinde tedavi etkinliği prostat kanserleri gibi osteoblastik metastazların baskın olduğu kanser hastalarında %85-90 düzeylerinde olup, litik lezyon görülme sıklığının fazla olduğu (akciğer, malign melanom, nazofarinks kanserleri gibi) kanser tiplerinde %50'nin altında kalmaktadır. Tedavinin kemoterapi veya lokal radyoterapi ile kombine edilmesi tedavi etkinliğini artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Taylor AT. Radionuclides in nephrourology, part 1: Radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. *J Nucl Med*. 2014;55(4):608-15
2. Erbaş B, Sayman H, Alan N, Dirlık 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, Dirlık 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 Karesch, 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. Dirlık 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, Dirlık 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, Dirlık A, Erbaş B, Ergün E, Güngör F, Kabasakal L, Özcan Z, Özmen Ö, Sayman H, Türkmen C, "Çocuklarda Radyonüklid Sistografi Kılavuzu" *Turk J Nucl Med*, 2001;10:161-165.
10. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. [online], <http://www.nccn.org/patients/guidelines/prostate/files/assets/common/downloads/files/prostate.pdf> (2016).
11. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (2015).
12. Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology* 2005;235:623-8.
13. ScheenenTW, Rosenkrantz AB, Haider MA, Fütterer JJ. Multiparametricmagnetic resonance imaging in prostate cancer management: current status and future perspectives. *Invest Radiol*. 2015;50(9):594-600.
14. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):887-97
15. Swanson GP, Thompson IM, Basler J. Current status of lymph nodepositive prostate cancer: incidence and predictors of outcome. *Cancer* 2006;107:439-50.
16. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Human Pathol* 2000;31:578-83.
17. Danella JF, deKernion JB, Smith RB, Steckel J. The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: implication of laparoscopic lymph node dissection. *J Urol* 1993;149:1488-91.
18. Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedemonte MR. Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. *Urology* 1995;46:352-5.
19. Han M, Partin A, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517-23.
20. Davis GL. Sensitivity of frozen section examination of pelvic lymph nodes for metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995;76:661-8.
21. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A et al. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;19. pii: S0302-2838(16)00009-9. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.051. [Epub ahead of print]
22. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I et al. Diagnostic Efficacy of 68Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2015 Dec 9. pii: S0022-5347(15)05397-5. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.025. [Epub ahead of print]
23. Heesakkers RA, Hovels AM, Jager GJ et al: MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective 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. 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.
41. 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.
42. Paes FM, Serafini AN. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. *Semin Nucl Med.* 2010;40:89–104.
43. 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 ifti • Mustafa Melih ulha

Akut skrotum, ürolojik acil bir hastalık olup, testis ve skrotal kesenin ağrılı patolojik durumlarını tanımlar. Bunlar iskemiye neden olan patolojiler (testis torsiyonu, inkarsere veya strangule inguinal herniler), testis travması, enfeksiyonlar (epididimit, epididimoorşit, abse, Fournier gangreni), idiyopatik skrotal ödem, Henoch-Schönlein purpurası ve varikoseldir. 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.

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.

- 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. Bu nedenle sağ testis saat yönünde, sol testis ise saat yönünün tersine doğru torsiyone olur.
- 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 muayede 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 yüksek skrotal pozisyondadır

ve kremaster refleks görülmez. Ayrıca testisin elevasyonu ile ağrının artması veya azalmaması (Prehn belirtisi) torsiyon lehinedir. Testisin üst polüne yakın küçük mavi renk değişikliği (Blue dot sign) apendisk 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/epididimoorşitte 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 epididimite dışlamazken, anormal bir sonuç torsiyonu ekarte etmez. Testis torsiyonu ani başlayan testis ağrısı ve şişlik ile kendini gösterir. Ağrı travmayı veya fiziki aktiviteyi takiben gelişebilir. Ancak bazen fiziki aktivite ile ilişkili olmayıp uykuda da aniden başlayabilir. Daha çok çocuklarda ve adolesanlarda görülür ancak testis ağrısı ile başvuran 40-45 yaşındaki hastalarda da testis torsiyonu ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Testis torsiyonu testiste aniden başlayan ağrı ve şişlikle başvuran tüm olgularda akılda tutulmalıdır.

Renkli Doppler ultasonun 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 eksplorasyon 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. Doppler ultrason ile manevra sonrası testisin kanlanması kontrol edilmelidir. Manuel detorsiyon yapılma

bile mutlaka eksplorasyon ve fiksasyon yapılmalıdır. Torsiyonun asıl tedavisi cerrahi eksplorasyon ve detorsiyondur. Tedavinin başarısını 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 inkomplet 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 önerilir.

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 gonorrhoeae'dir. 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 ejakulatuvar 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 enflemasyon ve ödeme bağlı meydana gelen şişlik ve bu şişlik nedeni ile epididim üzerindeki tunika albugineanın gerilmesidir. Ayrıca spermatic kord, ödem nedeniyle inguinal kanalda ve fibröz kılıf içinde sıkıştığı için ağrıya neden olur. Bu ağrı, ayakta iken testis ağırlığının etkisi ile spermatic kordu aşağı çekeceği için artar. Testisin elevasyonu ile gerginlik azalacağından, ağrı da azalır. (Prehn bulgusu negatif).

Anamnezde cinsel yolla bulaşan bir mikroorganizma için şüpheli cinsel ilişki öyküsü sorgulanmalıdır. Ayrıca geçirilmiş endoskopik ürolojik operasyonlar veya kateterizasyon anamnezi de sorgulanmalıdır. Mutlaka orta akım idrarından kültür alınmalıdır. Klamdiya veya Neisseria gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, ilk idrarda bakılan nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile belirlenebilir. Üretral akıntıda 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. Epididimoorşitin ilerlemiş olgularında Doppler ultrasonda tıpkı testis torsiyonunda olduğu gibi kanlanma görülmeyebilir. Her iki durumda da testiste kanlanmanın olmaması cerrahi eksplorasyonu gerektirir.

Epididimit/epididimoorşit tanısı konulduğu zaman antibiyotik, anti-inflamatuar ilaçlar, ağrı kesici ilaçlar, istirahat ve skrotal elevasyonla tedavi edilir. Buz uygulaması ödemi ve ağrıyı azaltacağından önerilmektedir. Ağrının şiddetli oldu-

ğu olgularda spermatic korda anestezi madde enjeksiyonu ağrıyı azaltabilir. Abse formasyonu olduğunda drenaj yapılır, tedavi edilemezse orşiektomi önerilir. Cinsel yolla geçişi olmayan epididimit/epididimoorşit olgularında antibiyoterapi olarak kültür antibiyogram sonucu çıkana kadar ofloksasin 2x200 mg veya siprofloksasin 2x500 mg başlanması önerilir. Kültür sonucuna göre tedavi 21 güne tamamlanır. Cinsel yolla geçişi olan epididimit olgularında önerilen ampirik antibiyotik tedavisi şu şekildedir:

1. Gonore açısından düşük riskli akut epididimit olgularında
 - A) Chlamydia 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 klamdiyaya 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.

Kaynaklar

1. R. Pickard, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen, G. Bonkat, F. Bruyère, M. Çek, M. Grabe, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt. Acute infective epididymitis, EAU Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology, 2016; 1-16.

2. S. Tekgöl, H.S. Dogan, P. Hoebeke, R. Kocvara, J.M. Nijman, C. Radmayr, R. Stein. Acute scrotum. Paediatric Urology, European Association of Urology, 2016; 19-21.
3. Demir Ö, Çelebi İ, Esen AA. Ürogenital sistemin acil yaklaşım gerektiren hastalıkları. Temel Üroloji, 4.Baskı. Editörler: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011; 1025-1035.
4. Turek PJ, Male infertility. Smith's General Urology 17th Edition. Editörler: Tanagho EA, McAninch JW, New York, McGraw Hill Companies Inc., 2008; 684-716.

Priapizm

8

Seyfettin Çiftçi • Mustafa Melih Çulha

Priapizm, penisin cinsel uyarı ve orgazm sonrası veya cinsel uyarı olmaksızın 4 saati aşan uzamış patolojik ereksiyon halidir. En sık idiyopatik olarak görülür. Tüm yaşlarda görülebilmemesinin yanında orak hücre anemili hastalarda prevalansı artmıştır. Spontan olarak veya cinsel uyarı sonrası devam eden ereksiyon hali olabileceği gibi, iatrojenik olarak da görülebilir. Oluş mekanizmasına göre iskemik (düşük akımlı), non-iskemik (yüksek akımlı) ve stuttering (aralıklı) olmak üzere 3 alt gruba ayrılır.

1. İSKEMİK (VENO-OKLUZİV, DÜŞÜK AKIMLI)

Priapizmin en sık görülen şeklidir (%95). Rigid ve ağrılı bir penis ile karakterizedir. Başlangıçta ağrı yokken, devam eden ereksiyonla beraber ortaya çıkan doku hipoksisi ve iskemi ağrının temel nedenidir. Kavernozal akım çok az veya hiç yoktur. İskemik priapizm bir kompartman sendromudur ve korporal kan akımı olmadığından erektil dokularda nekroza yol açabilir. Penisten bakılan kan gazında hipoksi ($pO_2 < 30$ mmHg), hiperkarbi ($pCO_2 > 60$ mmHg) ve asidoz ($pH < 7.25$) görülür. Temel neden detümesans mekanizmasında meydana gelen bozukluktur. Olguların 1/3 ünden neden bulunamaz. Etiyolojide tromboembolik olaylar (lösemi, orak hücreli anemi, antikoagulan

tedavi), ilaçlar (hidralazin, prazosin, antihipertansifler), nörojenik sebepler (spinal kord travmaları, merkezi sinir sistemi hastalıkları, diyabetik otonomik nöropati) ve intrakavernozal ilaç uygulamaları görülmektedir. Bunun yanı sıra erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerine bağlı az da olsa priapizm olguları bildirilmiştir.

İskemik priapizm acil bir durum olup, amaç ereksiyonu sonlandırarak ağrının ortadan kaldırılmasıdır. Acil detümesans sağlanmayan olgularda korporal kan akımı olmadığından kavernoz dokularda nekroz ve fibrozis meydana gelir ve bu da priapizmin en önemli komplikasyonu olan erektil disfonksiyona (ED) neden olur. Ereksiyon fonksiyonunun korunması amacıyla arteriyel kan akımı bir an önce sağlanarak nekroz oluşumu önlenmelidir. İlk 12 saat içinde korpus kavernozumlarda interstisyel ödem oluşurken, 12 saati aşan iskemik priapizimli olgularda endotel hasarı oluşmaya başlar ve 24 saatten sonra ise erektil doku tamamen nekroza giderek fibrozis ve kalıcı ED oluşur.

2. NON-İSKEMİK (YÜKSEK AKIMLI) PRIAPİZM

İskemik priapizme göre daha nadir görülür. Korpus kavernozumdaki kan akımının düzensizliğinin

den kaynaklanır. Genellikle penil veya perineal travma sonrası görülür. Arteriyel kan akımı normal veya artmıştır. Korpus kavernozumdan alınan kan gazları normaldir. Ereksiyon rijit değildir ve ağrısızdır. Non-iskemik priapizm daha selim bir durumdur ve spontan gerileyebilir. Bu nedenle acil müdahaleye gerek yoktur, öncelikli yaklaşım buz uygulaması ve kompresyon ile izlem olmalıdır. Konservatif izlem ile düzelme olmayan olgularda tedavi selektif arteriyel embolizasyondur.

3. STUTTERİNG (TEKRARLAYICI) PRIAPİZM

Mekanizması net olarak bilinmemekle beraber, özellikle orak hücreli anemisi olan hastalarda görülen priapizm tipidir. Tekrarlayan priapizm epizodlarının büyük bölümü düşük akımlı olup iskemik tiptedir. Ataklar kısa süreli, ağrılı ve rijid ereksiyon şeklinde görülür. Atak aralarında penis normaldir. Ancak non-iskemik tipte de tekrarlayıcı priapizm görülebilir. Ataklar genelde 4 saatten kısa sürmesine rağmen, epizodların sayısı arttığında ve süresi uzadığında iskemik priapizm etkisi yapılabilir.

DEĞERLENDİRME

Priapizimli olgularda, ereksiyon süresi, ağrının şiddeti, ilaç kullanımı, perineal travma öyküsü, orak hücreli anemi gibi priapizmi tetikleyecek hastalıklar ve daha önce priapizm atağı geçirip geçirmediği sorgulanmalıdır. Fizik muayenede penil veya perineal travma varlığı ile ekimoz varlığı ve ereksiyonun rijiditesi değerlendirilmelidir. Korpus kavernozumdan alınan kan gazı değerlendirmesi iskemik ile non-iskemik priapizm ayrımında yardımcı olabilir. Bu amaçla ayrıca renkli penil Doppler ultrason da kullanılabilir. Doppler USG'de iskemik tipte kavernozaal arterlerde kan akımı yok veya çok azdır. Non-iskemikte ise kan akımı artmıştır. Ayrıca iskemik priapizimli olgularda detümesans sağlandıktan sonra penil Doppler USG ile kan akımının düzeldiği kontrol edilebilir.

Tanıda ayrıca MR'ın düz kas nekrozu, sebep olabilecek olası maligniteler/metastazlar veya

arterio-sinuzoidal fistüllerin görüntülenmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir.

TEDAVİ

Etiyolojide orak hücreli anemi olan olgularda veya hematolojik bir patoloji varlığında hidrasyon, alkalinizasyon ve oksijenizasyon gibi sistemik tedavilerin faydası gösterilmiştir.

İskemik priapizmde 19-21 Gauge kelebek iğnelerle korpus kavernozumdaki koyu renkli kan boşaltılır. Bu sırada penise parmak ile bastırılır ve aspirasyona parlak kırmızı renkli kanın geldiği görülünceye kadar devam edilir. Bu sayede kavernozaal dokunun yeniden kanlanması ve oksijenizasyonu sağlanır. Bu şekilde yapılan aspirasyonun yanı sıra soğuk serum fizyolojik irrigasyonu da ek katkı sağlayabilir. Aspirasyon ve irrigasyonun başarısız olduğu olgularda, korpus kavernozumuna adrenerjik (epinefrin, norepinefrin, efedrin) enjeksiyonu yapılmalıdır. Adrenerjik ilaç (Fenilefrin) 200 µg/mL olacak şekilde serum fizyolojik ile dilüe edilerek 0.1 mg/ml dozunda 3-5 dakika aralıklarla 1 ml şeklinde korpus kavernozumlarına uygulanır. Enjeksiyonlar arasında aspirasyona devam edilerek kanın boşalması sağlanır. Adrenerjik ilaç uygulaması hipertansiyon, çarpıntı, baş ağrısı, terleme, refleks bradikardi ve aritmiye yol açabileceğinden dikkatli olunmalı, riskli hastalarda monitorizasyon yapılarak enjeksiyon uygulanmalıdır.

Intrakavernozaal aspirasyon, irrigasyon ve adrenerjik ilaç uygulamalarının fayda vermediği olgularda şant tedavisine geçilir. Şant tedavisinde amaç, korpus kavernozum ile glans penis, korpus spongiozum veya dorsal penil/safen ven arasında geçici fistül oluşturmak suretiyle korpus kavernozumda biriken kanın boşalmasını sağlamaktır. İlk olarak daha az invaziv olan distal şant (Winter, Ebbehøj, T-şant) uygulanır. Winter şant perkütan yolla uygulanabilmesi ve lokal anestezi altında yapılabilmesi nedeniyle ilk tercih edilen yöntemdir. Bu yöntemde kalın bir biyopsi iğnesi ile glans penisten korpus kavernozumuna doğru birkaç defa girilir. Ebbehøj şantta ise aynı işlem 11 no bistüri ile yapılır. T-şantta ise 10 numara bistüri aynı şekilde glans penisten korpus ka-

vernozuma doğru batırılır ve 90° laterale doğru çevrilerek çekilir. Buna rağmen ereksiyon devam ediyorsa T-şant açılan fistülden dilatatörler ile korpus kavernozumlara doğru itilerek trakt dilate edilir, bu aşamada aslında proksimale de ulaşılmış olunur.

Distal şanta rağmen devam eden priapizm vakalarında proksimal şant (Quackles, Grayhack, Barry) uygulanır. Quackles şant tekniğinde transskrotal veya transperineal insizyonla korpus kavernozum ve korpus spongiozum üzerinde açılan pencereler anastomoz edilir. Grayhack şant tekniğinde safen ven korpus kavernozuma açılan bir pencereye anastomoz edilir. Barry şant tekniğinde ise, derin dorsal venin distal kısmı bağlanıp proksimal kısmı ise korpus kavernozumda açılan bir pencereye anastomoz edilir.

36 saati geçen iskemik priapizm olgularında penil protez implantasyonu önerilir, çünkü daha sonra tüm korpus kavernozumunu kaplayacak olan fibroz doku penil protez implantasyonuna da izin veremeyerek penisini oldukça kısaltacaktır.

Kaynaklar

1. A. Salonia, I. Eardley, F. Giuliano, I. Moncada, K. Hatzimouratidis. EAU Guidelines on Priapism, European Association of Urology, 2015; 1-26.
2. Demir Ö, Çelebi İ, Esen AA. Ürogenital sistemin acil yaklaşım gerektiren hastalıkları. Temel Üroloji, 4.Baskı. Editörler: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011; 1025-1035.
3. McAninch JW, Disorders of the penis & male urethra. Smith's General Urology 17th Edition. Editörler: Tanagho EA, McAninch JW, New York, McGraw Hill Companies Inc., 2008; 625-637.

Penil Fraktür

9

Seyfettin Çiftçi • Mustafa Melih Çulha

Penil fraktür, penisin ereksiyon halindeyken künt travmaya maruz kalması ile aniden kıvrılma sonucu kavernoza tunika albugineanın yırtılmasıdır. Penisin en sık görülen yaralanmasıdır. Genellikle cinsel ilişki sırasında ve partnerin üstte olduğu pozisyonda meydana gelir. Ayrıca elle detümesans sağlanmaya çalışılması veya penis erekte haldeyken ani pozisyon değiştirilmesi (nadiren) sonucu da gerçekleşebilir. Fraktür olduğu sırada hastalar penisten bir klik sesi duyduklarını belirtirler. Fraktür oluştuğunda ani detümesans, peniste ağrı, şişlik ve korpus kavernozaumdaki kanın Buck fasyası altına drene olması ile beraber ekimoz meydana gelir. Buck fasyasının da etkilendiği olgularda ekimozun penoskrotal ve perineal bölgeye uzandığı görülür.

Olguların %10-22'sine korpus spongiozum ve üretra travması da eşlik eder. Bu hastalarda eksternal meada kan görülebilir. Üretra travmasından şüphelenilen durumlarda preop retrograd üretrografi çekilmesi veya perop fleksible sistoskopi yapılması tanıda yardımcı olacaktır.

Penil fraktür tanısında anamnez ve fizik muayene çoğunlukla yeterlidir. Fizik muayede fraktür bölgesinde ağrı ve hassasiyet ile hematoma oluşturduğu kitleye bağlı aksi yönde penil deviasyon görülür. Tanının şüpheli olduğu olgularda kavernozaografi çekilerek tanı konulabilir. Nadiren ultrason veya MR da tanıda fayda sağlayabilir.

Erken cerrahi yaklaşım ve rüptüre olmuş korpus kavernozaumun primer onarımı tedavide standart yaklaşımdır. Konservatif yaklaşım postoperatif

komplikasyonları (penis absesi, penil kurvatür, sebat eden hematoma ve farkedilmeyen üretra travması gibi) ve %60'lara varan erektil disfonksiyon oranları nedeni ile önerilmemektedir. Koronal sulkusa yakın yerden çevresel insizyonla penis cildi açılarak deglove edilir ve hematoma olduğu bölge açılarak hematoma boşaltılır ve defektif alan belirlenir. Belirlenen açıklığın emilebilen sütürle primer onarım yapılır. Onarım sonrası penis erekte hale getirilerek tunika albugineanın tam olarak kapandığı kontrol edilebilir. Acil cerrahi onarım skar oluşumunu ve penil kurvatür gelişimini önlemenin yanı sıra ereksiyon fonksiyonunun da korunmasına yardımcı olur.

Tunika albuginea yırtılmasının eşlik etmediği, hematoma olduğu daha hafif penis yaralanmalarında non-steroid ağrı kesicilerle beraber soğuk uygulanması yeterlidir.

Kaynaklar

1. N.D. Kitrey, N. Djakovic, M. Gonsalves, F.E. Kuehhas, N. Lumen, E. Serafetinidis, D.M. Sharma, D.J. Summerton. Organ-specific genital trauma. EAU Guidelines on Urological Trauma, European Association of Urology, 2016; 39-40.
2. Demir Ö, Çelebi İ, Esen AA. Ürogenital sistemin acil yaklaşım gerektiren hastalıkları. Temel Üroloji, 4.Baskı. Editörler: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011; 1025-1035.
3. McAninch JW, Injuries to the genitourinary tract. Smith's General Urology 17th Edition. Editörler: Tanagho EA, McAninch JW, New York, McGraw Hill Companies Inc., 2008; 278-296.

Böbrek ve Üreter Yaralanmaları

10

Alim Koşar • Osman Ergün

BÖBREK YARALANMASI

Epidemiyoloji, Etiyoloji, Patofizyoloji

Böbrek yaralanmaları tüm travmaların yaklaşık %1-5 ini teşkil etmektedir. Genitoüriner sistemin travmatik yaralanmaları içinde en sık görüleni böbrek yaralanmalarıdır. Abdominal travmaların içinde ise böbrek yaralanmaları %10 u 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. Yaralanmanın oluş şekline göre bağımsız olarak ister künt ister penetran bir travma sonrası oluşan bir böbrek yaralanması olsun, çoğu yaralanma tipi cerrahiye gereksinim duymadan konservatif metotlar ile tedavi edilebilmektedir.

Künt böbrek yaralanmaları sıklıkla motorlu araç kazaları, yüksekte düşme, ve şiddet içeren saldırılar sonrası meydana gelebilir. Künt travmaların en sık nedeni trafik kazalarıdır. Hareket halinde ani yavaşlamalar veya alınan darbeye bağlı ezilmeler böbrek parankiminde kontüzyon veya yırtılma ile sonuçlanabilir. Yaralanma öyküsünde belki de elde edilebilecek en önemli bilgi oluşan yavaşlama (hız kaybının) derecesidir. Genel ola-

rak, künt travmalarda böbrek damarlarında yaralanma %5den az görülmekle birlikte renal arter yaralanmaları (% 0.05-0.08) çok daha nadirdir.

Penetran (delici-kesici) böbrek yaralanmalarının en sık ateşli silahlara ve bıçaklı saldırılara bağlı olarak gelişmektedir. Penetran yaralanmalar künt travmalara göre daha ciddi seyirlidir. Penetran yaralanmalar genellikle ateşli silahlar (%86) aracılığı ile meydana gelmektedir. Kentsel bölgelerde penetran travmaların görülme yüzdesi artar ve bu oran %20 ve üzerine çıkabilir. Tüm böbrek yaralanmalarının %4 ünü ateşli silah yaralanmaları oluşturmaktadır. Ateşli silaha bağlı kurşunlanmalarda büyük parankimal hasar gözlemlenebilir ve genellikle çoklu organ yaralanması eşlik etmektedir. Ateşli silah yaralanmasının ilk değerlendirmesinde neden olan silahın özellikleri ve merminin balistiği en önemli faktörlerdir. Yumuşak doku hasarında en önemli faktör merminin hızı ve boyutudur. Mermi hızı ne kadar yüksek olursa dokuda oluşturduğu 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 hematom. Laserasyon yok.
2	Genişleme göstermeyen peri-renal hematom. < 1 cm derinliğinde kortikal laserasyon, üriner ekstrevasyasyon yok.
3	Üriner ekstrevasyasyonun eşlik etmediği, > 1 cm kortikal laserasyon.
4	<i>Laserasyon:</i> kortikomedüller bileşkeden toplayıcı sistemin içine doğru. veya <i>Vasküler:</i> hematomla 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 ekstrevasyasyonu 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 görecektir yüksek riskli vakalar) olarak subgruplara ayrılması önerilmektedir.

Tanısal Değerlendirme

Travmaya maruz kalan kişinin vital bulguları ilk müdahaleden hastanın durumu stabilenib değerlendirme ve evreleme süreci bitene kadar ölçülmeli ve düzenli olarak kaydedilmelidir. Hastanın hikâyesinden majör bir yaralanma ile mi yoksa

minör bir yaralanma ile mi karşı karşıya olduğumuzu öngörmeye çalışmalıyız. Mesela majör yaralanma açısından hızlı deselarasyon (düşme, yüksek hızlı motorlu araç kazaları) veya flank bölgeye alınan direkt darbe hikâyesi önemlidir. Hastanın travma öncesinde bir böbrek rahatsızlığına veya anomalisine sahip olup olmadığına 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.

Fizik muayene tam ve detaylı yapılmalıdır. 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 destrüksiyona 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. Laboratuvar testleri travma hastasının özelliklerine göre ilerleyen değerlendirme periyodunda kişiselleştirilebilir. Travmalardan sonra genellikle olguların idrar tahlillerinde makroskopik veya mikroskopik hematüri tespit edilebilir. Ancak hematüri tipinin minör ve majör travma ayırımında her hangi bir duyarlılık veya özgüllüğü yoktur. Minör yaralanmalarda mak-

roskopik, majör yaralanmalarda ise mikroskopik hematüri görülebilir. UP bileşke yaralanmalarının yaklaşık % 50 sinde makroskopik 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 ulaşılabilir 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. Çoğu travma hastası genellikle yaralanma meydana geldikten sonra 1 saat içinde değerlendirilir, 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.

Klinik bulgular ve yaralanmanın mekanizmasına bağlı olarak böbrek yaralanmasından şüphelenilen olgularda radyografik görüntüleme şekline karar verilir. Radyolojik görüntüleme endikasyonları şu şekilde özetlenebilir: 1- Hemodinamik olarak stabil ve böbrek yaralanması olasılığı olan tüm penetran travma hastaları (abdomen, flank ve alt göğüs bölgesine), 2- Motorlu araç kazası ve yüksekten düşme gibi durumlarda görülen 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.

Ultrasonografi genel manada medikal alanda çeşitli avantajlarından dolayı en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Ancak travma hastalarının değerlendirilmesinde, USG laserasyonları tespit edebilir fakat derinliğini ve yaygınlığını değerlendiremez, 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.

Travma hastalarının değerlendirilmesinde IVP'nin kullanılması istenilen derecede efektif değildir. IVP eğer kullanılabilir tek yöntem ise kullanımı tavsiye edilmektedir. IVP böbreklerin mevcut olup olmadığı, parankim durumu ve toplayıcı sistem bütünlüğü konusunda bilgi sağlayabilir. IVP de gözlemlenen non fonksiyone böbrek görünümü, ağır böbrek hasarının, pedikül yaralanmasının veya parçalanmış böbreğin işareti olabilir. Kontrast madde ekstrasvazasyonu 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 kontrastlı BT dir. BT stabil hastaların değerlendirilmesinde en iyi metottur. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. BT'nin yaralanmanın yerleşimini doğru tanımlama, kontüzyonları ve devitalize segmentleri tespit edebilme, retroperitonu görüntüleyebilme ve hematomu ortaya koyma ve eş zamanlı abdomen ve pelvis 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.

BT de majör böbrek yaralanmasını düşündürülen bulgular: vasküler hasarı düşündüren medial hematoma, renal pelvis veya UP bileşke avülsiyon hasarını düşündüren medial idrar ekstrasvazasyonu, 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.

MR künt böbrek travmalarında duyarlı olsa, 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 yaralanmalarının yönetiminde karar verdirici ve yönlendirici temel parametre hastanın hemodinamik olarak stabil olup olmama durumudur. Travma konusunda artan bilgi ve deneyimimizle birlikte gelişen teknolojinin yardımı ile günümüzde non operatif yönetim biçimi çoğu böbrek yaralanmasında tedavi seçeneği haline gelmiştir. Primer konservatif yönetimin, kısa ve uzun dönem morbiditede artış oluşturmada, 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' ün üzerinde başarılı sonuç-

lar 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 aralıklarla 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: Selektif embolizasyonlu anjiyografi, acil açık cerrahi endikasyonu olmayan hastalarda tedavide ilk seçenektir. Anjiyografi için ana endikasyonlar: aktif kanamanın embolizasyonu, psödoanevrizma ve vasküler fistüldür. Yüksek grade li böbrek yaralanmaları ilk müdahale sonrası yüksek başarısızlık oranlarına sahiptir ve tekrarlayan müdahaleler gerekebilir. Embolizasyon hastaların % 75 ini nefrektomiden korur. Penetran böbrek yaralanmalarından embolizasyonun başarısızlığı 3 kat fazladır.

Cerrahi yaklaşım: Böbrek yaralanmalarında eksplorasyonuna gerek olup olmadığı; 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 arteriyal yaralanmadır. Süreçten ekstra vazasyon veya üriner 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 hastalarda 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 cerrahi tedavisinde genellikle transperitoneal yaklaşım önerilmektedir. 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.

Tek taraflı arteriyel intimal hasarlanması olan olgularda, eğer karşı böbrek normal ise, 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 transfüz-

yon ihtiyacı olan, hemodinamik olarak instabil ve yüksek yaralanma skoruna vakalardır. Yüksek hızlı kurşuna bağlı ateşli silah yaralanmalarında onarım güç olabilir ve nefrektomi sıklıkla gerekebilir. Renorafi 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

Böbrek yaralanması olup konservatif olarak tedavi edilen olgularda, komplikasyon riski yaralanmanın derecesi ile birlikte artar. Travma sonrası 2-4 gün içinde tekrarlayan görüntülemeler gözden kaçan yaralanmaları ve komplikasyon riskini minimize eder. Üzerinde tartışılan konulardan biride, travma hastalarının takibinde hangi görüntüleme yönteminin, hangi sıklıkta kullanılacağı konusundadır. Yapılan çalışmalarda böbrek yaralanmalarının takibinde sık BT taramasının 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.

Nükleer taramalar onarım sonrasında böbrek fonksiyonundaki iyileşmeyi takip etmede 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.

Erken komplikasyonlar, yaralanmadan sonra 1 aydan kısa sürede oluşur, bunlar kanama, enfeksiyon, perinefrik apse, sepsis, üriner fistül, hipertan-

siyon, üriner ekstrevasiyon 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.

Gecikmeli anlamlı hematüri ortaya çıkması sıklıkla arterio venöz fistüle işaret eder ve sıklıkla penetran travma sonrası gözlenir. Semptomatik fistülde perkütan embolizasyon çoğunlukla efektiftir fakat geniş olanlar cerrahi gereksinim duyabilirler. Künt travma sonrası psödoanevrizma gelişimi nadir bir komplikasyondur. Bazı olgu sunumlarına göre transkateter 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'e 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 klemplenmeli ve fors diürez yapılmalıdır. Embolizasyon vakalarının %1 inden azında gereklidir ve %90'ın üzerinde 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 takımından sonra hematüri sık gözlemlenir ancak masif olarak retroperitoneal bölgeye kanama nadirdir. Eğer nefrostomi kateteri takım esnasında da renal pelvisi delip geçerse arter yaralanması olasıdır. Yanlış yerleştirilen kateter 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 gideriler 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 görece olarak daha az sıklıkta meydana gelmektedir. Üreteral yaralanmaların kliniği çoğu zaman ciddi manada gürlütlü seyretmektedir. Akut üreteral yaralanmalar eksternal travma, açık cerrahi, laparoskopik ve endoskopik girişimler sonucu oluşur. Nadir olarak intraoperatif sütür geçmesi, kısmi ve tam kesi, avülsiyon, devaskülarizasyon ve ısı veya dondurma enerjileri üreteral hasar yapabilir. Üreteral yaralanmalar uygun şekilde tedavi edilmediğinde ürinom, apse, üreteral darlık, üri-

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.

ner fistül ve böbreğin kaybı gibi komplikasyonlarla seyredebilir. Üreteral yaralanmalar gerekli dikkat ve özen gösterilmezse gözden kaçabilir. Tüm genitoüriner travmaların %1'inden azını oluştururlar. 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 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.

Ateşli silah yaralanmalarının üreterlerde ne gibi değişikliklere yol açtığını tespit etmek 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 yük-

sek hızlı araç kazalarında kazazedenin vücuduna yüksek güç uygulanan künt travmalar meydana gelebilmektedir. Ani hız kayıplarının olduğu yaralanmalarda üreter boyu boyunca fikse 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 yaralanma 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.

Jinekolojik, obstetrik, ürolojik veya genel cerrahi ile ilgili zor bir abdomino perineal girişim esnasında üreter 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 cerrahinin yaygınlaşması ile bu prosedüre bağlı gelişen üreter yaralanmaları da bildirilmeye başlanmıştır. 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.

Günümüzde iyatrojenik üreteral yaralanmaların en önemli nedeni üreteroskopik yaralanmalardır. 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

Hematüri ürolojik yaralanmaların non spesifik bir indikatörüdür. Hematüri olmaması travma olmadığı anlamına gelmez. Adinamik, parsiyel veya tam kesiye uğramış bir üreterde hematüri gözlemlenmeyebilir. Penetran travmalardan sonra kesi yerinin üreter yaralanmasını öngörmede %75 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir.

Penetran travmalara bağlı olarak, üreter yaralanması muhtemel olgularda, eksplorasyona karar verilmiş ise, kurşun ve bıçağın seyir traseleri dikkatle takip edilmeli ve üreter eksplore edilmelidir. 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 üninom, apse, üreteral darlık, fistül ve aynı taraftaki böbreğin fonksiyon kaybına neden olabilirler.

Kontrastlı BT'de kontrast madde ekstravazasyonunun gözlemlenmesi üreter yaralanmasının işareti olabilir. Ancak çoğu zaman sadece hidronefroz, asit, üninom 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 üreter görsel olarak tanımlanmaya çalışılmalı ve yakınında yapılan diseksiyonlarda dikkatli olunmalıdır. Preoperatif olarak üreterler stent konulması operasyon esnasında üreterlerin görünürlüklerini arttıracak, palpasyon ile hissetmemizi sağlayacaktır bundan dolayı komplike olgularda kullanımları düşünülebilir. Bununla birlikte belirgin dezavantajlarının yanında (potansiyel komplikasyonlar ve maliyet), üreter stentleri üreterin lokasyonunu değiştirebilir ve esnekliğini bozabilir. Rutin olarak profilaktik stent kullanımı maliyeti yükseltecektir. Üreteral 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.

Üreteral travma yönetimi yaralanmanın yapısı, şiddeti ve yerleşimi gibi birçok faktöre bağlıdır. Operasyon esnasında bir üreteral bağlanma tespit edilirse acil olarak bağlanan bölge çözülmeli ve stent takılmalıdır. Parsiyel yaralanmalarda hemen konulacak bir stent ile veya nefrostomi takımı ile onarılabilir. Üreter yaralanmalarında bekletilmeden hızlıca onarım önerilir. Bununla birlikte stabil olmayan hastalarda definitif tedavi geciktirilebilir ve bu süre zarfında da idrar nefrostomi gibi yöntemler ile vücut dışına alınır.

2-3 cm den kısa proksimal ve orta üreter yaralanmaları primer üretero-üreterostomy ile onarılabilir. Eğer bu prosedürün uygulanması mümkün değil ise üretero-kalikostomi düşünülebilir. Geniş bir üreteral defekt var ise kalan üreter güdüğü orta hattan karşı üreterin olduğu yere transpoze edilerek karşı üretere anastomoz edildiği transüretero-üreterostomy seçeneği düşünülebilir.

Distal üreter yaralanmaları, travma genellikle distal üreterin kanlanması bozduğundan dolayı, en iyi üreteral reimplantasyonla (üreteroneostostomi) yönetilir. Reflüksif veya non reflüksif teknikler ile yapılabilir. Üreter mesaneye yetişmiyor ve arada bir boşluk var ise mesanenin aynı taraftaki psoas kasına sütüre 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 aşılabilir. Bu uzun süren bir operasyondur ve akut durumlar için uygun olmayabilir. Başarı oranı %81-88arası bildirilmiştir.

Çok uzun bir üreter segmentinde yaralanma varsa bu segment ince bağırsakla, sıklıkla da ileomla replase edilmektedir. Eğer hastanın böbrek fonksiyonları bozuk 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 yaralanmalarında onarımda dikkat edilmesi gereken temel noktalar şu şekilde özetlenebilir: Nekrotik dokular debride edilmelidir, üreter uçları spatüle edilmelidir, absorbe edilebilir sütürler ile mukoza-mukoza arasında su geçirmez bir anastomoz yapılmalıdır, üreter stenti takılmalıdır, eksternal dren yerleştirilmelidir ve yaralanma bölgesi periton ve omentum ile izole edilmelidir.

Kaynaklar

1. McAninch JW. Genitourinary trauma. *World J Urol.* 1999;17(2):65.
2. Bjurlin MA, Goble SM, Fantus RJ, et al. Outcomes in geriatric genitourinary trauma. *J Am Coll Surg.* 2011;213(3):415-21.
3. Paparel P, N'Diaye A, Laumon B, et al. The epidemiology of trauma of the genitourinary system after traffic accidents: analysis of a register of over 43,000 victims. *BJU Int.* 2006;97(2):338-41.
4. Santucci RA, Fisher MB. The literature increasingly supports expectant (conservative) management of renal trauma—a systematic review. *J Trauma.* 2005;59(2):493-503.
5. Bruce LM, Croce MA, Santaniello JM, et al. Blunt renal artery injury: incidence, diagnosis, and management. *Am Surg.* 2001;67(6):550-4.
6. Sangthong B, Demetriades D, Martin M, et al. Management and hospital outcomes of blunt renal artery injuries: analysis of 517 patients from the National Trauma Data Bank. *J Am Coll Surg.* 2006;203(5):612-7.
7. Najibi S, Tannast M, Latini JM. Civilian gunshot wounds to the genitourinary tract: incidence, anatomic distribution, associated injuries, and outcomes. *Urology.* 2010;76(4):977-81.
8. Shariat SF, Roehrborn CG, Karakiewicz PI, et al. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. *J Trauma.* 2007;62(4):933-9.
9. Dugi DD 3rd, Morey AF, Gupta A, et al. American Association for the Surgery of Trauma grade 4 renal injury substratification into grades 4a (low risk) and 4b (high risk). *J Urol.* 2010;183(2):592-7.
10. Sebastia MC, Rodriguez-Dobao M, Quiroga S, et al. Renal trauma in occult ureteropelvic junction obstruction: CT findings. *Eur Radiol.* 1999;9(4):611-15.
11. Buchberger W, Penz T, Wicke K, et al. Diagnosis and staging of blunt kidney trauma. A comparison of urinalysis, i.v. urography, sonography and computed tomography. *Rofo.* 1993;158(6):507-12.
12. Chandhoke PS, McAninch JW. Detection and significance of microscopic hematuria in patients with blunt renal trauma. *J Urol.* 1988;140(1):16-18.
13. Bent C, lyngkaran T, Power N, et al. Urological injuries following trauma. *Clin Radiol.* 2008;63(12):1361-71.
14. Morey AF, McAninch JW, Tiller BK, et al. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. *J Urol.* 1999;161(4):1088-92.
15. Dayal M, Gamanagatti S, Kumar A. Imaging in renal trauma. *World J Radiol.* 2013;5(8):275-84.
16. Brown SL, Hoffman DM, Spirnak JP. Limitations of routine spiral computerized tomography in the evaluation of blunt renal trauma. *J Urol.* 1998;160:1979-81.
17. Ku JH, Jeon YS, Kim ME, et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? *Int J Urol.* 2001;8(6):261-7.
18. Schmidlin FR, Rohner S, Hadaya K, et al. The conservative treatment of major kidney injuries. *Ann Urol.* 1997;31(5):246-52.
19. Altman AL, Haas C, Dinchman KH, et al. Selective non-operative management of blunt grade 5 renal injury. *J Urol.* 2000;164(1):27-30.
20. DuBose J, Inaba K, Teixeira PG, et al. Selective non-operative management of solid organ injury following abdominal gunshot wounds. *Injury.* 2007;38(9):1084-90.
21. Hope WW, Smith ST, Medeiros 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.
22. Bernath AS, Schutte H, Fernandez RR, et al. Stab wounds of the kidney: conservative management in flank penetration. *J Urol.* 1983;129(3):468-70.
23. Baniel J, Schein M. The management of penetrating trauma to the urinary tract. *J Am Coll Surg.* 1994;178(4):417-25.
24. Nuss GR, Morey AF, Jenkins AC, et al. Radiographic predictors of need for angiographic embolisation after traumatic renal injury. *J Trauma* 2009;67(3):578-82.

25. Hotaling JM, Sorensen MD, Smith TG 3rd, et al. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. *J Urol* 2011;185(4):1316-20.
26. Shariat SF, Trinh QD, Morey AF, et al. Development of a highly accurate nomogram for prediction of the need for exploration in patients with renal trauma. *J Trauma* 2008;64(6):1451-8.
27. Toutouzas KG, Karaiskakis M, Kaminski A, et al. Nonoperative management of blunt renal trauma: a prospective study. *Am Surg*. 2002;68(12):1097-103.
28. Gonzalez RP, Falimirski M, Holevar MR, et al. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? *J Trauma*. 1999;47(6):1039-42.
29. Atala A, Miller FB, Richardson JD, et al. Preliminary vascular control for renal trauma. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;172(5):386-90.
30. Davis KA, Reed RL 2nd, Santaniello J, et al. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. *J Trauma*. 2006;60(1):164-9.
31. Brandes SB, McAninch JW. Reconstructive surgery for trauma of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am*. 1999;26(1):183-99.
32. Knudson MM, Harrison PB, Hoyt DB, et al. Outcome after major renovascular injuries: a Western trauma association multicenter report. *J Trauma*. 2000;49(6):1116-22.
33. McGuire J, Bultitude MF, Davis P, et al. Predictors of outcome for blunt high grade renal injury treated with conservative intent. *J Urol*. 2011;185(1):187-91.
34. Dunfee BL, Lucey BC, Soto JA. Development of renal scars on CT after abdominal trauma: does grade of injury matter? *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(5):1174-9.
35. Wang KT, Hou CJ, Hsieh JJ, et al. Late development of renal arteriovenous fistula following gunshot trauma – a case report. *Angiology*. 1998;49(5):415-18.
36. Miller DC, Forauer A, Faerber GJ. Successful angioembolisation of renal artery pseudoaneurysms after blunt abdominal trauma. *Urology*. 2002;59(3):444.
37. Rosen MA, McAninch JW. Management of combined renal and pancreatic trauma. *J Urol* 1994;152(1):22-5.
38. Silberzweig JE, Tey S, Winston JA, et al. Percutaneous renal biopsy complicated by renal capsular artery pseudoaneurysm. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(3):533-5.
39. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, et al. Post-percutaneous nephrolithotomy extensive hemorrhage: a study of risk factors. *J Urol*. 2007;177(2):576-9.
40. Ghai B, Dureja GP, Arvind P. Massive intraabdominal extravasation of fluid: a life threatening complication following percutaneous nephrolithotomy. *Int Urol Nephrol*. 2003;35(3):315-18.
41. Jones CD, McGahan JP. Computed tomographic evaluation and guided correction of malpositioned nephrostomy catheters. *Abdom Imaging*. 1999;24(4):422-5.
42. Mee SL, McAninch JW, Robinson AL, Auerbach PS, Carroll PR. Radiographic assessment of renal trauma: a 10-year prospective study of patient selection. *J Urol*. 1989;141(5):1095-8.
43. Presti JC Jr, Carroll PR, McAninch JW. Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: diagnosis and management. *J Trauma*. 1989;29(3):370-4.
44. Boone TB, Gilling PJ, Husmann DA. Ureteropelvic junction disruption following blunt abdominal trauma. *J Urol*. 1993;150(1):33-6.
45. Al-Awadi K, Kehinde EO, Al-Hunayan A, Al-Khayat A. Iatrogenic ureteric injuries: incidence, aetiological factors and the effect of early management on subsequent outcome. *Int Urol Nephrol*. 2005;37(2):235-41.
46. St Lezin MA, Stoller ML. Surgical ureteral injuries. *Urology*. 1991;38(6):497-506.
47. Adams JR Jr, Mata JA, 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, Guillonneau B. Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1,311 procedures at a single center. *J Urol*. 2002;168(1):23-6.
49. Härkki-Siren P, Sjöberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. *Obstet Gynecol*. 1999;94(1):94-8.
50. Léonard F, Fotsos 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

Coşkun Şahin

ÜROGENİTAL SİSTEM TRAVMALARI

Tüm vücut travmalarının sadece %10'u ürogenital sistemi ilgilendirir. Genel vücut travmalı bir hastaya hastanenin acil ünitesinde ilk müdahaleyi acil hekimleri, travmatologlar ve genel cerrahi hekimleri yapar. Ürologlar çoğu kez konsültan hekim olarak davet edilir. Dolayısı ile bu hastaların öncelikle yaşamsal fonksiyonları desteklenir. Damar yolu ve hava yolu açık tutulur. Hemoraji ve şok tablosu ile mücadele edilir. Gerekli ise resüsitasyon yapılır. Detaylı bir anamnez alınır. Travmanın oluş şekli, zamanı, travmanın etkili olduğu vücut bölümleri belirlenir. Ürolojik muayenede; lomber bölgede kesici delici alet ve künt yaralanmaya ait olabilecek bulgular not edilir. Glob vesika varlığı, genital muayene, üretral meatustan kan gelip gelmediği kontrol edilir. Kan gelmiyorsa bir üretral kateterin nazıkçe mesaneye itilmesi denir. Kateter geçmiyorsa zorlama yapılmaz ve bir suprapubik sistostomi kateteri takılır. Bundan sonra temel patolojiyi aydınlatmaya yönelik ileri radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

MESANE TRAVMALARI

1. Giriş

Mesane yaralanmaları künt, penetran veya iatrojenik nedenlerden olabilir. Ancak cerrahi onarım

gerektiren karın içi acil patolojilerin sadece %2'sini mesane yaralanmaları oluşturur. Bunun nedeni, mesanenin içi boş organ olması ve kemik pelvis tarafından doğal korunuyor olmasıdır. Mesane yaralanmalarının %67-86'sı künt, %14-33'ü penetran yaralanma şeklindedir. Künt travmaların en sık nedeni dolu mesane ile olan motorlu araç kazalarıdır. Eğer idrar sızıntısı hemen mesane etrafına oluyorsa ekstraperitoneal rüptür, periton içerisine oluyorsa intraperitoneal rüptür olarak adlandırılır.

Künt mesane travmalarının %70-97'si pelvik kırıklarla birliktedir. Bunlar; sinfizis pubis ve sakroiliak eklem ayrılmaları, sakral, iliak ve pubik kemik kırıkları şeklindedir. Kemik kırığı olmadan da mesane yaralanmaları olabilir. Bu yaralanmalar genellikle dolu mesane üzerine gelen künt travmalar veya emniyet kemeri yaralanmalarıdır.

Mesane yaralanmaları; Sandler ve arkadaşları tarafından beş gruba ayrılarak incelenmiştir.

TABLO 1. Mesane yaralanması sınıflaması

Tıp Yaralanma şekli

1	Mesane kontüzyonu
2	İntraperitoneal yırtılma
3	İntertisyel mesane yaralanması
4	Ekstraperitoneal yırtılma (A: Basit, B: kompleks)
5	Kombine yaralanma

2. Tanı

Majör mesane hasarı olan hastalarda makroskopik hematüri (%82) ve abdominal hassasiyet (%62) en sık karşılaşılan semptom ve bulgulardır. Diğer bulgular; idrar yapamama, suprapubik ekimoz, abdominal distansiyon ve idrar ekstrevasyonunun olduğu bölgeye göre değişik bulgular olabilir.

Makroskopik hematüri: Daha önce makroskopik hematürisi olmayan bir hastada mutlaka bir travma bulgusudur. Morey ve arkadaşları, mesane rüptürü olan hastaların tamamında makroskopik hematüri saptamışlar ve bunların %85'nin pelvik fraktürle birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Buradan hareketle pelvik fraktürü olan ve birlikte hematürisi olan hastalarda mutlaka sistografi çekilmesi şiddetle önerilmektedir.

Eğer travma geçirmiş bir hastada pelvik fraktür yoksa ve idrar rengi berraksa büyük olasılıkla mesane travması yoktur. Ancak bu olguların %2-10'unda mesane yaralanması olabileceği unutulmamalıdır. Tarman ve arkadaşları sekiz bin hastayı içeren retrospektif bir çalışmada pelvik kırıklı olguların yalnızca %05'inde ekstrapéritoneal mesane rüptürü saptamışlar ve eğer makroskopik

hematüri yoksa daha ileri araştırmaya gerek olmadığını bildirmişlerdir.

Mikroskopik hematüri: Hangi hasta grubunda ileri tetkik gerekip gerekmediği konusunda literatürde fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalarda her sahada 25'den az eritrosit varlığında mesane rüptürü görülmediği bildirilirken, diğer bir çalışmada her sahada 35-50'den az eritrosit varsa mesane rüptürü yoktur şeklinde yorumlar yapılmıştır. Ancak nihai karar almada hastanın genel durumu, hekimin gözlem ve muayene bulguları önemlidir.

Sistografi: Mesane travmasının değerlendirilmesinde standart ve en duyarlı tanısal işlemdir. Eğer mesane yeterince doldurulmuşsa ve işeme sonrası görüntüler alınmışsa sistografi ile %85-100 oranında doğru tanıya gidilir. Kontrastın mesane dışına taşması patognomoniktir. İşlem sırasında düz film, kontrast verildikten sonra yarı dolu, dolu ve boş mesane görüntüleri alınmalı gerekli olgularda oblik görüntüler de eklenmelidir. Mesane rüptürlerinin %10' u yalnızca boş mesane görüntülerinde saptanır (Resim 1 ve 2).



Resim 1. Sistografide iskiüm kollarında fraktür ve mesane dışına çıkan kontrast.



Resim 2. Mesane boynunda kopma, mesanenin kraniale doğru yükselmesi, pelviste perivesikal kontrast birikimi (Uzun oklar: yükselmiş mesane, Kısa oklar: kontrast ekstrevasyonu).

İntravenöz pyelografi (İVP): Kontrastın dilüe olması ve işlem sırasında mesane basıncının düşük olması nedeni ile küçük mesane yaralanmalarını göstermede yetersizdir. İVP yalnızca %15-25 hastada yardımcı olabilmektedir. %64-84 hastada yalancı negatiflik gösterir. Bu nedenle mesane yaralanmalarının tanısında önerilmemektedir.

Ultrasonografi: Rutin kullanımda yeri yoktur. Ancak ektravazasyonun yeri ve miktarı konusunda bilgi verebilir. Ultrasonografi sırasında üretradan gönderilen sıvının mesaneye geçmediğinin gösterilmesi ile indirek olarak mesane yaralanması konusunda fikir verebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT): BT, künt ve penetran abdominal ve/veya pelvik travma geçirmiş hastaların değerlendirilmesinde seçilebilecek yöntemdir. BT, intraperitoneal ve ekstraperitoneal sıvıyı gösterir ancak idrarı asitten ayıramaz. Deck ve ark., 316 hastadan oluşan seride, 44 olguya mesane rüptürü tanısı koymuşlar ve cerrahi operasyona aldıkları bu olgulardaki BT bulgularının %82 oranında korele olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçta, BT sistografik bulgular mesane hasarının hassas şekilde ortaya konmasında etkili bulunmuş, konvansiyonel sistografiden daha az radyasyon maruziyeti ile ve ek maliyet olmaksızın tedaviyi doğru yönlendirmede etkili olduğu vurgulanmıştır.

Anjiyografi: Nadiren başvuru olan bir yöntem olup gizli bir kanama odağını ortaya koymada ve gerektiğinde embolizasyon yapmada kullanılır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) : Travmanın akut döneminde önerilmez.

Sistoskopi: Kanama nedeni ile optimal bir görüntü sağlanamayacağından önerilmez.

Ayırıcı Tanı

Makroskopik hematürili bir hastada ayırıcı tanı; böbrek, ureter ve uretra yaralanmaları ile yapılmalıdır.

3. Tedavi

Öncelikle hastanın stabil hale gelmesi beklenir. Yaşamı tehdit edebilecek durumlar giderildikten sonra mesane yaralanmasının tedavisine başlanır. Tedavide sırasıyla yapılması gereken basamaklar aşağıda gösterilmiştir.

Künt travma: Ekstraperitoneal rüptür

Ekstraperitoneal rüptürü olan hastaların çoğu, yaygın retroperitoneal ya da skrotal ektravazasyon varlığında bile yalnızca kateter drenajı ile tedavi edilebilir. Kateterin pıhtılar ya da doku debrisleri ile tıkanması zamanında iyileşmeyi engelleyebilir. Cass ve Luxenberg, ekstraperitoneal rüptürü olan 30 hastadan oluşan bir seride, bu yaklaşım ile %93 başarı oranı bildirmiştir. Rüptürlerin %87'si 10 gün içinde, tümü üç haftada iyileşmiştir. Ancak mesane boynu tutulumu ve mesane duvarında kemik fragmanları varlığında ya da mesane duvarının bizzat yaralanması halinde cerrahi girişim gereklidir.

Künt travma: İntraperitoneal rüptür

Künt travmadan sonra ortaya çıkan intraperitoneal rüptürler daima cerrahi ekplorasyon ile tedavi edilmelidir. Bu tip hasarlar neden olduğu hasarın ciddiyeti nedeni ile %20-40'lık yüksek bir mortalite oranı taşır. Bu olgularda laserasyonlar genellikle büyüktür ve eğer tedavi edilmezse idrar sızıntısına bağlı peritonit riski mevcuttur. Abdominal organlar olası hasarlar yönünden incelenmeli ve ürinom drene edilmelidir.

Penetran hasarlar: Penetran travmaya bağlı tüm mesane perforasyonlarında acil ekplorasyon ve onarım yapılmalıdır.

4. Komplikasyonlar

Eğer pelvik hematoma veya idrar ektravazasyonu enfekte olursa pelvik apse gelişebilir. İntraperitoneal mesane rüptürlerinde idrarın abdominal kaviteye geçmesi gecikmiş bir peritonite yol açabilir.

Mesane boynunda meydana gelen bir yaralanma kısmi inkontinansa neden olabilir.

5. Prognoz

Eğer uygun ve zamanında tedavi edilirse prognoz mükemmeldir. Tedavi sonrası sistostomi kateteri, hasta normal işiyorsa onuncu günde çekilir.

ÜRETRA TRAVMALARI

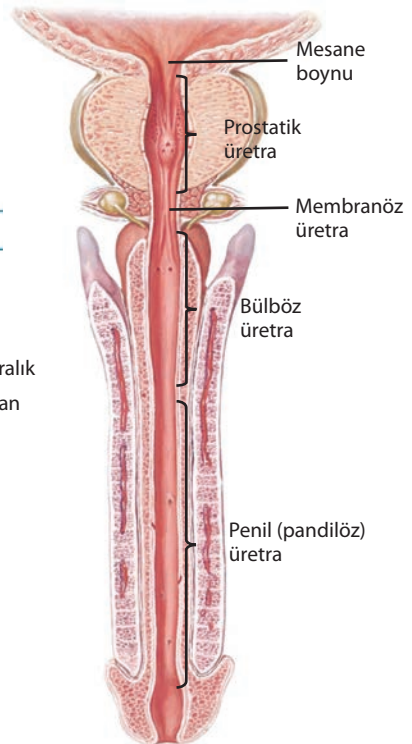
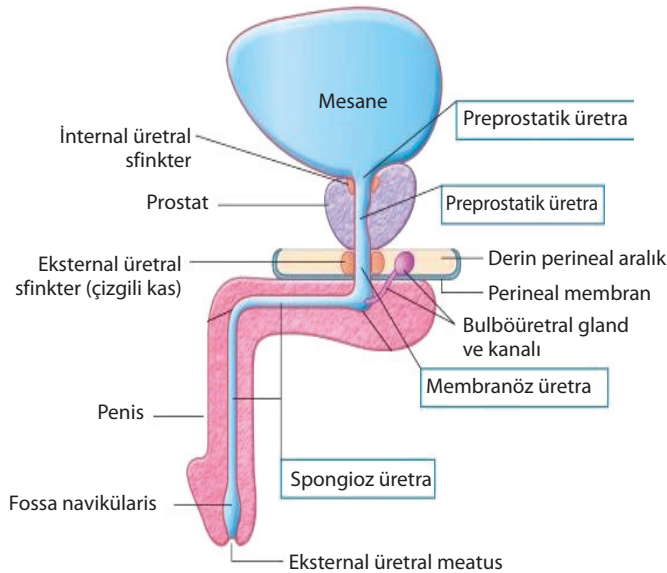
1. Giriş

Üretral travmalar ilk planda hayatı tehdit eden yaralanmalar değildir. Ancak daha sonraki dönemde üretral darlık, erektil disfonksiyon ve inkontinans gibi yaşamı olumsuz etkileyebilecek şikayetlere yol açarak yaşam konforunu bozabilir. Travmanın şiddetine göre üretrada basit bir kontüzyondan, tam üretral kopmaya kadar değişen derecelerde lezyonlar meydana gelebilir. Üretral travma çok farklı nedenlerle meydana gelir. En sık ve en

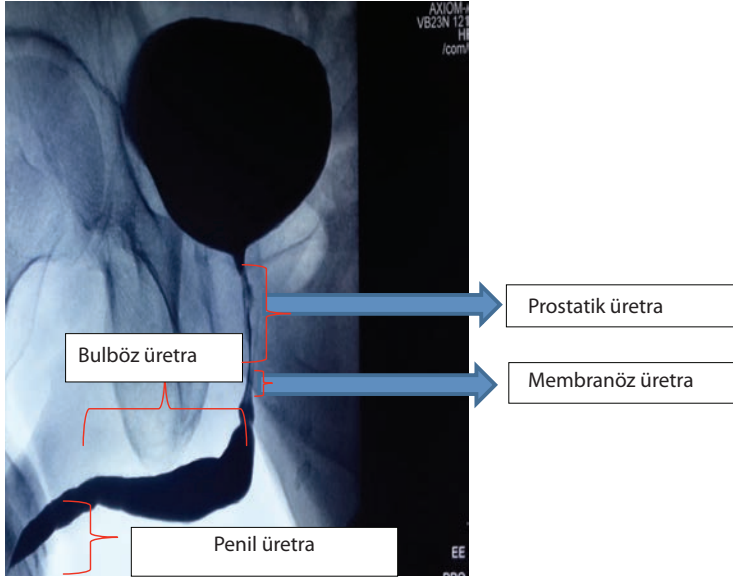
önemli etyolojik neden, künt travma nedeniyle oluşan pelvik fraktürlerle birlikte olan üretral yaralanmalardır. Mesane, dalak, karaciğer ve barsak gibi komşu organ yaralanmalarıyla beraber olan multisistem yaralanmaları şeklinde görülebilir. İkinci sıklıktaki görülme nedeni ise iyatrojenik nedenlerdir. Penetran yaralanmalar künt travmalara göre daha nadirdir.

Üretral yaralanma nedenleri;

1. Künt travma: Araç kazaları, yüksekten düşme, pelvis veya perineye direkt darbe
2. Cinsel aktivite: Penil fraktür, üretraya yabancı cisim yerleştirme
3. Penetran travma: Ateşli silah ve bıçak yaralanması, ısırıklar, penil amputasyon
4. Konstrüksiyon bantları: Nörolojik hastalıklarda kullanılabilen bantlar
5. İyatrojenik travma: Üretral kateterizasyon, endürolojik girişimler ve penis cerrahisi.



Resim 3. Posterior ve anterior üretranın şematik görünümü.



Resim 4. Retrograt üretero-sistografide üretranın skopik anatomisi.

Üretral travmada hastanın hemodinamik açıdan stabilitesi ve ilişkili diğer organ yaralanmalarının yanında üretral yaralanmanın lokalizasyonu ve derecesi tedavi planını oluşturmada en önemli kriterdir. Bu yüzden üretral anatomiyi tüm detayı ile bilmek, üretral travma tedavisinin ilk basamağıdır. Yaklaşık olarak 18-20 cm uzunluğunda olan erişkin erkek üretrası, ürogenital diyafram aracılığı ile iki parçaya ayrılır. Posterior ve anterior üretra. Posterior üretra, prostatik üretra ve membranöz üretra olarak iki; anterior üretra, bulber üretra, pandüler üretra ve fossanavikularis diye üç alt bölüme ayrılır (Resim 3 ve 4).

Posterior üretra, mesane boynundan prostatik üretra olarak başlar ve verumontanumun distalinde sonlanır. Mesane boynunda internal sfinkter, çoğunlukla proximalde sirküler düz kas liflerinden oluşur ve sempatik tonik aktivite yardımıyla pasif kontinansa etkilidir. Prostat pelvisin derininde, kemik yapılarla oldukça yakın ve puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe sıkıca bağlıdır.

Membranöz üretra, prostat apeksinden başlayıp proksimal bulber üretrada sonlanan ve etrafında spongiöz doku olmadığı için üretranın

travmaya en hassas olan 1-1,5 cm lik en kısa segmentidir. Dış sfinkter, yaklaşık 2 cm uzunluğunda ve 3-5 mmlik kalınlıkta olan ve çizgili kas liflerinin dış tabakayı, düz kas liflerinin iç tabakayı oluşturduğu bir yapıdır. Membranöz üretrayı çepeçevre değil de posterior ve lateralden çevreleyerek hem istemli ve hem de istemsiz idrar kontrolünün sağlandığı bir ünitedir. Her bir sfinkterik birim bağımsız çalışırken biri hasar gördüğünde periüretral çizgili kas lifleri aktif kontinansa-idrarın durdurulmasına yardımcı olur (Resim 1 ve 2).

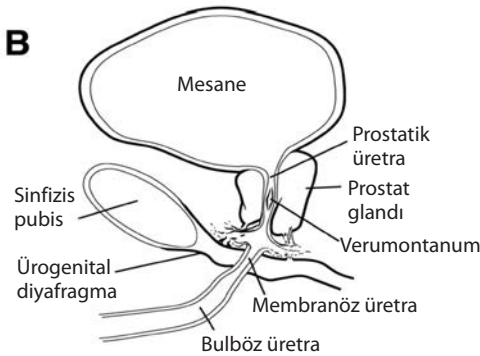
Bulber üretra, ürogenital diyaframın hemen altından başlayıp penoskrotal bileşkeye kadar devam eder. Burada bulber üretra oldukça vasküler bir yapı olan korpus spongiosum ve bulbospongios kaslarla desteklenmiştir. Hem spongiöz cisim ve hem de kavernoza cisim Buck fasyası ve Dartos fasyası ile sıkıca sarılmıştır. Bulbospongios kasların bitiminden itibaren pandülöz üretra başlar. Üretranın bu parçası dorsalden korpus kavernozauma oldukça sıkı bir şekilde yapışmıştır. Korpus spongiosumun genişleyerek glans penisi oluşturduğu distal anterior üretra parçası fossa navikularis olarak adlandırılır.

Kadın üretrası ise yaklaşık olarak 4 cm uzunluğunda olup yalnızca posterior üretradan oluşur. Kısa ve pelvis tarafından sıkıca korunuyor olması ve pubis kemiğine gevşekçe bağlanması travmalarda erkeklere göre daha az hasarlanmasına yol açar.

2. Posterior Üretra Yaralanmaları

a. Etyopatogenez

Posterior üretral travmaların en sık nedeni, toplumsal gelişmeye bağlı olarak artan motorlu araç ve yüksekten düşme nedeniyle künt travmalardır. Ayrıca motosiklet, bisiklet kazaları ve spor yarışmaları esnasında da meydana gelen künt travmaya bağlı oluşabilir. Bu travmalarda oluşan pelvis kemik kırıkları sonucu posterior üretral yaralanma erkeklerin %4-19 unda; kadınların ise %0-6' sında görülür. Pel-



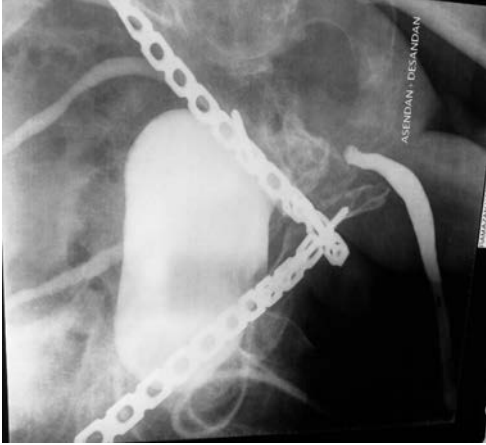
Resim 5. A: Membranöz üretrada posttravmatik kopma. Kontrast mesaneye geçmiyor. **B:** Travma yerinin şematik görüntüsü.

vik fraktür sonucu hastaların %5-10' unda mesane rüptürü oluşur ve bunların %55-80' i ektraperitoneal rüptürdür. Pelvik travma sonucu mesane rüptürü gelişen hastaların yaklaşık %10-20' sinde üretral yaralanma gözlenir. Üretral yaralanma riskini artıran bir başka faktör pelvik fraktür tipidir. Stradell fraktür de denilen dört ramus pubis kol kırığı sakroiliak eklem diastazi ile birlikte olursa bu durum en yüksek üretral yaralanma riski demektir.

Klasik olarak posterior üretradaki yaralanmaların, fiksasyon noktalarındaki yırtılmalardan kaynaklandığı bilinir. Posterior üretranın iki sabit noktasından biri olan membranöz üretra, ürogenital diyafram aracılığı ile iskiopubisin ramusuna ve prostatik üretra da puboprostatik ligamanlar aracılığı ile simfizise yapışmıştır. Pelvik fraktür nedeniyle prostato-membranöz bileşkenin fiksasyon noktalarından ayrılması ile membranöz üretra gerilir ve uzar. Puboprostatik ligamanın rüptürü sonucu prostat yukarı yer değiştirir, eksternal sfinkter hasarlanabilir, dorsal ven kompleksinin yaralanmasıyla masif kanamalar olabilir. Posterior üretral yaralanmaların diğer olası mekanizmaları ise fikse prostat ile daha mobil olan mesane arasında, travmanın direkt etkisiyle mesane boynu yaralanması ve daha nadir olarak ta direkt kemik fragmanlarına bağlı yaralanma ve ayrılımdır (Resim 5-8).



Resim 6. Bulböz üretrada komplet yaralanma. Retrograt üretrografide kontrast mesaneye geçmemiş. Antegrat sistografide mesane görünümü. Mesane boynu intakt.



Resim 7. Posterior üretrada kopma. Kemik pelviste fraktür nedeni ile internal fiksatör konmuş.

Çocuklarda prostatın yetişkinlere göre daha küçük ve mesanenin de mobil olması sebebiyle; posterior üretral yaralanmalar mesane boynunu içine alan membranöz üretral laserasyon şeklindedir.

Kadın üretral yaralanmaları üretranın kısa ve mobil olması ve pubik kemiğe daha zayıf bağlantı sebebiyle daha nadirdir. Oluştduğunda da parsiyel, anterior ve longitudinal laserasyon şeklinde olur. Avulsiyonda proksimal üretrada mesane boynunu da içine alır ve vajinal laserasyonlarla beraberdir. Daha çok kemik fraktür parçalarının kesici etkisi ile olduğundan kadınlarda travmada vajinal muayene hiçbir zaman ihmal edilmemelidir.

Üretral travmanın tedavisi lezyonun uygun ve doğru bir şekilde retrograt ürethrografi ile tanınmasıyla başlar. Ürethrografi akut travma ortamında basit, hızlı ve kolayca yapılabilir. Travmalı hastada üst üriner sistem ve mesanenin değerlendirilmesinde kontrastlı CT ideal görüntüleme yöntemi iken üretral travmada sınırlı role sahiptir. MRI ve ultrasonun da etkisi sınırlıdır.

Bugün posterior üretral yaralanmaların sınıflamasında; 1977 yılında Colapinto ve McCallum tarafından ilk kez tariflenen ve daha sonra da Goldman ve ark. tarafından modifiye edilen, radyolojik bulguların kullanıldığı bir sistem kullanılmaktadır.



Resim 8. Olgunun operasyon sonrası durumu. Üretral bütünlük uç-uca anastomoz tekniği ile sağlanmış.

Bu sınıflamaya göre:

Tip 1: Puboprostatik ligaman kopmuş ve periprostatik hematoma var. Membranöz üretra gerilmiş ancak kopma yok.

Tip 2: Ürogenital diyaframın üzerinde membranöz üretrada parsiyel veya komplet kopma. Kontrast madde perineal membranın üzerinde pelvise doğru ektravazedir.

Tip 3: Ürogenital diyaframın yaralanması ile birlikte membranöz üretranın parsiyel veya komplet kopması. Kontrast madde hem pelvis ve hem de perineye ektravazedir.

Tip 4: Üretraya uzanan mesane boynu yaralanması

Tip 4a: Tip 4 üretral yaralanmayı taklit eden, periüretral ektravazasyon ile beraber olan mesane tabanında ektraperitoneal mesane ruptürü.

Tip 5: Sadece anterior üretral yaralanma.

b. Semptomlar

Pelvik fraktür tanısı konan veya düşünülen her hastada posterior üretral yaralanmanın olacağı akıldan bulundurulmalıdır. External meadan kan gelmesi, idrar yapamama veya glob vezika ve pelvik fraktür en önemli bulgulardır. Bu bulgular künt travma sonucu posterior üretra yaralanması tanısını koyduuran klasik bulgulardır. Meadan gelen kan miktarı ile travmanın şiddeti arasında zayıf bir ilişki vardır ve

posterior yaralanmalarda %37-98, anterior olgularda %75 oranında görülür. Üretorajisi olan travmalı bir hastaya sonda takılması işlemi ürologlar arasında hep tartışma konusu olmuştur. Bugün çoğu ürolog üretorajisi olan bir hastada üretral zedelenme derecesini retrograt üretrografi ile değerlendirmeden önce bu işlemi yapmak parsiyel bir ruptürü komple ruptüre edebilme ihtimalinden dolayı çok uygun görmeyip yapılmamalıdır derken, bir kısmı da nazikçe bir kez bu işlemin yapılabilmesinin üretraya kalıcı bir hasarının olmadığını belirtmişlerdir. Yine de stabil olmayan ve mesane drenajının önemli olduğu travmalı hastalarda sonda takılması yerine perkütan suprapubik kateter takmak ve hasta stabil hale geldikten sonra retrograt üretrografi yapmak daha akılcı ve uygundur.

c. Tedavi

Üretral travmaların tedavisinde ilk yaklaşım; yaralanmanın derecesi, lokalizasyonu, eşlik eden diğer organ yaralanmalarının mevcudiyeti ve hastanın hemodinamik durumuna göre farklılık gösterir. Buna göre tedavi zamanlaması 3 şekilde olabilir:

1. Erken tedavi (ilk 48 saat içinde),
2. Geciktirilmiş primer tedavi (2-14 gün),
3. Ertelenmiş tedavi (3 ay veya daha sonrası).

Posterior üretral yaralanmalarda müdahalenin zamanı ve uygulanan prosedür, travmanın boyutu kadar hastanın sonraki hayat kalitesi üzerinde etkilidir ve tedavi planlanırken bunun da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Pelvik kırıklı hastalarda %2-25 oranında posterior üretral yaralanma söz konusudur. Burada ürolojik, ortopedik, vasküler ve rektal bölge gibi çoklu organ yaralanması da yüksek oranda vardır. Travma sonrası hastanın hemodinamik ve renal fonksiyon açısından takibi gerekir. Konfüze hastalarda gelişebilecek idrar retansiyonunun önlenmesi, üriner ektravazasyonu olan hastalarda oluşabilecek sekonder enfeksiyon ve fibrozisi önlemek için suprapubik kateter veya üretral kateter ile idrarın diversiyonu gerekebilir.

Künt travma sonrası posterior üretral yaralanmalarda tedavi girişimini doğru yönlendirmek için üretral yaralanmanın parsiyel mi yoksa komplet mi olduğunu ayırmak oldukça önemlidir.

Eğer posterior üretrada parsiyel bir yaralanma var ise suprapubik kateter veya üretral kateter takılması tedavide yeterli olabilir. İki haftalık aralıklarla yapılan üretrografilere lezyonun durumu değerlendirilir. Çoğunlukla bu şekilde iyileşen olguların ileride obstrüksiyon geliştirme ihtimali düşüktür. Eğer yine de darlık olursa; kısa ve non-oblitere ise internal üretrotomi ve dilatasyon; uzun, dens ve komplet darlık ise anastomotik üretroplasti ile başarılı şekilde tedavi edilebilir. Tartışma daha çok künt travmaya bağlı komplet ruptürlerde erken tedavi mi yoksa suprapubik kateter konulmasını takiben geç dönemde mi tedavi planı üzerinde olmaktadır.

Posterior üretranın komplet ruptürlerinin tedavisinde; Hemen açık tamir- üretroplasti, yaygın kanama, ekimoz ve şişlik nedeniyle üretral uçlardaki zedelenme doğru olarak değerlendirilemeyeceğinden ve bu hastaların post operatif impotans (%56), inkontinans (%21) ve üretral striktür (%49) risklerinin yüksek olmasından dolayı önerilmemektedir ve terk edilmiştir. Ayrıca operasyon bölgesinde kendisini sınırlamış olan hematoma bu müdahale ile yeniden kanayarak kontrol edilemeyen kanamalara yol açabilecektir. Bu yüzden mesane boynu ve rektal yaralanması olmayan ve acil cerrahi eksplorasyon endikasyonu bulunmayan hastalarda bu yöntem önerilmemektedir.

Primer realignment; özellikle yüksek volümlü travma merkezleri tarafından güncel tedavi seçeneği olarak uygulanan minimal invazif bir yöntemdir. Endoürolojik teknolojik gelişmeye bağlı olarak hemen eksplorasyon gerekmeyen hastalarda son dönemlerde daha da popüler olmuştur. Bu yöntemle hedeflenen amaç, üretral darlık oluşumunu engellemek olmayıp şiddetli distraksiyon yaralanmaları sonucu oluşan üretra travmalarında üretral devamlılık sağlayarak üretral uçların daha düzgün bir plan üzerinde iyileşmesidir. Genellikle 4-6 haftalık sürede üretral kateter yardımıyla üretral uçlar aynı plan üzerinde karşı karşıya gelir. Bu süre zarfında da pelvik hematoma yavaşça resorbe olur. Bazı otörlerin erken dönemde yapılan bu endoskopik müdahale ile kullanılan irrigasyona bağlı olarak stabil haldeki pelvik hematoma büyüyeceği ve pelvik enfeksiyon gelişeceği endişesi yapılan ça-

lışmalarda gösterilememiştir. Primer realignment, immediate veya geciktirilmiş şekilde yapılabilir.

Immediate primer realignment genellikle stabil, üretral ayrışması kısa olan hastalarda uygulanır. Mesane boynu yaralanması, mesane ve rektal hasar sebebiyle acil eksplorasyon gereken hastalar için uygun değildir. Bu yöntemin uygulandığı güncel seriler genellikle küçük, hasta grupları ve kısa takip süreli olmasına karşın, suprapubik kateter konarak ertelenmiş tedavi yapılan hastalarla karşılaştırıldığında impotans (%28 - %19), inkontinans (%1 - %4) ve üretral darlık (%53 - %97) oranları daha düşüktür. Immediate realignment ile darlık oluşum riski daha düşüktür ve bu darlıklar genellikle daha kısa ve de internal üretrotomi ile kolayca tedavi edilebilir türdendir. Eğer üretroplasti gerekirse teknik olarak suprapubik kateter takılarak geç tedavi edilen hasta gruplarına göre daha kolayca tedavi edilebilirler. Çünkü realignment ile üretra ve prostat doğru bir düzlem üzerinde tutularak iyileşme sağlandığı için; prostatın posterior ve yukarıya deprese olması engellenmiştir. Bundan dolayı sonraki üretroplasti de daha kolay olabilmektedir. Erken realignmentin bir başka faydası da hastanın uzun süre sistofiks kateteri ile kalmasının engellenmesidir. Yapılan bir çalışma realignment uygulanan hastaların sistostomi hastalarına göre spontan idrarlarını da daha kısa sürede (33 güne karşın 229 gün) yaptıklarını göstermiştir.

Stabil olmayan veya multisistem travması olan hastalarda realignment genellikle 2- 14 gün içerisinde (geçikmiş primer realignment) uygulanır. İdrar drenajı sistofiks ile diverte edilen hastanın bu süre içerisinde yaşamını tehdit edici diğer fonksiyonlar kontrol altına alınır ve hasta yoğun bakımda resüsite edilir. Daha sonra hastanın stabil olup, fibrozisin henüz başlamadığı, pelvik hematoma resorbe olmaya başladığı bu dönemde delayed realignment işlemi uygulanır. Realignment yöntemi ile periprostatik doku ve nörovasküler yapıya bir müdahale yapılmadığı için teorik olarak hastanın potansi ve idrar kontinansı etkilenmez. Mouraviev ve arkadaşlarının çalışmasında ertelenmiş – geç tedaviye göre geciktirilmiş primer realignmentin daha iyi sonuçlar gösterdiği ve daha az komplikasyonlara sahip olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar

üriner darlık için %49- %100, impotans için %33.6- %42.1 ve inkontinans için %17.7- %24.9'dur. Santucci ve arkadaşlarının 827 hastayı içeren bir çalışmasında erken primer realignment ile suprapubik tüp ve geç üretroplasti karşılaştırılmıştır. İnkontinans ve erektil disfonksiyon oranlarının benzer ancak üretral darlık oluşumunun geç üretroplastide daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Realignment tekniklerinin uygulama başarısı otöre bağlı olarak %70- 87 arasında değişmektedir. Eğer işlem başarısız olursa 2 ila 3 gün içerisinde yeniden aynı başarı oranlarıyla yapılabilir. Tavsiye edilen kateterizasyon süresi 3- 8 hafta arasında değişkenlik gösterir. Mesane boynu yetersizliği ve distal üretral nekroza yol açacağından genelde kateter için traksiyon önerilmez.

Litotomi pozisyonu verilebilen kısa distraksiyon defekti olan nadir hasta grubunda 2- 14 gün içinde delayed primer üretroplasti onarımı yapılabilir. Bu işlemle sistofiks takılarak ertelenmiş tedavi yapılan hastalara göre üretral darlık gelişme riski 1/3 oranında azalırken (%100- %64), impotans (%20- %44) ve üriner inkontinans (%2- %11) riski artmıştır.

Posterior üretral travmalı hastalarda hemen yapılan açık üretroplastinin, impotans ve inkontinans gibi yaşam kalitesini oldukça bozan komplikasyonları sebebiyle bu hastaların standart tedavisi, sistostomi kateteri takılması sonrası 3 veya daha fazla ay sonra uygulanan ertelenmiş (deferred) üretroplastidir.[6] Bu bekleme süresi içerisinde kaçınılmaz olarak ortaya çıkan üretral darlık, daha sonra üretroplasti ile düzeltilir. Bu yöntem sonucu impotans (%19) ve inkontinans (%4) oranları ise çok daha yüz güldürücüdür.

Bir ürolog posterior üretral travmalı ve genel durumu bozuk bir hastayla acil müdahale odasında veya operasyon masasında karşılaşabilir. Acil müdahale kliniğinde hemodinamiği düzeltilmeye çalışılan hastaya bir üroloğun yapması gereken ilk işlem suprapubik tüp ile idrar diversiyonudur.

Bunu yapmak bazen mümkün olmayabilir. Hasta travma öncesi idrarını yapmış ve mesanesinde idrar yoktur yada mesane ruptüre olmuş ve idrar pelvik bölgeye dağılmıştır. Böyle durumda çok ısrarcı olmamak gerekir, beklenir. Resüsitasyon çalışmalarından saatler sonra glob gelişirse

ultrason kontrolü ile sistostomi tüpü takılır. Bazan pelvik hematoma dolu mesaneyi taklit edebilir. Suprapubik tüp uygulamasından sonra mutlaka kontrastlı madde verilerek sistografi çekilmelidir.

Mesane yaralanmış ve glob gelişemiyorsa üriner diversiyon için açık operasyon kaçınılmaz olur. Bu durumda hemen cerrahi müdahale için aceleci olmamak gerekir. Hastanın hemodinamiği düzeliyor anestezi alabilecek duruma gelene kadar beklenir. Şartlar operasyon için uygun hale geldiğinde mesane onarımını takiben sistostomi tüpü takılarak operasyon sonlandırılır.

Pelvik kırıklı posterior üretra yaralanmalı hastayla peroperatif karşılaşıldığında mevcut üretral hasarı büyütmemek için azami hassasiyet gösterilmelidir. Pelvik hematoma bütünlüğünü bozmadan mesane göbeğe yakın bölgeden açılır, mesane içi kontrol edilir, mesane boynu ve prostatın durumu araştırılır. Mesane boynunda yırtık varsa mutlaka içerden onarılır. Sistostomi tüpü takılarak hızlı bir şekilde ürolojik yönden işlem sonlandırılır.

Suprapubik tüp ile idrar diversiyonu ve hastanın hemodinamiğinin normale dönmesinden sonra ürolog olarak atılacak ikinci adım mesane boynu fonksiyonunu araştırmaktır. Çünkü bu hastalarda distal sfinkter büyük ölçüde hasar gördüğü için idrar kontinansı ancak sağlam olan bir mesane boynuna bağlıdır. Travma, direkt yaralanma veya nöral hasar ile mesane boynuna da zarar vermiş ise inkontinans kaçınılmazdır. İdeal olanı direkt mesane boynu yaralanması varsa hemen onarmaktır. Aksi durumda üriner kaçak, fibrozis ve inkontinans görülür.

Mesane boynu fonksiyonunu araştırmak için önce mesane 100 ml kontrast madde ile doldurulur ve ilk film çekilir. Sonra mesane yavaşça doldurularak seri filmler çekilerek mesane boynu açıklığı gözlenir. Açık mesane boynu, yetmezliğe işaret eder. Bu işlem esnasında mesanenin aşırı doldurulmamasına özen gösterilir (Yaklaşık 200-300 ml). Suprafizyolojik basınçta doldurma hatalı olarak mesane boynunu açabilir. Ayrıca istemsiz detrusor kasılmaları da mesane boynunu açarak yanlışığa sebep olur. Mesane boynunun kapalı olması her zaman mesane boynunun fonksiyonel olarak sağlam olduğuna işaret eder. Sistografide

mesane boynu huni gibi açılım gösteriyor ve 1 cm den küçük ise fonksiyonel olarak sağlam demektir. Sistografide mesane boynu dörtgen şeklinde, 1 cm den uzun huni açıklığı gösteriyorsa boyun yaralanmasından şüphelenilir. Antegrat sistoskopi yapılır; ağız açıklığı, distorsiyon ve skarlaşma görülürse mesane boynu disfonksiyonu kaçınılmazdır ve erken mesane boynu tamiri gerekir. Mesane boynunun optimal tamir zamanı net değildir. Çoğunlukla hasarın farkına varıldığı zamana bağlıdır. Erken dönemde mesane boynu hasarı tanısı konmuşsa hastanın stabilizasyonundan sonra 2-14 gün içinde operasyon yapılır.

Mesane boynu tamiri esnasında üretral tamiirin de eş zamanlı yapılması konusunda farklı görüş bildiren otörler vardır. Mundy ve ark. posterior üretra yaralanmalarına eşlik eden mesane boynu yaralanması, prostatın longitudinal yaralanması veya sekestrasyona sebep olacak tarzda yaralanmaları da ihtiva ediyorsa 2-14 gün içinde onarımı kesinlikle tavsiye ediyorlar.[26,28] Mesane boynu, prostat ve dokular iyi görünüyorsa bulber üretra-prostatik üretra anastomozu da birlikte bir sonda üzerinden yapılır. Mesane boynu hasarı yoksa ya da saf mesane boynu hasarı onarılmış ve diversiyon tüpü takılmış posterior üretra ruptürlü hastaların asıl onarımı ise 3 aya ya da daha fazla dinlenme faslından sonra yapılmalıdır (Ertelenmiş tedavi).

3. Anterior Üretra Yaralanmaları

Anterior üretral yaralanma %85 oranında bulber üretrada straddle tipte travma nedeniyle oluşur. Meadan kan gelmesi ve Buck fasyası yırtılması sonucu perinede hassasiyet ve kelebek tarzı kanama ve ekimoz en önemli semptomdur. Anterior üretra yaralanmalarında erken- hemen tanı çok önemlidir. Aksi takdirde farkına varılmayan yaralanmalarda ekstravaze olan idrarın hematoma ile karışması, enfeksiyon, abse, fistül veya perine ve scrotum bölgesinde nekrotizan fasiit ile sonuçlanabilir. Armenakas ve McAninch tarafından kontüzyon, inkomplet ve komplet laserasyon olarak sınıflaması yapılmıştır.

Kontüzyon: Klinik olarak yaralanma düşünülüyor ancak üretrografi normaldir.

İnkomplet laserasyon: Kontrast madde mesane-ye geçiyor ancak ektravazasyon var.

Komplet laserasyon: Üretrografide kontrast madde mesaneye geçmeksizin ektravaze oluyor.

a. Kontüzyon

Üretral kontüzyon mukozal hasar sonucu oluşur. Foley sonda balonunun tam söndürülmeden çekilmeye çalışılması ya da balonun lümen içerisinde şişirilmesi sonucu mukozada enflamasyon, ekimoz ve hematoma meydana gelir. Laserasyon görülmez. Tedavide kateterizasyon gerekmez, birkaç günde kendiliğinden düzelir. Eğer eşlik eden miksiyon zorluğu varsa (Prostat hipertrofisi gibi) suprapubik tüp ile idrar diversiyonu uygulanabilir. Devam eden aktif bir kanama durumunda uygun bir foley kateter üzerinden penis suprapubik bölge üzerine yatırılarak baskı uygulanır.

b. Laserasyon

Anterior üretranın laserasyonlarında ektravaze olan idrarın kanla karışması ve fasyal planlar arasında yayılması beklenir. Bundan dolayı idrarın travma alanından uzaklaştırılması yani suprapubik diversiyon ilk adım olmalıdır. Şartlar uygun ise yeterli tecrübe var ise primer realignment bu hastalarda yapılabilir.

İnkomplet laserasyonlarda transüretral sonda takmak laserasyonu komplet hale getireceğinden dolayı önerilmez. İnkomplet laserasyonlar hızlı bir şekilde iyileşir ve darlık oranı da oldukça düşüktür.

Komplet laserasyonlarda Buck fasyası yırtıldığına idrar perine, scrotum ve alt batına yayılabilir. Ektravazasyon yakın takip gerektirir ve enfeksiyon, doku nekrozu ve fasiitis sonraki aşamalarda karşımıza apse ve darlık olarak çıkabilir. Tedavide erken dönemde suprapubik kateter konması, nekrotik dokuların debritleme ve parenteral antibiyotik uygulaması gerekir. Debridman agresif olmalıdır. Ancak korpus spongiosumun ekimotik görüntüsü bazan nekrotik dokuyu andırabildiğinden üretral dokuların korunmasına azami özen gösterilmelidir. Bundan dolayı akut ve erken üretral onarım önerilmiyor. Bulber üretral yaralanması olan 78

hastanın değerlendirildiği bir çalışmada erken yapılan endoskopik realignmentli hastaların geç dönem tedaviye göre daha çok üretroplasti gerektirdiği (%17 ye %9) ve üretroplastilerinin de daha zor olduğu belirtilmiştir. Suprapubik kateter sonrası kısa darlıklar internal üretrotomi ile; 1 cm' den daha büyük darlıklar ise geç dönem uc-uca veya greft/fleb ile (3 ay ve daha sonrası) tedavi edilir.

Penetran anterior yaralanmalar

Bıçak ya da düşük velositeli ateşli silah yaralanmalarında hemen (erken) cerrahi müdahale yapılmalıdır. Bu yaralanmalarda doku hasarı azdır ve fazla debritleme gerekmez. Yara temizdir. Üretral mobilizasyonu takiben spatüle edilen üretral uçlar bir foley kateter üzerinden anastomoz edilir. Üriner diversiyon ve geç sekonder tedavi ya da primer realignment yapılan vakalarda erken primer onarıma göre daha yüksek oranda darlık gözlenir (%78- %12). Yüksek velositeli ateşli silah veya parça tesirli patlayıcıların sebep olduğu anterior üretra yaralanmalarında doku kaybı ve üretral hasar çok fazladır. Yaygın doku debritleme, üretral marsupializasyona eşlik eden diğer doku tamirleri ve suprapubik diversiyon akut dönemde yapılır ve üretral onarım mutlaka geç dönemde (3 ay veya daha sonrasında) yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Schneider RE. Genitourinary trauma. Emerg Med Clin North Am 1993;11(1):137-145.
2. Carroll PR, McAninch JW. Major bladder trauma: mechanisms of injury and a unified method of diagnosis. J Urol;132(2):254-257; 1984.
3. Cass AS and Luxenberg M. Features of 164 bladder ruptures. J Urol;138(4):743-745; 1987.
4. Morgan DE, Nallamala LK, Kenney PJ, Mayo MS and Rue LW 3rd. CT cystography: radiographic and clinical predictors of bladder rupture. AJR Am J Roentgenol;174(1):89-95; 2000.
5. Rehm CG, Mure AJ, O'Malley KF, Ross SE. Blunt traumatic bladder rupture: the role of retrograde cystogram. Ann Emerg Med;20(8):845-847; 1999.
6. Sandler CM, Goldman SM, Kawashima A. Lower urinary tract trauma. World J Urol;16(1):69-75; 1998.
7. Ben-Menachem Y, Coldwell DM, Young JW, Burgess AR. Hemorrhage associated with pelvic fractures: causes, diagnosis, and emergent management. AJR Am J Roentgenol;157(5):1005-1014; 1991.
8. Dreitlein DA, Suner S, Basler J. Genitourinary trauma. Emerg Med Clin North Am 2001;19(3):569-590.

10. Tarman GJ, Kaplan GW, Lerman SL, McAleer IM, Losasso BE. Lower genitourinary injury and pelvic fractures in paediatric patients. *Urology*;59(1):123-126; 2002.
11. Thomae KR, Kilambi NK, Poole G V. Method of urinary diversion in nonurethral traumatic bladder injuries: retrospective analysis of 70 cases. *Am Surg*;64(1):77-80, discussion 80-81; 1998.
12. Morey AF, Iverson AJ, Swan A, Harmon WJ, Spore SS, Bhayani S, Brandes SB. Bladder rupture after blunt trauma: guidelines for diagnostic imaging. *J Trauma*;51(4):683-686; 2001.
13. Werkman HA, Jansen C, Klein JP, Ten Duis HJ. Urinary tract injuries in multiply-injured patients: a rational guideline for the initial assessment. *Injury*;22(6):471-474;1991.
14. Baniel J, Shein M. The management of penetrating trauma to the urinary tract. *J Am Coll Surg*;178(4):417-425; 1994.
15. Corriere JN, Sandler CM. Management of extraperitoneal bladder rupture. *Urol Clin North Am*;16(2):275-277; 1989.
16. Deck AJ, Shaves S, Talner L, Porter JR. Computerized tomography cystography for the diagnosis of traumatic bladder rupture. *J Urol*;164(1):43-46; 2000.
17. Morey AF, Hernandez J, McAninch JW. Reconstructive surgery for trauma of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am*;26(1):49-60; 1999.
18. Bonavita JA, Pollack HM. Trauma of the adult bladder and urethra. *Semin Roentgenol*;18(4):299-306; 1983.
19. MacMahon R, Hosking D, Ramsey EW. Management of blunt injury to the lower urinary tract. *Can J Surg*;26(5):415-418; 1983.
20. Mee SL, McAninch JW, Federle MP. Computerized tomography in bladder rupture: diagnostic limitations. *J Urol*;137(2):207-209; 1987.
21. Vaccaro JP, Brody JM. CT cystography in the evaluation of major bladder trauma. *Radiographics*;20(5):1373-1381; 2000.
22. Chapple C, Barbagli G, Jordan G, Mundy AR, Rodrigues-Netto N, Pansadoro V, McAninch JW. Consensus statement on urethral trauma. *BJU Int*;93:1195-202; 2004.
23. Park S, McAninch JW. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcomes in 78 patients. *J Urol*;171:722-5; 2004.
24. Summerton DJ, Djakovic N, Kitrey ND, Kuehhas F, Lumen N, Serafetinidis E. EAU Guidelines on urological trauma. 43-55;2013.
25. Rosenstein DI, Alsikafi NF. Diagnosis and classification of urethral injuries. *Urol Clin N Am* ;33:73-85; 2006.
26. Koraitim MM, Marzouk ME, Atta MA, Orabi SS. Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures. *Br J Urol*;77:876-80; 1996.
27. Brandes S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. *Urol Clin N Am* ;33:87-95;2006.
28. Andrich DE, Mundy AR. The nature of urethral injury in case of pelvic fracture urethral trauma. *J Urol*;165: -5;1492.
29. Perry MO, Husmann DA. Urethral injuries in female subjects following pelvic fractures. *J Urol*;147:139-43;1992.
30. Venn SN, Greenwell TJ, Mundy AR. Pelvic fracture injuries of the female urethra. *BJU Int*;83:626-30;1999.
31. Goldman SM, Sandler CM, Corriere JN, McGuire EJ. Blunt urethral trauma: a unified anatomical mechanical classification. *J Urol*;157:85-9;1997.
32. Morey AF, Dugi DD. Genital and lower urinary tract trauma. *Campbell-Walsh Urology*, 10th edition. USA: Saunders;2507-20;2012.
33. Webster GD, Guralnick MI. Reconstruction of posterior urethral disruption. *Urol Clin N Am* ;29:429-41;2002.
34. Mundy AR. Pelvic fracture injuries of the posterior urethra. *World J Urol*;17:90-5; 1999.
35. Koraitim MM. Pelvic fracture urethral injuries: the unresolved controversy. *J Urol*;161:1433-41;1999.
36. Koraitim MM. Pelvic fracture urethral injuries: evaluation of various methods of management. *J Urol*;156:1288-91;1996.
37. Mouraviev VB, Coburn M, Santucci RA. The treatment of posterior urethral disruption associated with pelvic fractures: comparative experience of early realignment versus delayed urethroplasty. *J Urol*;173:873-6; 2005.
38. Leddy LS, Vanni AJ, Wessells H, Voelzke BB. Outcomes of endoscopic realignment of pelvic fracture associated urethral injuries at a level 1 trauma center. *J Urol*;188:174-8;2012.
39. Moudouni SM, Patard JJ, Manunta A, Guiraud P, Lobel B, Guillé F. Early endoscopic realignment of post-traumatic posterior urethral disruption. *Urology*;57:628-32; 2001.
40. Koch MO, Kirchner FK. Endoscopic realignment of prostatomembranous urethral disruptions. *Urol Clin N Am* ;6:1-12;1998.
41. Londergan TA, Gundersen LH, van Every MJ. Early fluoroscopic realignment for traumatic urethral injuries. *Urology*;49:101-3;1997.
42. Kulkarni SB, Barbagli G, Kulkarni JS, Romano G, Lazzeri M. Posterior urethral stricture after pelvic fracture urethral distraction defects in developing and developed countries, and choice of surgical technique. *J Urol*;183:1049-54; 2010.
43. Hadjizacharia P, Inaba K, Teixeira PG. Evaluation of immediate endoscopic realignment as a treatment modality for traumatic urethral injuries. *J Trauma*;64:1443-1447; 2008.
44. Mouraviev VB, Santucci RA. Cadaveric anatomy of pelvic fracture urethral distraction injury: most injuries are distal to the external urinary sphincter. *J Urol*;173:869-72;2005.
45. Warner JN, Santucci RA. The management of the acute setting of pelvic fracture urethral injury (realignment vs. suprapubic cystostomy alone). *Arab J Urol*;13:7-12; 2015.
46. Jordan G, Chapple C, Heyns C. Urethral strictures: An international consultation on urethral strictures. *Morocco*:170-172;2010.
47. Osman NI, Manger A, Inman RD, Chapple CR. Delayed repair of pelvic fracture urethral injuries: Preoperative decision-making. *Arab J Urol*;13:217-20; 2015.
48. Gómez RG, Mundy T, Dubey D, El-Kassaby AW, Firdaoussaleh, Kodama R, et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Pelvic fracture urethral injuries. *Urology*;83:48-58;2014.
49. Mundy AR, Andrich DE. Pelvic fracture-related injuries of the bladder neck and prostate: their nature, cause and management. *BJU Int*;105:1302-8;2010.
50. KlostermanPW, McAninch JW. Urethral injuries. *AUA update series*;32:249-56;1989.
51. Hausmann DA, Boone TB, Wilson WT. Management of low velocity gunshot wounds to the anterior urethra: the role of primary repair versus urinary diversion alone. *J Urol*;150:70-3;1993.

KISIM 3

ANDROLOJİ/İNFERTİLİTE

Erkek Üreme Fizyolojisi

12

Ahmet Karakeçi • İrfan Orhan

İnfertilite; düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen bir yıl boyunca spontan gebelik oluşmaması olarak tanımlanmakta olup bu oran %15-20 olarak saptanmıştır. İnfertilite tanısı ve tedavisinde modern tıbbın sağladığı ilerlemeye rağmen çiftlerin %50'sinde anormal semen parametrelerine bağlı olarak erkek faktör suçlanmaktadır. Gebelik sağlayamayan çiftlerde etyolojik sebepler değerlendirilirken mutlaka erkek üreme fizyolojisinin tam anlamıyla bilinip, değerlendirilmesi gerekmektedir.

Gebelik semen hücresinin yumurtayı dölemesiyle başlayan bir süreçtir. Babadan yeni kuşağa genetik materyalin taşınmasında etkin olan sperm hücreleriyle ilgili olarak ortaya çıkabilecek patolojiler sonucu gebelik sağlanamaması erkek infertilitesi olarak değerlendirilmektedir.

SPERM YAPISI

İnsan spermatozoası yaklaşık 60 µm boyunda olup baş, boyun ve kuyruk olmak üzere üç kısma ayrılır. Oval şekilde olan baş kısmı 4-5 µm boyunda ve 3 µm genişliğinde olup, esas olarak son derece sıkı kromatin materyal bulunduran bir nükleus ve fertilizasyondan önce yumurtanın dış kılıfının penetrasyonunu sağlayan enzimleri içeren membran – bağlı organel olan akrozomu içerir. Boyun kısmı, baş ve kuyruk kısımları arası bağlantıyı sağ-

lar. Boyunda bağlantı parçası ve proksimal sentriol bulunur. Kuyruk; orta parça, esas parça ve son parça olmak üzere üç alt kısma ayrılmaktadır. Orta parça, dış çevresinde bir seri yoğun lifler bulunan helikseal dizilmiş mitokondrilerden ve sperm aksoneminin dynein proteininden oluşur. Tipik 9+2 mikrotubuler yapısını içermekte olup oldukça organize olmuş bir segmenttir. Dynein; ATP harcayarak aksonemal kıvrılmayı ve buna bağlı olarak sperm motilitesini sağlayan mikrotübül hareketini ortaya çıkaran mg bağımlı bir ATPaz'dır. Disülfid bağlarından zengin dışarıdaki yoğun liflerin, progresif hareket için gerekli sperm kuyruğu rijiditesini sağladığı düşünülmektedir. Esas parça, orta parçadaki dış yoğun fiberlerden farklı olarak fibröz kılıf olarak isimlendirilen bir destek yapıya sahiptir. Sperm; kuyruğun en distal bölümü olan aksonemal yapılar ile fibröz kılıf içeren son parça ile sonlanmaktadır. Aksonemin etrafını saran sperm mitokondrisi, oksidatif metabolizma ve hücrenin esas enerji kaynağı olan ATP'nin üretimi için gerekli olan enzimleri içerir. Son olarak spermde kuyruk son parça kısmı dışında iyon ve diğer moleküllerin geçişini sağlayan özelleşmiş bir plazma membranı mevcuttur. WHO' nun standartlarına göre optimal şartlarda fertilizasyonun olması için semenin mililitresinde 15 milyon spermatozoa olmalıdır.

Erkek üreme fizyolojisi bir bütün olarak fonksiyon görmekle birlikte üç ana başlık altında incelenebilmektedir:

- Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks
- Testis
- Posttestiküler sperm transport sistemi ve fertilizasyon

A) HİPOTALAMO-HİPOFİZER-GONADAL AKS

Hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) aks, insan hayatındaki dört önemli fizyolojik olayda rol oynar. Bunlar: embriyogenez sırasında gelişen fenotipik cinsiyet, pubertada seksüel olgunlaşma, testis endokrin fonksiyonu (testosteron üretimi), testis ekzokrin fonksiyonu (spermatogenez).

Hipotalamus

Beynin tabanında yer alan ve HPG aksının tamamlayıcı merkezi olan hipotalamus, yaklaşık 4 gram ağırlığındadır. Nükleus denem ünitelerden meydana gelmiş olup pons, talamus, retina, olfaktör korteks gibi birçok noktadan nöronal uyarılar almaktadır. Hipofizer hormonların pulsatil salınımının denetimi için hipofiz ile arasında sistemik dolaşıma kapalı olan portal ve nöronal bir bağlantı mevcuttur. Üreme fizyolojisi açısından hipotalamustan salınan en önemli hormon preoptik ve arkuat bölgeden salınan ve 10 aminoasitlik peptid yapıda olan gonadotropin-releasing hormon (GnRH)'dur. Hipotalamustan pulsatil olarak salınan GnRH portal dolaşım ile ön hipofize ulaşarak buradan Folikül Stimulan Hormon (FSH) ve Lüteinizan Hormon (LH) salgılatır. Yarılanma ömrü yaklaşık 5-7 dakika olan GnRH hipofizden ilk geçişi sırasında endositozla veya enzimatik olarak yıkılır. Stres, eksersiz ve diyetle salınımı değişen GnRH'un düzenlenmesinde opioidler, katekolaminler, peptid hormonları, seks steroidleri, prostoglandinler, kisspeptinler ve leptinler önemli rol oynar. GnRH üreten nöronların migrasyonunda yetersizlik sonucu ortaya çıkan Kallman sendromunda hipogonadotropik hipogonadizme bağlı pubertada gecikme veya testosteron eksikliğine bağlı infertilite meydana

gelebilmektedir. GnRH salınımı birkaç ritmik patern şeklinde olmaktadır. Mevsimsel ritimde ilkbahar aylarında artış sözkonusu iken; sirkadiyen ritimde sabah, pulsatil ritimde ise 90-120 dakikada bir artış görülür. Leuprolid asetat gibi eksojen agonistler GnRH'un pulsatil salınımını sürekli hale getirerek bu hormonal sistemin fonksiyon görmesini engellemektedir.

Hipofiz

İnsan vücudunun en fazla kanlanan organıdır. (0.8 mL/gr/dk). Hipofiz sfenoid kemiğin sella turcica olarak bilinen boşluğunda yerleşmiştir. Hipofiz ön ve arka olmak üzere iki bölüme ayrılır. GnRH'nun etkilediği bölge adenohipofiz olarak da adlandırılan ön hipofizdir. GnRH kalsiyum bağımlı bir mekanizma ile erkek üreme fizyolojisi için çok önemli olan FSH ve LH'nun hem sentezini hem de salınımını uyarır. FSH ve LH farklı genlerce kodlanan glikoproteinler olup alfa ve beta zincirlerine sahiptirler. Alfa zinciri tüm hipofizer hormonlarda özdeştir, hormonların farklı fonksiyonlarına sahip olmasını sağlayan beta zinciridir. Yapılarında bulundukları şekerlerin farklılık göstermesine bağlı olarak plazma klirensleri ve sinyal iletim şekilleri farklı olmaktadır. FSH'un yarı ömrü dört saat iken LH'nun yarı ömrü yarım saattir.

Bir günde 8-16 pulsatil salınım frekansına sahip olan LH testisteki leyding hücrelerinden testosteron sentezini uyarır. Testisteki bu endokrin fonksiyonu, adenilat siklaz enzimini aktive ederek cAMP üzerinden yapar. LH salınımı her ne kadar GnRH sekresyonu ile direkt ilişkili olsa da androjen ve östrojenler de negatif feedback yolu ile bu salınım üzerinde etkili olabilmektedir. Her pulsatil LH salınımında kan seviyesi ortalama 1-3 kat kadar artış gösterir.

FSH her 90 dakikada bir pulsatil salınımına sahip olup her salınımda kan seviyesinde ortalama % 25'lik bir artış sağlar. FSH, sertoli hücrelerinin ve spermatogonyumların hücre zarlarına etki ederek seminifer tübülüslerin maturasyonunda rol almaktadır. Bunun dışında androjen bağlayıcı protein (ABP) sentezinde ve testisin LH'a cevabının arttırılmasında, pubertada spermatogenezin başlama-

sında, yetişkinlerde ise spermatogenezin belirli bir düzeyde devamında kritik rol oynar. Testisteki fonksiyonlarını LH gibi adenilat siklaz ve cAMP üzerinden yapar. GnRH antagonistleri ile yapılan hipofizer blokajda LH'da %90, FSH'da ise %50'lik düşme olur ki bu da LH'un aksine FSH salgısının GnRH uyarısına daha az bağımlı olduğunu ortaya koymaktadır. Testosteron ve östrojen gibi gonadal steroidler dışında inhibin ve aktivin de FSH regülasyonunda etkin olmaktadır.

Ön hipofizden salınan diğer bir hormon ise prolaktindir. Bayanlarda süt üretimi ve laktasyondan sorumlu iken erkeklerde kesin görevi bilinmemektedir. Bununla beraber LH reseptörlerinin artışından, testosteron düzeyinin uygun düzeyde tutulmasından, erkek aksesuar seks bezlerinin büyümesi ve salgıları üzerinde androjenlerin etkisini arttırdığı tahmin edilmektedir. Cinsel isteğin devamında gerekli olan bu hormonun seviyesinde azalma olduğunda her hangi bir patolojik durum oluşmamaktadır. Ancak hiperprolaktinemi durumunda GnRH salınımı bozularak infertiliteye neden olabilmektedir.

Ön hipofizden salınan ve üreme fizyolojisi üzerinde etkin olabilen diğer glikoprotein yapıdaki hormonlar; adrenokortikotropik hormon (ACTH), büyüme hormonu (GH) ve tiroid stimulan hormon (TSH)'dir.

B) TESTİS

Erkek üreme fizyolojisinde spermatogenez sağlayan ekzokrin ve testosteron salgılanmasını sağlayan endokrin fonksiyonları vardır. Her iki olayda HPG ekseninin denetimi altındadır.

Endokrin Fonksiyon

Testisin endokrin fonksiyonu Leyding hücrelerinde testosteron sentezlenmesidir. Testosteron sentezinde en önemli düzenleyici ikincil haberci olarak siklik adenosin monofosfat kullanan LH'dur. Testosteron salgılanması pulsatil olarak günde yaklaşık 5 gr'dır. Bu salınım sabah saatlerinde en üst seviyede iken akşam saatlerinde en düşük seviyeye geriler. Yavaş metabolik yıkım ve salgılama amplitüdündeki değişiklikler nedeniyle pulsatil

testosteron salınımı sadece gonadal venlerde tespit edilmektedir. Sağlıklı bir erkekte sentezlenen testosteronun % 98'i sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG) veya albümine bağılıyken sadece %2'lik bir kısım serbest halde bulunmaktadır. Yüksek östrojen ve tiroid hormonu varlığında SHBG oranının azalmasına bağılı olarak serbest testosteron düzeyi artarken yüksek androjen, büyüme hormonu ve obezite durumlarında SHBG oranının artmasına bağılı olarak serbest testosteron miktarı azalır. Asıl biyolojik kısmın serbest haldeki testosteron olduğu bilinmekle beraber albumine bağılı testosteronun da biyolojik aktivite gösterebileceği bildirilmektedir. Leyding hücrelerinde üretilen testosteron 5 alfa redüktaz enzimi ile çok daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) ve aromataz enzimlerin etkisiyle östradiole dönüşür. Periferik dokuların büyük bir kısmında androjenlerin etkin olabilmesi için DHT'a dönüşmesi gerekirken testis ve iskelet kasında bu dönüşüm gerekli değildir.

GnRH, inhibin, aktivin, epidermal groth faktörü (EGF), IGF-1, TGF- β , prostoglandinler gibi hipofizer olmayan etkenlerin de testosteron üretimini etkileyebileceği bildirilmektedir. Bunların içinde en önemli iki salgı inhibin ve aktivindir. İnhibin sertoli hücrelerinde sentezlenmekte olup FSH salınımını inhibe etmektedir. Testiküler dokuda inhibin üretimi FSH tarafından uyarılır ve hipofiz veya hipotalamus üzerinde negatif feed back ile etki eder. İnhibinin Alfa ve beta subüniti bulunmakta olup beta subünitinde bulunan A veya B zincirine göre isimlendirilir. İnhibin B erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde kullanılmakta olup sertoli hücre fonksiyonlarının önemli bir göstergesi olarak kabul edilir. Aktivin iki beta subünitinden oluşmuş olup FSH salınımını indükler. Testis dışında da salgılandığı tespit edilen aktivinin vücutta düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir.

Ekzokrin Fonksiyon

Testisin ekzokrin fonksiyonu FSH denetiminde seminifer tübüllerde meydana gelmektedir. Seminifer tübüller destek hücreleri ve germ hücrelerinden oluşmuş olup testis hacminin %90'ına yakın kısmını oluşturmaktadır. Seminifer tübüller bazal

membrana oturmuş ve tübüler lümene doğru uzanım gösteren kompleks stoplazmalı hücrelerdir. Düşük mitotik indeksleri olan sertoli hücreleri sahip oldukları tıght junctionlar ile vücuttaki en güçlü hücreler arası bağlantıları oluşturmaktadır. Bu bağlantılar seminifer tübül boşluğunu bazal ve luminal olmak üzere ikiye ayırır. Bu anatomik varyasyon spermatogenezini immun etkilerden koruyan kan testis bariyerinin oluşmasını sağlar. Sertoli hücrelerinin spermatogenez için destek görevlerinin yanısıra sahip oldukları stoplazmik uzantılar ile germ hücrelerinin beslenmelerini sağlar. Sertoli hücreleri aynı zamanda germ hücre fagositozu, seminifer tübül sıvısının üretimi ve salınımı ile özellikle FSH etkisi ile androjen bağlayıcı protein (ABP) sentezinden sorumludur. ABP, sertoli hücresinin içinde androjen taşıyıcı bir protein olup testosteronu bağlayarak burada kandan yaklaşık 50 kat daha fazla hücre içi testosteron konsantrasyonu sağlar. Sertoli hücreleri bu görevlerinin dışında başta laminin kollajen tip 1 ve 4 olmak üzere ekstraselüler matriks protein sentezi, seruloplazmin, transferrin, glikoprotein 2, plazminojen aktivatörü, somatomedin benzeri proteinler, T proteini ve H-Y antijeni gibi proteinlerin de sentezinde görev almaktadır.

Seminifer tübül içerisinde germ hücreleri bazal membrandan lümene doğru düzenli bir şekilde dizilmişlerdir. Spermatogonyumlar direkt bazal membran üzerinde bulunurken lümene doğru sırasıyla spermatositler, sekonder spermatositler ve spermatidler bulunmaktadır. Seminifer tübüllerde günde yaklaşık 120 milyon sperm üretilmektedir. Bu da saniyede yaklaşık 300 sperm üretimine denk gelmektedir. Spermatogonyumlar yaklaşık 13 farklı evreden geçerek ve ortalama 74 günde haploid sperm hücresini meydana getirmektedir.

C) POSTTESTİKÜLER SPERM TRANSPORT SİSTEMİ VE FERTİLİZASYON

Epididim

Testisin posterolateralinde yer almaktadır. Epididim 3-4 metre uzunluğundadır. Farklı çaptaki tübüllerden oluşmakta olup tunika vaginalisinden

konnektif doku katmanını ile çevrilmiştir. Histolojik olarak 3 tip hücreden oluşmaktadır. Bunlar; emilim ve salgılama fonksiyonları olan esas hücreler, makrofajlardan ibaret olan bazal hücreler ve sperm transportunu hızlandıran kontraktil hücrelerdir. Anatomik olarak; kaput, korpus ve kuyruk olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır. Kaput epididimde testis ile olan bağlantıyı sağlayan duktuli eferentis ve rete testisli vardır. Epididim kaudal kısımda farklılaşarak vaz deferens olarak devam eder. Sperm taşınması, depolanması, fertilizasyon yeteneği ve sperm hareketliliğinin olgunlaşması epididimde meydana gelir. Duktuli eferentiste bulunan silialı ve absortif –rezorbtif siliasız hücreler bu bölgedeki hareket özelliği olmayan spermelerin transportunda önemli görev üstlenirler. Sperm taşınması kaput ve korpusta kontraktil hücreler vasıtası ile olurken kauda kısmında düz kas tabakası sayesinde olur. İnsanlarda sperm taşınması yaklaşık 2-12 gün sürmekte olup bu süre yaş ve ejakulasyondan ziyade testiste üretilen günlük sperm üretim hızına bağlıdır. Cinsel aktivite kaput ve korpustaki sperm geçişini etkilemezken kauda kısmındaki geçişini kısaltır. Hareketli sperm oranları duktuli eferentiste %0 iken bu oran kaputta %3, korpusta %12-30, kauda kısmında %60 olarak bulunmuştur. Epididimden geçiş sırasında spermeler yalnız hareket olarak değil aynı zamanda fertilizasyon açısından da olgunlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda korpus epididim son bölümü ile kauda epididim başlangıç kısmını içeren bölümde spermelerin fertilitite yeteneği kazandığı bildirilmiştir. Sperm epididimden geçerken birçok biyokimyasal ve metabolik değişikliğe maruz kalır. Bunlar; glikolizde artış, adenilat siklaz aktivitesini arttıran hücre içi Ph ve kalsiyum içeriği değişiklikleri, fosfolipid ve benzeri yağ asidi değişiklikleridir. Epididimal fonksiyon, ısı artışı (inmemiş testis, varikozel vb) ve dihidrotestosteron gibi faktörlerden etkilenmektedir.

Vaz Deferens

Mezonefrik kanaldan gelişmiş olup kauda epididimden başlayıp ejakulatuvar duktusa kadar uzanmaktadır. Yaklaşık 30-35 cm uzunluğunda olup medialinde vezikula seminalis posteriorunda

ise prostat bulunur. Yapı olarak beş kısma ayrılmış olup bunlar: tunika vaginalis içindeki epididimal bölüm, skrotal bölüm, inguinal bölüm, retroperitoneal bölüm ve son olarak ampullar bölümdür. Vaz deferens'in lümeni psödostratifiye epitelyum, bazal hücreler ve 3 farklı (esas, kalem ve mitokondriden zengin) kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Tüm kolumnar hücreler sterostilya içermektedir. Kas tabakasının toplam kalınlığı vaz deferens uzunluğu boyunca giderek azalmaktadır. Sempatik uyarı ile birlikte spermier vaz deferens vasıtası ile distal (kauda) epididimden ejakulatuvar kanala taşınmaktadır. Vücutta başka her hangi bir lümenli organda bulunmayan kas lümen oranı (10/1) bu güçlü ve hızlı transport olayını açıklamaktadır. Vaz deferenste yaklaşık 130 milyon sperm bulunduğu tahmin edilmektedir. Ejekulattan atılan spermier büyük bölümü burada depolanmaktadır.

Veziküla Seminalisler

Seminal veziküller prostat ve mesanenin arkasına yerleşmiş uzun ve lümenli bir organdır. Her bir seminal vezikül 5-7 cm uzunluğunda ve 1-2 cm genişliğindedir. Tübüler yapıda olan ve duvar yapısının %80'nini kas yapısı oluşturan veziküla seminalisler, ejakülasyon sırasındaki 50 cm su basıncına çıkan kontraksiyonları ile sperm taşınmasının yanında, seminal sıvının büyük bir kısmının salgılanmasından da sorumludur. Bu sıvıda sperm enerji kaynağını oluşturan alkanin fruktoz başta olmak üzere mukus, vitamin C, flavinler, fosfokolin

ve protoglaninler bulunmaktadır. Aynı zamanda seminal veziküllerde üretilen semenogelin 1 ejakülasyondan hemen önce semenin koagüle olmasını sağlar.

Fertilizasyon

Fertilizasyon fallop tüplerinin ampulla bölümünde oluşmaktadır. Dişi menstrüel siklusunun yarısında, servikal mukustaki değişiklikler, asidik bir ortam olan vaginadan uterusu sperm geçişine uygun bir ortam oluşturarak fertilizasyonu kolaylaştırmaktadır.

Dişi reprotüktif trakta, sperm hücresi kapasitasyon denen bir dizi fizyolojik değişik ile hiperaktif bir durum alır. Kumulus oofarusu geçen sperm hücresi zona pellisuda ile temas ettiğinde akrozom reaksiyonu denen bir dizi enzimatik olay sonucu fertilizasyonu sağlar. Yumurta zarının aşılmasından sonra daha fazla spermier geçişini engellemek için polispermi denen zona reaksiyonu oluşur.

KAYNAKLAR

1. Turek PJ. Male reproductive physiology. Campbell- Walsh Urology, 10th Edition, Editör: Wein AJ. Philadelphia:Sunders, 2012;591-615.
2. Turek PJ. Male Infertility. Smith's General Urology, 17th Edition, Editör: Tanagho EA, McAninch JW. Lange Medical Books, 2007;683-716.
3. Caroppo E. Male Hypothalamic-pituitary- gonadal Axis. Infertility in the Male. Fourth Edition. Editör:Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS. Cambridge University Press, 2009;14-28.

Ejakülasyon Bozuklukları

13

Emre Can Akınsal • Oğuz Ekmekçioğlu

Ejakülasyon bozuklukları, erkeklerin hayatlarının bir döneminde ya da tamamında muzdarip olabileceği ve bu nedenle üroloji pratiğinde sıklıkla karşılaşılabilen bir rahatsızlıklar bütünüdür. Her ne kadar en yaygın olarak görülen kısmı **prematür ejakülasyon** olsa da **gecikmiş ejakülasyon**, **anejakülasyon**, **retrograd ejakülasyon** ve **ağrılı ejakülasyon** durumları da bu başlık altında yer almaktadır. Son yıllarda tanımlanan **orgazm sonrası rahatsızlık sendromu** adı verilen durum bu konunun yeni bir alt başlığı olarak literatürde yerini almaya başlamıştır.

EJAKÜLASYON FİZYOLOJİSİ

Ejakülasyon bir reflektir ve duyuşal reseptörleri ve alanları, afferent yolları, serebral duyuşal alanları, serebral motor merkezleri, spinal motor merkezleri ve efferent yolları içerisinde barındırır. Nörokimyasal olarak bu refleks, öncelikle santral serotonerjik ve dopaminerjik nöronları bunun yanında kolinerjik, adrenerjik, oksitosinerjik ve gama-aminobutirik asidik (GABA) nöronlar arasındaki karmaşık etkileşimleri kapsar.

Ejakülasyonun Fazları

Ejakülasyon; emisyon, ejeksiyon (dışarı itilme) ve orgazm olarak üç fazdan oluşmaktadır. Emisyon

fazında seminal vezikül ve prostat kontraksiyonlarıyla seminal sıvı ve sperm posterior üretraya dolar. Bu faz sempatik sistem tarafından (T10-L2) kontrol edilir. Ejeksiyon fazında bulbokavernöz, bulbospongioz ve diğer pelvik taban kasları ritmik olarak kasılır. Bu esnada mesane boynunun kasılması retrograd akışı engeller ve eksternal üretral sfinkterin gevşemesi antegrad ejakülasyonu sağlar. Ejakülasyonun bu fazı somatik sinirler (S2-S4) aracılığıyla olur. Orgazm genellikle ejakülasyonla birliktedir. Posterior üretradaki artan basıncın ve bulbar üretra bulbusuyla aksesuar cinsel organlardaki kasılmanın oluşturduğu haz verici bir hislenmedir.

Ejakülasyonda Nörotransmitterlerin Rolü

Birçok nörotransmitterin ejakülasyon sürecine etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmalar arttıkça bilinen nörotransmitterlerin fonksiyonları daha iyi anlaşılakta ve yeni nörotransmitter de bu listeye eklenmektedir. Dopamin, serotonin (5-HT), norepinefrin, asetilkolin, oksitosin, nitrik oksit ve GABA ejakülasyon kontrolünde rol alan nörotransmitterlerdir. Özellikle dopamin ve serotoninin ejakülasyonun düzenlenmesinde temel rolü olduğu yapılan deneysel çalışmalarda desteklenmektedir. Dopamin, seminal emisyon

ve ejakülasyonu D2 reseptörleri aracılığıyla sağlarken serotoninin bu olayda inhibe edici özelliği olduğu bilinmektedir. Serotonerjik nöronlar beyin ve spinal korda yaygın olarak yayılmıştır. Ayrıca beyin sapı, retiküler formasyon ve raphe nükleusunda da yer almaktadırlar. Günümüzde birçok serotonin reseptörü tanımlanmıştır ve bunlardan özellikle 5-HT1A, 5-HT1B ve 5-HT2C adlı reseptörlerin ejakülasyon kontrolüyle ilişkili oldukları düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde 5-HT2C reseptörlerinin uyarılması ejakülasyonu geciktirirken, postsinaptik bölgedeki 5-HT1A reseptörlerinin uyarılması ejakülasyon sürecini kısaltmaktadır. Bu sonuçlar prematür ejakülasyonlu erkeklerde 5HT2C reseptörü hipersensitivitesi ve/veya 5-HT1A reseptör hipersensitivitesi olduğu hipotezine ön ayak olmuştur. Prematür ejakülasyon tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) kullanımı sinaptik aralıkta serotonin seviyelerini yüksek tutmak ve buna bağlı postsinaptik 5-HT reseptörlerinin (özellikle bu alanda yerleşmiş 5-HT1A reseptörü) zamanla desensitizasyonu temeline dayanır.

PREMATÜR EJAKÜLASYON

Prematür ejakülasyon (PE) yaygın bir erkek seksüel fonksiyon bozukluğu olsa da günümüzde hala etyolojisinde, patofizyolojisinde, tedavisinde ve hatta tanımında bile soru işaretleri bulunmaktadır. Hastalar sıklıkla şikayetlerini paylaşmakta isteksiz ve klinisyenler etkin tedavi hakkında tam olarak bilgi sahibi değildirler. Bunun sonucu olarak da hastalar ya tanı alamamakta ya da etkin şekilde tedavi edilememektedirler.

Prematür Ejakülasyonun Tanımı ve Sınıflandırılması

İlk olarak 1943 yılında Shapiro tarafından raporlanmış ayrıca Tip A ve Tip B (sonraları **yaşam boyu** ve **edinilmiş** olarak yeniden isimlendirilen) olarak iki sınıfa ayrılmış prematür ejakülasyonun tanımı ve sınıflaması günümüze kadar değişiklikler göstermiştir. Bu arayış, tanım ve sınıflamaların tam olarak hastalığın bütün özelliklerini ve tüm hasta

gruplarını kapsayamaması nedeniyle olmuştur. Tarihsel süreçte kimi bireylerce kimi de profesyonel organizasyonlarca yapılmış birçok tanımlama vardır.

Yapılmış tanımlamaların bir kısmı ejakülasyon süresi gibi objektif bir durumu temel alırken bir kısmı da kişinin veya partnerinin durumdan duyduğu sıkıntı ve azalmış cinsel memnuniyet gibi subjektif kriterlere odaklanmıştır. Aslında prematür ejakülasyonu tek bir faktör tanımlamaz. Tanımlama süre, ejakülasyon üzerinde algılanan kontrol, kişisel ve partner sıkıntısı, azalmış cinsel memnuniyet ve ilişki boyutu gibi birçok faktörü içermelidir. Süre intravajinal ejakülatuar latans süresi (IELT) ile ölçülür. Vajinal penetrasyonun başlangıcından ejakülasyonun gerçekleşmesine kadar geçen süredir. Prematür ejakülasyon için bu süre bazı tanımlamalarda 15 saniye bazı tanımlamalarda 1 dakika civarı olarak tanımlanmıştır.

Prematür ejakülasyon için en çok kullanılan tanımlamalardan biri Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Mental Hastalıkların Tanı ve İstatistik El Kitabı (DSM) tarafından yapılmıştır ve son baskıya kadar (DSM-5) revize edilmeye devam etmiştir. DSM-5'e göre PE, partnerli cinsel aktivite sırasında görülen vajinal penetrasyondan sonraki yaklaşık bir dakika içerisinde ve bireyin isteğinden önce gerçekleşen tekrarlayan veya kalıcı olan ejakülasyon durumudur. Bu semptom en az 6 aydır mevcut olmalı, cinsel aktivite durumlarının tamamında veya tamamına yakınında yaşanmış olmalı ve bireyde klinik olarak anlamlı sıkıntıya sebebiyet vermelidir.

Uluslararası Seksüel Tıp Topluluğu'nun (ISSM) 2008 yılında yaptığı ve içerisine yaşam boyu ve kazanılmış PE'yi ekleyerek 2014'de revize ettiği tanımlama da bugün için yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna göre PE aşağıdaki üç komponentle karakterize bir seksüel disfonksiyondur:

1. Ejakülasyon her zaman veya neredeyse her zaman vajinal penetrasyondan önce veya penetrasyonun ilk 1 dakikası içinde görülür (yaşam boyu PE) veya latans süresini geciktirmede (yaklaşık 3 dakika ve altı) klinik anlamlı sıkıntı yaşanır (edinilmiş PE).

2. Tüm veya neredeyse tüm vajinal penetrasyonlarda ejakülasyonu geciktirmede yetersizlik.
3. Hayal kırıklığı, can sıkıntısı, stres gibi olumsuz kişisel sonuçlar ve/veya cinsel yakınlaşmadan kaçınma.

Tanımlamalardaki çeşitlilik ve karışıklık maalesef sınıflamalarda da görülmektedir. Zaman içerisinde Tip A ve Tip B PE sınıflaması, yaşam boyu ve edinilmiş şeklinde yeniden isimlendirilmekle kalmamış tüm hasta gruplarını kapsamaması eleştirisiyle Waldinger tarafından iki sınıf daha tabloya eklenmiştir. Doğal değişken PE ve prematür benzeri ejakülatuar disfonksiyon (subjektif PE)...

Yaşam boyu PE'de hemen hemen tüm ilişki denemeleri ve partnerlerle bir dakika içerisinde ejakülasyon gerçekleşir ve durum yaşam boyu sabittir. Edinilmiş PE'de kişi hayatının bir döneminde normal ejakülasyon süresine sahipken sorun sonradan başlamıştır ve sıklıkla altta yatan organik veya psikojenik bir sebep vardır.

Doğal değişken PE'li erkekler erken ejakülasyonu bazen yaşarlar. Bu durum bir bozukluktan ziyade ejakülasyon süresindeki doğal bir varyasyon olarak değerlendirilmelidir. Çünkü bu grup erkekler normal ve hatta uzamış ejakülasyon zamanlarının da olduğunu ifade etmektedirler.

Prematür benzeri ejakülatuar disfonksiyon tanımlaması ise gerçekten subjektif PE isimlendirmesini hak etmektedir. Çünkü bu gruptaki erkeklerin genellikle IELT süreleri normal sınırlarda olmasına karşın ejakülasyon sürelerini kısa ve kendilerini ejakülasyon kontrolünde zayıf olarak algılar. Bu durum kişilerde kaygı ve anksiyete oluşturur.

Prematür Ejakülasyonun Prevalansı

PE en sık karşılaşılan erkek seksüel bozukluklarından biridir. Yapılan çalışmalarda genel popülasyondaki oranlar %4 ila %39 arasında değişmektedir. Amerikan çalışmalarında oran daha yüksek bulunmuşken Avrupa çalışmalarında prevalans anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. Çalışmalarda

ortaya çıkmış bu geniş dağılımın tanımlamadaki farklı kriterler, anket formlarının doğru ya da valide edilmiş olmaması ve hatta farklı toplumlarda yapılmış olması gibi birçok nedeni vardır. Ülkemizde yapılan ve 2593 çiftin dahil edildiği bir prevalans çalışmasında prematür ejakülasyon şikayeti %20 oranında bulunmuştur. Yaşam boyu, edinilmiş, doğal değişken ve subjektif prematür ejakülasyon oranları sırasıyla %2.3, %3.9, %8.5 ve %5.1 olarak dağılmıştır.

PE tanımındaki en önemli komponentlerden biri olan IELT ile ilgili yapılan çalışmalarda çıkan sonuçlar da farklılıklar göstermektedir. IELT süresi Amerika'da 14 dakika, Almanya'da 7 dakika, İngiltere, Fransa ve İtalya'da ortalama 10 dakika olarak raporlanmıştır.

Prematür Ejakülasyonun Etyoloji ve Patofizyolojisi

Etyoloji günümüzde hala tam olarak bilinmemekle beraber anksiyete, penis hipersensitivitesi ve 5-HT reseptör disfonksiyonu gibi biyolojik ve psikolojik hipotezler az sayıda verilerle savunulmaktadır.

Patofizyoloji ile ilgili bilinenler de maalesef kısıtlıdır. PE'nin kökenindeki son ortak yolak 5-HT_{2C} reseptörlerinin hiposensitivitesi veya 5-HT_{1A} reseptörlerinin hipersensitivitesi olarak görülmektedir. Bu teori SSRI tedavilerinin PE'ü inhibe etmedeki etkinliğini gösteren araştırmalarla desteklenmektedir. Reseptör teorisi yaşam boyu PE için açıklayıcı olabilse de diğer PE tipleri için eksik parçalar kalmaktadır. Bu nedenle PE'un kökeni için psikolojik nedenler, hormonal sapmalar, penis sensör değişiklikleri, kronik prostatit ve tabii ki genetik faktörler gibi potansiyel açıklamalar ortaya atılmıştır.

Hasta Değerlendirilmesi

Bu konuda ilk ve en önemli adım hastanın seksüel ve medikal hikayesidir. Hekim hastanın hikayesini derinleştirici sorular sormalı ve cevaplardan çıkarımlar yapmalıdır. En önemli sorulacak soru IELT ile ilgili olmalı gibi görünse de tek başına yeterli

olmayacaktır. Bu durumun ne zaman başladığı, ejakülasyon kontrolü ve bunu kişinin algısı, sorunun yarattığı olumsuz duygu ve düşüncelerin varlığı, bu sorunun kişinin partnerini etkileyip etkilemediği ve beraberinde ereksiyon kusurunun olup olmadığı gibi sorular asıl belirleyici sorular olacaktır.

Ejakülasyon süresiyle ilgili hastaların verdiği cevaplar değişkenlik gösterebilir. Sağlıklı bir süre değerlendirmesi yapmak her hastada mümkün değildir. Hastalar asıl süreyi yanlış bildirebilirler böyle bir durumda partnerden alınacak bilgi daha sağlıklı olabilir. Hatta bazı çiftlerden ölçüm yapmaları istenebilir. Bunun yanında bazı hastalar prematür ejakülasyonları olduğunu belirttikleri halde normal hatta uzun IELT sürelerinden bahsedebilirler. Bu durum hekime kişinin algısına bağlı bir problem olabileceğini yani hastanın subjektif PE grubuna gireceğini hatırlatmalıdır.

Hastanın şikayetinin sonradan başlayıp başlamadığının sorgulanması yaşam boyu PE ve edinilmiş PE ayırımını yapmaya yardımcı olur. Devamlı olup olmadığı ve partnerlerle değişkenlik gösterme gibi durumlar varsa önemlidir. Medikal hikayedeki prostatit ve tiroid fonksiyon bozuklukları altta yatabilecek nedenleri ve buna bağlı olarak tedaviyi etkileyeceklerdir.

Prematür ejakülasyonla birlikte erektil disfonksiyon (ED) birlikteliği olup olmadığı son derece önem arz eder. Öyküde kritik nokta hastanın probleminin başlangıcını belirlemektir. ED'ü olup sekonder PE geliştiren birçok hasta vardır. Bu kişiler ereksiyonu yitirmeden hızlı ejaküle olmak için kendilerini şartlandırır. ED'ü edavi etmek bu grup hastada PE'ü da tedavi edebilir. Bir kısım hasta da PE sonrası detümesanslarını ereksiyon kusuru olarak algılayabilir. Bu ayırımı yapmak hem tanı hem de tedavi için oldukça gereklidir.

Her ne kadar fizik muayene yapılması önerilse de PE ile ilişkili olabilecek pek bilgi sağlamaz. Kronik prostatit ve tiroid disfonksiyonu gibi durumların bulgularını saptamaya yardımcı olabilir.

Tanısı daha çok hasta beyanına dayanan PE'ü objektif olarak değerlendirme ihtiyacı olduğu için sorgulama formları geliştirilmiştir. Bu formla-

rın tedavi sonuçlarını değerlendirmeye de katkı yapmaları bir diğer avantajıdır. Sorgulamaların birçoğunun geçerlilikleri kanıtlanmış olsa da maalesef klinik pratikte yerlerini tam olarak alamamışlardır. Prematür Ejakülasyon Profili (PEP), Prematür Ejakülasyon Tanı Aracı (PEDT) ve Arap Prematür Ejakülasyon İndeksi (AIPE) bu sorgulama formlarından bazılarıdır. Kişinin sorulara verdiği cevaplara göre yapılan puanlamalar PE olup olmadığı ya da durumun ciddiyeti ile ilgili fikir vericidir.

Tedavi Seçenekleri

Tedavi seçenekleri başlığı altında birçok psikoseksüel, farmakolojik ve sınırlı olsa da cerrahi yöntem ele alınabilir. Bunlardan bahsetmeden önce bazı önemli noktaların üzerinde durmakta fayda vardır. Prostatit, tiroid fonksiyon bozukluğu ve ED gibi olası bir etyoloji eğer saptanmışsa öncelikle bunların tedavisi üzerine yoğunlaşılmalıdır. Altta yatan neden ortadan kaldırıldığında PE da tedavi edilmiş olabilir. Ayrıca PE tipinin değerlendirilmesi önem arz eder. Çünkü doğal değişken ve subjektif PE hastaları her şeyden önce güven eğitimleri ve davranış tedavilerine yönlendirilmelidir. Yaşam boyu ve kazanılmış PE hastaları için günümüzde farmakoterapi ve davranış tedavileri kombinasyonu en modern seçenek olarak kabul edilmektedir.

Davranış Tedavisi

Davranış tedavilerinin ana hedefi kişinin orgazmı ve ejakülasyonu önceden bildiren hissi fark etmesine yardımcı olmak ve kendi kendine kontrolünü arttırmasını sağlamaktır. Bu amaçla iki ana teknik tariflenmiştir. Bunlardan ilki dur-başla tekniğidir. Bu teknikte partner erkeğin orgazm hissi oluşana kadar penil uyarıya devam eder orgazm gerçekleşmeden uyarıyı sonlandırır ve bu his kaybolunca tekrar başlar. İkinci teknik olan sıkma tekniğinde ise kişi orgazm öncesi stimülasyonu sonlandırır ve glansını en az 30 saniye sıkarak bu his geçtikten sonra stimülasyona devam eder.

Bu tür tedavilerin başarıları literatürde %45 ve 65 arasında bildirilmektedir. Ancak düzelmeye kalıcılığı hakkında farklı sonuçlar bulunmaktadır.

Oral Farmakoterapi

PE tedavisinde kullanılan oral ajanların büyük bir kısmı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almamış olsa da klavuzlar endikasyon dışı kullanımlarını önermektedirler.

Klomipramin: Adrenerjik ve serotonerjik nöronlara nöradrenalin ve 5-HT'in alınmasını inhibe eden bir trisiklik antidepressandır. IELT'yi plaseboya göre anlamlı olarak uzattığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri: Sitalopram, fluoksetin, paroksetin ve sertralin yaygın olarak kullanılan SSRI grubu ajanlardır. Hepsinin farmakolojik mekanizmaları benzerdir ve sinaptik aralıktaki serotonin taşıyıcılarına bağlanarak 5-HT'in presinaptik bölgeye geri alınımını engellerler. Günler içinde başlayan etki haftalar içinde maksimuma ulaşır ve postsinaptik bölgedeki 5-HT reseptörleri desensitize olur. Depresyon tedavisi için kullanıldıklarında PE üzerine olan etkileri tesadüfen keşfedilmiş ve zamanla bu amaçla kullanımını endikasyon dışı olarak yaygınlaştırmıştır. Hatta bu SSRI'leri dapoksetinin kullanıma girmesinden önce PE medikal tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmışlardır.

Günlük tedavi rejimi kullanan çalışmalarda IELT'de paroksetin 9 kat, sertralin ve fluoksetin 4 kat artış sağlamıştır. Bu artışlar plasebodan belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalar genelde günlük kullanım üzerinedir. Lüzum halinde kullanımla ilgili çalışmalarda IELT artışı sağlanmış fakat daha sonraları bulgular desteklenememiştir.

Bu grup ilaçların yan etki profilleri iyi bilinse ve çoğunlukla tedavi sürecinde azalarak yok olsa da yine de hastalara bilgi verilmelidir. SSRI çekilme sendromu açısından tedavi birden kesilmemeli ve 18 yaş altı ve ek psikiyatrik hastalığı olan hasta grubunda intihar düşünce ve girişimleri riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Dapoksetin: SSRI grubuna dahil olan bu ajan aynı etki mekanizmasına sahip olsa da farmakokinetik

profilinin farklı olması nedeniyle farklı bir başlık altında değerlendirilebilir. Dapoksetinin maksimum etki konsantrasyonuna ulaşması 1.3 saattir ve 24 saat sonunda %95 oranında vücuttan temizlenir bu özelliğiyle PE'un lüzum halinde kullanımı için oldukça uygundur.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 30 mg ve 60 mg dapoksetin dozlarının IELT'yi tüm grupta sırasıyla 2.5 ve 3 kat arttırdığı. Bazal IELT'si 30 saniyenin altında olan hasta grubunda bu artışın 3.4 ve 4.3 kat olduğu raporlanmıştır. Bunun yanında dapoksetinin ejakülasyon kontrolünü ve tatmini arttırdığı, sıkıntı hissini azalttığı ve etki profilinin yaşam boyu ve edinilmiş PE'lu gruplarda benzer olduğu bildirilmiştir. Tedaviye bağlı yan etkiler doz bağımlıdır ve bulantı, ishal, baş ağrısı ve sersemlik hissini içermektedir. Olguların 30 mg'da %4'ü ve 60 mg'da 10'u yan etkilere bağlı çalışmadan ayrılmıştır. Hiçbir intihar teşebbüs ve düşüncesi saptanmazken küçük bir grupta çekilme sendromu semptomları gözlenmiştir.

Tramadol: Santral etkili sentetik bir opioiddir. PE'daki etki mekanizması tam anlaşılmasa da bilinen bir güvenlik profilinin olması ve yarılanma ömrünün 5-7 saat olmasıyla lüzum halinde kullanım için klavuzlarda yer bulmuştur. IELT'si 2 dakikanın altında olan yaşam boyu PE'lu deneklerde 62 mg tramadol IELT'yi 2.4 kat, 89 mg tramadol 2.5 kat arttırmıştır.

Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri: Metaanalizlerde fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin (PDE5i) PE tedavisinde tek başına etkinlikleriyle ilgili veriler kısıtlıdır. PE ve ED'un beraber görüldüğü grupta faydalı olabileceği düşünülmektedir. Kişisel kanaatimiz, arttırdığı ereksiyon fonksiyonuyla kişinin birden fazla ilişkiye girmesini sağlayarak ejakülasyon süresini uzatabileceği ve özgüveni arttırıp kaygıyı azaltabileceği yönündedir.

Topikal Ajanlar

Topikal duyarsızlaştırıcı ajanlar glans penisin hassasiyetini azaltarak ejakülasyon süresini uzattıkları düşüncesiyle 70 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır.

Fakat bu yöntemin penil his kaybı, ED, cilt irritasyonu, kadın genital anestezisi ve ilişki hazzını azaltma gibi dezavantajları mevcuttur.

Lidokain-Prilokain Krem: %2.5 lidokain-prilokain içeren lokal anestezi bir kremdir. IELT'yi 5.5 kat arttırdığı bir klinik çalışmayla gösterilmiştir. Ancak penil hissizlik ve azalmış vajinal duyarlılık gibi yan etkiler bildirilmiştir. Yan etkileri azaltmak ve kullanım kolaylığı sağlamak için sprey formu geliştirilmiştir.

Severance Secret Krem (SS krem): bazı doğal ekstraktlardan hazırlandığı iddia edilse de içeriği tam olarak açıklanmayan bir kremdir. Geliştirilmiş olduğu Kore'den yayınlanan bazı çalışmalarda IELT'yi uzattığı raporlansa da Avrupa veya Amerika'da kullanımı yoktur.

Intrakavernöz Enjeksiyon Tedavisi

Kullanımı son derece kısıtlıdır ve klavuzlarda yer almamaktadır. Tedaviye dirençli PE olgularında cinsel memnuniyeti arttırmak için kullanılmaktadır.

Cerrahi Tedavi

Penil sensitiviteyle PE arasında ilişki olduğu kuralından hareketle dorsal penil sinirin kendisinin ya da dallarının selektif rezeksiyonu şeklinde bir cerrahi yöntemdir. Bazı araştırma yazıları literatürde yer alsa da bugün için kabul gören bir yöntem değildir.

GECİKMİŞ EJAKÜLASYON

Tüm erkek cinsel fonksiyon bozukluklarının yaklaşık %3'ünü oluşturan gecikmiş ejakülasyon (GE), normal bir cinsel aktiviteyi takiben ejakülasyon fazının rekürren ve persistan gecikmesi olarak tanımlanır. Ejakülasyonun uzaması ve orgazmı sağlamada güçlük ile karakterizedir. GE erkeğin hayatının her döneminde tecrübe ettiği primer bir bozukluk olarak görülebileceği gibi başka bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkan edinilmiş bir bozukluk şeklinde de görülebilir. Bu özelliği

nedeniyle GE, primer ve sekonder GE olarak iki alt gruba ayrılır.

Etyoloji

Günümüzde GE etyolojisi ve patofizyolojisinde hala aydınlatılmamış noktalar olsa da ortaya atılmış birçok neden vardır. GE'un primer ve sekonder tiplerinde etyolojik nedenler genelde birbirinden farklıdır.

Primer GE'un nedenleri çoğunlukla doğumsaldır ve daha ziyade Wolf kanalı anomalileri, Müller kanal obstrüksiyonları ve Prune Belly Sendromu gibi nedenler bilinen kısımdır. Bunun yanında psikolojik nedenler, katı dini ve toplumsal kurallar da bu bozukluğa yol açabilmektedir.

Sekonder GE'a yol açanlar nedenler hakkında daha fazla bilgi sahibiyiz. Yaşlanma, nörolojik, psikolojik, travmatik, farmakolojik ve hormonal nedenler etyolojideki genel başlıklar olarak sayılabilir.

Yaşlanmanın gerek doğrudan gerekse neden olduğu alt üriner sistem semptomları ve testosteron düşüklüğü gibi sebeplerle ejakülasyon fonksiyonunu olumsuz olarak etkilediği yapılmış çalışmalarda ortaya konulmuştur.

Diyabet, multiple skleroz, Gullian Barre Sendromu, spinal kord yaralanmaları ve spinal kord tümörleri nörolojik nedenler arasında yer almaktadır. Diyabet birçok sistemi etkileyebildiği gibi erkek genital sistemi üzerinde ve buna bağlı olarak seksüel fonksiyonda önemli sorunlara yol açabilir. Diyabet komplikasyonları gelişmiş erkek hastalarda yapılan bir çalışmada ejakülasyon ve orgazm bozuklukları %20'nin üzerinde saptanmıştır.

Farmakolojik nedenler arasında beta blokerler, opiyat türevleri, antipsikotikler, bazı diüretikler ve alkol dahil olmak üzere bir çok ajan sayılsa da bu gruptaki en önem arz eden üyeler kullanım sıklıkları nedeniyle antidepressanlar ve alfa reseptör blokerleridir (ARB). Antidepressanlar farmakolojik GE için en güçlü adaylardır. SSRI grubu ilaç kullananların %16-37'sinde ejakülasyon bozuklukları izlenmektedir ve zaten bu yan etkileri nedeniyle PE'da kullanımları ortaya çıkmıştır. ARB grubu ilaç kullananlarda retrograd ejakül-

lasyon, GE ve anejakülasyon gibi ejakülasyon bozuklukları gelişebilmektedir. Bir kısım mekanizma tam olarak açıklanamasa da düz kas gevşetici etkinin mesane boynu yanında seminal vezikül, prostatik üretra ve vaz deferensde de olması ve santraldeki serotonerjik ve dopaminerjik etkiler sorumlu tutulmaktadır. Üroloji pratiğinde sıklıkla kullanılan ARB'lerinin bu olası etkileri her zaman göz önünde bulundurulmalı ve hastalar bilgilendirilmelidir.

Testosteron düşüklüğü, tiroid stimulan hormon (TSH) ve prolaktin (PRL) yüksekliği gibi nedenler GE'a neden olabilecek hormonal nedenler arasında sayıldığından bu hormonların seviyelerinin değerlendirilmesi GE'lu hastanın idaresinde önemlidir.

Son olarak travmatik nedenler arasında başta spinal kord yaralanmaları olmak üzere mesane boynu, prostat ve pelvik bölgeye yönelik operasyonlar ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu sayılabilir.

Hasta Değerlendirilmesi

PE'da olduğu gibi yine değerlendirilen en önemli faktör ejakülasyon süresidir. Hastadan IELT'yi tespit etmesi istenebilir. Net olarak bir süre tanımlanmasa da 25-30 dakikayı geçen ejakülasyon süresinin GE olarak değerlendirilmesi önerilir.

Etyolojiye yönelik ayrıntılı bir anamnez alınmalı, geçirilmiş cerrahiler, kullanılan ilaçlar ve kişinin psikososyal ve seksüel yaşamı sorgulanmalı, sorunun ne zaman başladığı veya ne kadar zamandır olduğu irdelenmelidir. Hormonal nedenleri dışlamak için testosteron, TSH ve PRL'i içeren bir hormon profili değerlendirmesi yerinde olacaktır.

Tedavi

Tedavide farmakolojik ajanlar, bilişsel-davranış tedavileri ve penil vibratör stimülasyonları gibi yöntemler kullanılmaktadır. Özellikle etyolojide psikolojik nedenler ya da bu nedenlere bağlı tedavilerin yan etkileri düşünülüyorsa multidisipliner bir yaklaşım uygun olacaktır. Hastanın kullandığı SSRI'ların ya da dozajının değiştirilmesi ve

davranış-seks terapileri için psikiyatri konsültasyonuna başvurulabilir.

Farmakolojik tedaviyle ilgili olarak amantadin, siproheptadin, yohimbin, bupropion, buspiron ve betanekol preparatlarına ait literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Fakat birçoğunda başarı oranı kişiden kişiye değişmekte ve standart bir dozaj verilememektedir.

Penil vibratör stimülasyonu yönteminde amaç afferent sinirlerin uyarılmasıyla ejakülasyonun indüksiyonudur. Tedavi seanslarıyla uyarılma eşliğinin düşürülmesi ve ejakülasyonun kısılması sağlanabilir.

ANEJAKÜLASYON

Anejakülasyon (AE), penisin cinsel ilişki veya masturbasyonla uyarılmasına rağmen ejakülasyonun uretral meatustan dışarı atılmamasıdır. AE, durumsal veya total olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Durumsal anejakülasyonda kişi genellikle stresli olduğu ya da alışkın olmadığı durumlarda ejakülasyonu gerçekleştiremez. Total anejakülasyonda ise kişi hiçbir koşulda ejakülasyonu gerçekleştirmez. Total AE, beraberinde orgazm hissini olup olmamasına göre iki gruba ayrılır. Orgazmik anejakülasyondan genelde nörolojik ve travmatik nedenler sorumlu tutulurken, anorgazmik anejakülasyondan genelde psikolojik faktörler sorumludur.

Kişide tek başına AE görülebileceği gibi zaman zaman GE ve AE beraber görülebilir. Bu nedenle bazı durumlarda etyoloji, patofizyoloji, tanı ve hatta tedavisi GE ile paralellik gösterir.

RETROGRAD EJAKÜLASYON

Antegrad (normal) bir ejakülasyon için kapalı bir mesane boynu gereklidir. Mesane boynunun kapanmadığı durumlar retrograd ejakülasyonla sonuçlanır. ARB kullanımı, geçirilmiş mesane boynu ve/veya prostat cerrahileriyle diyabetik otonom nöropati en yaygın retrograd ejakülasyon nedenleridir.

Retrograd ejakülasyon bazen emisyon kusurlarıyla karışabilir. Antegrad ejakülasyonu olmayan hastada masturbasyon sonrası alınan idrar örne-

ğinde spermatozoa ve fruktoz saptanmasıyla retrograd ejakülasyon, emisyon kusurundan ayrılabilir.

Tedavide en uygun yaklaşım oral farmakolojik ajanlardır. Psödoefedrin, efedrin, midokrin ve fenilpropanolamin gibi sempatomimetik ajanlarla sempatik sinirlerin uyarılması mesane boyununun kapanmasına ve emisyonu aracılık eder. Ayrıca bir trisiklik antidepresan olan imipraminin de 25 mg olarak günde iki kez kullanımının olumlu sonuçlar verdiğiinden bahsedilmektedir.

Tedavide alternatif olarak denenmiş mesane boynu rekonstrüksiyon cerrahilerinin sonuçları maalesef kötüdür.

AĞRILI EJAKÜLASYON

Günümüzde iyi tanımlanamamış bir durum olan ağrılı ejakülasyonun, benign prostat hiperplazisi, uretrit, seminal vezikül ve ejakülatuar kanal taşları, prostatitler ve kronik pelvik ağrıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Alt üriner sistem semptomları olan hastaların yaklaşık %20'sine eşlik ettiği ve ağrının ARB tedavisiyle azaldığını raporlayan çalışmalar vardır.

ORGAZM SONRASI RAHATSIZLIK SENDROMU

Orgazm sonrası yarım saat içerisinde ortaya çıkan halsizlik, yaygın kas ağrısı ve grip benzeri semptomlarla karakterize son yıllarda ortaya atılmış bir tanımlamadır. Bu semptomlar bazen günler hatta haftalar sürebilir. Prevalansı ile ilgili net veri olmamakla beraber bazı yazarlar sanıldığından çok daha sık görüldüğünü savunmaktadır. Etiyolojiyle ilgili allerjik ve hormonal hipotezler öne sürülmüştür.

Tanı için genel olarak kabul görmüş kriterler olmasa da yukarıda sayılan semptomların neredeyse tüm ejakülasyonların peşi sıra saatler içinde belirmesi, 2-7 gün kadar sürüp kendiliğinden kaybolması gibi kriterler ortaya atılmıştır.

Tedaviyle ilgili yayınlar son derece kısıtlıdır ve SSRI, nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar, tadafil ve ciddi semptomları olan bir hastada kendi

isteğiyle kastrasyonu içeren vaka yayınları şeklindedir.

KAYNAKLAR

1. McMahon CG. Disorders of male orgasm and ejaculation. Campbell-Walsh Urology, 11th Edition. Editörler: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier, 2016; 692-708.
2. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, Perelman M, Rowland D, Waldinger M, Xin ZC. Disorders of orgasm and ejaculation in men. J Sex Med. 2004; 1: 58-65.
3. Ahlenius S, Larsson K, Svensson L, Hjorth S, Carlsson A, Lindberg P, Wikström H, Sanchez D, Arvidsson LE, Hacksell U, Nilsson JL. Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behavior. Pharmacol Biochem Behav. 1981; 15: 785-92.
4. Schapiro B. Premature ejaculation: a review of 1130 cases. J Urol. 1943; 50: 374-9.
5. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. J Sex Marital Ther. 1989; 15: 130-4.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. (DSM-5). Washington, American Psychiatric Association; 2013.
7. 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: 60-90.
8. Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. J Sex Med. 2008; 5: 1079-87.
9. Reading A, Wiest W. An analysis of self-reported sexual behavior in a sample of normal males. Arch Sex Behav. 1984; 13: 69-83.
10. Nathan SG. The epidemiology of the DSM-III psychosexual dysfunctions. J Sex Marital Ther. 1986; 12: 267-81.
11. Spector KR, Boyle M. The prevalence and perceived aetiology of male sexual problems in a non-clinical sample. Br J Med Psychol. 1986; 59: 351-8.
12. Spector IP, Carey M. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. Arch Sex Behav. 1990; 19: 389-408.
13. Grenier G, Byers ES. The relationships among ejaculatory control, ejaculatory latency, and attempts to prolong heterosexual intercourse. Arch Sex Behav. 1997; 26: 27-47.

14. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999; 281: 537–44.
15. 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.
16. Montorsi F. Prevalence of premature ejaculation: a global and regional perspective. *J Sex Med*. 2005; 2: 96–102.
17. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, Ekmekcioglu O, Kendirci M, Semerci B, Kadioglu A. 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.
18. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol*. 1998; 168: 2359–67.
19. Zhang X, Gao J, Liu J, Xia L, Yang J, Hao Z, et al. Distribution and factors associated with four premature ejaculation syndromes in outpatients complaining of ejaculating prematurely. *J Sex Med*. 2013; 10: 1603–11.
20. Althof S, Rosen R, Symonds T, Mundayat R, May K, Abraham L. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control and distress associated with premature ejaculation. *J Sex Med*. 2006; 3: 465–75.
21. Symonds T, Perelman M, Althof S, Giuliano F, Martin M, May K, et al. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol*. 2007; 52: 565–73.
22. Patrick DL, Giuliano F, Ho KF, Gagnon DD, McNulty P, Rothman M. The premature ejaculation profile: validation of self-reported outcome measures for research and practice. *BJU Int*. 2008; 103: 358–67.
23. Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*. 2010; 7: 1668–86.
24. 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.
25. McMahon CG. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Impot Res*. 2002; 14: 19.
26. 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.
27. Porst H, McMahon CG, Althof SE, Sharlip I, Bull S, Aquilina JW, et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. *J Sex Med*. 2010; 7: 2231–42.
28. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, Winkler JV, Tramadol ODT Study Group. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur Urol*. 2012; 61: 736–43.
29. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winstock CG. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int*. 2006; 98: 259–72.
30. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int*. 2004; 93: 1018–21.
31. Fein RL. Intracavernous medication for treatment of premature ejaculation. *Urology*. 1990; 35: 301–3.
32. Shi WG, Wang XJ, Liang XQ, Liu ZQ, Huang MJ, Li SQ, et al. Selective resection of the branches of the two dorsal penile nerves for primary premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008; 14: 436–8.
33. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders APA-Revised Text Edition (DSM-IV-TR; 2000)
34. Perelman M. Retarded ejaculation. *Curr Sex Health Rep*. 2004; 11: 95–101.
35. Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A. Disorders of ejaculation. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25: 1006–19.
36. Enzlin P, Mathieu C, Van Den Bruel A, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 409–14.
37. 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.
38. Kaplan SA. Side Effects of α -Blocker Use: Retrograde Ejaculation *Rev Urol*. 2009; 11: 14–18.
39. Hakan Ş, Muammer K. Gecikmiş Ejakülyasyon. *Androloji Bülteni*. 2016; 18: 92–8.
40. 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: 552–5.
41. Metin A. Anejakülyasyon. *Androloji Bülteni*. 2013; 55: 243–5.
42. Sigman M, Howards SS. Male infertility. *Campbell's Urology*. 7th Edition. Editör: Walsh PC, Retik AB, Darracott Vaughan E J. Philadelphia, WB Saunders, 1992; 664–689.

43. Kedia K, Markland C. The effect of pharmacological agents on ejaculation. *J Urol.* 1975; 114: 569–73.
44. Lipshultz LI, McConnell J, Benson GS. Current concepts of the mechanisms of ejaculation: normal and abnormal states. *J Reprod Med.* 1981; 26: 499–507.
45. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorseelaar RJ, Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2003; 169: 2257–61.
46. Waldinger MD, Meinardi MM, Zwinderman AH, Schweitzer DH. Postorgasmic illness syndrome (POIS) in 45 Dutch caucasian males: clinical characteristics and evidence for an immunogenic pathogenesis (Part 1). *J Sex Med.* 2011; 8: 1164–70.
47. Ashby J, Goldmeier D. Postorgasm illness syndrome—a spectrum of illnesses. *J Sex Med.* 2010; 7: 1976–81.

Erektile Disfonksiyon Patofizyolojisi

14

M. Faruk Usta

Erektile Disfonksiyon (ED), başarılı bir cinsel ilişki için gerekli penis ereksiyonunun sağlanamaması ya da sağlansa bile devam ettirilememesi olarak tanımlanmakta ve özellikle de yaşlı grup erkeklerde yaygın olarak görülmektedir. 60 yaş üstü erkeklerin yaklaşık yarısında hafif-orta-ağır olmak üzere değişen derecelerde ED ile karşılaştığı rapor edilmektedir. Günümüzde yapılan çalışmaların sonuçları ED prevalans ve insidansının yaşlılık ve yaygın olarak kalp-damar hastalıkları ile ilişkili kabul edilen ko-morbiditeler ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Kardiyovasküler ko-morbiditelerden hipertansiyon ve hiperlipidemi ile diabetes mellitus, metabolik sendrom, depresyon ve Alt Üriner Sistem Semptomları (AUSS) ED ile yakın ilişkili risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Ek olarak yaşam tarzı ile ilgili olan sigara kullanımı, şişmanlık ve egzersiz sıklığı da ED üzerinde etkisi olan faktörler olarak kabul edilmektedir. ED fizyopatolojisinin ortaya konulmasında ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde; normal ereksiyon fizyolojisi ve kritik moleküler yapılar ve yolların ayrıntılı olarak ortaya konulmuş olması, son derece önemli bir role sahiptir.

Ereksiyon Fizyolojisi

Penil ereksiyon nörovasküler bir mekanizma olup; fonksiyonel bir vasküler sistem, bütünlüğü bozul-

mamış nörojenik bir yapı ve sağlam kavernoza dokuya gereksinim duyar. Normal erektile yanıtın ortaya çıkabilmesi ardışık üç adet sinerjistik ve eş zamanlı proses ile ilişkilidir:

- 1) Nörojenik uyarı sonrası artmış penil arteriyel akım
- 2) Kavernoza düz kaslarda relaksasyon
- 3) Penil venöz dönüşün kısıtlanması

Korpus kavernoza iç yapısı; birbiri ile yakın ilişki ağı bulunan düz kas hücreleri ile bu düz kas hücrelerinin üzerini örten vasküler endotel yapılarından oluşmaktadır. Kavernoza düz kas hücreleri ile bunların üzerini örten endotel hücrelerinden oluşan bu yapı; penis ereksiyonu için gerekli kan akımını sağlayan helical arterlerin cidarında da yer almaktadır.

Penil Innervasyon

Ereksiyonun, spinal merkezi, medulla spinalisin S2-S4 ve T12-L2 düzeyinde bulunan intermediolateral hücre çekirdekleridir. Torakolomber (semipatik) ve sakral (parasemipatik) spinal segmentlerden çıkan sinir uçları, inferior hypogastrik ve pelvik pleksusu oluşturmak üzere birleşirler. Bu pleksuslardan çıkan sinir dalları da pelvik organları innerve ederler. Penisini innerve eden sinir dalları vezikula seminalis ve prostatın posterolateralin-

den seyrederek ve membranöz uretraya eşlik ederek genitoüriner diyaframdan çıkış yapar. Sinir dallarının bir kısmı kavernoöz ve bulbouretral arterlere eşliğinde korpus kavernoözüm ve spongiozumu innerve ederler. Kavernoöz sinirlerin terminal dalları, helical arterler ile trabeküler düz kas hücrelerini innerve ederek; tumescens ve detumescens sırasında ortaya çıkan vasküler olayları kontrol eder.

Somatik motor sinir merkezi; S2-S4 segmentinin ventral boynuzunda lokalizedir. Motor sinirler pudental sinire katılarak, bulbokavernoöz ve iskiokavernoöz kasları innerve ederler. Somatik duysal sinir uçları ise; penis üzerinde yer alan yüzeysel reseptörler ile başlar ve ağrı, sıcaklık, dokunma ve vibrasyon gibi uyarıları algılar. Genital stimülasyon ile başlayan uyarıların; erotik duyu olarak algılandığı beyin merkezi net olarak tanımlanmamıştır. Buna karşılık; beyinin spinal ereksiyon merkezlerine modülatör etkisinin olduğu kabul edilmektedir. Ereksiyonda değişik rolleri olduğu kabul edilen supraspinal bölgelerin olduğu düşünülmektedir. Bu merkezlerden en önemlileri; hipotalamus ve limbik sistem, ventral talamus, orta beyinde tegmentum ve lateral substantia nigra ve ventrolateral pons olarak sıralanabilir. Özellikle; median preoptik alan ve hipotalamusun paraventriküler nükleusu, orta beyinde periaqueductal gri alan ve nükleus paragigantocellularis erektil kontrolün en spesifik bölgeleri olarak kabul edilmektedir.

Penil Anatomi/Hemodinami

Korpus kavernoözümün üstünde yer alan tunika albuginea içte sirküler ve dışta longitudinal fibröz liflerden oluşmaktadır. Tersine korpus spongiozum üzerinde dış fibröz tabaka bulunmamaktadır. Tunikal yapının içinde hem elastik hem de kollagen lif yapıları bulunmaktadır.

Çift taraflı pudental arter, penis için gerekli kan akımını sağlayan major arterdir. Pudental arter terminal bölümü; bulbouretral, dorsal ve kavernoöz olmak üzere üç dala ayrılmaktadır. Her üç arter arasında kollateral yapılar genellikle bulunmakta olup; eksternal iliak ve obturator arterden köken alan aksesuar pudental arter varlığına da rastlanabilmektedir. Glans penisin

venöz drenajı genellikle derin dorsal ven aracılığıyla olmaktadır. Korpus spongiozum drenajı sirkümfleks, uretral ve bulbar venler ile gerçekleşirken; korpus kavernoözüm drenajı daha karmaşık olarak ortaya çıkmaktadır. Orta ve distal korpus kavernoözüm derin dorsal ven yoluyla preprostatik pleksusa dökülürken, proksimal bölüm kavernoöz ve krural venler yoluyla preprostatik pleksus ve internal pudental vene dökülmektedir. Tüm venöz dönüş subtunikal venüller ile başlamakta olup; venüller emisser venlere dönüştükten sonra tunika albugineayı delerek daha daha büyük çaplı venlere katılmaktadır.

Ereksiyon Mekanizması

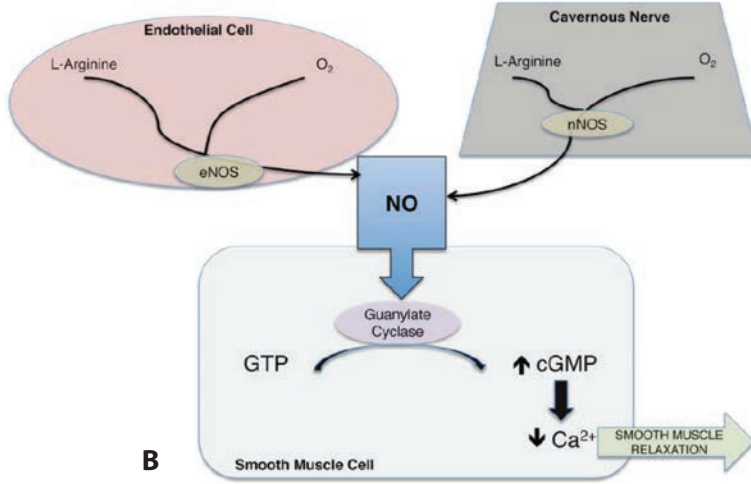
Penil ereksiyon mekanizmasının ortaya konulduğu 1980'li yıllarda; flasid peniste korpus kavernoözüm düz kas hücrelerinin kontrakte halde, arteriollerin ise restriksiyona uğradığı buna karşılık venüllerde drenajın gerçekleştiği gösterilmiştir. Buna karşılık, ereksiyon anında arterioller yapının dilate, düz kasların relakse ve venüllerin oklüde olduğu saptanmıştır. Kanın geçici bir süre ile her iki korpus kavernoözüm içinde hapsedilmesi sonucu peniste enine boyuna uzama-genişleme ve rigid ereksiyon gerçekleşmektedir. Bu ana mekanizmanın oluşmasına aracılık eden yolların, ereksiyon fizyolojisinin temelini oluşturduğu bildirilmiştir.

Ereksiyon Mekanizmasında rol oynayan faktörler

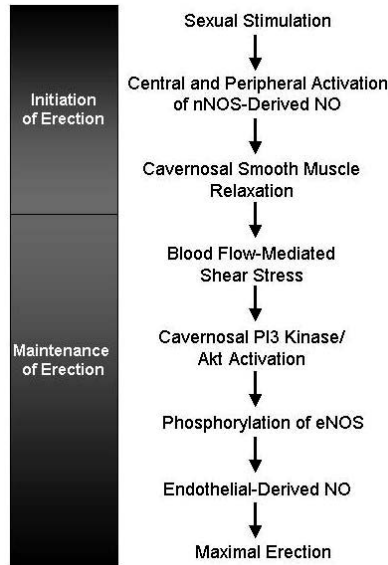
a) Hormonlar: Androjenlerin erkek seksüel gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Testosteron gonadotropin sekresyonu ve kas kitle gelişiminden sorumlu iken; dihidrotestosteron saç gelişimi ve spermatogenesis oluşumundan sorumludur. Yetiksin erkeklerde, androjen eksikliği cinsel istekte azalma, gece ereksiyonlarının sayısı ve niteliğinde düşme ve ejakülasyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Bununla birlikte, hipogonadal erkeklerin de ereksiyonlarının korunabildiğinin ortaya konulması; testosteronun ereksiyon mekanizmasının vazgeçilmez bir unsuru olmadığı ortaya koymaktadır.

b) Nörotransmitterler: Penil ereksiyonun nöral kontrolü; adrenerjik, kolinerjik ve non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) nöroeffektör sistemler aracılığıyla sağlanır. Adrenerjik sinir uçları intrakavernozal düz kas hücrelerinde kontraksiyona neden olmak suretiyle penisin flak halde kalmasına ne-

den olur. Buna karşılık; kolinerjik sinir lifleri, adrenerjik sistemi baskılamak yoluyla ve endotelden nitrik oksit (NO) salınımına neden olarak düz kas hücre relaksasyonuna neden olurlar. Penil ereksiyonun primer nöromediatörü NANK sinir liflerinden salınan NO'dur. Korpus kavernoza dolan



B



B

Şekil 1. (A,B) Normal ereksiyon fizyolojisinde ana yolak ve nöromediatör olarak NO (Nitrik Oksit) (Hawskworth DJ and Burnett AL: Pharmacotherapeutic management of erectile dysfunction. Clin Pharmacol Ther 2015; 98:602-610) ve (Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC et al: Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. J Androl. 2003 Nov-Dec;24(6 Suppl):S17-37) makalelerin orijinalinden alınmıştır.

kanın neden olduğu 'shear stress' etkisi de damar endotelinden ek NO salınmasına yol açmaktadır. Tüm bunların dışında endotelden salınan prostoglandin, endotelin ve anjiotensin, ereksiyon fizyolojisinde katkı sağlayan diğer faktörlerdir (Şekil 1 A,B).

Seksüel stimülasyon sırasında sinir uçlarından ve endotelden salınan NO; trabeküler ve arteriyel düz kas hücrelerine diffüze olarak guanyl siklazı aktive eder. Guanyl siklaz ise Guanozin trifosfatı (GTP), siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür. cGMP ise protein kinaz G'yi aktive ederek potasyum ve kalsiyum kanallarının fosforilasyonuna neden olur. Tüm bu mekanizmalarının sonucunda meydana gelen hiperpolarizasyon ile hücre içi kalsiyum düzeyleri azalır ve düz kas hücreleri relakse olur. Ek olarak, vazointestinal polipeptid ve kalsitonin-gene related peptid gibi siklik adenozin monofosfat (cAMP) yolunun aktivatörleri de iyon kanallarını fosforilize ederek düz kas hücre

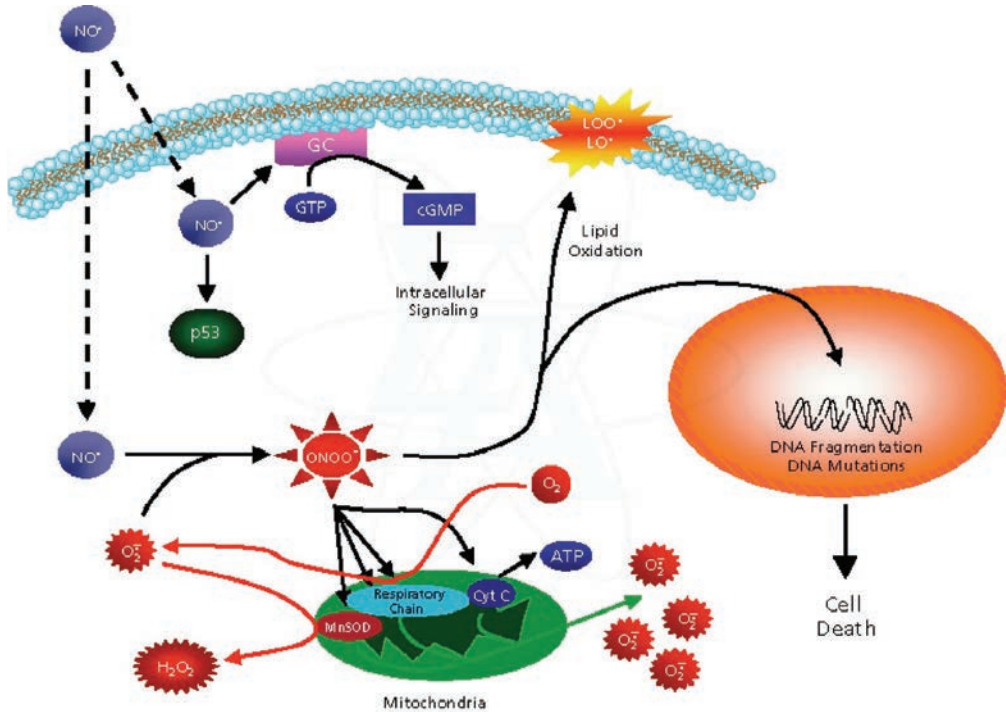
relaksasyonuna neden olabilir. Bu mekanizmanın karşıtı olmak üzere; norepinefrin, fenilefrin ve endotelin gibi moleküller fosfolipaz C'yi aktive ederek inozitol trifosfat ve diacilgliserol oluşumu, hücre içi kalsiyum düzeyinin artışı ve düz kas hücre kontraksiyonu ile sonuçlanan bir sürece neden olur.

Detumesans; cGMP ve cAMP'nin degradasyonu sonrası ortaya çıkmakta olup; fosfodiesteraz tip-5 enzimi bu sürecin gelişiminden sorumludur.

Erektile Disfonksiyon Patofizyolojisi

Moleküler düzeyde erektil fizyolojinin bozulmasına neden olan özel mekanizmalar; özellikle son yıllarda yoğun şekilde yapılan deneysel temel bilim çalışmaları sonucu ortaya konulmuştur.

Araştırmacıların üzerinde durduğu en önemli başlıklardan bir tanesi oksidatif stres sonucu gelişen yıkım ürünlerinin erektil fizyoloji üzerine olan



Şekil 2. Oksidatif strese bağlı artan süperoksit anyon düzeyleri NO ile etkileşime girerek peroksinitrit gibi serbest okijen radikallerinin oluşumuna neden olur.

olumsuz etkisidir. Özet olarak belirtmek gerekirse; NO ve süperoksit anyon arasında gerçekleşen reaksiyon sonrası peroksinitrit benzeri serbest oksijen radikalleri endotelial ve nöronal disfonksiyon/dejenerasyona neden olarak ED gelişiminde rol oynamaktadır. Bu tarz reaksiyonların; diyabet, hipertansiyon, arterioskleroz ve hiperkolesterolemi gibi hastalıkların varlığında; penis ve diğer bazı organlarda moleküler düzeyde ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Şekil 2).

Yaşlılık, özellikle endotelial ve düz kas hücrelerinde belirgin değişikliklerin ortaya çıktığı en önemli olgulardan birisidir. Yapılan çalışmaların sonucu yaşlılık ile birlikte tüm damarların endotelinde, süperoksit anyon düzeylerinin anlamlı derecede arttığını ve NO ile gerçekleşen reaksiyon sonucu doku NO düzeylerini anlamlı derecede azalttığı ortaya konulmuştur.

Diabetes mellitus olgularında gelişen vaskülopatinin yanı sıra nöropati de; eretil disfonksiyon patofizyolojisinin önemli rol oynamaktadır. Bu patofizyolojik yollardan en önemlisi: azalmış nitroerjik sinir içeriği, eNOS ve nNOS aktivitesi ile endotelial-nörojenik kaynaklı düz kas relaksasyonudur.

Diabet ilişkili ED patofizyolojisinde son yıllarda NO-RhoA/Rho kinaz yolağı arasında gerçekleşen interaksiyonlar üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmaların sonucu diyabetik korpus kavernozum dokularında artmış RhoA/Rho kinaz aktivasyonunun; eNOS düzeylerini azaltmak suretiyle erektil disfonksiyona neden olduğu ortaya konulmuştur.

Hiperglisemi sırasında dokularda artan glukoz düzeylerine bağlı olarak; glukoz ile protein ve lipid molekülleri arasında non-enzimatik reaksiyonlar meydana gelmektedir. Bu birleşimi takiben oksidatif ve non-oksidatif olarak gerçekleşen bir dizi ardışık reaksiyonu takiben Advanced Glycation End Product (AGEs) yapıları ortaya çıkmaktadır. AGE molekülleri bir yandan oksidatif strese neden olurken bir yandan da kavernoza doku eNOS dü-

zeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Tüm bu bilimsel veriler bir arada ele alındığında; artmış doku AGE düzeylerinin diyabet ilişkili ED patofizyolojisinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir.

Kaynaklar

1. Hawskworth DJ and Burnett AL: Pharmacotherapeutic management of erectile dysfunction. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98:602-610
2. Giuliano FA, Rampin O, Benoit G et al: Neural control of penile erection. *Urol Clin North Am* 1995; 22:747-66
3. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC et al: Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology. *J Androl* 2003; 24(6): S17-S37
4. Montorsi F, Aidaikan G, Becher E et al: Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2010; 7(11): 3572-88
5. Mc Kenna KE: Central control of penile erection *Int J Imp Res* 1998; (Suppl1):S25-34
6. Lue TF: Erectile dysfunction. *N Eng J Med* 2000; 342: 1802-13
7. Banya Y, Ushiki T, Takagane H et al: Two circulatory routes within the human corpus cavernosum penis: a scanning electron microscopic study of corrosion casts. *J Urol* 1989;142(3):879-83
8. Chen W, Liu ZY, Wang LH et al: Are the Aging Male's Symptoms (AMS) scale and the Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaire suitable for the screening of late-onset hypogonadism in aging Chinese men? *Aging Male* 2013; 16(3):92-6
9. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JF et al: Advanced glycation end-products are responsible for the impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation seen in diabetes. *BJU Int* 2000; 87:402-407
10. Bivalacqua TJ, Champion HC, Mehta YS et al: Adenoviral gene transfer of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the penis improves age related erectile dysfunction in the rat. *Int J Imp Res* 2000; 12(Suppl3): S8-S17
11. Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF et al: RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: a mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 15;101(24):9121-6
12. Usta MF, Bivalacqua TJ, Yang DJ et al: The protective effect of aminoguanidine on erectile function in streptozotocin-diabetes rats. *J Urol* 2003; 170: 1437-42.

Erektile Disfonksiyon Tedavisi

15

Ahmet Gökçe

GİRİŞ

Erektile disfonksiyon (ED) tatminkâr bir cinsel performans için yeterli ereksiyonu başlatma ve sürdürmede kalıcı bir bozukluk hali olarak tanımlanmaktadır.

EAU kılavuzuna göre ED;

- Hormonal kontrol altında, nörovasküler bir fenomendir
- Dünya genelinde yaygın görülür ve kardiyovasküler hastalıklarla aynı risk faktörlerini taşır.
- Bir hastalık değil semptomdur. Bu nedenle ED'ye yol açması muhtemel altta yatan hastalıklar incelenmelidir.
- Radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi ve brakiterapi sonrasında da gözlenebilmektedir.
- Hayat tarzı değişiklikleri (günlük egzersiz veya kilo verme) erektil fonksiyon kalitesini artırabilir.

ED'nin patofizyolojisi vaskülojenik, nörojenik, hormonal, anatomik, ilaçlara bağlı veya psikojenik yapıda olabilir. Tablo 1'de ED'ye neden olabilecek etiyolojik faktörler özetlenmiştir (Tablo 1). Detaylı bir tıbbi öykü ile, ED-ilişkili birçok hastalık tespit edilebilir. Değerlendirmede hasta ve partnerlerin detaylı bir medikal ve psikolojik anamnezinin alınma-

sı her zaman ilk basamak olmalıdır. İlk görüşmede genellikle partneri olaya dahil etmek mümkün olmasa da, ikinci ziyarette partnerle görüşme için çaba harcanmalıdır. Medikal anamnez ED ile ilişkili birçok genel hastalığı ortaya koyacaktır.

Tanı Koyma Yöntemleri

ED için öykü alınırken rahat bir ortamın sağlanması önemlidir. Erektile fonksiyon ve seksüel hikayenin diğer özellikleri hakkında bilgi alırken hastaya rahat bir ortamın sağlanması tanı ve tedavi yaklaşımını belirlemede işleri kolaylaştıracaktır. Bu anamnez hastanın daha önce kullanmış olduğu muhtemel tedavileri, önceki ve şimdiki cinsel ilişkileri, duygusal durum, erektil problemin başlangıç ve süreci hakkındaki bilgileri içermelidir. Hem cinsel uyarılı hem de sabah ereksiyonlarının sertlik derecesi ve süresi sorgulanmalı, uyarılma, ejakülasyon ve orgazmik problemlerin detaylı bir tanımlaması yapılmalıdır.

Erektile fonksiyon için IIEF (International Index for Erectile Function) gibi geçerliliği olan sorgulama anketlerinin kullanımı, uygulanacak tedavinin etkisini ve ayrıca hastanın tüm cinsel fonksiyon detaylarını (erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, seksüel istek, ejakülasyon, cinsel ilişki ve genel memnuniyet) belirlemede yardımcı olabilir.

TABLO 1. ED'ye neden olabilecek etiyolojik faktörler

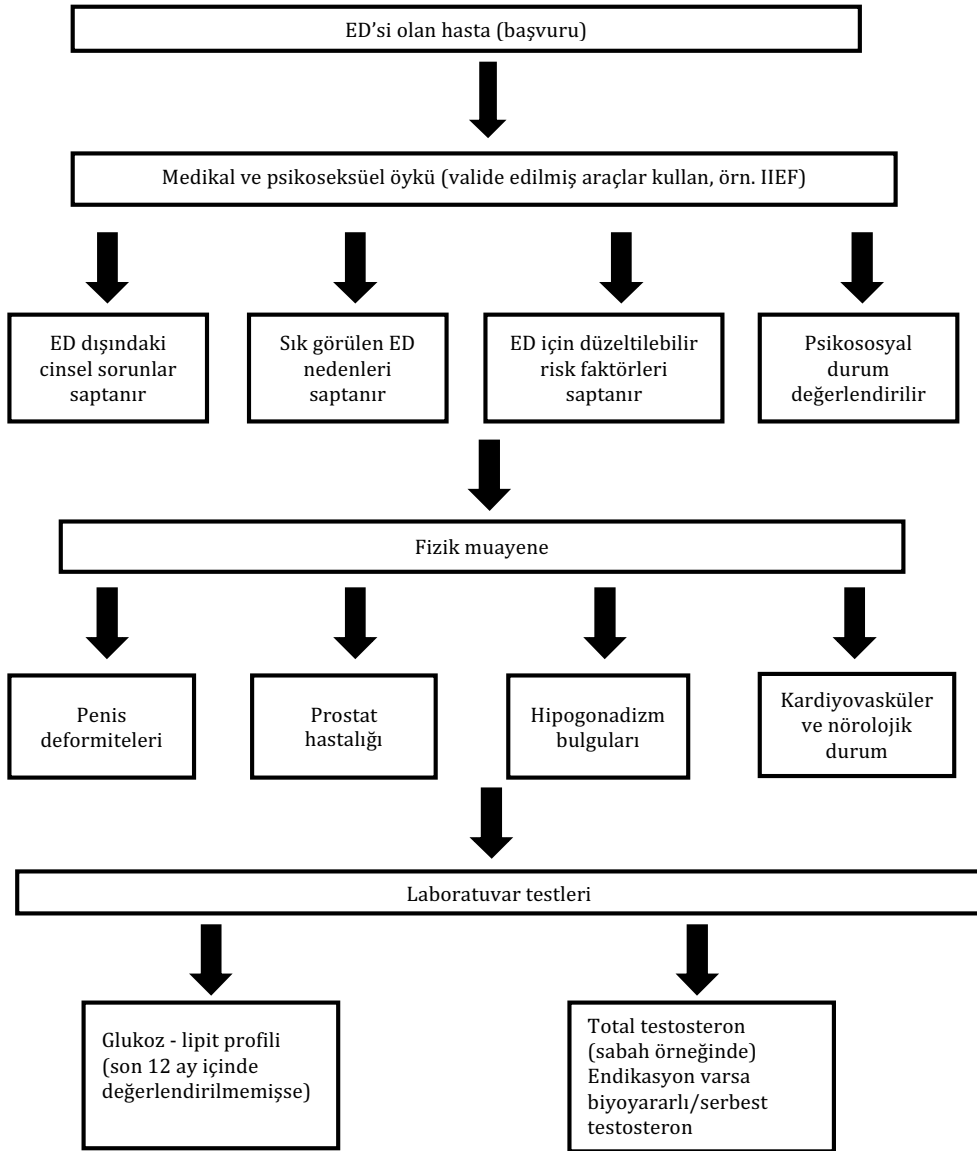
Vaskülojenik
Kardiyovasküler hastalıklar (HT, koroner arter hastalığı, periferik vaskülopati)
Diyabet
Hiperlipidemi
Sigara
Major pelvik cerrahi (RP) veya radyoterapi (pelvis veya retroperitona)
Nörojenik
<i>Santral Nedenler</i>
Dejeneratif hastalıklar (multiple skleroz, Parkinson hast. vb.)
Spinal kord travması veya hastalığı
İnme
Santral sinir sistemi tümörleri
<i>Periferik nedenler</i>
Tip 1-2 diyabet
Kronik böbrek yetmezliği
Polinöropati
Cerahi (major pelvik/retroperitoneal/kolorektal cerrahi, RP vb.)
Üretral cerahi (darlık, üretroplasti, vb.)
Anatomik/Yapısal
Hipospadias, epispadias
Mikropenis
Peyronie hastalığı
Penil kanser
Fimozis
Hormonal
Hipogonadizm
Hiperprolaktinemi
Hiper/hipotiroidi
Hiper/hipokortizolizm (Cushing hast., vb.)
Panhipopituitarizm ve multiple endokrin bozukluklar
İlaç kaynaklı
Antihipertansifler (tiazid diüretikler vb.)
Antidepresanlar (SSRI, trisiklik vb.)
Antipsikotikler (neuroleptikler vb.)
Antiandrojenler (GnRH analogu/antagonistleri)
Madde kullanımı (Alkol, eroin, anabolik steroidler vb.)
Psikojenik
Generalize (cinsel uyarılma bozukluğu vb.)
Durumsal (partner ilişkili, performans anksiyetesi)
Travma
Penil fraktür
Pelvik kırıklar

Hastalara ayrıca klinik depresyon açısından gerekli sorular yöneltilmeli ve yine hastalar olası hipogonadizm bulguları açısından da sorgulanmalıdır. Son 1 ay içerisinde kendini çökkün hissetme, depresif bulgular, umutsuzluk, enerji azalması, libido düşüşü, yorgunluk, bitkinlik ve bilişsel bozukluklar sorgulanmalıdır. Eğer endikasyon varsa alt üriner sistem semptomlarını değerlendirebilmek amacıyla uluslararası prostat semptom skoru sorgulaması (International Prostate Symptom Score: IPSS) kullanılabilir.

Hastaların fizik muayenesinde özellikle genitouriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistem üzerine yoğunlaşılmalıdır. Fizik muayene, hipogonadizmi düşündürülen semptom ve bulgular kadar (küçük testisler, sekonder seks karakterlerindeki değişiklikler, azalmış seksüel istek ve duygulanım değişiklikleri) Peyroni hastalığı, benign prostat büyümesi (BPH) veya prostat kanseri gibi bulguları ortaya koyabilir. Bu nedenle 40 yaş üstündeki hastalar rektal muayene yapmakta yarar vardır. Kan basıncı ve kalp atım hızı son 3-6 ayda değerlendirilmediyse ölçülmelidir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklarla ilgili değerlendirme mutlaka yapılmalıdır.

Hastanın değerlendirilmesinde kullanılacak laboratuvar testleri ise yakınmanın şekli ve risk faktörlerine yönelik olmalıdır. Yakın zamanda eğer yapılmamışsa tüm hastaların açlık kan şekeri ya da HbA1c düzeyleri ve lipid profili mutlaka belirlenmelidir. Hormonal test olarak ise sabah alınmış kanda total testosteron bakılmalıdır. Hipogonadizmden şüpheleniliyorsa tanıyı koymak için biyoyararlı veya hesaplanmış serbest testosteron daha güvenilirdir. Düşük testosteron değeri varlığında, ek hormon testleri (Prolaktin, LH) yapılmalıdır. Bu hormon düzeylerinde bir anormallik saptanırsa hasta bir endokrinoloğa yönlendirilmelidir. Belirli hastalar için PSA çalışılıp prostat kanserine yönelik değerlendirme yapılabilir. Bütün bu anlatılanlara rağmen ED'li hastaların çok büyük bölümünde fizik muayene ve laboratuvar testleri kesin tanıya götürmez ama bu değerlendirmelerde kritik komorbid durumlar hakkında önemli bilgiler elde edilebilir.

Şekil-1'de EAU kılavuzlarına göre ED'li hastalarda minimal tanısal değerlendirme özetlenmiştir.



Şekil 1. Erektile disfonksiyonu (ED) olan hastalarda minimal tanısal değerlendirme

Özel Tanısal Testler

ED'li hastaların değerlendirilmesinde bazı durumlarda özel tanısal testlere ihtiyaç duyulabilir. Özel tanısal test endikasyonları şunlardır:

- Primer ED (altta yatan organik ya da psikojenik hastalık olmadan)
- Pelvik ya da perineal travma öyküsü olup potansiyel küratif vasküler cerrahiden fayda görececek genç hastalar

- Cerrahi düzeltme gerektirecek Peyroni hastalığı ya da konjenital kurvatür gibi penil deformitesi olan hastalar
- Kompleks psikiyatrik ya da psikoseksüel bozukluğu olan hastalar
- Kompleks endokrin bozukluğu olan hastalar
- Hasta veya partnerinin talep etmesi
- Medikolegal sebepler (penil protez implantasyonu öncesi ya da cinsel istismar gibi).

Hastalara yalabilecek özel tanısıl testler şu başlıklar altında toplanabilir:

- Nokturnal penil tümesans ve rijidite testi (NPTR)
- İntrakavernöz enjeksiyon testi
- Penil arterlerin Doppler Ultrasonu
- Internal Pudental Arteriografi
- Dinamik İnfüzyon Kavernozometri veya Kavernozografi
- Nörolojik testler (Bulbokavernöz refleks vb.)
- Endokronolojik çalışmalar
- Psikiyatrik Değerlendirme

EREKTİL DİSFONKSİYONDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

ED'si olan olgunun tedavi stratejisindeki öncelikli amaç tek başına yakınmayı tedavi etmek değil, hastalığın etiyojisini bulmak ve mümkünse bunu tedavi etmektir. ED düzeltilebilir veya değiştirilebilir birçok faktörle ilişkili olabilir. Bunlardan yaşam tarzı değişikliği veya hastanın halihazırda kullandığı ilaçlarla ilgili faktörler verilecek tedaviden önce ya da bununla birlikte düzenlenebilir. ED bugünkü tedavi seçenekleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirse de her zaman tamamen küratif tedavi mümkün olmayabilir. Tamamen iyileşmenin beklenebileceği durumlar arasında psikolojik ED, genç hastalarda post-travmatik arteriojenik ED ve hormonal sebepler (hipogonadizm, hiperprolaktinemi gibi) sayılabilir.

Hormonal nedenlere bağlı ED

Testosteron eksikliği primer testiküler yetmezliğin bir sonucu olabileceği gibi, hipotalamo hipofizer sebeplere ikincil de olabilir. Bunlar arasında

hiperprolaktinemiye yol açan hipofizer aktif bir tümör sayılabilir. Hipogonadizmi olan hastalarda Testosteron yerine koyma tedavisi (intramusküler, oral ya da transdermal olarak) etkili olmakla birlikte sadece testiküler yetmezliğin diğer olası sebepleri dışlandıktan sonra uygulanabilir. Prostat kanseri ve şiddetli prostatizm semptomları olan hastalarda testosteron yerine koyma tedavisi kontrendikedir. Bu nedenle hastaların bu açıdan detaylı bir şekilde değerlendirilmiş olması önemlidir. Tedavi başlamadan önce parmakla rektal muayene ve serum PSA düzeyine bakılmalıdır. Androjen tedavisi alan hastalar klinik cevabın gözlenmesinin yanı sıra, hepatik ve prostatik hastalık gelişimi açısından da takip edilmelidir.

Travma sonrası genç hastalarda gelişen arteriojenik ED

Pelvik ya da perineal travmalı genç hastalarda, penil revaskülarizasyon işleminin uzun dönem başarı oranı %60-70 dir. Lezyon duplex ultrason ve arteriografik olarak gösterilmelidir. Vasküler cerrahi venookluziv disfonksiyonu olan hastalara önerilmemektedir.

Psikoseksüel tedavi

Belirgin psikolojik problemi olan hastalar için psikoseksüel tedavi, tek başına veya diğer tedavi edici yaklaşımlar ile birlikte uygulanabilir. Psikoseksüel tedavi zaman alıcıdır ve sonuçları değişkendir.

Radikal prostatektomi sonrasında ED

Radikal prostatektomi (RP) sonrasında proerektıl ilaçların kullanımı, post-op erektıl fonksiyonun sağlanması açısından önemlidir. Bu konuda yapılan birçok çalışmada, ED için ister terapötik ister profliktik olsun herhangi bir ilaç kullanan hastaların RP sonrasında erektıl fonksiyonlarına daha yüksek oranda kavuştukları gösterilmiştir.

Tarihsel açıdan önemi olan post-op ED tedavileri arasında intrakavernöz enjeksiyonlar, üretral mikro-supozituarlar, vakum cihaz tedavileri ve penil implantlar yer almaktadır. Günümüzde

ise post-op ED'nin tedavisinde PDE5 inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu ilaçların etkinliği, kullanım kolaylığı, iyi tolere edildikleri, mükemmel güvenilirlik profiline sahip oldukları ve hayat kalitesi üzerine pozitif etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Özellikle sinir koruyucu cerrahi yapılan post-op ED hastaları, PDE5 inhibitörlerine iyi yanıt vermektedir.

RİSK FAKTÖRLERİNİN EŞLİK ETTİĞİ ED'DE TEDAVİ

Yaşam Tarzının Yönetimi

Bu grup hastalardaki tedavide öncelik, yapılan değerlendirme sonucunda elde edilen veriler ışığında ED için düzeltilebilir risk faktörlerinin ortaya konmasıdır. Tedaviye ED için risk taşıyan yaşam tarzını değiştirmekle başlanmalıdır. Risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve primer hastalığın tedavisi önemlidir. Bunlara örnek olarak eğer hasta kullanıyorsa sigarayı bırakmalı, alkol bağımlılığı varsa tedavi edilmeli, dislipidemi, kilo problemi, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler sistem hastalıkları varsa tedavi edilmeli, diyet ve egzersiz konusunda hastalar cesaretlendirilmelidir. Diyabet veya hipertansiyon gibi metabolik hastalığı ya da kalp damar hastalıkları ile birlikte ED'si olan hastalar için yaşam tarzı değişikliği özel bir önem arz eder. Bu hastalar için yaşam tarzı değişikliğinin olumlu etkisi sadece ED için değil ayrıca kalp-damar sağlığı ve metabolik sendrom açısından da önemli bir avantaj sağlar. Hastanın anamnezinde ED'ye sebep olabilecek bir ilaç kullanımı hikayesi varsa ilaç düzenlemesi mutlaka yapılmalıdır.

Birinci Basamak Tedavi

Oral Farmakoterapi

ED tedavisi için asırlardır birçok farklı ilaç kullanılmıştır. Penil ereksiyon mekanizmasını anlama konusunda yakın zamanda büyük ilerlemeler sağlanmış ve heyecan verici farmakolojik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Şu anda mevcut bulunan formülasyonlar santral ya da perifer etki ile antierektil mekanizmaları baskılamaya, proerektil mekanizmaları artırma ya da her ikisini birden etkilemek üzere tasarlanmışlardır.

Ürogenital sistemde yüksek oranda bulunan fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enziminin en çok bulunduğu bölge kavernoöz kaslardır. PDE enzimi, trombositler, vasküler ve visseral düz kaslar, iskelet kası gibi birçok diğer doku ve organda düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Seksüel uyarı esnasında, salınan nitrik oksit (NO) guanilat siklaz enzimini aktive eder ve cGMP düzeylerini artırır, böylece kavernoöz düz kas gevşemesi meydana gelerek kan akımının içeriye doğru artmasını sağlar. PDE5 enzimi, kavernoöz düz kas hücrelerindeki cGMP'nin yıkımından sorumludur. Böylece, PDE5 inhibisyonu cGMP'nin yıkılmayarak birikmesini sağlar, düz kas gevşemesi sonucunda kanın korpus kavernoözuma doğru akımını artırır.

Günümüzde çok çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen ED'de hastaların çok büyük bölümü için ilk tedavi seçeneği oral PDE5 inhibitörü olan sildenafil, vardenafil, tadalafil, ve avanafil'dir. Onay almış bütün PDE5 inhibitörlerinin etki şekli/bölgesi aynıdır. Bu ilaçlar korpus kavernoöz düz kas hücrelerindeki PDE5 enzimini inhibe ederler. Şu noktaya vurgu yapmak önemlidir; PDE5 inhibitörü ilaçlar erektil yanıtları artırır ancak indüklemey çünkü penil ereksiyonun indüksiyonu penil sinir uçlarından ve vasküler endotelden nitrik oksit (NO) salınımı ile başlatılmaktadır.

Günümüzde, PDE5 inhibitörü ilaçlar sınıfının 4 üyesi piyasada mevcuttur. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1998 yılında onay verilen ilk ilaç, sildenafil sitrat'tır (Viagra, Pfizer). Sildenafil sitrat'ı takiben Vardenafil HCl (Levitra, Bayer), Tadalafil (Cialis, Eli Lilly) ve Avanafil (Stendra, Vivus) geliştirilerek piyasaya sürülen diğer PDE5 inhibitörü ilaçlardır. Etki mekanizmaları benzer olsa da bu dört ilacın biyokimyasal özellikleri, farmakokinetik ve farmakodinamikleri, klinik performansları birbirinden farklılık gösterebilmektedir (Tablo-2).

Genel anlamda bakıldığında, bu dört ilacın da güvenlik profili yüksek düzeydedir. Ancak sildenafil ve vardenafil için görsel bozukluk riski yüksektir ve vardenafil ile tadalafil için de hemodinamik ve kas-iskelet sistemi yan etkilerinin gelişme riski artmıştır. Bu yan etkiler ilaçların diğer PDE5 izoenzimlerine (sildenafil ve vardenafil için PDE6,

TABLO 2. Günümüzde kullanımda olan PDE5 inhibitörlerinin önemli özellikleri

Önerilen Dozlar(mg)	Sildenafil 25,50,100	Vardenafil 5,10,20	Tadalafil 5,10,20	Avanafil 50,100,200
Cmax (ng/mL)	450	20.9	378	2600
Tmax (saat)	0.8	0.7-0.9	2	0.5-0.7
Yarı ömür(saat)	3-5	4-5	17.5	2-3
Etki başlama süresi (dk)	30-60	30-60	30-120	15-30
Biyoyaralanım	%40	%15	Tespit edilmemiş	Tespit edilmemiş
Metabolizma	Hepatik/CYP3A4/ CYP2C9	Hepatik/CYP3A4/ CYP3A5/CYP2C izoform	Hepatik/CYP3A4	Hepatik/CYP/ CYP3A4 CYP2C izoform
Yağlı Yiyeceklerle Etkileşim	Evet	Evet	Hayır	Hayır
Antiaritmikler ile kullanım uyarısı	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
Nitrat/NO donörlerinde kontrendikasyon	Evet	Evet	Evet	Evet
Yan Etkiler				
Bulanık/Mavi/Yeşil Görme	Evet	Nadir	Nadir	Nadir
Bel Ağrısı/Miyalji	Nadir	Nadir	Evet	Nadir
Baş ağrısı/yüzde kızarma/ rinit/dispepsi	Evet	Evet	Evet	Evet
C max: maksimum plazma konsantrasyonu,T max: C max'a ulaşmak için gereken süre, Yarı Ömür: ilacın plazmada yarı düzeyine ulaşması için gereken süre, CYP: sitokrom				

vardeafil için PDE1 ve tadalafil için PDE11) olan düşük seçiciliğinden kaynaklanmaktadır.

Sildenafil

Piyasaya 1998 yılında sürülen Sildenafil ilk PDE5 inhibitörüdür. Oral alımdan sonraki 30-60 dakika içinde etkisi başlar. Etkinliği uzamış emilimine bağlı olarak ağır yağlı yemekten sonra azalır. 25, 50 ve 100 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 50 mg'dır ve hastanın yanıtı ve yan etkilere göre ayarlanmalıdır. Etkinlik 12 saate kadar devam edebilir.

Tadalafil

Tadalafilin etkisi uygulamadan 30 dakika sonra başlar fakat maksimum etkinliği 2 saat içinde ortaya çıkar. Etkinliği 36 saate kadar uzayabilir ve gıda alımı ile etkilenmez. 10 ve 20 mg'lık dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır ve

hastanın yanıtı ve yan etkilere göre ayarlanmalıdır. Plaseboya benzer tedaviyi terk etme oranlarına sahiptir. Yan etkiler genellikle orta derecede ve sürekli kullanımla kendini sınırlayıcıdır.

Vardenafil

Tadalafille hemen hemen aynı zamanda kullanıma giren Vardenafilin de uygulamadan 30 dakika sonra etkinliği başlar. Etkinliği ağır yağlı yemekle azalır. 5, 10 ve 20 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır. In vitro olarak sildenafilden 10 kat daha güçlü olduğu bildirilse de klinik olarak aynı sonuç gözlenmemiştir.

Avanafil

2013 yılında kullanılmaya başlanan avanafil, PDE5 enzimine yüksek oranda spesifiktir ve diğer PDE enzimlerine karşı seçiciliği ile ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle yan etki olarak görsel, hemodina-

mik ve kas-iskelet sistemi problemleri oluşturma riski daha düşüktür. Yemeklerden etkilenmez. 50, 100 ve 200 mg'lık dozları bulunur. Önerilen başlangıç dozu ilişkiden 15-30 dk önce 100 mg'dır.

Hastalar, ilacın nasıl kullanılacağı kadar, her ilacın etkinliği (kısa veya uzun süreli) ve olası yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidir. Cinsel ilişki sıklığı (ara sıra kullanım veya düzenli tedavi) ve kişisel deneyim seçilen ilaca karar vermede önemlidir. Etkisiz olarak değerlendirmeden ve bir diğer PDE5 inhibitörüne geçmeden önce her ilaç en az dört defa kullanılmalıdır.

PDE5 inhibitörlerinin sürekli kullanımı

Yapılan hayvan çalışmaları PDE5 inhibitörlerinin kronik kullanımının yaşlanma, diyabet veya cerrahi sonrası (RP) kavernoöz dokuda meydana gelen olumsuz yapı değişikliklerini önlediğini veya önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Yapılan klinik çalışmalarda çeşitli derecelerde ED yakınlığı olan erkeklerde günde bir kez 5 mg tadalafil tedavisinin iyi tolere edildiği ve etkili olduğu gösterilmiştir. 2007 yılında, tadalafil 2.5 ve 5 mg ED'nin günlük tedavisi için EMA tarafından onaylanmıştır ancak tavsiye edilen doz mümkünse her gün aynı saatte alınacak olan 5 mg'dır. Genel olarak bakıldığında sık cinsel aktivitede bulunan ve planlı ilişkiden hoşlanmayan çiftler için tadalafil günde bir kez 5 mg diğer tedavi seçeneklerine alternatif olabilir gibi görünmektedir. Sürekli kullanım ayrıca özellikle genç hastalarda BPH'ya bağlı AÜSS ile birlikte görülen ED tedavisinde de kullanılabilir.

Diğer Oral Tedaviler

Yohimbin

Afrika'daki bir bitki olan Yohimbe'den elde edilen bir alkaloid ajandır. Batı ülkelerinde asırlardır "afrodizyak" olarak tanıtılan bu ilaç santral etkiyle nörepinefrin (NE) salınımını artırarak seksüel uyarılmayı artırır, periferik etkisi ile de NE-ilişkili korpus kavernozum düz kas kasılmasını antagonize eder. Yohimbin monoterapisi verilen ED hastaları üzerinde yapılan bütün randomize, plasebo kontrollü çalışmaların metaanalizinde, yohimbinin

plaseboya üstün olduğu, faydalarının risklerine baskın olduğu, bu nedenle özellikle psikojenik tiptekiler başta olmak üzere ED'li hastalarda başlangıçtaki farmakolojik opsiyonlardan biri olarak yohimbinin düşünölebileceği ifade edilmiştir. Ancak organik kökenli ED hastalarında bu ilaç etkili gibi görünmemektedir.

Fentolamin mesilat

Alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik reseptör antagonisti bir ilaçtır. Fentolaminin bağlandığı alfa reseptörlerin varlığında NE bağlanamaz ve böylece korporal düz kas kontraksiyonu gerçekleşemez. Büyük, çok merkezli ve plasebo kontrollü bir faz 3 klinik çalışmada, çalışmaya dahil edilen erkek hastaların %53'ünde 80 mg ile %40'ında ise 40 mg oral fentolamin ile klinik yanıt elde edildiği, plasebo kolunda ise bu oranın %38 olduğu bildirilmiştir. Bu ilacın alternatif tedavi ajanı olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek ve diğer tedavilerle karşılaştırmak amacıyla ileride yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Melanokortin reseptör agonistleri

2000'li yılların başından beri üzerinde çalışılan ilaçlardır. Özellikle melanotanin (MT-II) aktif metaboliti olan PT-141'in intranasal kullanımda yan etki profilinin daha tolere edilebilir ve etki etme süresinin daha kısa (yaklaşık 30 dk) olduğu bildirilmiştir. İntranasal verilen 20 mg dozun etkili ve güvenilir olduğu bildirilmektedir, ancak günümüzde bu ilaçlar ED tedavisi için resmi onay almamıştır.

Apomorfin

Santral etkili bir dopamin reseptör agonisti olup, D1 ve D2 reseptör bölgeleri üzerine güçlü aktiviteye sahiptir. İlk olarak 19. yüzyılda morfinden sentezlenen bu ilaç farklı hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılırken erektojenik etkisinin olduğu gözlenmiştir. Apomorfin'in 2 ve 3 mg dozlarında sublingual formu için geniş klinik deneyler yapılmış ve birkaç ülkede klinik kullanımı için onay almıştır ancak PDE5 inhibitörlerine kıyasla etkinliği belirgin şekilde daha düşük olduğu için günümüzde kullanılmamaktadır.

Trazodon

Santral serotonin geri alımını selektif olarak inhibe eden ve beyinde dopamin dolaşımını arttıran atipik bir antidepresandır. Metaboliti 5-HT_{2c} reseptör agonisti gibi davranır ve ratlarda ereksiyonu indüklediği gösterilmiştir. Her ne kadar randomize kontrollü klinik çalışmalarda trazadonun ED tedavisinde etkili bir ajan olduğu doğrulanamamış olsa da; bu ilacın bazı anksiyöz ve deprese erkek hastalarda tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

Vakum Ereksiyon Cihazları

Vakum ereksiyon cihazları (VEC) korpus kaverno-zumlarda negatif basınç oluşturarak pasif kan göllenmesi sağlayan cihazlardır. Korpus kaverno-zumlar içerisindeki kanı hapsetmek için ise penis bazaline yerleştirilmiş sıkıştırıcı bir halka gereklidir. Fizyolojik ereksiyon yolağını kullanmadıkları için bu cihazlarla oluşan ereksiyonlar normal değildir. Motive olmuş, ilgili ve anlayışlı bir partneri olan erkeklerde yüksek tatmin oranları bildirmekle beraber genellikle bu oran düşüktür. Sık görülen istenmeyen durumlar ağrı, ejakülasyon olmaması, peteşiler, ekimoz ve duyu bozukluğu (%30 hastada) dur. Memnun kalmayarak cihazı kullanmayı bırakanlar genelde ilk üç ayda bırakır. İki yıllık kullanım sonrası devam oranları %50`lere düşer. VEC kanama bozukluğu olan veya antikoagülan tedavi alan hastalarda kontrendikedir. VEC genellikle genç hastalar tarafından kabul görmez. Bununla birlikte, nadir cinsel ilişkide bulunan ve noninvaziv, ilaçsız ED tedavisi gerektiren komorbiditesi olan iyi bilgilendirilmiş yaşlı hastalarda önerilebilir.

Şok Dalga Tedavisi

Yakın zamanda kullanıma giren düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalga tedavisi, ED için yeni bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bu konuda yapılmış ilk randomize, çift kör, kontrollü çalışmada klinik ve fizyolojik olarak ED üzerine olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu hastaların penil hemodinamikleri, endotel fonksiyonları ve IIEF skorlarında da iyileşme olduğu belirlen-

miştir. Bu tedavinin kolay uygulanabilir ve tolere edilebilir olması gibi faktörler tedaviyi ön plana çıkarsa da, bu konudaki veriler yetersiz olduğundan net bir öneri yapmak mümkün değildir.

İkinci Basamak Tedavi**Intrakavernöz Enjeksiyon**

ED'li olguların %15-20'sinde oral ilaçlara cevap alamaz. Özellikle şiddetli kardiyak hastalık ve çoklu antihipertansif ilaç kullanma gerekliliği nedeniyle PDE5 inhibitörlerinin kondrendike olduğu ve yine farmakoterapinin etkisiz olduğu nörojenik ED'li (pelvik travma ve cerrahi) ve insüline bağımlı diyabetli olgularda intrakavernöz tedavi seçilecek etkin tedavi yöntemlerinden biridir. İlacın direkt olarak kaverno-z doku içine verilmesi dolayısı ile sistemik yan etkileri daha azdır. Oral ilaçlara cevap veremeyen bu hastalara %85'lere varan başarı oranına sahip intrakavernozal enjeksiyonlar önerilebilir.

Intrakavernozal ilaç enjeksiyonlarının kontrendikasyonları:

- İntrakavernozal uygulanacak ilaca karşı aşırı duyarlılık
- Orak hücreli anemi, multipl myeloma, lösemi gibi hematolojik hastalıklara sahip hastalar
- Antikoagülan ilaç tedavisi alanlar
- Enjeksiyon yapabilme yeteneğine sahip olmayanlar
- Enjeksiyon fobisi olan hastalar
- Ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olan hastalar

Intrakavernozal ilaç uygulamalarında gözlenebilen yan etkiler:

- Uzamış ereksiyon / priapizm
- Kaverno-zal doku fibrozisi
- Penil hematom
- Enfeksiyon
- Hipotansiyon

Intrakavernöz enjeksiyonda kullanılan farmakolojik ajanlar**Alprostadil**

Alprostadil intrakavernöz ED tedavisi için onay almış tek ilaçtır. 5-40 µg dozlarda intrakavernöz

tedavide çok etkili bir monoterapidir. Ereksiyon 5-15 dakika sonra meydana gelir ve enjekte edilen doza göre devam eder. Doğru enjeksiyon işlemini hastaların öğrenmesi için ofis eğitim programı gereklidir. Sınırlı sağ el kullanımı olan olgularda teknik, onların partnerlerine öğretilir. İğnenin görünmesini önleyen otomatik özel bir kalem enjektörün kullanımı penil enjeksiyon korkusunu giderebilir ve tekniği basitleştirir.

Papaverin

Erektile disfonksiyon tedavisinde intrakavernozal olarak kullanılan ilk ilaç olan papaverin, papaver somniferum bitkisinden elde edilen nonopiat bir maddedir. Etkisini hücre içinde nonspesifik fosfodiesteraz enzim inhibisyonu sonucunda cAMP ve cGMP düzeylerini yükselterek gösterir. Bunun sonucu olarak da korporal düz kaslarda gevşeme ve penil ereksiyon gerçekleşir. Çift hemodinamik etkiye sahiptir. Arteriyel kan akımındaki artışla beraber venöz akım üzerindeki rezistansı artırıcı etkisi de vardır. Papaverin karaciğerde metabolize edilir ve diğer vazodilatör ajanlardan daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Bundan dolayı karaciğer yetmezlikli kişilerde kullanımında dikkatli olunması gerekir. Papaverinin tek başına veya kombine kullanımda kavernoza endotelial hücrelerde artmış hasarlara neden olduğu rapor edilmiştir. Papaverin etkili bir ilaçtır fakat fibrozis ve priapizm gibi yan etkilerinden dolayı monoterapik ajan olarak kullanımı önerilmemektedir.

Fentolamin

Alfa1 ve alfa2 adrenoreseptörlerin kompetitif bir blokeridir. Fentolamin aktivitesi aynı zamanda potasyum kanallarının açılması ile de ilgilidir. Tek başına intrakavernozal fentolamin uygulanması sadece tümesansa neden olmuş ve rijid ereksiyon sağlanamamıştır. Bundan dolayı papaverinle kombine olarak kullanıma girmiştir. Yarı ömrü 30 dk olmasına rağmen 2.5-4 saat etkinliği vardır. Kardiyak aritmi ve yan etkilere neden olduğunu belirten yayınlar mevcuttur.

Kombine Tedaviler

Kombine tedavilerin amacı her bir ilacın daha düşük dozlarını kullanarak yan etkilerini azalt-

makla beraber farklı etki yollarını aynı anda etkinleştirmenin avantajını kullanmaktır.

Papaverin (7.5-45 mg) + Fentolamin (0.25-1.5 mg) kombinasyonu ve Papaverin (8-16 mg) + Fenfolamin (0.2-0.4 mg) + Alprostadil (10-20 µg) kombinasyonu ED tedavisinde hiçbir zaman onaylanmamasına rağmen en iyi etkinlik oranı ile yaygın olarak kullanılmaktadır (özellikle ikincisi). Son zamanlarda özellikle İskandinav ülkelerinde lisans alan vazodilatör intestinal polipeptid (VIP) (25 µg) + Fentolamin (1-2 mg) kombinasyonunda da %80'in üzerinde etkinlik elde edildiğini bildiren çalışmalar vardır.

Uzamış Ereksiyonda Yapılacak Uygulamalar

Dört saat geçmesine rağmen ereksiyon sonlanmıyorsa kavernoza doku hasarını önlemek için hastalara doktorlarına başvurmaları önerilir. 19 G iğne, penisten kanı aspire etmede kullanılır ve bu şekilde intrakavernöz basınç azalır. Bu basit yöntem, penisi flask hale getirmede genellikle yeterlidir. Bununla birlikte, penis bu işlem sonrası tekrar rijit hale gelirse intrakavernöz fenilefrin enjeksiyonu gereklidir. Başlangıçta her beş dakikada bir 200 µg dozda verilir ve gerekli olursa 500 µg'a kadar doz artırılır. Bu problem meydana geldiğinde doz genellikle bir sonraki enjeksiyonda azaltılır.

Topikal/İntraüretral Tedaviler

Topikal

ED'nin potansiyel tedavisi için birçok topikal tedavi geliştirilmeye çalışılmıştır. Çünkü topikal tedavi basit, güvenilir, geriye dönülebilir ve görece noninvaziv olup oral PDE5 inhibitörlerine yanıt vermeyen veya kullanım kontrendikasyonu olan hastalarda kullanılabilir.

Bu uygulama için en umut verici uygulamalar; prostaglandin E1 (alprostadil) ile SEPA (soft enhancer of percutaneous absorption) kombinasyonu (Topiglan, MacroChem) ve yine alprostadil ile NexACT (water-soluble permeation enhancer) (Alprox-TD, NexMed) kombinasyonlarıdır. Kedilerde ve insanlarda denendiğinde, topikal alprostadil'in erektil yanıtları indüklediği, sistemik yan etkilerin minimal düzeyde gözlemlendiği, geçici penil ödem, genital ağrı, penil yanma hissi

ve eritem gibi yan etkilerin kaydedildiği bildirilmiştir. Ancak bu formülasyonlar tek ajan olarak etkili bir tedavi seçeneği gibi görünmemektedir. PDE5 inhibitörleri gibi diğer tedavi seçenekleri ile birlikte kullanıldığında faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Intraüretral

Alprostadil'in intraüretral uygulamasına ilk olarak 1994 yılında başlanmıştır ve günümüzde bu uygulama MUSE (Medicated Urethral System for Erection) olarak bilinmektedir. Sistem, küçük plastik bir supozituar içermektedir ve distal üretraya uygulanmaktadır. Bu sistem alprostadilin (125-1000 µg) korpus spongiozuma mukoza aracılığı ile emilmesini ve korpus kavernoza diffüzyonla dağılmasını sağlar. Transüretral uygulama intrakavernöz uygulamaya göre daha tercih edilebilir gibi görünse de etkinliği kısıtlıdır ve seksüel uyarılmada yanıt başarısı ise %30-65 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu tedavinin birçok yan etkisi mevcuttur; penil/üretral ağrı/yanma (%30) ve üretral kanama (%5) bildirilmiştir. Daha nadir olsa da kan basıncı düşmesine bağlı olarak baş dönmesi ve senkop gelişebilmektedir. Bu tedavi PDE5 inhibitörlerine ve intrakavernöz enjeksiyon tedavilerine kıyasla etkinliği daha düşük olduğu için sadece uygun hastalara önerilmelidir.

Üçüncü Basamak Tedaviler

Penil Protez

Oral farmakoterapiye yanıt vermeyen veya kalıcı çözüm isteyen hastalarda penil protez implantasyonu düşünülebilir. İki tip penil protez bulunmaktadır: bükülebilir (yarı rijid) ve şişirilebilir (iki veya üç parçalı). Hastaların çoğu daha doğal ereksiyon sağlaması nedeniyle üç parçalı şişirilebilir protezleri tercih etmektedir. Buna karşın şişirilebilir penil protezler çok daha pahalıdır. İki parçalı penil protez implantasyon tekniğinin basit olması nedeniyle rezervuar yerleşmesi riskli olan hastalar için güvenilir bir alternatif olabilir. Bükülebilir protez sık cinsel ilişkide bulunmayan yaşlı hastalarda tercih edilebilir. Penil protez uygulanan hastalarda memnuniyet oranları % 92-100 olarak bildirilmiştir.

Mekanik yetersizlik ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon oranı % 2-3'tür. Bu oran antibiyotik emdirilmiş veya hidrofilik-kaplı implant kullanılarak daha da azaltılabilir (%1-2). Enfeksiyon gelişirse enfekte protezin çıkarılması, antibiyotik uygulanması ve 6-12 ay sonra yeniden implantasyonu gerekir.

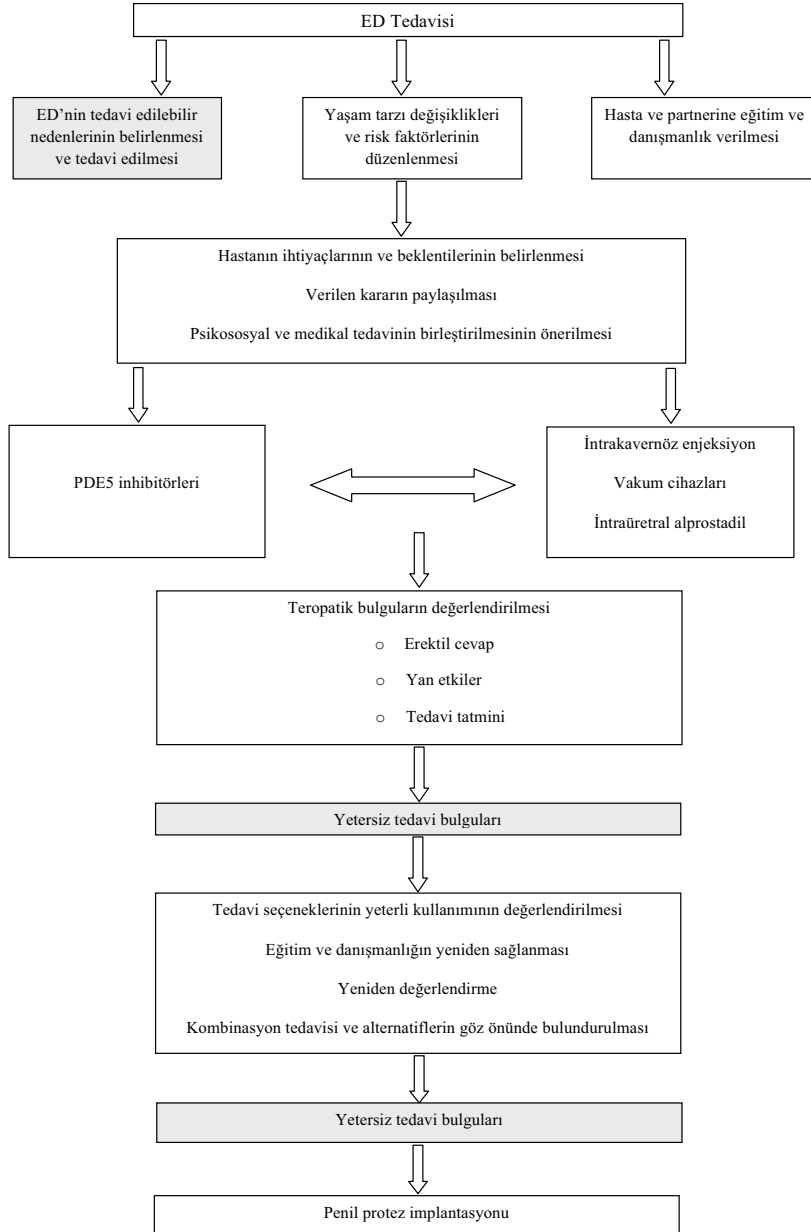
SONUÇ

Günümüzde klinik pratikte yeni tanı konulan ED hastalarının birçoğuna ilk olarak PDE5 inhibitörleri ile tedavi başlanmaktadır. Bununla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörü modifikasyonları ED tedavisinden önce yapılmalı ya da bu tedaviye eşlik etmelidir. Tedaviye yanıt vermeyen ya da bu gruptaki ilaçları kullanmasında kontrendikasyon bulunan hastalara ikinci basamak tedavi olarak topikal/transüretral alprostadil ya da intrakavernöz enjeksiyon seçenekleri denemelidir. Bazı hastalarda en iyi sonuç kombinasyon tedavileri ile edilmekte, PDE5 inhibitörlerinin MUSE ya da intrakavernöz enjeksiyon tedavisi ile kombinasyonu kullanılabilir. Bahsi geçen tekli ya da kombine tedavilere yanıtı iyi olmayan hastalara ise protez cerrahisi bir seçenekler olarak önerilmektedir.

ED TEDAVİSİNDE EAU KILAVUZU ÖNERİLERİ

- Yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörü modifikasyonları ED tedavisinden önce yapılmalı ya da bu tedaviye eşlik etmelidir.
- Proerektel tedaviler radikal prostatektomiden sonra mümkün olan en erken fırsatta verilmelidir.
- ED'nin önlenilebilir bir nedeni tespit edildiğinde öncelikle bu tedavi edilmelidir.
- PDE5 inhibitörleri birinci basamak tedavidir.
- PDE5 inhibitörleri ile tedaviye yanıtınsızlığın temel sebepleri: uygun/doğru olmayan kullanım ve hastaların yeterince bilgilendirilmemesidir.

- Yaşlı, komorbiditeleri olan, sık ilişkiye girmeyen ve iyi bilgilendirilmiş hastalara vakum ereksiyon cihazı önerilebilir.
 - İntrakavernöz enjeksiyon ikinci basamak tedavidir.
 - Penil protez üçüncü basamak tedavidir.
- EAU kılavuzlarına göre ED'nin tedavi algoritması şekil 2'de özetlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. EAU kılavuzlarına göre ED'nin tedavi algoritması.

KAYNAKLAR

EAU 2016 erkek cinsel disfonksiyon kılavuzları. <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>
Hawsworth DJ, Burnett AL. Pharmacotherapeutic management of erectile dysfunction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2015;98:602-10.

Gökçe A, Atik YT, Halis F. Eretil disfonksiyon tedavisinde gelecekteki hedefler. *Androloji Bülteni* 2015;17:1-11.

Gümüş B. Eretil disfonksiyon tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon tedavisi. *Androloji Bülteni* 2013;15:164-67.

Erkek İnfertilitesi Değerlendirme, Medikal ve Cerrahi Tedaviler

16

Selahittin Çayan

Dünyada bölgelere göre değişmekle birlikte genel olarak çiftlerin % 15'inde fertilité problemi saptanmaktadır. Subfertilité nedeniyle başvuran bu çiftlerin % 30-40'ında neden olarak erkek faktörü rol oynar. Erkek infertilitesine yol açan faktörler başlıca 4 başlık altında toplanır:

1. Hipotalomo-hipofizer hastalıklar (sekonder hipogonadizm) (% 1-2)
2. Testiküler hastalıklar (primer testiküler yetmezlik ve hipogonadizm) (% 30-40)
3. Post-testiküler hastalıklar (% 10-20)
4. Açıklanamayan (% 40-50)

DEĞERLENDİRME

Erkek infertilitesinin başlangıç değerlendirmesi; dikkatli bir anamnez ve Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun olarak mümkünse birer ay arayla yapılmış iki adet semen analizi ve fizik muayeneyi içermelidir. Dikkatli bir anamnezde cinsel öykü, geçirilmiş çocukluk hastalıkları ve operasyonlar, aile fertilité öyküsü, olası gonadotoksinlere maruz

kalınımı, geçirilen cinsel yolla bulaşan genital hastalıklar, kullanılan ilaçlar, tütün ürünleri kullanma alışkanlığı, alkol tüketimi ve spor gibi yaşam tarzı sorgulanmalıdır. Eşin fertilitesi ile ilgili araştırmalar hakkında genel bilgi alınmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun olarak yapılan bir semen analizi iki veya üç günlük bir cinsel ilişki veya masturbasyon yokluğu durumunda uygulanır ve ejakülat örneği analiz için oda ısısında korunur. Hiç sperm olmaması durumu olan azospermi varlığında ejakülat örneği 3000/dakika hızda 15 dakika boyunca santrifüj edilir ve sonrasında sperm varlığına bakılır. Semen analizi erkeğin fertilité değerlendirilmesinde en önemli tetkik olmakla birlikte, azospermi hali dahil, semen analizi ile kişiler fertil veya infertil olarak tanımlanamaz.

Çocuk sahibi olmada prognostik faktörler:

1. Yaş ve kadın partnerin fertilité durumu,
2. İnfertilite süresi,
3. Önceki fertilité varlığı veya yokluğu,
4. Semen analizi bulgularıdır.

Dünya Sağlık Örgütü 2010 kriterlerine göre normal semen analizi bulguları aşağıda belirtilmektedir:

Sperm parametreleri	Normal referans değerleri
Ejakülât volümü	1.5 ml <
Sperm sayısı	> 15 milyon/ml.
Total sperm sayısı	> 22.5 milyon/ejakülât
Motilite	> % 40
İleri progresyon skoru (0-4)	> 2
Normal morfoloji (WHO)	> % 50
Normal morfoloji (Kruiger)	> % 4
Sperm aglütinasyonu (Skor 0-3)	< 2
Yuvarlak hücreler	< 1 milyon/ml.
Viskozite (Skor 0-4)	< 3

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 Kılavuzu

Sperm DNA hasarı ölçümü rutin standart değerlendirmede yer almamakla birlikte açıklanamayan infertilite, aşırı sigara tüketim öyküsü, başarısız IVF siklusları varlığında gerçekleştirilmelidir.

Fizik muayene genital organların inspeksiyon ve palpasyonunu içermelidir. Anatomik ve fonksiyonel penil ve üretral sorunlar infertilite nedeni olabilir. Testis kıvamı ve volüm ölçümü, epididimdeki patoloji varlığı, vaz deferens varlığı ve varikosel için fizik muayene çok dikkatli olarak yapılmalıdır. Rektal tuşe ile prostat ve vezikula seminalislerin tetkiki de azospermi, düşük ejakülât volümü, ağır motilite bozukluğu, piyospermi saptanan olgularda önemli bilgiler sağlayabilir.

Sperm sayısının 5-10 milyon/ml ve altında olduğu durumlarda hormonal değerlendirme ve genetik testler uygulanmalıdır. Hormonal değerlendirmede spermatogenez düzeyini göstermede başlangıç test olarak FSH ve total testosteron düzeyi, testosteron hormonunun düşük olduğu durumlarda LH ve prolaktin ölçümü eklenmelidir.

Erkek infertilitesiyle ilişkili olarak 3 genetik faktör bilinmektedir:

- Konjenital vaz deferens agenezi nedeni olan kistik fibrozis gen mutasyonları,

- Testis fonksiyonlarını bozan kromozom anomalileri (bunlar içinde en sık görülen Klinefelter sendromudur (47 XXY),
- İzole spermatogenez defekti yapabilen Y-kromozom mikrodelsiyonları (bunlar içinde en sık görülen AZFc delesyonlarıdır).

MEDİKAL TEDAVİ

Erkek faktörü etkenlerinin çoğunluğu medikal veya cerrahi yolla tedavi edilebilmektedir. Tedavinin başarısız veya mümkün olmadığı olgularda üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılır. Erkek infertilitesinde medikal tedavi nedene yönelik (spesifik) ve ampirik olarak uygulanabilir.

SPESİFİK TEDAVİ

Aşağıda belirtilen durumlar varlığında nedene yönelik medikal tedavi uygulanır: Endokrin bozukluklar, lökospemi, immünolojik infertilite ve gonadotoksinler.

Endokrin bozukluklar

Hipogonadizmin hipogonadotropik ve hipergonadotropik olmak üzere iki tipi vardır. Hipogonadotropik hipogonadizm nedenleri; idiyopatik, Kallmann sendromu, Prader-Willi sendromu, Laurence-Moon-Bardet-Biedle sendromu gibi doğumsal nedenler, puberte gecikmesi, aşırı egzersiz, travma, granülatöz hastalıklar, yer kaplayan tümörler ve hipofiz adenomu ve psikojenik stres gibi edinsel nedenlerdir. Hipergonadotropik hipogonadizm nedenleri anorşi veya cerrahi kastrasyon, Klinefelter sendromu, testis tümörleri, osteoporoz ve karaciğer sirozu gibi sistemik hastalıklardır. Ayrıca androjene duyarsızlık durumlarında testiküler feminizasyon ve Reifenshtein sendromu düşünülmelidir. Hipogonadotropik hipogonadizmin ilk basamak tedavisinde insan koryonik gonadotropin (hCG) ve gereğinde ek olarak insan menopozal gonadotropin (hMG) kullanılabilir. Hipotalamik orijinli hipogonadotropik hipogonadizm durumlarında uzun süreli gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tedavisi spermatogenezin indüksiyonu için gonadotropinler

kadar etkindir. Genelde kullanılan gonadotropin tedavisi 1500-2000 I.U. hCG'nin haftada 2-3 kez intramuskuler ya da subkutan yolla 1 yıla kadar kullanılması şeklindedir. Son zamanlarda hCG'ye bağlı otoantikör gelişen olgularda rekombinant hCG tedavisi ile (haftada 2 kez 125-250 mIU) testosteron düzeyi artırılabilir. Bu şekilde testosteronun yeterli artışı sonrası hCG tedavisinin 4-6. ayında hCG tedavisine ek olarak üriner veya rekombinant folikül uyarıcı hormon (FSH) tedaviye eklenir. Rekombinant FSH, haftada 2-3 kez olmak üzere subkutan yolla 100-150 I.U. olarak 6-18 ay kullanılabilir. Bu tedavi ile spontan gebelik oluşabileceği gibi gebeliğe ulaşılamayan olgularda sperm parametrelerindeki iyileşme ile ejakülattaki sperm sayısına göre üremeye yardımcı tedavi yöntemleri uygulanır.

Hipergonadotropik hipogonadizmin tanısı serum testosteron düzeyinin düşüklüğü ve FSH ve LH düzeyinin yüksekliği ile konulur ve serum testosteron düzeyinin 300 ng/dl'den daha az olduğu durumlarda testisten sperm elde etme başarısı azalacağından serum testosteron düzeyini 300 ng/ml üzerine yükseltme tedavisi uygulanmalıdır.

Hiperprolaktineminin tedavisinde dopamin agonistlerinden kısa etkili olan bromokriptin (2.5-10 mg, 2-4 doza bölünme) ve uzun etkili sentetik ajan olarak kabergolin (0.5 mg, haftada 2 kez) kullanılmaktadır. Hiperprolaktinemi tedavisi sonrası serum prolaktin ve testosteron seviyeleri mutlaka izlenmelidir. Semen parametreleri normale dönmeyen erkeklerde infertilitenin diğer nedenleri araştırılmalıdır.

Lökospermi

Erkek infertil hastaların % 10-20'sinde lökospermi vardır. Genital sistem infeksiyonuna ait semptomu olan olguların değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir. 35 yaşın altındaki erkeklerde epididimitin en sık nedeni "chlamydia trachomatis" ve "neisseria gonorrhoea"dir. Gonore'de tedavi seçeneği tek doz intramuskuler 250 mg. seftriakson ile birlikte eşlik edebilen "üreoplazma" etkeni için 10 gün boyunca oral yolla günde 2 kez 100 mg. doksisisiklidir. Sadece "Chlamydia trachomatis" etkeni ise 10 gün boyunca oral olarak günde 2 kez 100 mg. doksisisiklin yeterlidir.

Gonadotoksinler

Değişik mesleklere özgü spesifik gonadotoksinler tanımlanmıştır. Bunlar değişik pestisitler, organofosfatlar, organoklorinler (örneğin DDT), karbamatlar (örneğin karbaril), fumigantlar, herbisitler ve fungusitlerdir. Tedavi stratejisi bu etkenlerden uzak kalma ya da korunmadır. Erkek infertilitesinde endüstriyel ve tarımsal gonadotoksinlere maruz kalımın en aza indirgenmesiyle infertilite riski azaltılabilir.

AMPİRİK TEDAVİ

İnfertilite nedeniyle hekime başvuran çiftlerde çeşitli nedenlerle (doktor veya hasta isteği nedeniyle) ampirik tedavi kullanılma oranları Amerika Birleşik Devletlerinde % 29, Kanada'da % 31, İngiltere'de % 40 ve Türkiye'de % 62'dir.

Belirgin patolojinin saptanamadığı oligospermi ve açıklanamayan infertilite varlığında çok sık kullanılmamakla ve sonuçları tartışmalı olmakla birlikte ampirik tedavi yöntemleri mevcuttur. Hasta seçimindeki büyük değişkenlik, tedavi sonuçlarının tanımlanmasının standardize edilememesi, yetersiz hasta ve partner değerlendirmesi, tedavi dozunun ve süresinin değişkenliği, kontrol grup yetersizliği ve yetersiz takip süresi nedeniyle ampirik medikal tedavinin etkinliğini değerlendirmek oldukça zordur.

Ampirik tedavi hormonal ve nonhormonal olarak ikiye ayrılır. Hormonal tedaviler içinde GnRH tedavisi, gonadotropinler, testosteron tedavisi, antiöstrojen tedavi, selektif östrojen reseptör modülatörleri olarak klomifen sitrat ve tamoksifen sitrat, aromataz inhibitörleri, büyüme hormonu ve klonidin sayılabilir. Hormonal olmayan ampirik tedaviler ise; karnitin, oral kallikrein, folat, koenzim Q10, çinko, nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar, pentoksifilin, antioksidanlar, alfa blokerler ve mast hücre inhibitörleridir.

Güncel çalışmalarda fertil erkeklere göre infertil erkeklerin semenlerinde karnitin, L-asetil karnitin, folat, çinko ve koenzim Q10 düzeyinin

anlamli oranda düşük bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca semende folat seviyesi düşüklüğünde artmış sperm DNA hasarı saptanmaktadır. Folat seviyesi yükseldikçe DNA fragmantasyon indeksinde azalma fertilizasyon ve gebelik oranlarını artırmaktadır. yapılan plasebo kontrollü çalışmalardan oluşan metaanalizde L-karnitin ve L-asetil karnitin tedavisinin spontan gebeliği 4.1 kat artırdığı saptanmıştır. Metaanalizde saptanan bu iyileşme son yıllarda karnitin ve L-asetil karnitin gibi sperm canlandırıcıların serbest oksijen süpürücülerini azaltarak sperm DNA hasarını azaltması bu tedaviyi son yıllarda çok popülerize etmiştir.

Çalışmalar tamoksifenin sperm motilite veya morfolojisi üzerine etkisi olmadığını, sperm sayısında ise artırıcı etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Tamoksifen ile yapılan çalışmalarda % 0-40 gebelik oranı bildirilirken, kontrollü çalışmalar gebelik oranlarını artırmadığını göstermiştir. Tamoksifen ve düşük doz androjenin kombine kullanımının sinerjistik etki ile sperm motilite ve dansitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Tamoksifenin sperm parametrelerinde ve gebelik oranlarında anlamlı düzelme yaptığını veya yapmadığını gösteren birçok çalışmanın bulunması nedeniyle seçilmiş hastalarda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda popüler olan teori östrojen / testosteron oranındaki dengesizliğin (artış) sperm üretiminde bozulmaya yol açmasıdır. Aromataz inhibitörleri testosteronun östrojene dönüşümünü engelleyerek serum ve intratestiküler testosteron seviyesini artırır ve spermatogenezi düzeltirler. Ülkemizde piyasada olmayan testolakton meme kanseri tedavisinde kullanılan bir aromataz inhibitörüdür. İdiyopatik oligospermide günlük 100 mg.- 2 gr. dozlarında, oral, 6-12 saatte bir kullanılır. Sperm motilitesi ve semen volümü üzerine belirgin etkisi bulunmamaktadır. Önemli bir yan etkisi yoktur. Ülkemizde piyasada bulunan aromataz inhibitörleri ise anastrozol ve letrozol' dür. Östrojen/testosteron oranı artan, bir başka deyişle testosteron/östradiol oranının 10'un altında (Normali > 15) olduğu olgularda kullanılır. Oligospermik erkeklerde iyi tolere edilen ve güvenilir bu

ilaçlardan anastrozol'ün günlük tedavi dozu 1 mg, letrozol'ün günlük tedavi dozu 2.5 mg'dir. Tedavi süresince serum testosteron, östrojen, testosteron/östradiol oranı, karaciğer fonksiyon testleri ve semen analizi takibi yapılır. Çalışmalar, önceden başarısız TESE'ye sahip olgularda aromataz inhibitörleri kullanımıyla sperm bulma oranlarında, fertilizasyon ve gebelik elde etme oranlarında anlamlı artış sağlandığı yönündedir.

ANEJAKÜLASYON TEDAVİSİ

Ejakülasyonun olmaması olan ejakülatör yetmezlik veya anejakülasyon, diyabet, multipl skleroz, abdominal-pelvik cerrahi ve spinal kordon yaralanmasına bağlı pelvik sinirlerin hasarı sonucu veya psikojenik nedenlerden dolayı oluşabilir. Penil titreşimli stimülasyon ve rektal prob yardımıyla elektroejakülasyon, anejakülasyonun tedavisinde sıklıkla uygulanan yöntemlerdir.

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE CERRAHİ TEDAVİ ALTERNATİFLERİ

VARİKOSEL TEDAVİSİ

Varikozel yaşla birlikte ilerleyici testis hasarı ile seyreden, erkek infertilitesinin en sık nedeni olan ve cerrahi ile düzeltilebilen bir hastalıktır. Varikozel, testis gelişiminde gerileme ve atrofi, testis ağrısı ve sperm değerlerini bozarak infertilite nedeni olabilir. Varikozelin fertilitte üzerine etkileri semen anomalileri (sperm sayısı, motilite ve morfolojide bozulma), testis hacminde azalma ve Leydig hücre fonksiyonunda azalmayla ilişkilidir. Güncel meta-analizlerde varikozel tedavisi gören gruplarda (% 33) tedavi edilmeyen kontrol grubuna (% 15.5) oranla anlamlı derecede yüksek spontan gebelik oranlarının saptanması varikozel varlığının fertilitte üzerine olumsuz etkisini ortaya koymaktadır.

Varikozelin açık cerrahi, laparoskopik ve radyolojik tedavisi bulunmakla beraber açık cerrahi tedavide altın standarttır. Açık cerrahi yöntemlerinden proksimalden distal seviyeye doğru yüksek igasyon (Palomo), makroskopik (Ivanissevich) veya mikroskopik inguinal ve sub-inguinal

yöntemler uygulanmaktadır. Cerrahi yöntemin seçimiyle ilgili olarak bilinmesi gerekenler:

- Açık cerrahi tedavide altın standarttır.
- Eksternal spermatik (kremasterik) veni bağlamak için bir inguinal veya subinguinal yöntem seçilmelidir.
- Mikrocerrahi varikoselektomi literatürde en düşük nüks ve hidrosel, daha yüksek seminal parametrelerde iyileşme ve spontan gebelik oranlarına sahiptir.
- Eksternal oblik fasyası açılmayacağı için daha az ağrı ve daha hızlı iyileşme nedeniyle uygun olgularda subinguinal varikoselektomi uygulanabilir. Mikrocerrahi daha az deneyim, soliter testis ve geçirilmiş sub-inguinal cerrahi varlığında inguinal yöntem tercih edilmelidir.

Varikoselli infertil erkeklerde başarı olgudan olguya değişmekle birlikte aşağıdaki bulgulara sahip olgular varikozel tedavisinden daha çok yararlanmaktadır:

- İleri derecede klinik varikozel varlığı
- Normal/normale yakın testis volümleri
- Normal FSH/testosteron, düşük inhibin B düzeyleri
- Toplam motil sperm sayısı > 5 milyon
- Normal genetik testler
- Kısa infertilite süresi
- Moleküler bozukluk saptanmaması.

OBSTRÜKTİF AZOSPERMİ TEDAVİSİ

Obstrüktif azospermik olgularda tedavi etken ve konjenital/edinsel oluşuna göre değişmektedir. Epididim obstrüksiyonları obstrüktif azospermilerin % 20-30'unu oluşturmaktadır. Proksimal obstrüksiyonda obstrüksiyonun yerine göre vazovazostomi veya epididimo-vazostomi, distal obstrüksiyona yol açan ejakülatör kanal patolojilerinde transüretal yolla ejakülatör kanalın rezeksiyonu seçkin tedavi seçeneklerini oluşturur. Proksimal obstrüktif azospermiden süphelenilen olgularda skrotal eksplorasyon yapılmalıdır. Testisten hem histolojik inceleme için, hem de daha sonra üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinde kullanılmak üzere testis doku örnekleri alınır. Tüm

uygulamalar sonrası başarı oranları patenside yaklaşık % 40-90 ve gebelik oranları ise yaklaşık % 30 civarındadır.

Obstrüksiyonun lokalizasyonu nedeniyle tedavinin mümkün olmadığı veya başarısız olgularda veya kadın partnerin ileri yaş varlığında üremeye yardımcı tedavi yöntemleri için sperm, vaz deferens, epididim, testis ve vezikula seminalisten elde edilebilir. Bu yollarla elde edilen sperm; sperm kalitesine ve total motil sperm sayısına bağlı olarak intraservikal veya intrauterin inseminasyon, IVF ve ICSI tekniklerinde teorik olarak kullanılabilmeyle birlikte sperm elde etme yöntemlerinin genellikle cerrahi işlem gerektirmesi ve bu işlemlerin az da olsa invaziv olması nedeniyle genellikle daha yüksek fertilizasyon ve gebelik oranlarının sağlandığı ICSI tercih edilmektedir.

Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının tedavisinde endoskopik rezeksiyon, balon dilatasyonu ve lazer insizyon/eksizyon gibi yöntemler bulunmakla birlikte transüretal ejakülatör kanal rezeksiyonu (TUR-ED) altın standart tedavi yöntemidir. Çeşitli serilerde ejakülatör kanalların obstrüktif patolojilerinin TUR-ED ile tedavisinde sperm parametrelerinde % 60-70 oranında düzelme ve % 20-30 oranında gebelik bildirilmiştir. Ayrıca TUR-ED sonrası spontan gebelik sağlanamayan olgularda postoperatif artmış sperm parametreleri, üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinden IVF/ICSI yerine daha basit uygulanabilen IUI ile gebelik olasılığı sağlar.

SPERM ELDE ETME YÖNTEMLERİ

Subfertiliteyle başvuran erkeklerin yaklaşık %4-10'unda azospermisi saptanır. Azospermik erkeklerin bir kısmı medikal veya cerrahi yolla tedavi edilebilmesine karşın tedavinin başarısız veya mümkün olmadığı olgularda üreme kanalından sperm elde edilerek üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılır.

Azospermik erkeklerin üçte birinde obstrüktif nedenler, üçte ikisinde obstrüksiyon dışı nedenler saptanır. Obstrüksiyonun lokalizasyonu nedeniyle tedavinin mümkün olmadığı veya başarısız olgularda veya kadın partnerin ileri yaş varlığında

üremeye yardımcı tedavi yöntemleri için sperm, vaz deferens, epididim, testis ve veziküla seminalisten elde edilebilir. Bu yollarla elde edilen sperm; sperm kalitesine ve total motil sperm sayısına bağlı olarak intraservikal veya intrauterin inseminasyon, invitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) tekniklerinde teorik olarak kullanılabilir. Birlikte sperm elde etme yöntemlerinin genellikle cerrahi işlem gerektirmesi ve bu işlemlerin az da olsa invaziv olması nedeniyle genellikle daha yüksek fertilizasyon ve gebelik oranlarının sağlandığı ICSI tercih edilmektedir. Obstrüktif olgularda sperm öncelikle epididimden mikrocerrahi yolla sperm aspirasyonu (MESA) şeklinde elde edilir. Bu yolla elde edilen sperm ICSI için kullanılmasının yanında elde edilen fazla sperm dondurulabilir. Epididimden sperm elde edilemeyen olgularda testisten perkütan veya açık (TESE, mikro-TESE) şeklinde elde edilebilir.

Azospermik erkeklerin büyük çoğunluğunda (2/3) obstrüktif olmayan azospermi saptanır. Bu olgularda karyotip anomalisi ve AZF delesyonları gibi Y kromozomunda oluşan genetik bozuklukların % 15 civarında saptanması nedeniyle genetik testler yapılmalıdır. Bu genetik bozuklukların varlığında, ICSI gibi teknoloji kullanılarak sağlanan gebeliklerle babadan çocuklarına geçebileceği hakkında çiftler mutlaka bilgilendirilmelidir. Obstrüktif olmayan azospermik erkeklerde sperm testisten makroskopik veya mikroskopik yolla elde edilebilir. Bu tekniklerin kullanımıyla non-obstrüktif azospermik olguların % 47-65'inde testiste sperm bulunmaktadır. IVF/ICSI kullanılarak bu olguların % 61-67'sinde fertilizasyon, % 52-55'inde klinik gebelik sağlanmaktadır. Ancak mikro-TESE en yüksek sperm elde etme oranları ile bugün için altın standart olarak yerini almıştır.

Obstrüktif olmayan azospermik olgularda sperm elde etmede prediktif faktörlere bakıldığında testis hacmi, serum FSH, inhibin B ve testosteron düzeyi, genetik infertilite varlığı, testis histopatolojisi araştırılan faktörlerdir. Serum FSH düzeyi arttıkça testiküler sperm bulma oranı düşmekle birlikte her hangi bir serum FSH düzeyi sperm varlığı veya yokluğunu göstermez. Serum

FSH düzeyi çok yüksek olan olgularda dahi TESE ile spermatozoa elde edilebilmektedir ve tek başına FSH yüksekliği azospermik olgularda TESE uygulaması için bir kontr-endikasyon oluşturmamaktadır. Y kromozomu uzun kolu üzerinde bulunan AZF bölgesinde yer alan a, b ve c lokusları spermatogenezin normal olarak düzenlenmesini kontrol eder ve bu bölgelerde ortaya çıkan defektler değişik derecede sperm yapımında bozukluğa neden olurlar. AZFa bölgesini içeren Y kromozom delesyonlarında histopatolojik olarak "Sertoli cell only" sendromu bulunurken, AZFb ve AZFc bölgesindeki bozukluklarda erken ve geç maturasyon arresti görülmektedir. Testisten sperm elde etme oranı özellikle AZFc delesyonlarında %50'ye kadar çıkabilmektedir. Ancak AZF komplet delesyonu saptananlarda bugüne kadar sperme rastlanmamıştır.

Son yıllarda popüler olan teori östrojen / testosteron oranındaki dengesizliğin (artış) sperm üretiminde bozulmaya yol açmasıdır. Aromataz inhibitörleri testosteronun östrojene dönüşümünü engelleyerek serum ve intratestiküler testosteron seviyesini artırır ve spermatogenez düzeltirler. Ülkemizde piyasada bulunan aromataz inhibitörleri anastrozol ve letrozol'dür. Östrojen/testosteron oranı artan, bir başka deyişle testosteron/östradiol oranının 10'un altında (Normali > 15) olduğu olgularda kullanılır. Azospermik ve oligospermik erkeklerde iyi tolere edilen ve güvenilir bu ilaçlardan anastrozol'un günlük tedavi dozu 1 mg, letrozol'un günlük tedavi dozu 2.5 mg'dır. Tedavi süresince serum testosteron, östrojen, testosteron/östradiol oranı, karaciğer fonksiyon testleri ve semen analizi takibi yapılır. Çalışmalar, önceden başarısız TESE'ye sahip olgularda aromataz inhibitörleri kullanımıyla sperm bulma oranlarında, fertilizasyon ve gebelik elde etme oranlarında anlamlı artış sağlandığı yönündedir.

Sonuç olarak;

- Obstrüktif olmayan azospermide sperm testisten elde edilmelidir.
- Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, bu olgularda mikro-TESE ile sperm bulma oranları daha yüksektir.

- Obstrüktif olmayan azospermide testis hacmi, FSH ve inhibin B düzeyleri ile sperm bulma oranları arasında ilişki yoktur. Sperm elde etmede tek prediktif faktör testis histopatolojisidir.
- Klinefelter sendromlu hastalarda yaş ve preoperatif testosteron düzeyi prediktiftir.
- Komplet AZFa ve AZFb delesyonu bulunduğu testisten sperm elde edilememektedir. AZFc delesyonu olan azospermik grupta ise TESE ile sperm bulunabilmektedir (%75).
- Parsiyel AZF a ve Parsiyel AZF b delesyonlarında TESE ile sperm elde edilebilir. Parsiyel AZF c delesyonlarında ejakulattan sperm eldesi (+), ejakulatta olmayanlarda TESE ile sperm elde edilebilir.
- İmmunflorasan tekniklerin yeni ve uygulanabilir yöntem olabilmesi için diğer çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wosnitzer MS. Genetic evaluation of male infertility. *Transl Androl Urol* 3(1):17-26, 2014.
2. 16. World Health Organization (2010) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edn. WHO press, Geneva.
3. Dabaja AA, Schlegel PN. Medical treatment of male infertility. *Transl Androl Urol* 3(1): 9-16, 2014.
4. Wang C, Swerdloff RS. Treatment of male infertility. www.UpToDate.com
5. Çayan S, Lee D, Black LD, et al: Response to varicocelectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urology* 57:530-535, 2001.
6. Fretz PC, Sandlow JL: Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 29(4):921-937, 2002.
7. Tek M, Çayan S: Azoospermik olgunun değerlendirilmesi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). *Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 232-237, 2004.*
8. Saylam B, Efesoy O, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril* 95: 809-811, 2011.
9. Efesoy O, Çayan S, Akbay E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male factor infertility at a single university hospital. *J Androl* 30(6):679-684, 2009.
10. Ross C, Morriss A, Khairy M, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 20:711-713, 2010.
11. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2015 Mar;103(3):e18-25. doi: 10.1016.
12. Esteves SC, Chan P. A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male. *Int Urol Nephrol*. 47:1441-1456, 2015.
13. Velasquez M, Tanrikut Ç. Surgical management of male infertility: an update. *Transl Androl Urol* 3(1):64-76, 2014.
14. Wang C, Swerdloff RS. Treatment of male infertility. www.UpToDate.com
15. Kadioğlu A, Çayan S, Aydos K, Aşçı R, Alıcı B: Türk Androloji Derneği Varikosel kılavuzu. *Türk Androloji Derneği yayını, İstanbul, sayfa 1-15, 2004.*
16. Çayan S, Lee D, Black LD, et al: Response to varicocelectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urology* 57:530-535, 2001.
17. Çayan S, Kadioğlu TC, Tefekli A, Kadioğlu A, Tellağolu S: Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 55(5):750-754, 2000.
18. Çayan S, Erdemir F, Özbey İ, et al: Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol* 167(4): 1749-1752, 2002.
19. Bromage SJ, Falconer DA, Lieberman BA, et al. Sperm retrieval rates in subgroups of primary azoospermic males. *Eur Urol* 51:534-550, 2007.
20. Kadioğlu A, Tefekli A, Çayan S, et al: Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology* 57: 328-333, 2001.
21. Fretz PC, Sandlow JL: Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 29(4):921-937, 2002.
22. Çayan S, Kadioğlu A, Orhan İ, et al: The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int* 84(9): 1046-1049, 1999.
23. Çayan S, Akbay E, Bozlu M, et al: The effect of varicocele repair on testicular volume in children and adolescents with varicocele. *J Urol* 168: 731-734, 2002.
24. Başar M. TESE sırasında olgun spermatozoa saptamaya yönelik yeni tanıl faktörler. *Androloji Bülteni*, 2010, sayfa 206-211.
25. Çayan S, Acar D, Ülger S, Akbay E: Adolescent varicocele repair: long-term results and comparison of surgical techniques according to optical magnification use in 100 cases at a single university hospital. *J Urol* 174: 2003-6, 2005.
26. Tek M, Çayan S: Azoospermik olgunun değerlendirilmesi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). *Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 232-237, 2004.*

27. Çayan S, Conaghan J, Schriock ED et al. Birth with intracytoplasmic sperm injection and testicular sperm from men with Kartagener/ immotile cilia syndrome. *Fertil Steril* 2001; 76: 612-4.
28. Turek PJ, Givens C, Schriock ED et al. Testis sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection guided by prior fine needle aspiration mapping in nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 1999; 71: 552-5.
29. Çayan S, Lee D, Conaghan J et al. A comparison of ICSI outcomes with fresh and cryopreserved epididymal spermatozoa from the same couples. *Hum Reprod* 2001; 16: 495-9.
30. Orhan İ, Onur R: Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının değerlendirilmesi ve tedavisi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). *Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 388-395, 2004.*
31. Orhan I, Onur R, Çayan S, Koksall IT, Kadioğlu A. Seminal vesicle sperm aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. *BJU Int* 1999; 84: 1050-3.
32. Kadioğlu A, Çayan S, Tefekli A et al. Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? *Fertil Steril* 76: 138-142, 2001.
33. Saylam B, Efesoy O, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril* 95: 809-811, 2011.
34. Efesoy O, Çayan S, Akbay E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male factor infertility at a single university hospital. *J Androl* 30(6):679-684, 2009.
35. Çayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: A meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 2009; 30(1): 33-40.
36. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 62:324-332, 2012.

Erkek İnfertilitesinde Cerrahi Tedaviler ve Sperm Elde Etme Yöntemleri

17

Ateş Kadioğlu • Bahadır Ermeç

Giriş

Erkek infertilitesinde cerrahi tedavileri iki kategoriye ayrılır:

- 1) Tedavi edilebilir patolojilerin cerrahisi
 - Varikosel (Varikoselektomi)
 - Proksimal obstrüksiyon (Vazovazostomi, epididimovazostomi)
 - Distal ejakülator kanal obstrüksiyonu (Transuretral ejakülator kanal rezeksiyonu)
- 2) Tedavi edilemeyen patolojilerin cerrahisi
 - Non-obstrüktif azospermi (mikro-TESE)

Varikoselektomi

Varikosel, değişik etiyolojik nedenler sonucunda pleksus pampiniformiste meydana gelen anormal venöz dilatasyondur. Varikosel erkek infertilitesinin en sık rastlanılan ve cerrahi ile düzeltilebilen patolojisidir. Genel populasyonda erkeklerin %11.7'sinde, anormal sperm parametresine sahip olanların da %25.4'ünde varikosel bulunmuştur. Varikoselin ilerleyici testis hasarı ile seyrettiği, Leydig hücre fonksiyonunda azalma ve spermatogenezde bozulmayla ilişkili olduğu

bildirilmiştir. Erkek infertilitesi ve varikosel arasındaki kesin ilişki tartışmalı olmakla birlikte, güncel meta-analizlerde klinik varikoseli olan ve anormal semen değerlerine sahip hastalar'ın, cerrahi sonrası semen değerlerinde düzelme gösterilmiştir. Yine Amerikan Üroloji Derneği (AUA) varikosel tedavisini aşığıdaki faktörler birarada ise önermektedir. Bu faktörler:

- 1) Varikoselin fizik muayenede palpabl olması,
- 2) Çiftte görülen infertilitenin belgelenmiş olması
- 3) Kadın partnerin normal fertilitte veya düzeltilebilir bir infertilite nedenine 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 varikoseli olan hastalarda tedavi önerilmemektedir.

Klinik varikoseli bulunan non-obstrüktif azospermi(NOA) hastalarına varikoselektomi yapıldığında cerrahi yöntemle sperm elde etme

TABLO 1. Varikozel tedavi yöntemleri ve rekürrens oranları (EAU kılavuzu 2016).

Tedavi	Rekürrens (%)
Antegrad skleroterapi	9
Retrograd skleroterapi	9.8
Retrograd embolizasyon	3.8-10
Cerrahi	
İnguinal yaklaşım	13.3
Yüksek ligasyon	29
Mikroskopik inguinal veya subinguinal yaklaşım	0.8-4
Laparoskopik	3-7

oranı tedavi olmayan gruba göre 2.6 kat artmıştır. Ayrıca yaklaşık %44 hastada ejakülatta sperm bulunmuştur. Varikosektomi sonrası NOA hastalarında ejakülden 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.

Tedavide iki yaklaşım bulunmaktadır: Cerrahi ve perkütan embolizasyon (Tablo-1).

Bugünkü kanıtlara göre mikroskobik varikosektomi en etkili tekniktir ve daha az rekürrens ve komplikasyon oranlarına sahiptir.

Vazovazostomi-epididimovazostomi

Obstrüktif azospermi (OA), azospermik hastaların %15-20'sini oluşturmaktadır. Obstrüksiyon nedenleri konjenital ya da edinseldir. Obstrüksiyon en sık olarak epididimal (%30-67), daha az sıklıkla duktus deferens (%2-6) ve ejakülatuar kanal (%1-3) seviyesindedir. Tedavi obstrüksiyonun lokalizasyonuna göre değişmektedir. Doğumsal olmayan epididimal obstrüksiyonda mikrocerrahi epididimovazostomi yapılabilir. üç çeşit teknik tanımlanmıştır.

- 1) Uç-yan epididimovazostomi
- 2) Uç-uca epididimovazostomi
- 3) İntususepsiyon yöntemi (önerilen)

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 diş macunu görünümü epididimal obstrüksiyonu düşündürür. Başarılı bir anastomoz için;

- 1) Mukoza – mukoza yaklaştırılması
- 2) Sızdırmaz anastomoz
- 3) Gergin olmayan anastomoz
- 4) İyi kanlanmanın sağlanması
- 5) Sağlıklı mukoza ve kas tabakası
- 6) Atravmatik anastomoz.

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.

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 üretral kateterizasyon gereklidir. Alternatif tedavi yöntemleri, endoskopik laser yardımcı rezeksiyon, antegrad seminal vezikül lavajı, seminal veziküloskopi ya da balon kullanımıyla ejakülatör kanalların dilatasyonudur.

Çeşitli serilerde TUR-ED tedavisiyle, sperm parametrelerinde %60-70 düzelleme 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 erkeklerde yardımcı üreme yöntemleri için testisten ya da epididimden sperm elde etmek için kullanılır.

Genel olarak sperm elde etme yöntemleri şunlardır;

- 1) Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA)
- 2) Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)
- 3) Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA)
- 4) Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE)
- 5) Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE)

OA saptanan hastaların çoğunda düzeltilebilir patolojiler mevcut iken, NOA saptanan olgularda ise gebelik ancak yardımcı üreme yöntemleri ile mümkün olmaktadır. OA olan hastalarda, genellikle normal testis hacmi ile beraber normal hormon profili saptanır. Fizik muayenede, seminal vezikül ya da epididim genellikle dilate saptanırken, bazen vaz 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 bulgular saptanabilir (Klinefelter sendromu) Semen volümü normal/artmış ya da azalmış olabilir.

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 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 20G iğne ile testisin üst polünün anteromedial ya da anterolateral kısmından aspirasyon yapılır.

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 inhibin B düzeyi ve hastanın yaşı ile sperm bulma oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. TESE işleminde sperm bulma oranlarını etkileyen faktörler şunlardır;

a. Cerrahi öğrenme eğrisi: m-TESE sonuçları ilk 50 vakadan sonra istatistiksel olarak artmaktadır.

b. TESE süresi: m-TESE için operasyon süresi en az 120 dk olmalıdır.

c. Testis histopatolojisi: NOA'lı erkeklerde sperm elde etmede en önemli prediktif faktördür. Sertoli cell only 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.

d. Y kromozom delesyonları: Y kromozomunun kısa kolunda spermatogenez ile ilgili olan AZFa,b ve c bölgeleri bulunmaktadır ve bu bölgelerde ortaya çıkan delesyonlar fertilitiyi 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. AZFa delesyonu, Sertoli cell only sendromu ile AZFb delesyonu maturasyon arresti ile AZFc delesyonunda ise azospermiden oligozoospermiye kadar değişen sperm parametreleri görülebilir. 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 hormon tedavisi tartışmalıdır. Yüksek gonadotropin seviyesine sahip NOA hastalarında ampirik medikal tedavinin etkisiz olduğu düşüncesi hakimdir. Bununla birlikte endojen gonadotropinlerle Leydig ve Sertoli hücrelerinin zayıf stimülasyonunun böyle bir tedavide rolü olabilir. Kullanılan ilaçlar; klomifen sitrat, gonadotropinler ve aromataz inhibitörleridir. Klomifen sitrat, selektif östrojen reseptör düzenleyicisidir. Hipotalamusa etki ederek östrojenin bloke edici etkisini ortadan kaldırarak 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/haftadır. Aromataz inhibitörleri, testosteronun östradiole (E) dönüşümünü bloke ederek testosteron düzeylerini artırırlar. T/E oranı <10 olan hastalarda kullanılır. 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

spermatogenik aktivitedeki spermatogony DNA sentezini ve spermiogenezi uyararak etki etmesidir. Günlük rutinde serum T ve E bakılması ve düşük T (<300 ng/dl) veya 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 varicocelectomy 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 varicocelectomy 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. Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod*. 2006 Jun;21(6):1551-4.
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.

Penil Deformiteler

18

Ateş Kadioğlu • Bahadır Ermeç

Peyronie hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda prevalans oranı %2-8.9 arasındadır. Hastaların yaşı tipik olarak 55-60 yaş arasındadır. Peyronie hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda en çok kabul edilen hipotez, tunika albuginea'nın tekrarlayan mikrovasküler yaralanması yada travmasıdır. İnflamatuvar cevabın uzaması, bağdokusunun fibrotik plağa dönüşmesiyle sonuçlanır. En sık ilişkili komorbiditeler ve risk faktörleri, diyabet, hipertansiyon, obezite, lipid anomalileri, iskemik kardiyopati, ED, sigara, düşük testosteron ve pelvik cerrahidir.

Hastalığın iki fazı vardır. *Akut inflamatuvar faz*, flask durumda ağrı yada ağrılı ereksiyon ve tunikada palpabl nodül yada plak ile ilişkilidir. Penil kurvatur gelişmeye başlar. *Fibrotik faz*, hastalığın stabilize olduğu, sert palpabl, kalsifiye plakların oluştuğu dönemdir.

Başlangıç değerlendirmesinde, semptomlar, süreleri (ereksiyonda ağrı, palpabl nodül, kurvatur, uzunluk, rijidite ve çevresi) ve erektil fonksiyon durumu hakkında bilgi edinilir. Hastalığa spesifik sorgu formu oluşturulmuş (The Peyronie's Disease Questionnaire) ve klinik pratikte kullanımı için doğrulanmıştır.

En dikkat edilmesi gereken, medikal tedavi yada cerrahi tedavi zamanlaması için hastalığın

aktif olup olmadığıdır. Aktif faz, kısa hastalık süresi, ağrılı ereksiyon yada penil kurvaturde yakın zamanda değışiklik ile birlikte iken, ağrının düzelmesi ve en az 3 aylık kurvatur stabilizasyonu hastalığın kronik fazıyla uyumludur ve endikasyonu olan hastalar cerrahi müdahaleye yönlendirilir.

Muayene, rutin genitoüriner sistem değerlendirmesi ile başlar. Ereksiyon sırasında kurvatur değerlendirilmesi zorunludur.

Konservatif tedavi, öncelikle hastalığın erken evresindeki hastalar için uygulanır. Tedavi seçenekleri; oral farmakoterapi, intralezyonel enjeksiyon tedavisi, topikal tedavidir (Tablo 1).

Peyronie hastalığının konservatif tedavi çalışmalarının sonuçları bazı metodolojik problemlerden (kontROLSUZ çalışmalar, sınırlı hasta sayısı, kısa tedavi süresi...) dolayı sıklıkla çelişkilidir ve günlük pratikte önerilmesini zorlaştırmaktadır. Klostridyum kollajenaz Peyronie Hastalığında FDA onayı almış tek ilaçtır.

Cerrahi tedavi endikasyonları, hastalık başladıktan 12 ay sonra ya da en az 6 ay süreyle deformitenin stabil kalması ve ağrı olmaması, penetrasyonu zorlaştıran ciddi deformite ve/veya yetersiz rijidite varlığı ve hastanın kesin tedavi isteğidir.

TABLO 1. Peyronie Hastalığında cerrahi dışı tedaviler (EAU Kılavuzu 2016)

Oral tedaviler
Vitamin E
Potasyum para-aminobenzoat (Potaba)
Tamoksifen
Kolşisin
Karnitin asetil esterleri
Pentoksifilin
PDE5i
Intralezyonel tedaviler
Streoidler
Verapamil
Klostridyum kollejenaz
İnterferon
Topikal tedaviler
Verapamil
İyontoforez
Ekstrakorporoal şok dalga tedavisi (ESWT)
Traksiyon cihazı
Vakum cihazı

Cerrahi tedavi alternatifleri; hastanın erektil kapasitesi ile ilişkili olarak, rekonstrüktif cerrahi ve penil protez implantasyonu+/- remodeling olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Buna göre, iyi erektil kapasitesi olan, 60°nin altında basit kurvatüre sahip ve kum saati gibi kompleks deformitesi olmayan hastalar için tunikanın kısaltıldığı prosedürler tercih edilebilir. Diğer taraftan, yeterli erektil kapasiteye sahip, kum saati veya diğer kompleks deformitesi olan veya 60°nin üzerinde kurvaturu bulunan hastalarda tunikanın uzatıldığı prosedürlerin uygulanması önerilmektedir. Eretil kapasitesi yetersiz olan Peyronie hastalarına ise penil protez implantasyonu önerilmelidir.

Rekonstrüktif Cerrahi

1. Konveks tarafın kısaltılması (Nesbit prosedürü, Yachia prosedürü, Penil plikasyon):

Nesbit prosedürü: Bu prosedür, kurvatürün en belirgin olduğu bölümden elips şeklinde parça çıkartılarak penisin uzun kenarının kısaltılması esasına dayanır. Yapılan çalışmalarda komplet penil düzelme oranları %79-%100 ve hasta memnuniyeti %67-100 arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda 3cm'e kadar penil kısalma rapor edilmiştir. Postoperatif ED minimaldir(<%2).

Yachia prosedürü: Heineke-Mikulicz prensibine dayanır. TA da longitudinal tek uzun ya da küçük multipl insizyonlar horizontal kapatılır. Hasta memnuniyeti %73-%100 arasındadır.

Penil plikasyon: En az invaziv olduğu için en sık kullanılan yöntemdir. Tunika albuginea(TA) ekizyonu ya da nörovasküler demet (NVB) mobilizasyonuna ihtiyaç olmadan TA konveks tarafına nonabsorbable sütürler konulur. Diğer prosedürlerde olduğu gibi penil kısalma ile sonuçlanır. Komplet düzelme oranları %58-100, postop ED oranları ortalama %10 civarında bildirilmiştir.

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

2. Konkav tarafın uzatılması: Tunikal uzatma prosedürleri konkav tarafta bulunan plağın insizyonu sonucu oluşan tunikal defektin graft materyalleri kullanılarak kapatılması esasına dayanmaktadır. Uzatma prosedürlerinin başlıca endike olduğu hastalar; ağır penil kurvatürü ve/veya kum saati deformitesi bulunan, penis boyu kısa ve /veya >60° kurvatürü olan hastalardır.

Tunikal uzatma prosedürlerinde graft materyali de önemli bir parametredir. İdeal bir greft materyali; çabuk elde edilebilir, kolay suture edilebilir, esnek ve ucuz olmalı, antijenitesi ve enfeksiyon riski düşük olmalı, iyi tolere edilebilmeli, morbiditesi düşük olmalı ve minimal doku reaksiyonu oluşturmamalıdır. Peyronie hastalığının cerrahi tedavisi için kullanılan greft materyalleri, otolog, allogreft, xenogreft ve sentetik greftlerdir (Tablo 2). Sentetik materyaller artmış enfeksiyon riski, greft tarafındaki enflamasyonun fibrozis'e yol açması, elastik olmamasına bağlı gelişen kontraktür

TABLO 2. Greft tipleri (EAU Kılavuzu 2016).

Otolog greftler
Dermis
Ven greftleri
Tunika albuginea
Tunika vajinalis
Fasya temporalis
Bukkal mukoza
Allogreftler
Kadavra perikardiyumu
Kadavra fasya lata
Kadavra dura mater
Kadavra dermis
Xenogreftler
Domuz ince barsak mukozası
Sığır perikardiyumu
Domuz dermisi
Sentetik greftler
Gore-tex
Dacron

ve allerjik reaksiyon riski nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

a. Otolog greftler: Günümüzde, ven greftleri tunikanın uzatıldığı prosedürlerde en sık kullanılan otolog greft materyalidir. Ven greftinin üstünlükleri; kas tabakası ve elastik liflere bağlı olarak esnek olması, ucuz olması ve yabancı cisim reaksiyonu riski oluşturmamasıdır. Yapılan çalışmalarda hastaların %75-%96'sında başarılı penis düzelmesi buna karşılık postop %25'e varan ED gözlenmiştir. Bu prosedürün önemli bir dezavantajı ven elde edilirken ikinci bir insizyon gerektirmesidir.

b. Allogreftler ve xenogreftler: Allogreftler, insan kadavra perikardiyumu veya dermis gibi aynı türden üretilen ekstrasellüler matriks doku-

larıdır. Xenogreftler ise sığır perikardiyum veya domuz ince barsak submukozası(SIS) gibi hayvan dokularından üretilir. Otolog greftlere göre avantajları azalmış operasyon süresi ve doku çıkarılmasına bağlı komplikasyonların olmamasıdır. Kadavra perikardiyumu ile yapılan çalışmalarda penis düzelme oranları %56-98, genel memnuniyet oranları %73-98; SIS ile yapılan çalışmalarda penis düzelme oranları %63-91, genel memnuniyet oranları %35-85 arasında bulunmuştur.

Penil protez implantasyonu (PPI)

Ereksiyon kalitesi zayıf olan ve farmakolojik tedavilere cevap vermeyen hastalarda uygulanır. Tüm protez tipleri kullanılabilirliğine rağmen en etkili olanları şişirilebilir penis protezlerdir.

PPI'da algoritim:

- Protez'in yerleştirilmesi
- Rezidüel kurvatür $>30^\circ$ ise manual modeling (penis, kurvatürün kontraterale bükülerek 30-60 sn kadar bu pozisyonda tutulur) Hastaların yarısından fazlasında penis düzelme sağlar
- Modeling sonrası rezidüel kurvatür $>30^\circ$ ise plak insizyonu
- Greft, tunika defekti >2.0 cm ise implant herniasyonunu yada sikatris, kontraktür'ü önler.

Otolog rektus fasyası ve hazır greftler en sık kullanılan ve önerilen greftlerdir. Safen ven grefti muhtemel enfeksiyon ve vasküler beslenme problemleri nedeniyle önerilmez. Komplikasyon riskleri (enfeksiyon, malformasyon..) genel popülasyon ile karşılaştırıldığında artmamıştır.

Kaynaklar

1. AUA Guideline: Peyronie's disease 2015
2. EAU Guideline: Penile curvature-2016
3. Chung E, Ralph D, Kadioglu A, Garaffa G, Shamsodini A, Bivalacqua T, Glina S, Hakim L, Sadeghi-Nejad H, Broderick G. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. J Sex Med. 2016 Jun;13(6):905-23.

İsmail Başbüyük • Abdullah Armağan

Inguinoskrotal bölgede yer alan patolojiler ürologların sıklıkla karşılaştıkları ve tedavi ettikleri bir hastalık grubudur. Basit bir hidroselden, yaşamı tehdit eden boğulmuş bir inguinal herni veya varikoselden epididimorşite kadar değişen çok sayıda hastalık ve konjenital anomaliyi içerir.

Erişkin İnguinal Herni

Inguinal bölgenin cerrahi hastalıklarının birçoğu testisin aşağı inişiyile ilgili olduğundan, inguinoskrotal patolojilerden en sık rastlanan hastalık inguinal hernidir. Inguinal fıtık oluşumu tüm hayat boyunca yüksek risk teşkil ettiğinden sağlık harcamalarında da önemli bir yer tutar. Yaşam boyu erkeklerin % 27'i kadınların % 3'ü inguinal fıtık hastalığı ile karşı karşıya kalır.

Tüm inguinal bölge fıtıkları miyopektineal delikten çıkmakla aynı özelliği paylaşırlar. Bu anatomik alan insanlarda evrimsel bir kusur olarak bulunmaktadır. Yine de inguinal fıtık gelişimi bir ya da daha çok faktörün rol aldığı multifaktoriyel bir durumdur.

- Patent processus vaginalis infant ve çocuklarda indirek inguinal fıtığın primer sebebidir. Tedavisinde iç halka hizasında basit ligasyon (yüksek ligasyon) yer alır. Processus vaginali-

sin bulunduğu erişkinlerde de inguinal fıtık görülebilir. Fakat bu vakalarda basit ligasyon yüksek oranda rekürren indirek inguinal fıtık ile birlikte. Bu durum fıtık gelişiminde başka etyolojik faktörlerinde beraberinde rol oynadığını göstermektedir.

- Öksürme, gerilme, ağırlık kaldırma ve diğer normal günlük aktiviteler vücutta yüksek abdominal basınçların oluşmasına neden olur. Doğal olarak bu bölge güçsüz olsa bile, bölgenin bütünlüğünün sağlanmasında transversus abdominis kasının aponevrozu tarafından oluşturulan fizyolojik kepenk fonksiyonu önemli rol oynar. Yüksek abdominal basıncın zamanla kepenk fonksiyonuna zarar verdiği ve fıtık gelişiminde etyolojide yer aldığı gösterilmiştir. Yüksek basınca neden olan bazı faktörler öksürme, prostatizm, obezite, konstipasyon, hamilelik, ağırlık kaldırma, kronik asit, ventrikuloperitoneal şant ve peritoneal diyaliz sayılabilir.
- Transversalis fasyasının bütünlüğü inguinal fıtık gelişimini engelleyen belki de en önemli faktördür. Halbuki transversalis fasyası abdominal duvarın çok kuvvetli bir katı değildir. Bu fasyanın intraabdominal basıncın fizyolojik ve patolojik artışlarına dayanma gücü, yapı-

sında bulunan ve direncini sağlayan kollojen liflerine bağlıdır. Kollojen üretimi ve yıkılımı belli bir denge içinde yürür. Kollojenin normal üretiminin engellendiği, yıkılımının arttığı veya anormal kollojen üretildiği durumlarda transversalis fasyasında incelleme görülür. Bu duruma neden olan bazı hastalıklar (Marfan sendromu, Ehlers Danlos sendromu, Hurler Hunter sendromları) inguinal fitik gelişiminde rol oynarlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda sigara içiminin kollojen lifleri üzerindeki olumsuz etkisi ile fitik gelişiminde dolaylı bir rol oynadığı gösterilmiştir. Sigara dumanı içindeki maddeler antiproteazları inaktive ederek proteaz/antiproteaz dengesini bozmaktadır. Bu akciğer dokusunda destrüksiyon ve amfizeme yol açtığı gibi serbest halde bulunan aktif elastaz ve proteazlar rektus kılıfı ve fasya transversaliste de destrüksiyona yol açarlar ve buraları zayıflatırlar. Sigara içmeyen bazı kişilerde de şiddetli hastalık veya stres gibi durumlarda serum proteaz/antiproteaz dengesi bozulabilir ve bu durum da fitik gelişiminde etkili olabilir.

- Aşırı kilo kaybı, yaşlanma, gastrointestinal malignensi, fiziksel egzersizdeki yetersizlik, uzamış yatak istirahati, aşağı seviye abdominal transverse insizyonlar inguinal fitik oluşumuna neden olan diğer ek faktörler arasında gösterilebilir.

İnguinfemoral Fıtıklarda Klasifikasyon

İnguinfemoral fıtıkları basit olarak indirek, direk ve femoral diye üç kısımda incelemek bu lezyonların patofizyolojisini anlamada ve tedavinin yönlendirilmesinde tatminkar olmamıştır. Günümüzde uygulanan klasifikasyon sistemleri cerrahlara fıtıklardaki anatomik tanımlamalara uygun tamir yöntemini seçme olanağı sağlaması bakımından önemlidir. Günümüzde kullanılan klasifikasyon sistemleri arasında Gilbert, Nyhus, Bendavid, Stoppa ve Aachen klasifikasyon sistemleri sayılabilir.

Nyhus Klasifikasyonu

En sık kullanılan sınıflama sistemidir. 1991 yılında Nyhus iç halkanın fonksiyonel durumuna ve inguinal kanalın arka duvarının durumuna odaklanarak bir klasifikasyon sistemi düzenlemiştir.

Tip 1: İç halkanın normal çap, yapı ve konfigürasyonda olduğu indirek fıtıklardır. Fıtık kesesi iç ağzın hemen distalinden inguinal kanal ortasına kadar uzanabilir fakat Hasselbach üçgeni normal yapıdadır.

Tip 2: İç halkanın zayıflamış olduğu fakat tüm kanalın kapsamadığı indirek inguinal fıtıklardır. Hasselbach üçgeni patofizyolojik olarak normaldir. Fıtık kesesi skrotuma ulaşmaz fakat tüm inguinal kanalı tutabilir.

Tip 3 fıtıklarda 3 alt grup bulunur ve her zaman arka duvar bütünlüğü bozulmuştur.

Tip 3A: Transversalis fasyasının zayıflamış olduğu direk inguinal fıtıklar. Transversalis fasyası fıtık kesesinin önünde dışarı doğru çıkıntı yapabilir.

Tip 3B: İç ağzın genişlemiş olduğu ve medial yönde ilerleyerek Hassalbach üçgenine zarar veren indirek inguinal fıtıklar (masif skrotal, sliding, pantolon)dır.

Tip 3C: Femoral fıtıklar

Tip 4: Tekrarlayan fıtıklar

İnguinfemoral Bölgede Fıtık Onarım Teknikleri

Literatürde çok sayıda ameliyat tekniği bulunmasına rağmen herni onarımında kullanılan başlıca teknikler aşağıda sıralanmıştır.

- Gerinlik yaratan klasik anatomik onarım teknikleri
 - o Bassini operasyonu
 - o McVay (Cooper ligamanı prosedürü)
 - o Shouldice prosedürü
- Gerinlik yaratmayan ve mesh kullanılan onarım teknikleri
 - o Nyhus prosedürü (meshli veya meshsiz)
 - o Lichtenstein prosedürü
 - o Gilbert'in plug (tıkaç) tekniği
 - o Stoppa operasyonu (GPRVS)
- Gerinlik yaratmayan ve laparoskopik yöntemle yapılan tamir

- o Transabdominal preperitoneal (TAPP)
- o İntraperitoneal onlay mesh (IPOM)
- o Total olarak ekstraperitoneal (TEP)

Bu teknikler içerisinde en sık kullanılan teknik Lichtenstein prosedürü olmakla beraber son dönemlerde özellikle laparoskopik tekniklerin kullanımında bir artış gözlenmektedir.

Lichtenstein Prosedürü

Gerginlik yaratmayan bu metotta transvers bir insizyon ile anatomik katlar geçilerek eksternal oblik aponevrozuna ulaşılır. Aponevroz insize edilip kordon askıya alındıktan sonra 6x10 cm prolen mesh lateralde iç halkanın arkasına uzanan bir mesafeye kadar inguinal ligamana, medialde ise rektus kılıfı ve tendon konjuana devamlı dikişlerle dikilir. İç halka düzeyinde yama üzerine yapılan bir kesi ile kordonun geçebileceği kadar bir aralık oluşturulur ve tekrar yama üzerindeki kesi dikişlerle kapatılır. İnferomedial sınırda yama pubik tüberkülün üzerini 2-3 cm geçecek şekilde pubik tüberküle suture edilir. Bu basamaktan sonra katlar anatomik olarak kapatılır.

Laparoskopik Teknikler

Bugün için en sık kullanılan teknikler tamamen ekstraperitoneal (TEP) ve transabdominal preperitoneal prosedürüdür (TAPP). TAPP prosedüründe fitik onarımı peritoneal boşluktan yapılırken, TEP prosedüründe preperitoneal alandan yaklaşılır. Her iki yaklaşımda da inguinal alanın tamamı direk, indirek ve femoral fitik yönünden taranır. Miyopektineal orifis ve geniş bir alana prostetik yama stapler ile tutturulur. Günümüzde amaç yamanın tutturma noktalarını azaltmaktır.

Çocuklarda İnguinal Herni ve Hidroset

Hidroset, tunika vaginalisin visseral ve parietal tabakaları arasındaki sıvı kolleksiyonu olarak tanımlanır. Hidroset patogenezinin bakıldığı zaman tunika vaginalisin yaprakları arasındaki sıvı üretim ve absorpsiyon dengesizliği mevcuttur.

İnguinal herni ise karın içi organların batin ön duvarından dışarıya doğru protrüzyonu olarak tanımlanır. Testislerin inguinal kanal boyunca skrotuma inişleri sırasında prosesus vaginalis (PV) adı verilen kese şeklinde bir periton uzantısı eşlik eder. Testisin skrotuma inişi tamamlandıktan sonra bu kese kapanır. Eğer bu kese uygun şekilde kapanmamışsa tek başına komminikan hidroset yada herni ve beraberinde hidroset ortaya çıkar. Prosesus vaginalisin bu şekilde açık kalmasına patent prosesus vaginalis (PPV) denir. PPV yenidoğanların %80-94'ünde ve yetişkinlerin %20'sinde mevcuttur.

Prosesus vaginalisin tamamen kapanması ve orta kısmında bir açıklığın kalması durumunda ise kordon hidroseti oluşur. Prosesus vaginalis açıklığı olmaksızın term bir yenidoğanda da skrotal hidroset gözlenebilir. Non komminikan hidroset ise erişkindekine benzer olarak minör travma, epididimit, varikozel ameliyatına sekonder, testis torsiyonu, testiküler kitleler ve nadiren komminikan hidroset cerrahisine sekonder oluşur.

Tanı

Öykü ve fizik muayene ile tanı konabilir. Klasik bir komminikan hidrosetin boyutları aktivite ile değişiklik göstermektedir. Anne ve babanın gözlemleri tanı için çok önemlidir. Özellikle şişliğin çocuğun ağlaması ile belirginleşmesi ve gece yatar pozisyonda kaybolması tanı koymada faydalı olabilir. Ağrı seyrek ifade edilir ve hafif ağrı hızlı dolan kese duvarındaki gerginliğe bağlıdır. Ciddi ağrı varlığında strangüle herni, nadiren ise enfekte hidroset akla gelmelidir. Kolik abdominal ağrı, kusma ve gaz-gayta çıkarmama inkarsere veya strangüle herni de olabilecek barsak tıkanıklığını düşündürmelidir.

Çocuklar hem ayakta hem de yatar pozisyonda muayene edilmelidir. Özellikle çocukların ayakta olduğu pozisyonlarda öksürtmek, balon şişirmek gibi manevralar ile karın içi basıncı artırarak herni yada komminikan hidroset görülmeye çalışılmalıdır. Transilluminasyon (ışık) muayenesi, testis tümörü gibi solid kitleleri hidroset ve herniden ayırdetmek için yararlıdır. Ultrasonografinin

rutin uygulamada yeri olmayıp genellikle diğer testiküler ve paratestiküler patolojilerin ayrımında kullanılmaktadır.

Tedavi

Kominikan hidroselde spontan iyileşme eğilimi nedeniyle 12-24 aya kadar cerrahi tedavi endike değildir. Çünkü bu hastalarda herni gelişimi çok nadir olup gelişen herniler de ise inkarserasyon saptanmamıştır. Eşlik eden inguinal herni veya altta yatan testiküler patoloji şüphesi durumunda ise erken cerrahi gereklidir. Yirmi dört ay ve daha uzun süren hidroseller de ise cerrahi endikasyon mevcuttur.

Pediyatrik yaş grubunda cerrahide inguinal kesiden girilerek PPV bağlanır ve distal kısmı açık bırakılırken, kord hidroselinde kistik kitle eksize edilir veya tavanı açılır. Uzman eller de yapılan hidrosel veya herni cerrahisi sonrasında testiküler yaralanma riski çok düşüktür (%0.3). Çocuklarda hidroselin aspirasyonu veya sklerozan ajan enjeksiyonu kontrendikedir. Hidrosel veya herni kesesi batin içerisiyle ilişkili olduğundan bakteriyel veya kimyasal peritonite neden olunabilir. Sekonder non kominikan hidroselde ise erişkindekine benzer skrotal yaklaşım (Lord veya Jaboulay teknikleri) kullanılmaktadır.

Hidrosel ve herni benzer etiyolojik faktörlere sahip olsalar da seyirleri farklıdır. Herni olgularında spontan kapanma olmazken aksine inkarserasyon riski yüksektir. Özellikle bu risk prematüre olgularda daha belirgin hale gelir. Bu sebepten dolayı herni olguları erken dönemde cerrahi gerektirir.

Varikosel

Varikosel, pampiniform pleksus venlerinin dilatasyonu olup erkekte primer ve sekonder infertilitenin en sık nedeni olarak nitelendirilir. Genel popülasyonda görülme oranı %11.7 iken semen parametrelerinde bozukluk bulunan erkeklerde bu oran %25.4'e kadar çıkmaktadır. Sol ve sağ internal spermatic venlerin anatomik konfigürasyonları ve embriyolojik kökenlerindeki farklılıklar nedeniyle varikosel sıklıkla solda görülürken tek

başına sağ tarafta görülmesi oldukça nadirdir. Varikoselin genellikle sol tarafta görülmesinin nedeni sol renal vene testiküler venin dik açı ile giriş yapması olarak açıklanır. Sağ testiküler venin inferior vena kava'ya direkt olarak açılması ise geri akımın ve türbülansın sola göre daha az görülmesine neden olduğu şeklinde açıklanmaktadır. Buna ek olarak ven kapakçıklarının gonadal venlerde yetersizliği veya yokluğunun da ayakta retrograd kan akımına neden olduğu gösterilmiştir. Daha nadir olgularda sol renal venin superior mesenterik arter ve aorta arasında sıkışması ile oluşan baskının sol gonadal ven içerisinde basıncın yükselmesine neden olduğu bildirilmiştir.

Varikoselin semen parametreleri ve infertilite üzerine etkisi birçok patofizyolojik mekanizma ile açıklanmıştır. Bu mekanizmalar başlıca; testiküler ısı artışı, venöz basınç artışı, hormonal işlev bozukluğu, epididimal disfonksiyon, otoimmünite, akrozom reaksiyon bozuklukları, renal-adrenal reflü, DNA hasarı ve oksidatif stres gibi mekanizmalardır. Bu mekanizmalar arasında en çok çalışılmış ve kabul gören mekanizma testiküler ısı artışıdır. Testiküler ısı artışının varikoseli olan hastalarda tek taraflı değil her iki skrotumda da görüldüğü ve varikoselektomi sonrası fizyolojik düzeylere indiği gösterilmiştir. Testiküler ısının varikoseli olan veya olmayan infertil hastaların tümünde yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ısı artışının androjen sentezini etkileyerek ve germ hücre apoptozisini düzenleyen ve soğuk ile aktive olan RNA bağlayıcı proteinler ile ısı şok protein düzeylerinin de azaldığı bildirilmiştir. Yine varikoselin ısı artışı ile DNA polimeraz aktivitesinde azalma yaparak spermatogenezi etkilediği de belirtilmiştir. Bir diğer mekanizma olan venöz basınç artışında ise oluşan kronik prekapiller vazokonstriksiyonun testisin dolaşımını bozması ile spermatogenezi etkilediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Varikosel ile hormonal işlev bozukluğu ilişkisini araştıran çalışmalarda, varikoselin total Testosteron seviyesini düşürdüğü ve varikoselektomi sonrası bu düzeylerde anlamlı artış olduğu rapor edilmiştir. Yine varikoselin FSH düzeylerinde artışa, sertoli hücre aktivitesinin bir göstergesi olan inhibin B düzeylerinde azalma-

ya sebep olduğu ve varikoselektomi sonrası her iki parametrede de anlamlı düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Varikoselli hastaların %50'sinde sol spermatik vene geri akım olduğu ve sol spermatik vende adrenal ve renal kaynaklı adrenomedullin, kortizol, katekolamin ve prostaglandin gibi maddelerin daha yüksek oranda saptandığı bildirilmiştir. Ancak günümüzde renal-adrenal reflünün spermatogenez üzerine etkisinin önemi halen tartışmalıdır.

Antisperm antikörlerinin artışına neden olan etiyolojilerden biri de varikoseldir. Yapılan çalışmalarda testis biyopsilerinde varikoselli hastalarda kan-testis bariyerinin sağlam olduğu gösterilmiştir. Ancak varikoseli olan infertililerin %91'inde ve varikoseli olmayan erkeklerin %41'inde ASA düzeylerinin yüksek oranda saptanması bilinmeyen bir mekanizma ile varikoselin ASA düzeylerini arttırdığı tezini desteklemektedir.

Son yıllarda spermatogenez ile varikosel ilişkisi ile ilgili araştırmaların yoğunlaştığı diğer bir mekanizma sperm DNA hasarıdır. Sperm DNA hasarının infertil erkeklerde yüksek oranda saptandığı ve tedavi sonrası anlamlı düzeylerde düzelme sağlandığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Varikosel, DNA hasarını ise temelde iki mekanizma ile yapmaktadır. İlki, varikoselin mitokondriyal inaktivasyona sebep olarak sperm DNA fragmentasyonunda artışa neden olması, diğeri ise apoptozisi düzenleyen soluble Fas gen düzeyinde azalma ile sperm hücrelerinin apoptozisinde artış sağlamasıdır.

Tartışılan diğer bir etken varikoselin yarattığı hipoksi ve artmış oksidatif strestir. İlaçlar, varikosel, sigara, çevre kirliliği, kanser gibi oksidatif stres yaratan etkenler nedeni ile protein hasarı, lipid peroksidasyonu, biyomembran hasarı ve DNA hasarı gelişmesi, sonuçta sperm hasarı ve fertilité gelişimine yol açmaktadır. Yapılan güncel varikoselli hastalarda internal spermatik vende normalde fizyolojik düzeylerde olması gereken antioksidan enzim aktivitesinde artış saptanmıştır. Her teori için veriler tartışmalı olmasına karşın, görünüş itibarı ile varikoselin etki mekanizması multifaktöriyeldir.

Tanı

Hastalara genellikle kliniğe çocuk sahibi olama, ağrı, skrotal şişlik ve testiküler atrofi ile başvurur. Varikoselin tanısında fizik muayene, skrotal ultrasonografi, renkli Doppler ultrasonografi, sintigrafi ve venografi gibi yöntemler uygulanmasına rağmen, fizik muayene en değerli yöntemdir.

Fizik muayenede varikosel 4 grupta sınıflandırılabilir.

Subklinik varikosel: yalnızca özel testler (doppler USG) ile tespit edilen muayenede saptanamayan varikosel.

Grade 1 varikosel: Yalnızca Valsava ile tespit edilebilen varikosel

Grade 2 varikosel: valsava olmadan da palpe edilebilen fakat gözle görülemeyen varikosel

Grade 3 varikosel: direk gözle görülebilen varikosel

Varikoselli infertil bir erkeğin rutin standart değerlendirmesi tıbbi ve üreme öyküsünü içeren dikkatli bir anamnez, fizik muayene ve en az 2 semen analizini içermelidir.

Tedavi

Varikosel tedavisi son zamanlarda tartışma konusu olsa da yapılan tedavilerin semen parametrelerine fayda sağladığı bilinmektedir.

Tedavide beş farklı yaklaşım mevcut olup bunlar sırası ile aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

- **Açık Cerrahi**
 - o Yüksek ligasyon (Palamo): İç ingüinal ringin üstünden retroperitoneal olarak testiküler venin bağlanması. Rekürrens oranı %29'dur.
 - o İngüinal ligasyon (Ivanishevich): İngüinal kanal düzeyinde internal spermatik venin bağlanması. Rekürrens oranı %13.3'tür.
 - o Subinguinal ligasyon (Marmar/Modifiye Marmar): inguinal kanal distalinden pampiniform pleksus venlerinin ligasyonu.
- **Mikroskopik Varikoselektomi:** İngüinal veya subinguinal yaklaşım ile arter ve lenfatiklerin korunarak internal ve eksternal sper-

matik venlerin bağlanması. Rekürrens oranı %0.8-4'dir.

- **Laparoskopik Varikosektomi:** Transperitoneal yaklaşım ile ingüinal kanal iç halkasının üstünden periton açılarak spermatik venlerin ligasyonu. Rekürrens oranları %3-7'dir.
- **Antegrad Skleroterapi (Tauber Yöntemi):** Yüksek skrotal insizyon ile kord ortaya kopup dilate venlere doğrudan sklerozan ajan verilmesi. Bu yaklaşımda nüks oranı %9 iken testiküler atrofi, skrotal hematoma, epididimit ve lenfatik ödem gibi komplikasyon oranları %0.3-2.2 dir.
- **Retrograd Skleroterapi ve Embolizasyon:** Sağ femoral venden girilerek internal spermatik vene ulaşarak sklerozan ajan verilmesi.

Tedavilerin tamamında ortak amaç lenfatikler ve arterleri koruyarak venöz yapıların ortadan kaldırılmasıdır. Güncel kanıtlar tüm bu tedavi yöntemleri içerisinde en etkili olan ve en az morbid olanının mikrocerrahi yöntemler olduğunu göstermektedir.

Günümüzde varikosektominin faydalı olup olmadığına ilişkin tartışmalar halen devam etmektedir. EAU kılavuzlarında; progresif testiküler gelişim bozukluğu varlığı olan adölesanlar, klinik varikoseli olan ve 2 yıldır süren açıklanamayan infertilite varlığında varikosektomi önerilir iken, normal semen analizi olan ve subklinik varikoselli infertil hastalarda varikosektomi önerilmemektedir.

2011 yılında Baazeem ve arkadaşları tarafından yayınlanan meta-analizde Cochrane veritabanlarının metodolojik sorunlarından da bahsedilerek varikosektominin semen parametrelerini olumlu yönde etkilediği ve infertil hastalarda varikoselin tedavi edilmesi gerektiği rapor edilmiştir. Bu gelişmelere paralel olarak birçok meta-analizde olduğu gibi Cochrane veritabanlarının 2012 yılındaki varikosel ile ilgili verilere ilişkin sonuç açıklamalarında varikosektominin gebelik şansını arttırabileceği ve yapılması gerekliliği yönünde rapor yayınlanmıştır.

Varikosektominin üremeye yardımcı teknikler için de önemli avantajlar sağladığına ilişkin

güncel birçok yayın mevcuttur. Varikosektominin daha basit yardımcı üreme tekniklerine geçiş için faydalı olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak mevcut literatür eşliğinde varikosel ve tedavisindeki güncel yaklaşım şu şekilde özetlenebilir.

- Varikosel infertil hastalarda sık rastlanan bir patolojik durumdur.
- Varikosektomi sperm parametrelerini anlamlı oranlarda düzeltmektedir.
- Klinik varikoseli olan, bozuk semen analizi olan infertil olgularda varikosektomi yapılmalıdır.
- Varikosektomi yardımcı üreme teknikleri için de anlamlı düzeylerde avantaj sağlamaktadır.
- Varikosektomi yapılacak ise mikrocerrahi yöntemler tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Lloyd DA, Rintala RJ. Inguinal hernia and hydroceles. In O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld, et al (editors), Pediatric Surgery. 5 th ed. St. Louis, MO: Mosby Year-Book 1998: 1071-86.
2. Bay-Nielsen M, Kehlet H, Strand L, et al: Quality assessment of 26304 herniorrhaphies in Denmark: a prospective nationwide study. Lancet 2001; 358: 1124-1128.
3. Wantz GE: Abdominal wall hernias, in Schwartz. Ed: Seymour I. Schwartz: Principles of Surgery 7. ed Vol. 2, Bölüm 34, McGraw Hill Co, Singapore: 1999, s. 1585-1611.
4. Devlin HB, Kingsnorth A: General introduction and history of hernia surgery, in Devlin. Ed: H Brendan Devlin: Management of Abdominal Hernias 2. ed Bölüm 1, Chapman and Hall Co, London: 1998: 1-13.
5. Read RC: Basic features of abdominal wall herniation and its repair, in Shackelford's. Ed: Lloyd M Nyhus: Surgery of the Alimentary Tract 4. ed Vol. 5, Bölüm 8, WB Saunders Co, Philadelphia: 1996: 93-107.
6. Abrahamson J. Etiology and pathophysiology of primary and recurrent groin hernia formation. Surg Clin North Am 1998; 78: 953-972.
7. Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. Lancet 2003; 362: 1561-71.
8. McGreevy JM. Groin hernia and surgical truth. Am J Surg 1998; 176: 301-304.
9. Rutkow IM, Robbins AW. Classification systems and groin hernias. Surg Clin North Am 1998; 78: 1117-29.

10. Johnson J, Roth JS, Hazey JW, et al: The history of open inguinal hernia repair. *Curr Surg* 2004; 61: 49-52.
11. Bendavid R. Complications of groin hernia surgery. *Surg Clin North Am* 1998; 78: 1089-1103.
12. Jacobs DO. Mesh repair of inguinal hernias-redux. *N Engl J Med* 2004; 350: 1895-97.
13. Kurzer M, Belsham PA, Kark AE: The Lichtenstein repair. *Surg Clin North Am* 1998; 78: 1025-47.
14. Devlin HB, Kingsnorth A, O'Dwyer PJ: Laparoscopic groin hernia repair, in Devlin. Ed: H Brendan Devlin: *Management of Abdominal Hernias 2. ed* Bölüm 14, Chapman and Hall Co, London: 1998, s. 177- 184.
15. Kapur P, Caty MG, Glick PL. Pediatric hernias and hydroceles. *Pediatric Clin North Am* 1998; 45(4): 773-89.
16. Barthold JS, Kass EJ. Abnormalities of the penis and scrotum. In: Belman AB, King LR, Kramer SA, eds. *Clinical pediatric urology*. 4th edn. London: Martin Dunitz, 2002, pp. 1093-1124.
17. Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell's urology*. 8th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2002, pp. 2353-94.
18. Rubenstein RA, Dogra VS, Seftel AD, et al. Benign intrascrotal lesions. *J Urol* 2004 May;171(5): 1765-72.
19. Koski ME, Makari JH, Adams MC, et al. Infant communicating hydroceles do they need immediate repair or might some clinically resolve? *J Pediatr Surg* 2010 Mar;45(3):590-3.
20. Stringer MD, Godbole PP. Patent processus vaginalis. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PD, eds. *Pediatric urology*. Philadelphia: WB Saunders, 2001, pp. 755-762.
21. Stylianos S, Jacir NN, Harris BH. Incarceration of inguinal hernia in infants prior to elective repair. *J Pediatr Surg* 1993; 28(4): 582-3.
22. Skoog SJ. Benign and malignant pediatric scrotal masses. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44(5): 1229-50.
23. Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG: Varicocele. In: *Infertility in the male* (Lipshultz LI, Howards SS). St. Louis: Mosby Year Book, p. 336- 359, 1997.
24. A. Jungwirth (Chair), T. Diemer (Vice-chair), G.R. Dohle, Z. Kopa, C. Krausz, H. Tournaye. *EAU Guidelines on Male Infertility*. 2016.
25. Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical "management. In "Campbell's Urology 10th edition".
26. Kohler FP. On the etiology of varicocele.; *J Urol*. 1967; 97(4): 741-2.
27. Mieusset R, Bujan L, Mondinat C, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men.; *Fertil Steril*. 1987; 48(6): 1006-11.
28. Wang C, Cui YG, Wang XH, Jia Y, Sinha Hikim A, Lue YH, Tong JS, Qian LX, Sha JH, Zhou ZM, Hull L, Leung A, Swerdloff RS. Transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis.; *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(8): 3292-304.
29. Fujisawa M, Yoshida S, Kojima K, Kamidono S. Biochemical changes in testicular varicocele.; *Arch Androl*. 1989; 22(2): 149-59.
30. Sweeney TE, Rozum JS, Gore RW. Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation.; *Am J Physiol*. 1995; 269(1,2): 37-45.
31. Hudson RW, Perez-Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. Hormonal parameters of men with varicoceles before and after varicocelectomy.; *Fertil Steril*. 1985 ;43(6): 905-10.
32. Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair.; *BJU Int*. 2011; 108(9): 1480-4.
33. Kass EJ, Freitas JE, Salisz JA, Steinert BW. Pituitary gonadal dysfunction in adolescents with varicocele.; *Urology*. 1993; 42(2): 179-81.
34. Ozden C, Ozdal OL, Bulut S, Guzel O, Koyuncu HH, Memis A. Effect of varicocelectomy on serum inhibin B levels in infertile patients with varicocele.; *Scand J Urol Nephrol*. 2008; 42(5): 441-3.
35. Ito H, Fuse H, Minagawa H, Kawamura K, Murakami M, Shimazaki J. Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients.; *Fertil Steril*. 1982 Feb;37(2):218-22.
36. Cameron DF, Snyder FE. The blood-testis barrier in men with varicocele: a lanthanum tracer study.; *Fertil Steril*. 1980 Sep;34(3):255-8.
37. Shook TE, Nyberg LM, Collins BS, Mathur S. Pathological and immunological effects of surgically induced varicocele in juvenile and adult rats.; *Am J Reprod Immunol Microbiol*. 1988; 17(4): 141-4.
38. Golomb J, Vardinon N, Homonnai ZT, Braf Z, Yust I. Demonstration of antispermatozoal antibodies in varicocele-related infertility with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).; *Fertil Steril*. 1986; 45(3): 397-402.
39. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity.; *Hum Reprod*. 2005 Apr;20(4):1018-21.
40. Spanò M, Bonde JP, Hjöllund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team.; *Fertil Steril*. 2000 Jan;73(1):43-50.
41. Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI.; *Hum Reprod*. 2004 Jun;19(6):1401-8.
42. Wu GJ, Chang FW, Lee SS, Cheng YY, Chen CH, Chen IC. Apoptosis-related phenotype of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele.; *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):831-7.

43. Fujisawa M, Ishikawa T. Soluble forms of fas and fas ligand concentrations in the seminal plasma of infertile men with varicocele.; *J Urol*. 2003 Dec;170(6):2363-5.
44. Blumer CG, Restelli AE, Giudice PT, Soler TB, Fraietta R, Nichi M, Bertolla RP, Cedenho AP. Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress.; *BJU Int*. 2012; 109(2): 259-65.
45. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al: AUA Best practice policy: Report on Varicocele and infertility. American Urological Association Inc, Baltimore, MD, USA. 2001.
46. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol* 1949 61(3): p. 604-7.
47. Ivanissevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg* 1960 34: p. 742-55.
48. Goldstein M, et al. Microsurgical inguinal varicocele-tomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992 148(6): p. 1808-11.
49. Jungwirth A, et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocele-tomy in infertile men. *Andrologia* 2001 33(2): p. 71-4.
50. Miersch WD, et al. Laparoscopic varicocele-tomy: indication, technique and surgical results. *Br J Urol* 1995 76(5): p. 636-8.
51. Tan SM, et al. Laparoscopic varicocele-tomy: technique and results. *Br J Urol* 1995 75(4): p. 523-8.
52. Tauber R, et al. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *J Urol* 1994 151(2): p. 386-90.
53. Ding H, et al. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocele-tomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2012 110(10): p. 1536-42.
54. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, Zini A. Varicocele and male factor infertility treatment: a new metaanalysis and review of the role of varicocele repair.; *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):796-808.
55. Kroese AC, de Lange NM, Collins J, Evers JL. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men.; *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD000479.
56. Esteves SC, Oliveira FV, Bertolla RP. Clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection in infertile men with treated and untreated clinical varicocele.; *J Urol*. 2010 Oct; 184(4): 1442-6.
57. Boman JM, Libman J, Zini A. Microsurgical varicocele-tomy for isolated asthenospermia.; *J Urol*. 2008 Nov;180(5):2129-32.

KISIM 4

KADIN VE ERKEK İNKONTİNANSI

Orhan Ünal Zorba

İdrar depolama ve boşaltma, merkezi ve periferik sinir sistemi, detrusor, ürotelyum, subepitelyum, interstisyel hücreler (myofibroblastlar), eksternal sfinkter, pelvik taban kasları gibi birçok bileşenin dahil olduğu kompleks bir fonksiyondur. İşeme mesane, mesane boynu, üretradaki düz kas ve üretradaki çizgili kasların koordine çalışması ile mümkündür. Bu kaslar arasındaki koordinasyon spinal kord, beyin sapı ve beyindeki kompleks nörolojik kontrol sistemleri ile gerçekleştirilir.

DETRUSOR FİZYOLOJİSİ

Mesane düz kası, gastrointestinal sistem ve üreterden farklı olarak longitudinal veya sirküler gibi düzenli bir dizilime sahip olmayıp rastlantısal bir görünüme sahiptir. Düz kas hücreleri fonksiyonel bir ağ ile birbirleriyle bağlantı halindedir. Düz kas innervasyonu postganglionik parasempatik liflerle sağlanır. Her düz kas hücresi tek tek innerve edilmez. Uyarı düz kas hücrelerini birbirine bağlayan ve hücreler arası iyon geçişine de izin veren gap junctionlar sayesinde hücreden hücreye aktarılır.

Düz kas kasılması otonom sinir sistemi kontrolü altındadır. Koordine ve etkili kasılma her ne kadar nöral uyarı ile olsa da interstisyel hücreler intrinsek pacemaker özelliği ile uyarı olmaksızın

spontan kontraksiyon ve ritmik aktivite başlatılabilir.

Aksiyon Potansiyeli

Hücre zarı potansiyeli Na^+ , K^+ , and Cl^- iyonlarının hücre içi ve dışı arasındaki konsantrasyon farkından kaynaklanır. Dinlenme halinde hücre zarı K^+ için geçirgen, Na^+ ve Cl^- için geçirgen değildir. Dinlenme halinde detrusor hücre zar potansiyeli -50 -60 Mv arasındadır.

Aksiyon potansiyeli 4 fazdan oluşur; 0) yavaş depolarizasyon 1) hızlı depolarizasyon: Ca^{2+} 'un hücre içine girişi 2) repolarizasyon 3) hiperpolarizasyon: K^+ 'un hücre dışına çıkışı. Bu iyon transferleri birçok kanal tarafından gerçekleştirilir. En önemli K^+ kanalı BK'dır. BK hücre zarı potansiyelini etkiler ve bu potansiyel de voltaj bağımlı L tip Ca^{2+} kanalını aktivitesini etkileyerek myosit kontraktilesini düzenler.

Detrusorun Uyarılması

Farmakolojik olarak mesanede M1, M2, M3 reseptör alt tipleri bulunurken bütün muskarinik reseptörlerin mesanede mRNA'ları tespit edilmiştir. Çalışmalar M2 reseptör sayısının diğerlerinden fazla olduğunu ama kasılmadan sorumlu olan reseptörün M3 olduğunu göstermiştir.

Parasempatik sinir ucundan salınan asetilkolin detrusor düz kas hücresindeki M3 reseptörüne bağlanmasıyla L tipi voltaj bağımlı Ca kanalları açılır. Ayrıca Gq proteini üzerinden fosfolipaz c aktive edilerek inositol trifosfat üretilir ve hücre içi Ca artışı sağlanarak düz kas kasılması gerçekleştirilir. Hücre içi Ca artışından daha çok L tipi voltaj bağımlı Ca kanallarının (nifedipin bağımlı kanallar) açılması sorumludur. (Şekil 1)

M2 reseptörlerinin uyarılması Gi/o aktivasyonu ile sonuçlanır ve adenilat siklaz inhibe edilir. Azalan cAMP üzerinden M3 aracılı detrusor kasılması desteklenir.

M3 ve M2 haricinde de pürinerjik reseptör (P2X1) agonisti ATP ile de detrusorda kasılma sağlanır. Patolojik koşullar altında detrusor kasılma mekanizması muskarinikten pürinerjik sisteme kayar. İlerleyen yaşla detrusordaki pürinerjik reseptör sayısı artmaktadır.

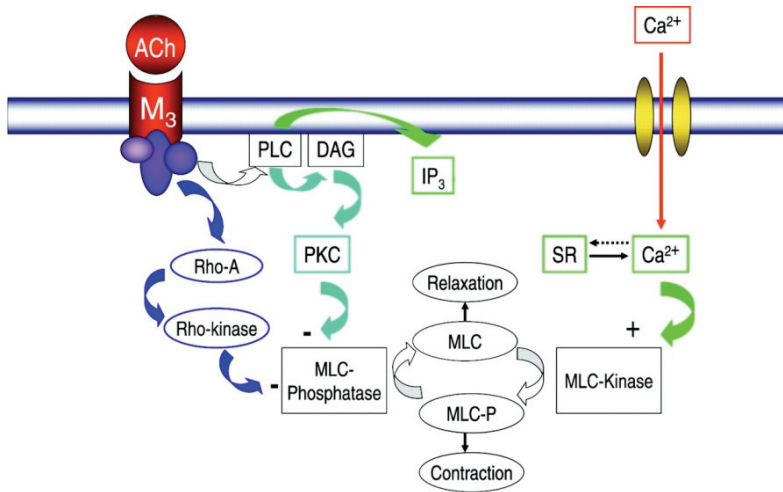
Detrusor Kontraksiyonu

Detrusor hücresinde kasılmadan sorumlu myozin içeren kalın filamalar ve aktin içeren ince filamanlar yer alır. Aktin ve myozin arasındaki çapraz köp-

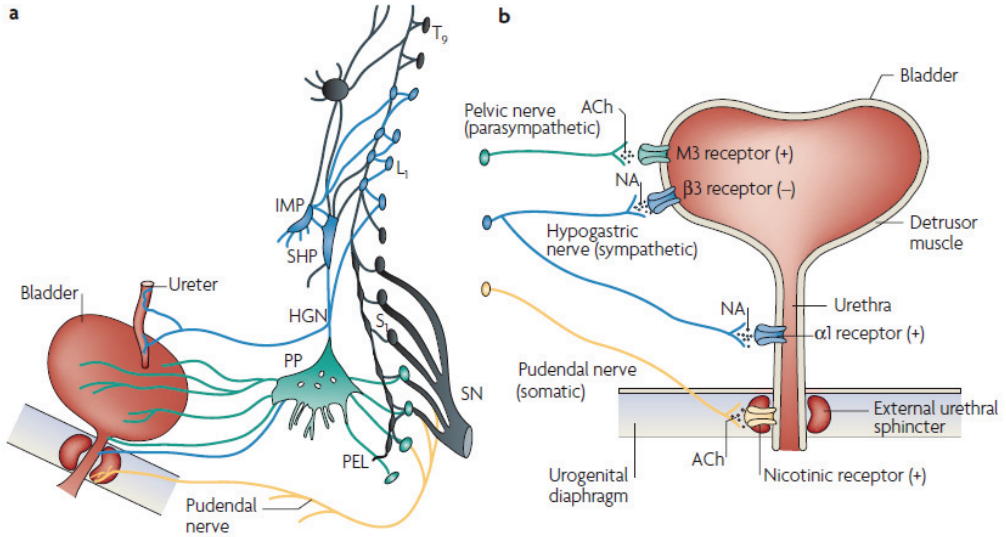
rü ile kasılma sağlanırken ara filamanlar kasılmayı düzenlerler.

Düz kas kasılmasında en önemli aşamayı, hücre içi Ca'un artışı ile indüklenen, myosin II başı ile aktin arasındaki çapraz köprü kurulması oluşturur. Düz kasta aksiyon potansiyeli oluştuğunda hücre içi Ca artar ve kalmudilin'e bağlanır ve myosin hafif zincir kinazı (MHZK) aktifler. MHZK myosin II'nin baş kısmını ATP'den aldığı bir fosfat ile fosforiller. ATP'den ayrılan fosfat ile kontraksiyon için gerekli enerji sağlanmış olur. Fosforillenmiş myosin II aktin ile çapraz köprü kurar. Myosin II'nin defosforilasyonu myosin hafif zincir fosfataz (MHZF) enzimi ile gerçekleştirilerek myosinin aktinden ayrılması sağlanır ve detrusor relaksasyonu oluşur. (Şekil 1)

MHZF inhibisyonu ile hücre içi Ca artışı olmadan da kontraktilete ve düz kas tonusu desteklenebilir. MHZF aktivitesi RhoA ve Rho kinaz (ROK)'ında yer aldığı moleküler olaylar tarafından kontrol altında tutulur. RhoA GTPaz ailesine ait bir proteindir. GDP bağılı RhoA (Rho-GDP) inaktifken GTP bağılı RhoA (Rho-GTP) aktiftir. RhoA-GTP hücre zarında ROK'u aktive eder. Aktif ROK MHZF'i fosforilleyerek inaktifler ve düz kasta kontraksiyon lehine dengeyi değiştirir (Şekil 1).



Şekil 1. Detrusor kontraksiyonu için sinyal yolları MLC: Myozin hafif zincir, PLC: Fosfolipaz C, IP3: Inositol trifosfat, PKC: Protein kinaz C, SR: Sarkoplazmik retikulum.



Şekil 2. Alt üriner sistem innervasyonu Mavi: Sempatik, Yeşil: Parasempatik, Sarı: Somatik IMP: İnferior mesenterik pleksus, SHP: Superior hipogastrik pleksus, HGN: Hipogastrik sinir, PEL: Pelvik sinir, PP: Pelvik pleksus.

İŞEME NÖROFİZYOLOJİSİ

Alt üriner sistemin (AÜS) istemli kontrolü somatik ve otonomik sinir sistemleri arasındaki uyumlu birliktelik ile sağlanır. AÜS üzerine etkili sakral parasempatik (pelvik sinir) uyarı mesanede kasılma, üretrada gevşeme; torakolomber sempatik (hipogastrik) uyarı mesanede gevşeme, mesane boynu ve proksimal üretrada kasılma etkisine sahiptir. Spinal kord sakral segment kaynaklı somatik uyarı (pudental sinir) ise sadece eksternal sfinkteri innerve eder. (Şekil 2) AÜS'e ait afferent ve efferent lifler pelvik, hipogastrik ve pudental sinirler içinde yer alır.

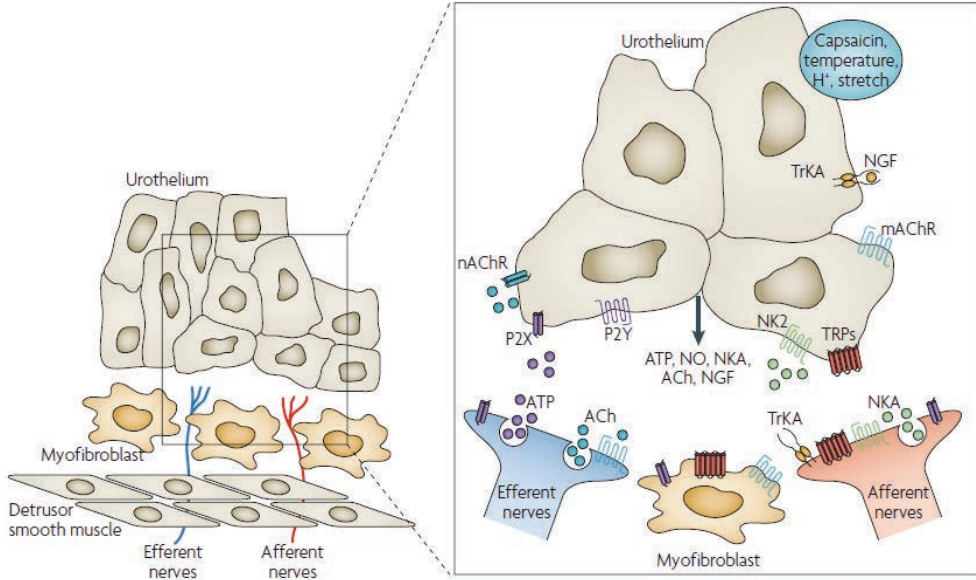
Ürotelyum ve Sinirler Arası İletişim

Mesane epiteli sadece idrar için bir bariyer fonksiyonu değil duysal sinirler gibi algılama ve ileti fonksiyonuna da sahiptir. Ürotelyum mekanik veya kimyasal olarak uyarıldığında subürotelyumda yer alan interstisyel hücreler (myofibroblast) üzerinden veya direk olarak afferent sinir

üzerinde uyarıcı veya inhibe edici etki gösterebilir (Şekil 3).

Ürotelyum gerilme gibi uyarılara sekonder olarak sinir uçlarını uyaracak ATP, nitrik oksit (NO), asetilkolin ile cevap vererek afferent uyarıyı etkileyebilir. Komşu afferent sinir kaynaklı nörotransmitterlere ürotelyal hücrelerde bulunan nikotinik, muskarinik, taşikinin, adrenerjik, bradikinin, nörepinefrin, ve transient-receptor-potential vanilloid (TPRV) reseptörleri aracılığı ile cevap verilerek ürotelyum-afferent sinir arasında karşılıklı iletişim sağlanır (Şekil 3).

NO'nin afferent aktiviteyi inhibe, ATP'nin mesane üzerine uyarıcı etkisi vardır. Pürinerjik reseptör uyarısıyla (P2X3 ve P2X2) knockout farelerde, işeme sıklığının azaldığı, mesane kapasitesinin arttığı ve mesane aktivitesinde azalma tespit edilmiştir. İnsanda işeme eşliğinin NO ve ATP arasındaki denge ile belirlendiği düşünülmektedir. Ürotelyum kaynaklı asetil kolin komşu detrusorda spontan kasılmayı indükleyerek işeme dışı kasılmalara yol açabilir.



Şekil 3. Ürotelyum ve afferent, efferent sinirler arası kimyasal iletişim, TRP: Transient-receptor-potential receptors, P2X ve P2Y: Pürinerjik reseptörler, NGF: Nerve growth factor, NKA:Neurokinin A, ACh:Asetilkolin, NO: Nitrik oksit

Afferent Yollar

Mesane doluluk hissi mesane gövdesinden kaynaklanan afferent liflerden başlayarak spinal kordda pelvik ve hipogastrik sinir ile iletilir. Mesane boynu ve üretra kaynaklı afferent bilgi ise hipogastrik ve pudental sinir üzerinden taşınır.

Mesane afferent sinir yolu mesane duvarında ürotelyum ve subürotelyumdan kaynaklı gerilmeye hassas duysal sinir uçlarından başlar. Duysal sinir myelinli A- δ ve myelinsiz C liflerinden oluşur. Ürotelyum ve subürotelyum kaynaklılar myelinsiz, detrusor kaynaklılar ise myelinlidir. Ürotelyum ve subürotelyumdaki lifler mesane içerisinde heterojen dağılım gösterirken; düz kastaki afferent lifler tüm mesanede homojen dağılım gösterir. Subürotelyal ağ mesane boynunda en yoğun iken mesane kubbeye doğru kaybolur.

Afferent A δ ve C sinirleri bipolar olup gövdeleri S2-4 ve T11-12 spinal segment seviyelerinde dorsal kök ganglionunda yer alıp diğer aksonu

medulla spinaliste gri madde dorsal boynuzda yükselir; bu aşamada afferent ileti inen uyarılar ile modüle edilebilir. Mesane kaynaklı afferent lifler parasempatik nükleusta sinaps yaparak mesane efferent iletiyi modüle edebilir.

A- δ lifleri basınç ve gerilmeye duyarlıdır ve işeme refleksini başlatır. Normal şartlar altında C lifleri sessiz olup inflamasyon, spinal kord hasarı gibi patolojik şartlar altında aktifleşirler. Mesane soğuk su testinde duysal uyarı C lifleri tarafından iletilmektedir, ayrıca C lifleri kapsiasine de cevap vermektedir.

Efferent Yollar

Parasempatik

Parasempatik sinir lifi gövdesi spinal kord S2-4 seviyesinde yer alan parasempatik nükleusdan kaynaklanır. Preganglionik aksonları spinal kordu ventral kökten terk ederek pelvik sinirle devam ederler (**Şekil 2**). Bu liflerden bazıları pelvik pleksustaki ganglionunda bazıları ise mesane duvarında

ganglionda sinaps yaparak mesane ve üretraya uzanarak nöromusküler kavşakta sonlanırlar. Pelvik pleksus hasarı veya cauda ekina sendromunda mesane duvarındaki ganglionlar sayesinde afferent ve efferent iletişim mümkün olmakta ve mesane boşalabilmektedir.

Sempatik

Sempatik motor sinirlerin gövdesi spinal kordda torakolomber seviyede bulunur. Preganglionik lifler ön kökten spinal kordu terk ederler. Spinal korda yakın mesafedeki inferior mesenterik ganglionda postganglionik lifler ile sinaps yaparlar ve hipogastrik sinir olarak pelvik pleksusa, oradan da mesane ve üretraya doğru uzanırlar. (Şekil 2) Mesane gerilmesi ile oluşan afferent uyarı spinal kord lumbosakral seviyede sempatik uyarıyı indükleyerek daha üst seviyedeki spinal kord yaralanması olan hastalarda kontinansı sağlayabilir.

Somatik

Eksternal üretral sfinkter motor siniri spinal kord S2-4 seviyesinde yer alan Onuf nukleustan kaynaklanır. Sakral parasempatik lifler ile birlikte ön kökten spinal kordu terk ederler ancak pudental sinir içinde sfinktere uzanırlar. (Şekil 2) Üst merkezden gelen depolamayı destekleyen uyarıyı taşıyan inen yollar Onuf nukleusla sinaps yaparlar.

SPİNAL SEVİYEDE GÖREV ALAN NÖROTRANSMİTERLER

Genel olarak glutamerjik sinirler uyarıcı görev yaparken; lumbosakral spinal kordda glisinerjik ve GABAerjik uzanımlar işeme refleksi ve glutamerjik sinirler üzerine inhibe edici etkiye sahiptir.

Serotonerjik sistemin aktivasyonu mesaneye doğru parasempatik uyarıyı inhibe ederek ve torasik sempatik aktivasyonda artış ile işemeyi basılabılır.

Spinal düzeyde 2 tip alfa 1 adrenerjik mekanizma sözkonusudur: 1) afferent yol üzerine etkisiyle refleks mesane kasılmaları üzerine inhibisyon 2) spinobulbospinal refleks inen glutamerjik

yolu üzerinden mesane kasılma amplitidünde artış.

Üst merkezlerden depolamayı destekleyen yollar spinal kord Onuf nukleusunda sinaps yaparlar ve bu sinapsta nörotransmitter olarak nörepinefrin ve serotonin görev alır. Stres tipi idrar kaçırma kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörü olan duloksetin bu mekanizma ile etki etmektedir.

DEPOLAMA VE İŞEMEDEN SORUMLU REFLEKSLER

Depolama refleksi primer olarak spinal kordda organize edilirken işeme mekanizması beyinde organize edilir. Mesane ve üretra arasında ilişkiyi düzenleyen merkezler açma-kapama devresi gibi görev yaparlar. Bazı refleksler işemeyi bazısı depolamayı destekler (Şekil 4).

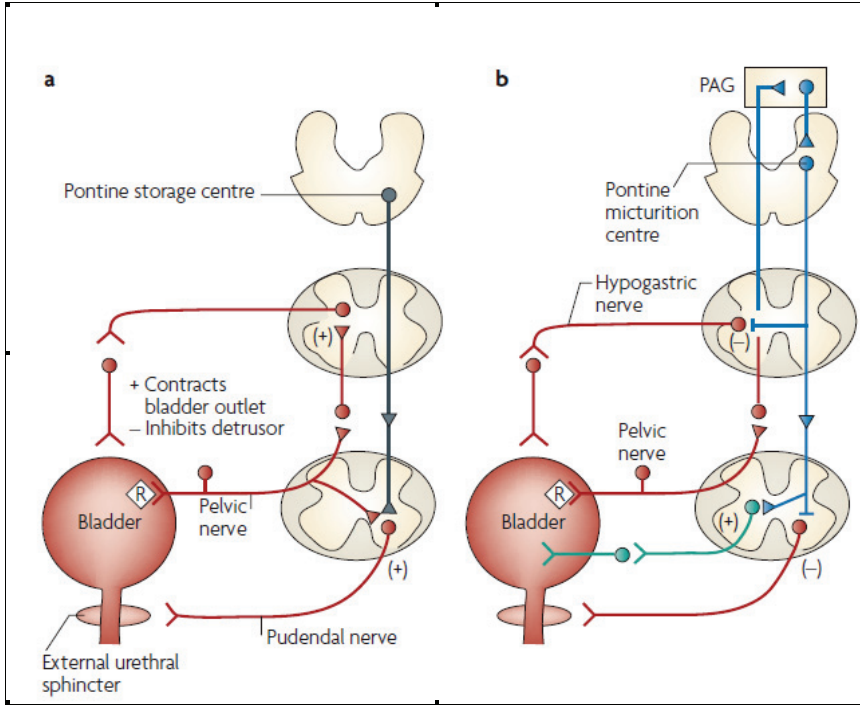
Dolum sırasında mesanenin efferent parasempatik yolları kapalı durumdadır. Mesane gerilme reseptörleri kaynaklı afferent uyarının şiddeti eşik değeri aştığında spinobulbospinal refleks inen yolu açılır ve parasempatik uyarının mesaneye ulaşması ile işeme gerçekleşir. (Şekil 4)

Mesane dolumu süresince mesane kaynaklı afferent lifler Onuf nukleusdaki pudental motor siniri uyararak giderek artan şekilde eksternal sfinkterde kasılmaya yol açarlar. Sfinkter kaynaklı afferent lifler kasılma arttıkça mesaneye giden motor parasempatikler üzerinde inhibisyon yaparak kontinansa katkı sağlar (Şekil 4). Bu reflekse mesane-eksternal sfinkter koruma refleksi adı verilir.

Pudental sinirle lumbosakral spinal korda taşınan somatik afferent (penis, vajina, rektum, perine, anal sfinkter, eksternal üretral sfinkter) uyarılar işemeyi inhibe edebilir. Bu reflekse sfinkter –mesane refleksi adı verilmektedir.

Genel anestezi altındaki kedilerde üretradaki idrar akışı veya üretrayı sonda gibi mekanik uyarılması refleksif mesane kasılması ve işeme ile sonuçlanmaktadır. Bu reflekse üretra-mesane refleksi ismi verilmektedir.

Refleks yolla lomber sempatiklerin uyarılması hayvanlarda detrusorun inhibe edilmesine katkı



Şekil 4. Depolama (a) ve işemeyi (b) kontrol eden nöral yollar Yeşil: Parasempatik, Kırmızı: Sempatik ve üretral sfinkter uyarısı

sağlar. Mesane çıkışında kasılma parasempatik aktivitenin pelvik pleksusta inhibe edilmesine katkı sağlar. Ancak sempatik sistemin kontinans üzerine etkisi insanda bu düzeyde olmadığı sempatolitik ilaç alan veya retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu yapılanlarda kontinansın zarar görmemesinden anlaşılmaktadır.

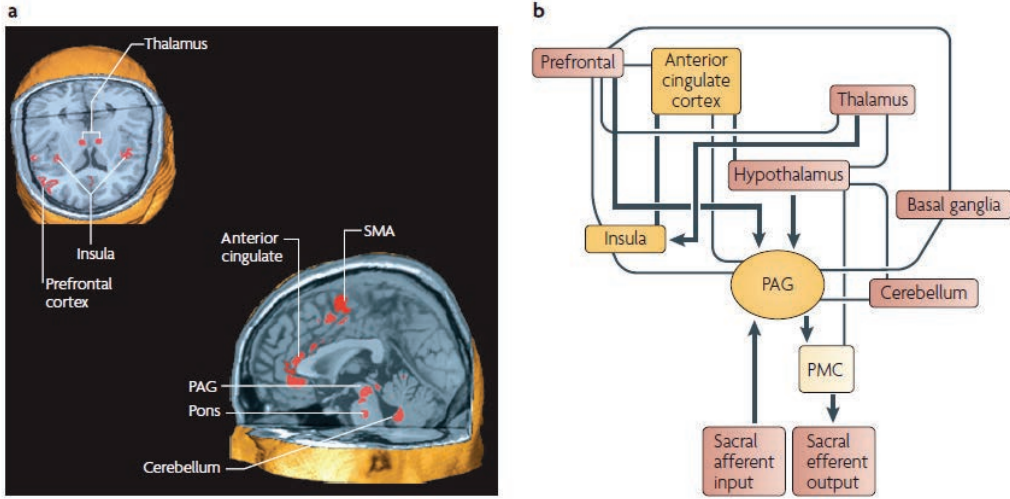
DOLUM FAZİ NÖROLOJİK KONTROLÜ

İşeme sadece spinobulbospinal refleksin kontrolü altında olsaydı mesane dolumu eşik değere her ulaştığında işeme gerçekleşecekti. Oysa işeme istemli olarak yapılmakta ve işlem çevresel, kişisel, duygusal faktörlerle düzenlenmektedir.

Mesane doluluğunun hissedilmesi ve işeme refleksinin başlatılması kontinansın iki basamağıdır ve bu iki işlem için periaqueductal gri (PAG)

önemli göreve sahiptir. Hayvan çalışmalarında mesane kaynaklı afferent uyarının spinal kord lateral funikulustan röle istasyonu olan PAG'ye ulaştığı gösterilmiştir. PAG mesane kaynaklı afferent bilgiyi bilinç düzeyinde üst merkezlere taşıırken üst sistemden gelen efferent uyarıyı pontin işeme merkezine (PMC) iletir. Üst merkezden gelen uyarı doğrultusunda PMC'yi baskılar veya işeme için indükleyebilir.

PAG talamus, prefrontal korteks, insula ve diğer üst beyin merkezleriyle afferent ve efferent bağlantılara sahiptir. Mesane kaynaklı afferent bilgiyle nasıl hareket edileceği PAG'e efferent uyarı gönderen merkezlerce özellikle de anterior cingulat korteks tarafından belirlenir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları; işeme veya tutma arası kara verme de frontal lobların görevli olduğunu göstermektedir (**Şekil 5**).



Şekil 5. Mesane dolumunu düzenleyen beyin bölgeleri

Pontin depolama merkezinin insandaki varlığı tartışmalıdır, bazı görüntüleme çalışmalarında PMC ventrolateralindeki bölgenin (L bölgesi) idrar tutma sırasında aktif olduğu gösterilmiştir. (Şekil 4) Kedilerde Onuf nukleusu ile L bölgesi arasında ilişki gösterilmiştir.

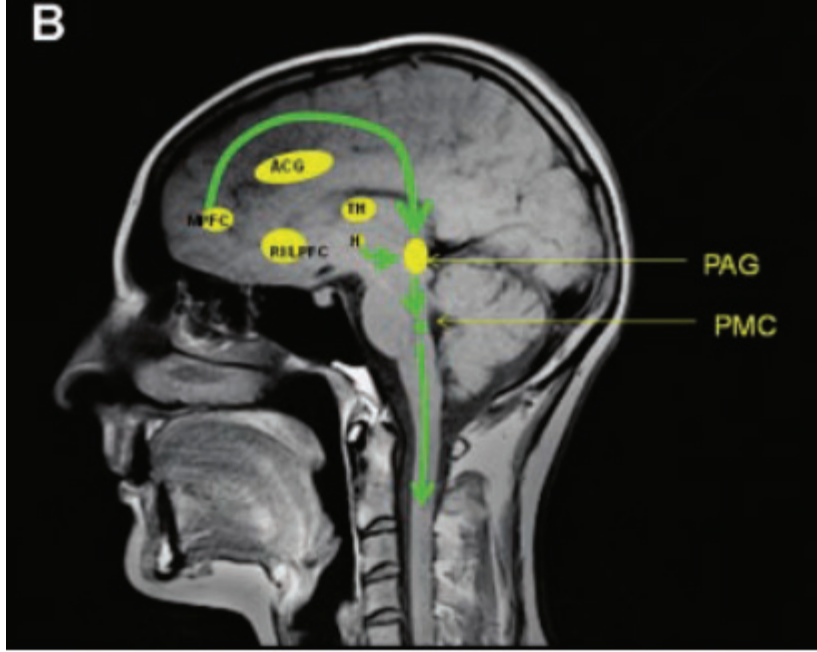
İŞEME FAZI NÖROLOJİK KONTROLÜ

Hayatın ilk dönemlerinde işeme spinal kordda organize edilen primitif bir refleks halindedir. İlerleyen zamanla işeme üst düzey beyin merkezleri tarafından düzenlenmeye başlanır. Erişkinlik döneminde bu merkezlerin hasar görmesi işemeyi primitif bir refleks haline döndürebilir.

Hayvanlarda yapılan anatomik ve fizyolojik çalışmalarda ponsta yerleşimli bir işeme merkezi tanımlanmıştır. İşeme sırasında yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında benzer bir merkezin insanda da olduğu gösterilmiş ve bu bölgenin lezyonlarında AÜS fonksiyonlarının bozulduğu izlenmiştir. Bu bölgeye Barrington nukleus, PMC veya medial yerleşimli olduğu için M bölgesi ismi verilmiştir. Hayvan çalışmaları refleks işemenin PMC'den geçen spinobulbospinal yol ile düzenlendiğini göstermektedir.

PMC'nin detrusor kasılmasından sorumlu preganglionik parasempatik nöronlar ile sinaps yapan hücrelerinin primer nörotransmitterinin glutamat olduğu düşünülmektedir. PMC'nin uyarılması sonrası inen yolların aktivasyonu ile ilk aşamada üretral relaksasyon ve takiben detrusor kasılması gerçekleşir. Üretral düz kasdaki relaksasyon NO salınımına yol açan parasempatik uyarı ile gerçekleşirken eksternal sfinkterdeki gevşeme somatik kolinerjik uyarının inhibe edilmesi ile olur. Bu süreçte PMC tarafından sempatik uyarı da inhibe edilir. Üretradaki idrar akışı da üretral afferent uyarıyı indükler ve mesane boşalmasını kolaylaştırır.

İşemenin gerçekleşmesi için sadece detrusor kasılması yeterli olmamakta, beraberinde üretral sfinkterin de gevşek olması gerekmektedir. Ancak Barrington nukleusunun Onuf nukleusu ile ilişkisi yoktur. Onuf nukleusunun kedilerde ponsta PMC'ye göre daha lateralde yerleşimli L bölgesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak PMC ile L bölgesi arasında bir bağlantı bulunamamış olması işeme sırasındaki sfinkter gevşemesi için başka mekanizmalar olabileceğini düşündürmektedir. PMC'nin spinal kordda inhibitör internöronları uyarak glisin ve GABA salınımı üzerinden indi-



Şekil 6. Ön beyinin işeme üzerine kontrolü, ACC: Anterior cingulate korteks, TH: Talamus H: Hipotalamus, MPFC: Mediyal prefrontal korteks, PAG: Periaqueduktal grey; PMC: Pontin İşeme Merkezi, RI: Sağ insula, LPFC: Lateral prefrontal korteks.

rek olarak Onuf nukleusunu inhibe ettiği düşünülmektedir.

İşemenin düzenlenmesi beyindeki birçok alan ile spinal kordaki sempatik, parasempatik ve somatik sistemleri içeren traktlar arasındaki iletişim ile mümkün olur. Mesane afferentleri mesane duysal sinyallerini orta beyinde nosisepsiyon ve ağrı ile ilgili PAG'ye iletirler. Mesane tam dolduğunda PAG, PMC'yi uyarır. Barrington nukleustaki sinirler spinal kordaki parasempatik nukleus ile sinaps yaparak mesanede kasılmayı sağlarlar.

Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri göstermiştir ki istemli işeme prefrontal korteks, insula, hipotalamus, PAG ve PMC'nin aktivasyonu ile oluşmaktadır. İstemli işemenin PMC'nin PAG kaynaklı tonik supresyonunun kesilmesi ile gerçekleştiği düşünülmektedir. (Şekil 6)

Dolum esnasında mesane kaynaklı afferent uyarı beyin sapına iletilir ancak işeme hemen tetiklenmez. PAG'dan geçirilip talamus üzerinden

insulaya iletilir ve eğer uyarı eşik değerinde ise işeme isteğinin uyanması ile sonuçlanır. İnsular aktivitenin lateral ve medial prefrontal kortekse yayılması ile işeme için karar verme süreci başlar. Eğer işeme için uygun zaman ve ortam yoksa medial prefrontal korteksten kalkan uyarılar beyin sapında işeme refleksini inhibe ederler. Medial prefrontal korteks beyin sapı arasındaki yolların hasar görmesi idrar kaçırma ile sonuçlanabilir. Nörolojik bozukluğu olmadığı halde idrar kontrolü çok iyi olmayan insanların fonksiyonel görüntülemelerinde orbitofrontal korteks aktivitelerinin idrar kontrol problemi yaşamayanlardan daha az olduğu izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Toby C. Chai M, and Lori A. Birder, PhD. Campbell-Walsh Urology. In: Alan J Wein LRK, Alan W Partin, Craig A Peters, editor. Philadelphia: Elsevier; 2016.

2. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9(6):453-66.
3. Donker P DJ, et al. Anatomy of the musculature and innervation of the bladder and urethra. In: Chisolm G WD, editor. *Scientific foundations of urology*. Chicago: Year Book; 1982. p. 404-41.
4. Lehrfeld TCCaTJ. Neurophysiological Control of Bladder Function. In: Howard B Goldman SPV, editor. *Female Urology A Practical Clinical Guideline*. New Jersey: Humana Press; 2007. p. 19-33.
5. Kumar V, Cross RL, Chess-Williams R, Chapple CR. Recent advances in basic science for overactive bladder. *Current opinion in urology*. 2005;15(4):222-6.
6. Fry CH, Skennerton D, Wood D, Wu C. The cellular basis of contraction in human detrusor smooth muscle from patients with stable and unstable bladders. *Urology*. 2002;59(5):3-12.
7. Kondo S, Morita T, Tashima Y. Muscarinic cholinergic receptor subtypes in human detrusor muscle studied by labeled and nonlabeled pirenzepine, AFDX-116 and 4DAMP. *Urologia internationalis*. 1995;54(3):150-3.
8. Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, Moore KH, Millard RJ, Burcher E. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *British journal of pharmacology*. 2005;144(8):1089-99.
9. Lai FM, Cobuzzi A, Spinelli W. Characterization of muscarinic receptors mediating the contraction of the urinary detrusor muscle in cynomolgus monkeys and guinea pigs. *Life sciences*. 1998;62(13):1179-86.
10. Yamaguchi O, Shishido K, Tamura K, Ogawa T, Fujimura T, Ohtsuka M. Evaluation of mRNAs encoding muscarinic receptor subtypes in human detrusor muscle. *The Journal of urology*. 1996;156(3):1208-13.
11. Nausch B, Heppner TJ, Nelson MT. Nerve-released acetylcholine contracts urinary bladder smooth muscle by inducing action potentials independently of IP3-mediated calcium release. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010;299(3):R878-R888.
12. Harriss D, Marsh K, Birmingham A, Hill S. Expression of Muscarinic M sub 3-Receptors Coupled to Inositol Phospholipid Hydrolysis in Human Detrusor Cultured Smooth Muscle Cells. *The Journal of urology*. 1995;154(3):1241-5.
13. Ehler FJ, Griffin MT, Abe DM, Vo TH, Taketo MM, Manabe T, et al. The M2 muscarinic receptor mediates contraction through indirect mechanisms in mouse urinary bladder. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2005;313(1):368-78.
14. Hoyle CH, Chapple C, Burnstock G. Isolated human bladder: evidence for an adenine dinucleotide acting on P 2X-purinoceptors and for purinergic transmission. *European journal of pharmacology*. 1989;174(1):115-8.
15. Hardy L, Harvey I, Chambers P, Gillespie J. A putative alternatively spliced variant of the P2X 1 purinoreceptor in human bladder. *Experimental physiology*. 2000;85(04):461-3.
16. Yoshida M, Miyamae K, Iwashita H, Otani M, Inadome A. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology*. 2004;63(3):17-23.
17. Tang DD. Intermediate filaments in smooth muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2008;294(4):C869-C78.
18. Andersson K-E, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*. 2004;84(3):935-86.
19. Yoshimura N, Kaiho Y, Miyazato M, Yunoki T, Tai C, Chancellor MB, et al. Therapeutic receptor targets for lower urinary tract dysfunction. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2008;377(4-6):437-48.
20. Sun Y, MaLossi J, Jacobs SC, Chai TC. Effect of doxazosin on stretch-activated adenosine triphosphate release in bladder urothelial cells from patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60(2):351-6.
21. Ferguson D, Kennedy I, Burton T. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes—possible sensory mechanism? *The Journal of physiology*. 1997;505(2):503-11.
22. Birder L, Nakamura Y, Kiss S, Nealen M, Barrick S, Kanai A, et al. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nature neuroscience*. 2002;5(9):856-60.
23. Hawthorn M, Chapple C, Cock M, Chess-Williams R. Urothelium-derived inhibitory factor (s) influences on detrusor muscle contractility in vitro. *British journal of pharmacology*. 2000;129(3):416-9.
24. Chopra B, Barrick SR, Meyers S, Beckel JM, Zeidel ML, Ford AP, et al. Expression and function of bradykinin B1 and B2 receptors in normal and inflamed rat urinary bladder urothelium. *The Journal of physiology*. 2005;562(3):859-71.
25. A. BIRDER WILLIAM C. DE GROAT L. Contribution of C-fiber afferent nerves and autonomic pathways in the urinary bladder to spinal c-fos expression induced by bladder irritation. *Somatosensory & motor research*. 1998;15(1):5-12.
26. OZAWA H, CHANCELLOR MB, JUNG S-Y, YOKOYAMA T, FRASER MO, YU Y, et al. Effect of intravesical nitric oxide therapy on cyclophosphamide-induced cystitis. *The Journal of urology*. 1999;162(6):2211-6.

27. Cockayne DA, Dunn PM, Zhong Y, Rong W, Hamilton SG, Knight GE, et al. P2X2 knockout mice and P2X2/P2X3 double knockout mice reveal a role for the P2X2 receptor subunit in mediating multiple sensory effects of ATP. *The Journal of physiology*. 2005;567(2):621-39.
28. Rong W, Spyer KM, Burnstock G. Activation and sensitisation of low and high threshold afferent fibres mediated by P2X receptors in the mouse urinary bladder. *The Journal of physiology*. 2002;541(2):591-600.
29. Kumar V, Chapple CR, Surprenant AM, Chess-Williams R. Enhanced adenosine triphosphate release from the urothelium of patients with painful bladder syndrome: a possible pathophysiological explanation. *The Journal of urology*. 2007;178(4):1533-6.
30. Kanai A, Roppolo J, Ikeda Y, Zabbarova I, Tai C, Birder L, et al. Origin of spontaneous activity in neonatal and adult rat bladders and its enhancement by stretch and muscarinic agonists. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2007;292(3):F1065-F72.
31. Gilpin C, Dixon J, Gilpin S, Gosling J. The fine structure of autonomic neurons in the wall of the human urinary bladder. *Journal of anatomy*. 1983;137(Pt 4):705.
32. Crowe R, Haven A, Burnstock G. Intramural neurones of the guinea-pig urinary bladder: histochemical localization of putative neurotransmitters in cultures and newborn animals. *Journal of the autonomic nervous system*. 1986;15(4):319-39.
33. Gosling J, Dixon J. Sensory nerves in the mammalian urinary tract. An evaluation using light and electron microscopy. *Journal of anatomy*. 1974;117(Pt 1):133.
34. Gabella G. The structural relations between nerve fibres and muscle cells in the urinary bladder of the rat. *Journal of neurocytology*. 1995;24(3):159-87.
35. Wiseman OJ, Brady CM, Hussain IF, Dasgupta P, Watt H, Fowler CJ, et al. The ultrastructure of bladder lamina propria nerves in healthy subjects and patients with detrusor hyperreflexia. *The Journal of urology*. 2002;168(5):2040-5.
36. Gabella G, Davis C. Distribution of afferent axons in the bladder of rats. *Journal of neurocytology*. 1998;27(3):141-55.
37. de Groat WC, Nadelhaft I, Milne RJ, Booth AM, Morgan C, Thor K. Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. *Journal of the autonomic nervous system*. 1981;3(2):135-60.
38. Morgan C, Nadelhaft I, de Groat WC. The distribution of visceral primary afferents from the pelvic nerve to Lissauer's tract and the spinal gray matter and its relationship to the sacral parasympathetic nucleus. *Journal of Comparative Neurology*. 1981;201(3):415-40.
39. Häbler H, Jänig W, Koltzenburg M. Myelinated primary afferents of the sacral spinal cord responding to slow filling and distension of the cat urinary bladder. *The Journal of Physiology*. 1993;463(1):449-60.
40. Cheng C-L, Liu J-C, Chang S-Y, Ma C-P, de Groat WC. Effect of capsaicin on the micturition reflex in normal and chronic spinal cord-injured cats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1999;277(3):R786-R94.
41. Häbler H, Jänig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *The Journal of Physiology*. 1990;425(1):545-62.
42. CHAI TC, GRAY ML, STEERS WD. The incidence of a positive ice water test in bladder outlet obstructed patients: evidence for bladder neural plasticity. *The Journal of urology*. 1998;160(1):34-8.
43. deGroat WC, Vizzard MA, Araki I, Roppolo J. Spinal interneurons and preganglionic neurons in sacral autonomic reflex pathways. Progress in brain research. 1995;107:97-111.
44. Toby C, Chai M, FACS and Todd J. Lehrfeld, MD. Neurophysiological Control of Bladder Function. In: WHoward B Goldman SV, editor. *Female Urology: A Practical Clinical Guide*. New Jersey: Humana Press; 2007.
45. De Groat W, Theobald R. Reflex activation of sympathetic pathways to vesical smooth muscle and parasympathetic ganglia by electrical stimulation of vesical afferents. *The Journal of physiology*. 1976;259(1):223.
46. Thor K, Morgan C, Nadelhaft I, Houston M, De Groat W. Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. *Journal of Comparative Neurology*. 1989;288(2):263-79.
47. Miyazato M, Yoshimura N, Chancellor MB. The other bladder syndrome: underactive bladder. *Reviews in urology*. 2013;15(1):11.
48. McMahon S, Spillane K. Brain stem influences on the parasympathetic supply to the urinary bladder of the cat. *Brain research*. 1982;234(2):237-49.
49. SUGAYA K, OGAWA Y, HATANNO T, KOYAMA Y, MIYAZATO T, ODA M. Evidence for involvement of the subcoeruleus nucleus and nucleus raphe magnus in urine storage and penile erection in decerebrate rats. *The Journal of urology*. 1998;159(6):2172-6.
50. de Groat WC, Yoshiyama M, Ramage AG, Yamamoto T, Somogyi GT. Modulation of voiding and storage reflexes by activation of α 1-adrenoceptors. *European urology*. 1999;36(Suppl. 1):68-73.
51. Yoshiyama M, Yamamoto T, de Groat WC. Role of spinal α 1-adrenergic mechanisms in the control

- of lower urinary tract in the rat. *Brain research*. 2000;882(1):36-44.
52. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC, et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *The Journal of urology*. 2003;170(4):1259-63.
 53. De Groat W. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. The autonomic nervous system Nervous control of the urogenital system. 1993;3:227-90.
 54. Sasaki M. Feed-forward and feedback regulation of bladder contractility by Barrington's nucleus in cats. *The Journal of physiology*. 2004;557(1):287-305.
 55. Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Ogawa Y. Central nervous control of micturition and urine storage. *Journal of Smooth Muscle Research*. 2005;41(3):117-32.
 56. Park J, Bloom D, McGuire E. The guarding reflex revisited. *British journal of urology*. 1997;80(6):940-5.
 57. De Groat W. Mechanisms underlying the recovery of lower urinary tract function following spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1995;33(9):493-505.
 58. C. de Groat MF, M. Yoshiyama, S. Smerin, C. Tai, MB Chancellor, N. Yoshimura, JR Roppolo, W. Neural control of the urethra. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2001;35(207):35-43.
 59. Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu Q-M, Dunn PM, Zhong Y, Novakovic S, et al. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X₃-deficient mice. *Nature*. 2000;407(6807):1011-5.
 60. Blok BF, De Weerd H, Holstege G. Ultrastructural evidence for a paucity of projections from the lumbosacral cord to the pontine micturition center or M-region in the cat: A new concept for the organization of the micturition reflex with the periaqueductal gray as central relay. *Journal of Comparative Neurology*. 1995;359(2):300-9.
 61. Birder LA, Roppolo JR, Erickson VL, de Groat WC. Increased c-fos expression in spinal lumbosacral projection neurons and preganglionic neurons after irritation of the lower urinary tract in the rat. *Brain research*. 1999;834(1):55-65.
 62. Holstege G, Mouton LJ. Central nervous system control of micturition. *International review of neurobiology*. 2003:123-47.
 63. McMahon S, Morrison J. Spinal neurones with long projections activated from the abdominal viscera of the cat. *The Journal of physiology*. 1982;322:1.
 64. Griffiths DJ. The pontine micturition centres. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2002;36(4):21-6.
 65. Holstege G, Kuypers HG, Boer RC. Anatomical evidence for direct brain stem projections to the somatic motoneuronal cell groups and autonomic preganglionic cell groups in cat spinal cord. *Brain Research*. 1979;171(2):329-33.
 66. Jiang C, Mazieres L, Lindström S. Cold-and menthol-sensitive C afferents of cat urinary bladder. *The Journal of physiology*. 2002;543(1):211-20.
 67. Barrington F. The effect of lesions of the hind-and mid-brain on micturition in the cat. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*. 1925;15(1):81-102.
 68. Fukuyama H, Matsuzaki S, Ouchi Y, Yamauchi H, Nagahama Y, Kimura J, et al. Neural control of micturition in man examined with single photon emission computed tomography using 99mTc-HMPAO. *Neuroreport*. 1996;7(18):3009-12.
 69. Blok B, Willemsen A, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain*. 1997;120(1):111-21.
 70. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance and the pontine tegmental lesion: urodynamic and MRI analyses of vascular cases. *Journal of the neurological sciences*. 1996;141(1):105-10.
 71. Charil A, Zijdenbos AP, Taylor J, Boelman C, Worsley KJ, Evans AC, et al. Statistical mapping analysis of lesion location and neurological disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets. *Neuroimage*. 2003;19(3):532-44.
 72. KOMIYAMA A, KUBOTA A, HIDAI H. Urinary retention associated with a unilateral lesion in the dorsolateral tegmentum of the rostral pons. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;65(6):953-4.
 73. Blok BF, Holstege G. Ultrastructural evidence for a direct pathway from the pontine micturition center to the parasympathetic preganglionic motoneurons of the bladder of the cat. *Neuroscience letters*. 1997;222(3):195-8.
 74. Holstege J, Dijken Hv, Buijs R, Goedknegt H, Gosens T, Bongers C. Distribution of dopamine immunoreactivity in the rat, cat, and monkey spinal cord. *Journal of comparative neurology*. 1996;376(4):631-52.
 75. Matsumoto G, Hisamitsu T, de Groat WC. Non-NMDA glutamatergic excitatory transmission in the descending limb of the spinobulbospinal micturition reflex pathway of the rat. *Brain research*. 1995;693(1):246-50.
 76. Matsumoto G, Hisamitsu T, De Groat W. Role of glutamate and NMDA receptors in the descending limb of the spinobulbospinal micturition reflex pathway of the rat. *Neuroscience letters*. 1995;183(1):58-61.
 77. Yoshiyama M, De Groat W. Supraspinal and spinal α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid and N-methyl-d-aspartate glutamatergic control of the micturition reflex in the urethane-anesthetized rat. *Neuroscience*. 2005;132(4):1017-26.

78. Andersson K-E, Gratzke C. Pharmacology of the lower urinary tract. *Textbook of the neurogenic bladder*. 2008;2:81-100.
79. Gustafson KJ, Creasey GH, Grill WM. A urethral afferent mediated excitatory bladder reflex exists in humans. *Neuroscience letters*. 2004;360(1):9-12.
80. Morrison JF. Sensations arising from the lower urinary tract. *The physiology of the lower urinary tract*: Springer; 1987. p. 89-131.
81. Blok BF, Holstege G. The central nervous system control of micturition in cats and humans. *Behavioural brain research*. 1998;92(2):119-25.
82. Sie JA, Blok BF, de Weerd H, Holstege G. Ultrastructural evidence for direct projections from the pontine micturition center to glycine-immunoreactive neurons in the sacral dorsal gray commissure in the cat. *Journal of Comparative Neurology*. 2001;429(4):631-7.
83. Nour S, Svarer C, Kristensen JK, Paulson OB, Law I. Cerebral activation during micturition in normal men. *Brain*. 2000;123(4):781-9.
84. An X, Bandler R, Öngür D, Price J. Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*. 1998;401(4):455-79.
85. De Groat W, Booth A, Milne R, Roppolo J. Parasympathetic preganglionic neurons in the sacral spinal cord. *Journal of the autonomic nervous system*. 1982;5(1):23-43.
86. Fowler CJ, Griffiths DJ. A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *Neurourology and urodynamics*. 2010;29(1):49-55.

Üriner Kontinans Mekanizmaları

21

Ali Atan • Melih Balcı

Giriş

Miksiyon, sinir sisteminin maturasyonu sonrası istemli kontrol altında olan, öğrenilmiş bir davranıştır. Normal bir miksiyon; mesane, sfinkterik ünite (internal sfinkter ve eksternal sfinkter) ve üretranın koordinasyonu ile ortaya çıkan nöromüsküler bir olaydır. Mukoza, lamina propria, düz adale, sinir uçları, vasküler yapılar, fibroblastlar ve ekstrasellüler matriksten oluşan mesane, idrarın depolanması aşamasında rezervuar olarak görev yapar iken miksiyon aşamasında idrarın dışarı atılmasında motor gücü oluşturur. Mesane insan vücudundaki kompliyansı en iyi olan organdır ve basınç artışı olmadan idrarın depolanmasını sağlar. Normal bir mesane kapasitesi 400-600 ml arasındadır ve alınan sıvıya göre 3-4 saatte bir miksiyon yapılabilir. Miksiyon 24 saatlik periyotta genelde 2-3 dakika sürer, diğer süre depoma ile geçer. Üretrada miksiyon fizyolojisinde çok önemlidir ve idrarın geçişi için iyi bir kondüit görevi görür. Sfinkterik ünite, mesanenin idrar ile dolumu esnasında idrarın mesanede tutulmasında rol oynar. Amaç düşük basınçta mesanenin dolması ve periyodik olarak düşük basınçta miksiyonun gerçekleşmesidir. Sfinkterik ünite, internal ve eksternal sfinkterik yapılardan oluşur:

a. Internal sfinkter: Gerçek bir sfinkterik yapı değildir. Mesanenin sirküler liflerinin mesane boy-

nunda yoğunlaşması sonucu oluşan fonksiyonel bir yapıdır. Otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır ve mesane dolumu esnasında bu bölgenin adalelerinde tonus artışı olur.

b. Eksternal üretral sfinkter: Erkeklerde membranöz üretrada, kadınlarda ise üretranın orta kısmında bulunur ve somatik pudendal sinirin kontrolü altındadır. Çizgili kastan oluşan gerçek bir sfinkterdir. Yavaş ve hızlı kasılma özelliğine sahip iki farklı adale lifi içerir. Yavaş kasılan lifler devamlı kontinansın sağlanmasında rol oynar iken hızlı kasılan lifler ani basınç artışlarını tolere etmeyi sağlarlar.

Miksiyonun Nöral Kontrolü

Miksiyon fizyolojisinde, hem otonom hem de somatik sinirlerin afferent (duyusal) ve efferent (motor) lifleri çok önemlidir. Mesanenin idrar ile dolumu esnasında afferent lifler yoluyla üst merkezlere uyarılar iletilir. Bu iletimde rol oynayan lifler gerilmeye duyarlı miyelinli A lifleri ve ağrı/ısı duyarlı miyelinsiz C lifleridir. Mesanenin dolumu ve idrar hissi ile ilgili uyarılar ilk olarak S2-4 segmentine gider. Buradan da pontin miksiyon merkezine, mesensefalona (periaqueductal gray) ve önbeyine (insula, anterior cingulate) iletilir. Son durak ise miksiyon ihtiyacının algılandığı frontal kortekste ki miksiyon merkezidir. Bu aşamada mesane idrar

ile dolar iken eksternal üriner sfinkter kapalı kalır. Uygun ortam oluştuğunda kortikal miksiyon merkezi tarafından miksiyon kararı verilir. Korteksten gelen uyarılar pontin miksiyon merkezi yoluyla uç organlara iletilir.

Normal koşullarda gerilmeye cevap olarak mesane doluluk hissi detrüörde bulunan miyelinli A lifleri (gerilme reseptörleri) tarafından iletilir. Miyelinsiz C lifleri detrüör afferent liflerinin 2/3'ünü oluştururlar ve hem detrüörde hem de subepitelyumda yaygın olarak bulunurlar. Ancak fizyolojik dolum esnasında miyelinsiz C lifleri duyarlı değildir ve bu nedenle miyelinsiz C liflerine "sessiz lifler" adı verilir. Ancak zararlı uyarılar olduğunda bu lifler duyarlı hale gelirler. Özellikle pH ve ısı değişimi olduğunda veya enflamasyon varlığında aktif hale gelirler. Aşırı aktif mesane patogeneğinde çok önemli oldukları düşünülmektedir. Mesanenin doluluk hissi pelvik ve hipogastrik sinir yoluyla, mesane boynu ve üretradan kaynaklanan duyuşal uyarılar ile pudendal ve hipogastrik sinir yoluyla üst merkezlere iletilirler. Sağlıklı bir miksiyonun oluşmasında periferik sinirlerin uyarıları ilettiği üst nöral merkezler şunlardır:

1. Sakral merkez (S2-4): Bu alanda otonom ve somatik lifler bulunur. Otonom parasempatik lifler muskarinik reseptörler yoluyla detrüörün kasılmasından sorumludur. Primer nörotansmitter asetilkolindir. Somatik lifler, Onuf nükleusu adı verilen alandırlar. Kolinerjik reseptörler yoluyla eksternal uretral sfinkteri ve pelvik tabanı adalelerini innerve eden liflerdir.

2. Torako-lomber merkez (T11-L2): Hipogastrik pleksus ve pelvik sinirler yoluyla mesane depolarmasını kolaylaştırır. Otonom sempatik lifler içerir. Beta adrenerjik reseptörler detrüörde yoğun ve detrüörün gevşemesini sağlar. Alfa adrenerjik reseptörler ise mesane boynu ve proksimal uretrada yoğun olarak bulunur ve mesane dolumu esnasında bu bölgedeki düz adaleleri kasarak mesane çıkım direncini arttırlar. Primer nörotansmitter norepinefrindir.

3. Pontin miksiyon merkezi: Mesane ile sfinkter koordinasyonunu sağlar.

4. Kortikal merkezler: İşeme üzerindeki net etkisi inhibisyondur. Bu alanda hasarlanma olursa inhibisyon ortadan kalktığı için istemsiz mesane kasılmaları olur.

Mesanenin Nöral Kontrolünde Rol Oynayan Yolaklar

1. Kolinerjik yolak: Detrüörde tip-2 ve tip-3 muskarinik reseptörler bulunur iken detrüör kasılmasından sorumlu olan reseptör tip-3 muskarinik reseptördür. Detrüör düz kasının kasılmasında asetilkolin tip-3 muskarinik reseptörlere bağlanır ve G protein üzerinden fosfolipaz C'yi aktive eder. Fosfolipazın uyarılması, inositol trifosfat (IP3) ve diasilgliserol üretilmesini sağlar. IP3, IP3 reseptörleri üzerinden sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum (Ca) salınmasına sebep olur ve diasilgliserol plazma membranında bulunan voltaj duyarlı Ca kanallarını düzenler. Pürinerjik reseptörler üzerine etki yapan adozintrifosfat (ATP), membrandaki nonselektif katyonik kanalları açar, bu da voltaj duyarlı Ca kanallarını açan depolarizasyona neden olur. Her ikisi de hücre içine Ca girmesine neden olur. Hücre içi serbest Ca konsantrasyonunun artması kasılmayı tetikler ve cevabı düzenleyen Ca ile aktive olan potasyum kanalları gibi membranda Ca ile aktive olan kanalları açar. M2 reseptörlerinin, beta adrenerjik reseptörler aracılığıyla, oluşan düz kas gevşemesine engel olduğu düşünülmektedir. M2 reseptör stimülasyonu, protein kinaz C aktivasyonu ile Potasyum-ATP kanallarını inhibe eder iken, spesifik olmayan katyon kanallarını aktive edebilir.

2. Adrenerjik yolak: α -adrenerjik reseptörler; detrüörde α -adrenerjik reseptörler düşük derecede eksprese edilmekte ve normal mesane fonksiyonlarında önemli yer tutmamakla beraber α -adrenerjik mekanizmalar üretral fonksiyonlarda daha önemlidirler. Üretral tonus ve intraüretral basınç α -adrenerjik reseptörler tarafından kontrol edilmektedirler. α_{1A} adreno reseptörleri prostat ve üretrada ana alt türdür ve uyarılmaları ile mesane boynu ve üretral direnç artmakta idrar depolanmasına katkı sağlamaktadırlar.

β -adrenerjik reseptörler; Detrusorda bulunan β_2 ve β_3 -adrenerjik reseptörlerin uyarımı detrusor

düz kasının gevşemesine yol açar. Detrusor gevşemesi β -adrenerjik uyarının yanı sıra adenilat siklaz uyarımı ve cAMP birikimi aracılığı ile olur.

Mesane ya da üretraya gelen adrenerjik sinir ucunda noradrenalin salınımı β -adrenerjik reseptörleri uyararak detrusorun gevşemesine ya da α -adrenerjik reseptörleri uyararak kasılmaya neden olur. Yine bu sinir ucundan salınan nöropeptid Y düz kas kasılmasını oluşturabilir ya da feed-back mekanizması yolu ile noradrenalin salınımını inhibe edebilir. Mesanede β adrenerjik reseptörler, α adrenerjik reseptörlere göre daha baskın olduğundan normal detrusörün NA'ya yanıtı gevşemedir

3. Non-adrenerjik non-kolinerjik yolak; Nitrik Oksit (NO) idrar boşaltımı sırasında üretral düz kasların gevşemesini sağlayan ana inhibitördür. NO aracılı düz kas gevşemesi intrasellüler siklik guanosinmonofosfatın (cGMP) üretiminin artmasına bağlıdır. Bu ikincil mesajcılar; cAMP ve cGMP, kendi membranlarına bağlı ya da çözülebilen adenilat ya da guanilat siklazla yer değiştiren nükleozid trifosfattan sentezlenir. cAMP ve cGMP 3'- riboz-fosfat bağlarının hidrolitik bölümlerinden çıkan fosfodiesterazlar tarafından inaktive edilirler. NO aynı zamanda mesane aferent sinir aktivitesinin kontrolünde de görev alır. ATP, pürinerjik reseptörlerin iki grubu üzerine etki ederek mesanede kasılma sağlayabilir.

P maddesi, nörokinin A ve nörokinin B hem merkezi, hem de periferik sinir sisteminde bulunurlar ve etkilerini, nörokinin (NK1, NK2 ve NK3) reseptörleri aracılığıyla gösterirler. NK2 reseptörleri üzerinden birincil aferent uçlarda rol oynayarak uyarılmayı sağlarlar. Bu NK2 reseptörleriyle mesane kasılmalarını sağlarlar.

Prostaglandinler (PG), mesane kasılmasında, enflamatuvar cevaplarda ve sinirsel iletide rol oynarlar. Azalan potens sırasına göre, PGE2 α , PGE1 ve PGE2 insan detrusörünü kasarlar. Endotelinler de, PG'lerde olduğu gibi, başta mukoza ve damarlı endotelium olmak üzere birçok dokudan sentezlenir ve muhtemelen PG'ler gibi, mesane genişlemesine ve enflamasyonuna karşı lokal olarak salıverilerek detrusör kasılmasını artırır. Paratiroid Hormon ile ilişkili Peptit (PTHrp) mesane düz kası tarafından üretilir ve yavaş ya da dereceli gerilim

artışı sırasında, bölgesel gevşeticilerin sentezlenmesine neden olarak dolunun düşük basınçla gerçekleşmesine yardımcı olur.

Miksiyon Siklusu Nasıldır?

a. Dolma – depolama: İdrar depolanması aşamasında mesane kapasitesinin yeterli olması gerekir. Bu yeterliliği sağlamak için bazı dış ve iç faktörler vardır. Dış faktörler otonom sinirler ve dolaşımda bulunan hormonlardır. İç faktörler ise gerilmeye adale cevabı, lokal bazı metabolitler nitrik oksid ve ısı değeridir. Mesanenin idrar ile dolumu ve idrarın depolanması esnasında mesane çıkım direnci yüksektir. Bu direnç yüksekliği hipogastrik pleksusun uyarılması ile proksimal uretral basıncın artması ve pudendal sinir yoluyla eksternal uretral sfinkterin kasılması yoluyla sağlanır. Bu nedenle sağlıklı bir kişide idrarın dolumu esnasında idrar kaçması söz konusu değildir. Buna koruma (guarding) refleksi adı verilir. İdrarın dolumu esnasında mesanede olması gereken temel özellikler kompliyans, stabilite ve duyarlılıktır. Kompliyans, dolum aşamasında mesanenin iyi bir akomodasyon göstermesidir. Mesane kompliyansı, volüm/basınç formülü ile saptanır. İdrar ile dolumu esnasında mesane içi basınç 10-15 cmH₂O altında kalır. Dolum basıncının düşük olması üst üriner sistemi açısından çok önemlidir. Dolum basıncı 40 cmH₂O'dan fazla olur ise hidronefroz ve VUR meydana gelir, piyelokaliseal ve üreteral drenaj bozulur. Sonuçta glomerüler filtrasyon hızı azalır. Uygun kompliyans için elastisite ve viskozite gereklidir. Elastisite, stres ile deforme olan bir biyomateryalin stres ortadan kalktıktan sonra orijinal geometrisine geri dönmesi durumudur. Mesanenin elastisitesi, detrusördeki kollojen lifler tarafından belirlenir. Viskozite, bir biyomateryalin strese bağlı deforme olmasının gecikmesi özelliğidir. Detrusör adalesinin kontraktıl elemanlarının enerji bağımsız bir özelliğidir. Stabilite, dolum esnasında normal detrusörde istemsiz kasılmaların olmaması halidir. Duyarlılık, depolama fazındaki bir diğer önemli özelliktir. Mesane tam kapasitesine doluncaya kadar idrar yapma hissi olmaz. Uygun ortam oluşuncaya kadar da idrar yapma hissi baskılanır ve idrar yapma ertelenebilir.

1. **İlk doluluk hissi:** Mesane kapasitesinin yaklaşık %40'ı dolu iken meydana gelir, kişiyi çok rahatsız etmez ve göz ardı edilebilir.

2. **İlk miksiyon hissi:** Mesanenin yaklaşık %60'ı dolu iken meydana gelir olur, uygun ortamda miksiyon yapılır ancak istenir ise miksiyon ertelenebilir.

3. **Kuvvetli miksiyon hissi:** Mesanenin %90'dan fazlasının dolması durumunda meydana gelir, kaçırma korkusu olmaksızın devamlı bir işeme isteği vardır.

b. Bilinçli miksiyon isteği - miksiyon kararı:

Miksiyonun başlatılması mesane doluluk hissi ve sosyal uygunluk sonrası verilen bilinçli bir karardır. Uygun koşullar olduğunda korteksin kontrolü ile miksiyon süreci başlar. İlk olarak, koruma refleksi inhibe olur. Buna bağlı olarak sempatik sistemin ve pudental sinirin aktivasyonu azalır ve sfinkterik mekanizma gevşer, sonra parasempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile detrüör kasılır ve en düşük basınçta miksiyon meydana gelir.

c. Boşaltma: Bu aşamada pelvik tabanda relaksasyon izlenir. Bu relaksasyona intrinsik çizgili kaslar da dahil olur ve bu dönem mesane içi basınç artışından öncedir. Serebral inhibitör etkilerin sakral işeme merkezine etkileri suprese edildikten birkaç saniye sonra, pelvik sinirler yoluyla hızlı bir eferent parasempatik uyarı detrüörün kasılmasına neden olur. İlk olarak üretral sfinkterin gevşemesi meydana gelir. Bunu mesane kasılması, mesane basıncında artış ve idrar akımı takip eder. İşeme sırasında üretral düz kasların gevşemesi, üretraya gelen inhibitör madde olan NO salınımını tetikleyen parasempatik yolların aktivasyonu ve üretraya gelen eksitator uyarıların kaldırılması ile gerçekleşir. İdrarın üretradan akımı sırasında oluşan ikincil refleksler mesanenin boşalmasını kolaylaştırır. Bu refleksler sinir sisteminde çeşitli seviyelerde yerleşmiş olan nöronal oluşumların uyumu ile gerçekleşir. Genelde, işeme esnasında üretra içi basınç sabittir ve dolayısı ile duvar gerilimi düşer. Bir kere işeme başladığı zaman, devam ettirmek için az bir çaba sarf edilir. Basıncı sabit tutmak için detrüör kas liflerinin boyu gittikçe kısalır

Miksiyon Fizyolojisini Bozan Nedenler:

1. Miyojenik:
 - a. Yaşlanma
 - b. Radyasyon
 - c. Enflamasyon
 - d. Metabolik hastalıklar
 - e. Fibrozis
 - f. Miyopati
 - g. İlaçlar
2. Obstrüktif:
 - a. BPH
 - b. Prostat kanseri
 - c. Uretra darlığı
 - d. Uretra tümörleri
 - e. Mesane boynu darlığı
 - f. Mea darlığı
 - g. Disfonksiyonel işeme (Fonksiyonel Detrüör Sfinkter Dissinerjisi-Hinman senromu)
3. Nörojenik:
 - a. Periferik nöropati
 - b. Spinal kord yaralanması
 - c. Periferik sinir yaralanması
 - d. Serebral hastalıklar
 - e. Pelvik cerrahi

Kaynaklar

1. de Groat WC, Griffiths D and Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. Compr Physiol. 2015; 5: 327–396
2. Jalesh N Panicker, Clare J Fowler, Thomas M Kessler. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. Lancet Neurol. 2015; 14: 720–32
3. Taweel WA and Seyam R. Neurogenic bladder in spinal cord injury patients. Research and Reports in Urology. 2015; 7: 85–99
4. Stoffel JT. Detrusor sphincter dyssynergia: a review of physiology, diagnosis and treatment strategies. Transl Androl Urol. 2016; 5: 127-135
5. Yoshimura N, Ogawa T, Miyazato M, Kitta T, Furuta A, Chancellor MB, Tyagi P. Neural mechanisms underlying lower urinary tract dysfunction. Korean J Urol. 2014; 55: 81-90.
6. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 10th edition 2012.
7. Braverman SA, Ronald J, Michael R, Ruggieri. Interaction between muscarinic receptor subtype signal transduction pathways mediating bladder contraction. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002; 283: 663-668.
8. Schneider T, Fetscher C, Kregge S, Michel MC. Signal transduction underlying carbachol-induced contraction of human urinary bladder. J Pharmacol Exp Ther 2004; 309: 1148-1153.

İdrar Kaçırmada Sınıflandırma ve Değerlendirme

22

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 nedenlerinde; inkontinans genellikle ani başlangıçlı olup,

değerlendirilen an itibarıyla en az altı hafta boyunca devam etmektedir. Altta yatan problem çözüldükten sonra çoğunlukla Üİ'da 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 hiper mobilité 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

A) Üriner İnkontinansın Düzeltilebilir Nedenleri	
D	Deliryum/konfüzyonel durum
I	Enfeksiyon (semptomatik)
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 impakt
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 kaçığının 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 tualete yetişmeden idrar kaçırıyor mu?*
- *İdrarının geldiğini ve kaçırıldığını 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, ıkkınma-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 kay-

İŞEME GÜNLÜĞÜ

Tarih: / /

..... .GÜN

SAAT	İçilen Sıvı Miktarı (mL)		İdrar Miktarı (mL)		İdrar Kaçırma			İdrar Kaçırma Öncesi Sıkışma Hissi		İdrar kaçırdığınız anda ne yapıyordunuz? (gülme, koşma, hapşırma,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								Koşma, Uyuma Hapşırma	
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.

dedilmektedir. Sıklık hacim çizelgesinde ise en az 24 saat boyunca; işeme sıklığı ve her tuvalete 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 kullanılabilmesi belirtilmektedir. "International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7), Urogenital Distress Inventory (UDI-6), Patient Perception 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 pozisyonunda 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 koşturular, 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 düzeltilebilir nedenlerinden akut İYE'nu dışlamak ve hematüri, proteinüri, glukozüri varlığını değerlendirmek için tam idrar tetkiki mutlaka yapılmalıdır. Proteinüri; infeksiyon 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 denervasyonu 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 inkontinanslı 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 değerlendirmesinde 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' in 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, SUL' 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.

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, obstrüktif 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.

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.

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 rehabilitation 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: Kredler 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 Uptade March 2016.

İyi Ürodinami Prensipleri

23

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, elektro fizyolojik çalışmalar ve video ürodinami gibi komplike incelemelere kadar giden birçok çalışma vardır. Herhangi bir hastaya ürodinamik inceleme planlanırken sorulması gereken temel sorular vardır. Bunlardan birincisi, 'bu hastayla ilgili olarak ne öğrenmek istiyorum' olmalıdır.

İnvaziv (Girişimsel) Ürodinami; Herhangi bir uygun yöntemle alt üriner sistemin (AÜS) fonksiyon ve disfonksiyonunu değerlendiren ölçümlerin tü-

münü 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 İçin Hasta Bilgileri Ve Hastanın Girişimsel Ürodinami İçin Hazırlanması

Hastanın anlayabileceği şekilde Ürodinami için ICS Standart Bilgiler Broşürünün kullanılmasını önermektedir.

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?
- Ürodinami testinin farklı aşamaları nelerdir ve nasıl uygulanır? (örn: üroflowmetri, sistometri, üretra basınç ölçümü ve basınç-akım çalışması)

TABLO 1. Girişimsel ve girişimsel olmayan ürodinami

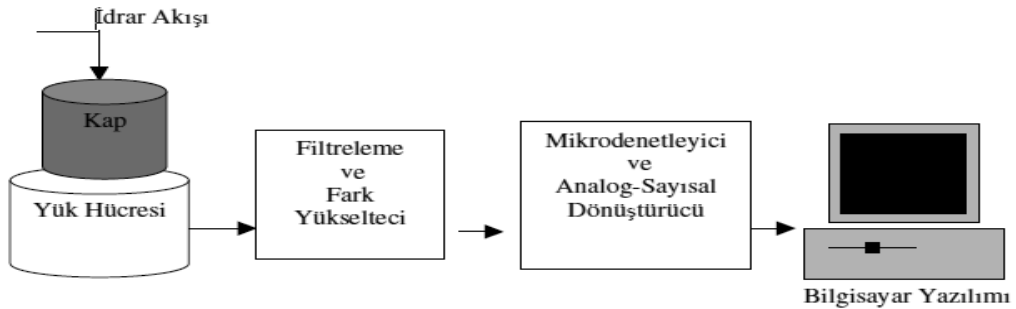
Kategori	Test
Temel ölçümler*	Üroflow
İleri ölçümler (basit)**	CMG UPP
İleri ölçümler (karmaşık)**	Basınç akım videoürodinamik incelemeler

*İnvaziv olmayan

**İnvaziv olan

CMG ; Sistometri, UPP; Uretral basınç profilometri.

- 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 önlenebilir? 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 belli 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 olarak hemen içmesi sağlanmalı.
 - Testten sonra olağan aktivitelerin yapılmasına izin verilir.
 - İdrar yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları nelerdir ve ortaya çıkarsa hangi önlemler alınacak?



Şekil 1. Ağırlık ölçümüne dayalı üroflowmetri

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 mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) tanısı için sensitivitesi %69-72, spesifitesi %42-48 olarak bildirilmektedir.

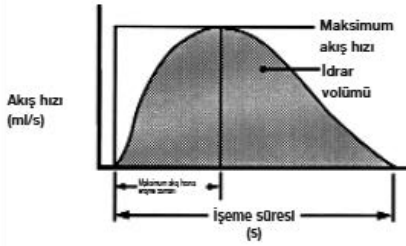
Üroflowmetri

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 koşullandırıcı devreler ile yeterince hassas elde edilmekte ve sayısallaştırılarak bilgisayar ortamına aktarılmaktadır. (Şekil 1)

İkinci yöntem, idrar akış 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.

*Yerel durumlar ve yönetmeliklere bağlı olarak makul bir hastanın bilgilendirilmesi beklenebilen yan etkileri ve görülmeye sıklıklarında standart bir yaklaşım olarak listeleyin.

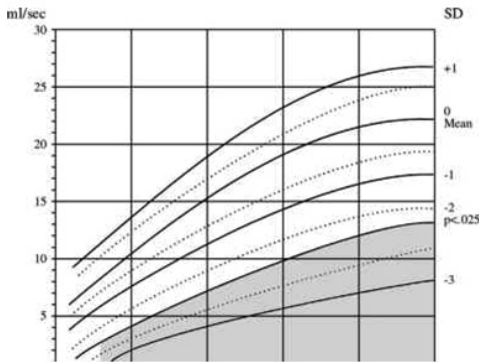
TABLO 2. Üroflowmetri parametreleri ve normal akım hızları



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

Üroflowmetrik çalışmalarda incelenen temel parametreler maksimum akım hızı, ortalama akım hızı ve işenen idrar hacmi ile eş zamanlı post-miksionel artık idrar ölçümüdür.

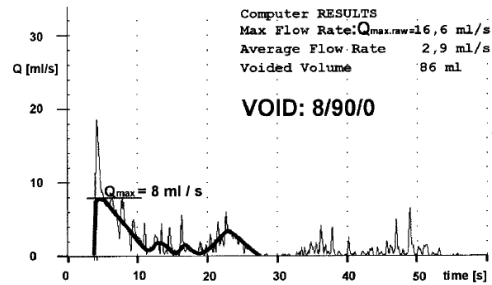
İşlem odasının kişinin rahat edeceği ve anksiyete hissetmeyeceği bir şekilde düzenlenmiş olmalıdır. Üroflowmetrik incelemenin anlamlı kabul edilebilmesi için minimum 150 cc'lik bir işeme volümünün olması genel kabul görmüş bir bilgidir. Aşırı sıkıştırılmış mesanede sonuçların yorumlanması güçleşebilir. Ölçülen parametreler Tablo 2' de özetlenmiştir ve yaşa göre beklenen maksimum akım hızları belirtilmiştir.



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.

En yüksek akış hızı veya ortalama akış hızı değerleri ve hastaların yaşları kullanarak 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, detrüsör fonksiyonu, mesane boynu açılması ve üretral iletim hakkında toplam bir bilgi vermektedir. Üroflowmetri grafiğinde, düşük akış hızı tespit edildiğinde, nedeninin birden fazla olması mümkündür. Akım düşüklüğü hem MÇO'nda hem de detrüsör yetersizliğinde azalmakta, ayırıcı tanıda kullanılamamaktadır. Üroflowmetrideki bir başka



Şekil 3. Düzeltilmiş maksimum idrar 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.

problem ise maksimum akım hızı için ideal bir referans değeri bulunmamasıdır.

Raporlar standart formatta dökümanite edilmiştir.

İnvaziv (Girişimsel) Ürodinami

İşlemden önce sıvı kısıtlaması, işlemin yapılacağı sıvının oda sıcaklığı veya vücut sıcaklığında olması, mahremiyete önem verilen ve rahat, doğala yakın bir ortamda işlemin yapılması tavsiye edilmektedir.

Hasta Hazırlığı

İşleme günlüğü; 1-3-7 günlük mesane günlüklerinin olması tavsiye edilmektedir.

Çizelge içeriği; İdrar sıklık- sıklık ve hacim- idrar günlüğü

İdrar yolu enfeksiyonunu ekarte et (edilemezse baskıla)

Antibiyotik profilaksisi (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 üretral kateter (6fr- 8 Fr) kullanılabilir.

Rektal kateter balonlu (delikli veya deliksiz), balansuz olabilir.

İnfüzyon sıvısı ; Serum fizyolojik ile yapılabilir. İnfüzyon sıvısı oda ısısı veya vücut ısısında tercih edilir. Dolum Hızı – 10-100 cc /dk / vücut ağırlığının ¼ ü tavsiye edilir

EMG problemleri eklenebilir. Videoürodinami yapılacaksa serum fizyolojik içerisinde radyo opak madde ilave edilir.

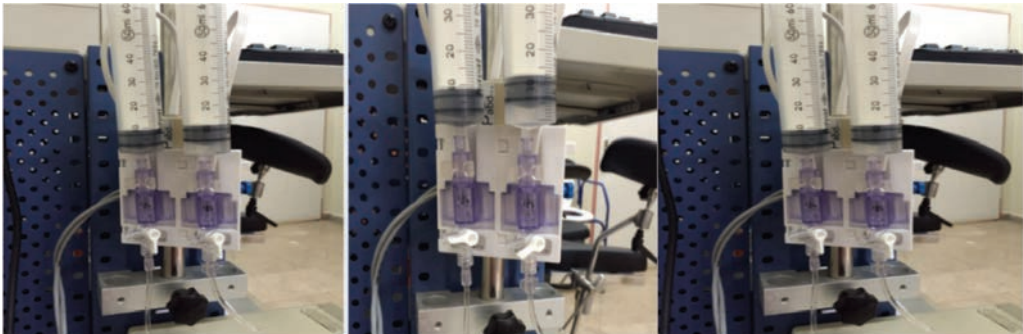
İşleme Başlamadan Önce Basınçların Sıfırlanması

Kateterler yerleştirildikten sonra havalı kateter kullanımında içeride hava olmamasına dikkat edilmelidir.

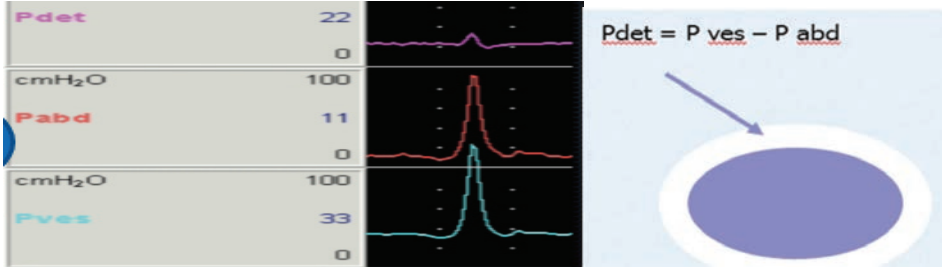
Transdusere bağlantı yapıldığında öncelikle YIKAMA (Flushing) yapılmalıdır. Simpisis pubis hizasında olan transducer musluk yönü kapalı pozisyona getirilerek ATMOSFERİK basıncın sıfırlanması sağlanmalıdır. Ardından musluk yönü açılarak mesane ve rektum basınçları ölçülür. Her hastanın kendine ait bir 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 öneriler:

- Dinlenme sırasındaki abdominal (Pabd), vezikal (Pves) ve detrüsr (Pdet) basınçlarının normal aralıkta olması



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 olur. Burada beklenen Pdet basınçta etkileneceği düşünülürken, grafikte minimal bir değişim görülmüştür.

Supin pozisyondayken 5-20 cmH2O

Hasta otururken 15-40 cmH2O

Hasta ayaktayken 30-50 cmH2O olarak kabul

- Abdominal ve vezikal basınçlarında konuşma ya da nefes almayla oluşan minör varyasyonların benzer olması ve bu varyasyonların detrusör basıncına yansımaması (Şekil 5)

- Abdominal ve vezikal basınçların eşit olarak etkilendiğini göstermek için her 1 dakikada ya da 50 ml dolunda 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 artırır ve olası patofizyolojik durumların daha net tanınmasını sağlar.

Ekipmana Bağlı Artefakt tespiti

Zayıf Basınç İletimi ve Canlı Sinyalin Kaybı

Su ile çalışan sistemlerde sıklıkla enjektördeki ile basınç transdüserindeki arasındaki tıpa açıktır 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 nedenlerdendir.

Çözüm; Etkilenen kateter yeniden yıkanarak olası hava kabarcıkları ortadan kaldırılmalı ve kateterde herhangi bir sıvı kaçağı olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Kateterin Çıkması

Sıklıkla işeme 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.

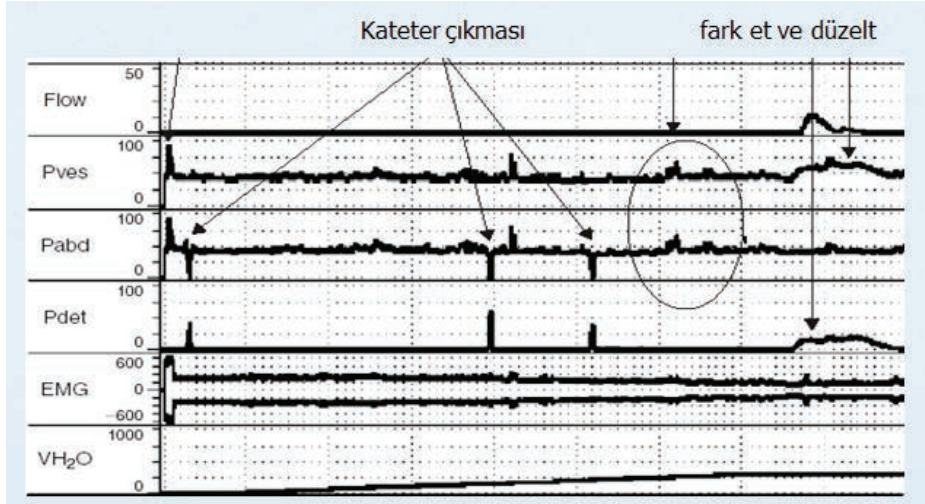
EMG Prob Çıkması ya da Islanması

Perine bölgesine doğru yerleştirilen ve topraklanması yapılmış olan probun ıslanma ya da çıkması durumunda işeme fazında EMG aktivasyonu olabilir. (Şekil 7)

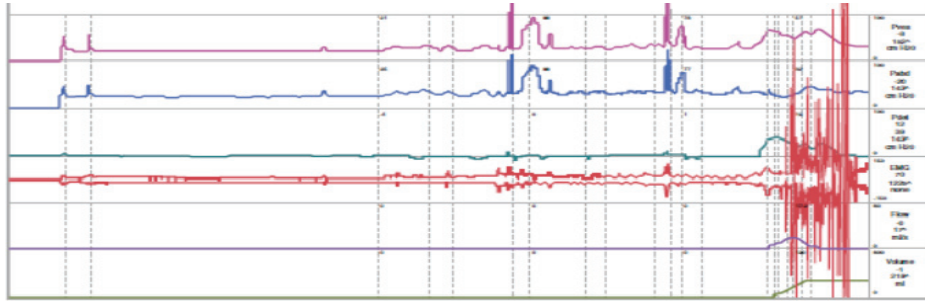
Ekipmana Bağlı Olmayan Artefakt Tespiti

Test Sırasında Pabd'de Düşüş

Testin başlangıcında kalibrasyonun düzgün bir şekilde yapılmasına rağmen inceleme sırasında



Şekil 6. Kateter çıkması



Şekil 7. EMG Prob ıslanmasına bağlı okumama

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 P ves'de herhangi bir değişiklik gözlenmez (Şekil 8)

Artefaktların oluşum mekanizmalarını ve bu artefaktlara bağlı olarak traselere yansıyan dalgaları bilmek testin doğru yorumlanmasının önemli bir basamağını oluşturmaktadır.

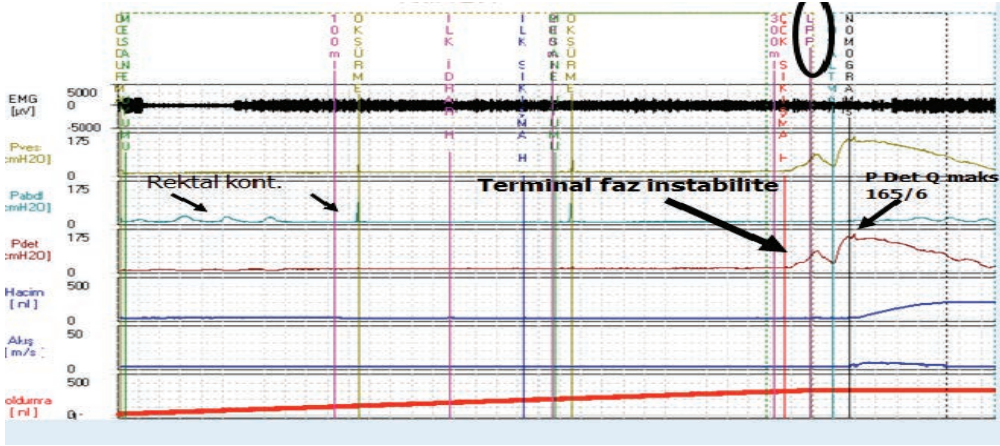
İyi kalitede ürodinami grafiğinin okunmasında dikkat edilecek konular

İşlem başlangıcında başlangıç basınçlarının fizyolojik değerde olması

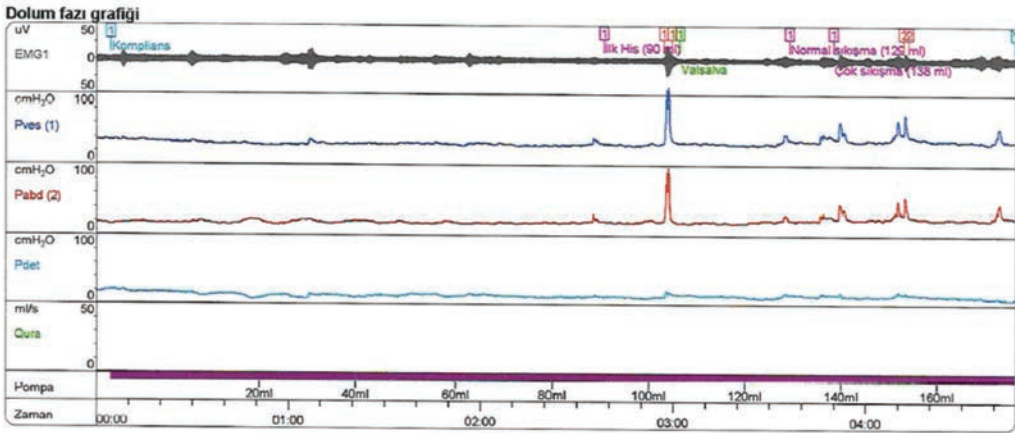
Sinyal canlılıklarının ve basınç iletimlerinin doğruluğunun kontrol edilmesi

Artefaktların etiketlenmesi

Dolum fazında raporda olması beklenen değerler; 5 C (contractions, compliance, coarse sensation, continence, cystometric capacity) ola-



Şekil 8. Rektal kontraksiyonlara bağlı P detrusor basınç azalması

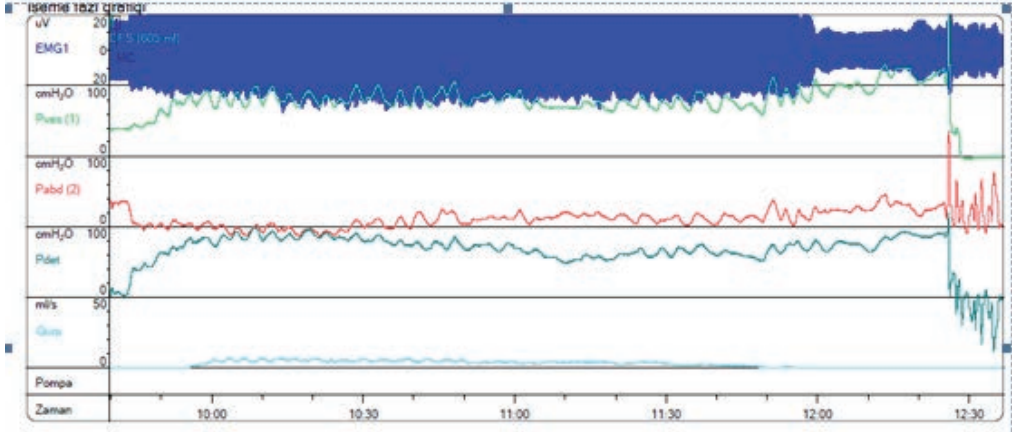


Şekil 9. İlk idrar his 90 cc (hipersensitif lehine), sistometrik kapasite 138 cc (fonksiyonel hacim azalmış lehine), detrusor aşırı aktivite saptanmadı, valsalva ile manevra yaptırılmış ve kaçırma basıncı rapor edilmemiş (sfinkter kompetansı normal), komplians normal (her 40cc artışta detrusor basıncın 1-2 cm H₂O artması normal kabul edilebilir bu grafikte detrusor basınç değişimleri normal izleniyor)

rak 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 verilmenden önceki hacim olarak belirtilir (Şekil 9).

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



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.

çıkım obstrüksiyon varlığı ya da yokluğu ile ilintili 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 dalgalar 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, Thiruchelvan

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;188:2464-72.
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.

Aşırı Aktif Mesane

24

Ömer Gülpınar

GİRİŞ VE TANIM

Aşırı aktif mesane (AAM) Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society – ICS) tanımlamasına göre; kanıtlanmış bir enfeksiyon veya metabolik etiyoloji 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 sorunlarda da görülebilmemesidir. “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 ila %26 arasında değişmekte olup yaklaşık %17 olarak 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 cinstede 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 beklenildiği 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.

PATOFİZYOLOJİ

Ani sıkışma hissi gibi subjektif semptomların değerlendirilmesinde hayvan modelleri oluşturmak zordur. Bu bakımdan AAM patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda farklı hipotezler bulunmaktadır.

Detrusör 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 detrusör 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, mesanedeki periferik afferent sinir uçlarında duyarlılaşma 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 Detrusör Aşırı Aktivitesinde Afferent Sinirsel Mekanizmalar: Afferent sinir uçları mesane duvarında yaygın halde ve özellikle epitelyum altındaki destek dokusunda yoğun olarak bulunmaktadır. Afferent sinir uçları mesanenin 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 detrusör 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 dolmuş duvar duvarı oluşması, detrusör 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 dolusunda 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 aracılığı ile yayılması senkronize kasılmalara neden olmaktadır. Tamamlayıcı hipotez yayılım yollarını interstisyel hücre ağları, sinirsel uyarılma ve ürotelyum olarak genişletmektedir. Lokal değişikliklerin düzeyi ve yaygınlığının boyutları etkilenen hastalarda AAM, DAA veya her ikisinin gelişip gelişmeyeceğini belirler.
3. Tam mesane boşaltımı; mesanenin tam boşaltılması detrusör kasının yeterli düzeyde kasılmasına bağlıdır. Bu kasılma miyovezikal plek-

susun 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 neden olabilir

Tamamlayıcı hipotezde en önemli faktörler uyarılma seviyesi ve bu uyarının myovezikal pleksustaki yayılma düzeyidir. Mesane dolumu esnasında her iki faktörde minimal düzeydedir. Yayılma düzeyinin tek başına artması asemptomatik DAA'ya neden olurken, her iki faktörün birlikte artması semptomatik DAA' neden olur.

HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

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 algoritmisi şekil 1 ve 2'de 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.

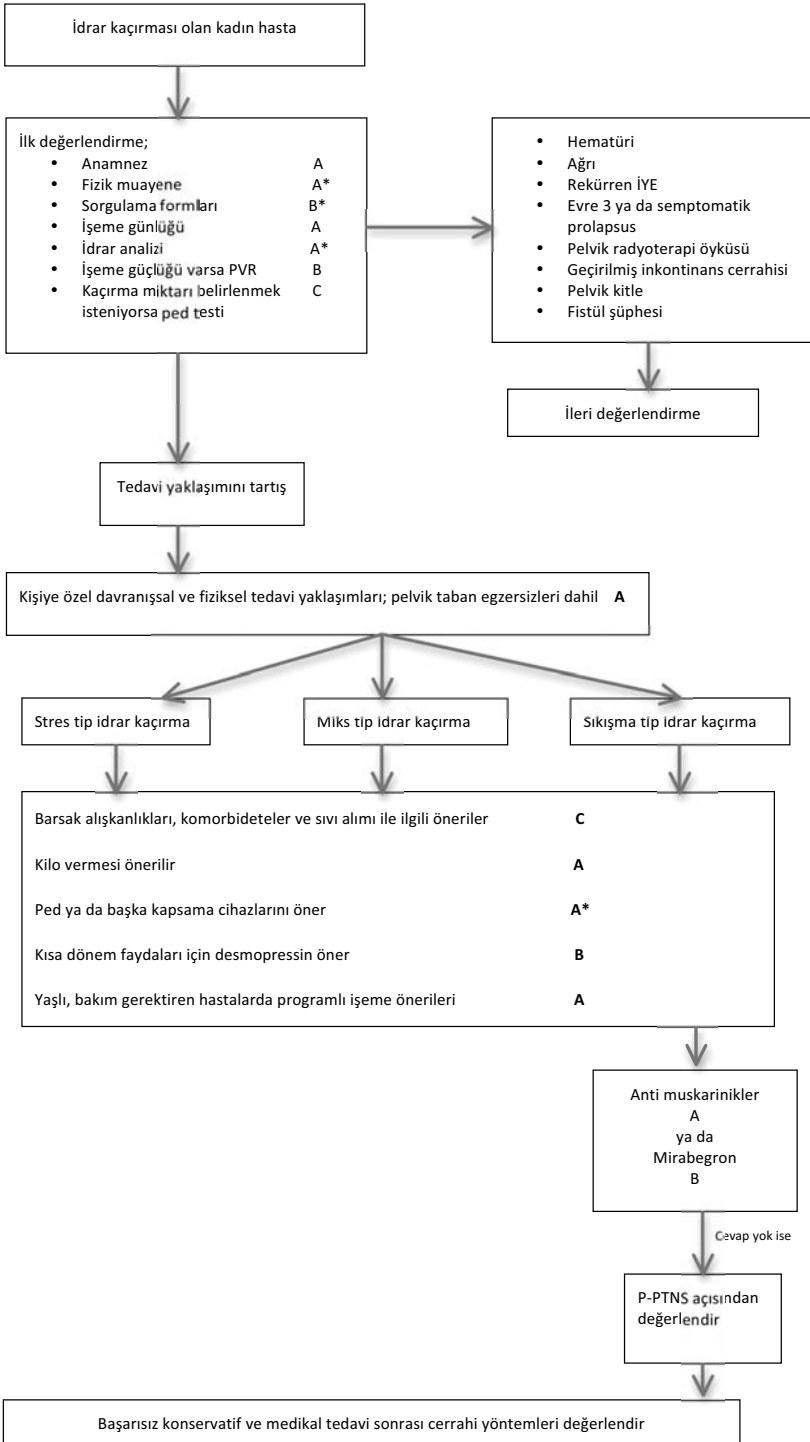
İdrar kaçırma ile gelen hastanın hikayesi alınırken ayrıntılı bir özgeçmiş sorgulaması önemlidir. İdrar yakınmaları ile ilişkili olabilecek diyabet başta olmak üzere dahili hastalıklar sorgulanmalıdır.

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 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.

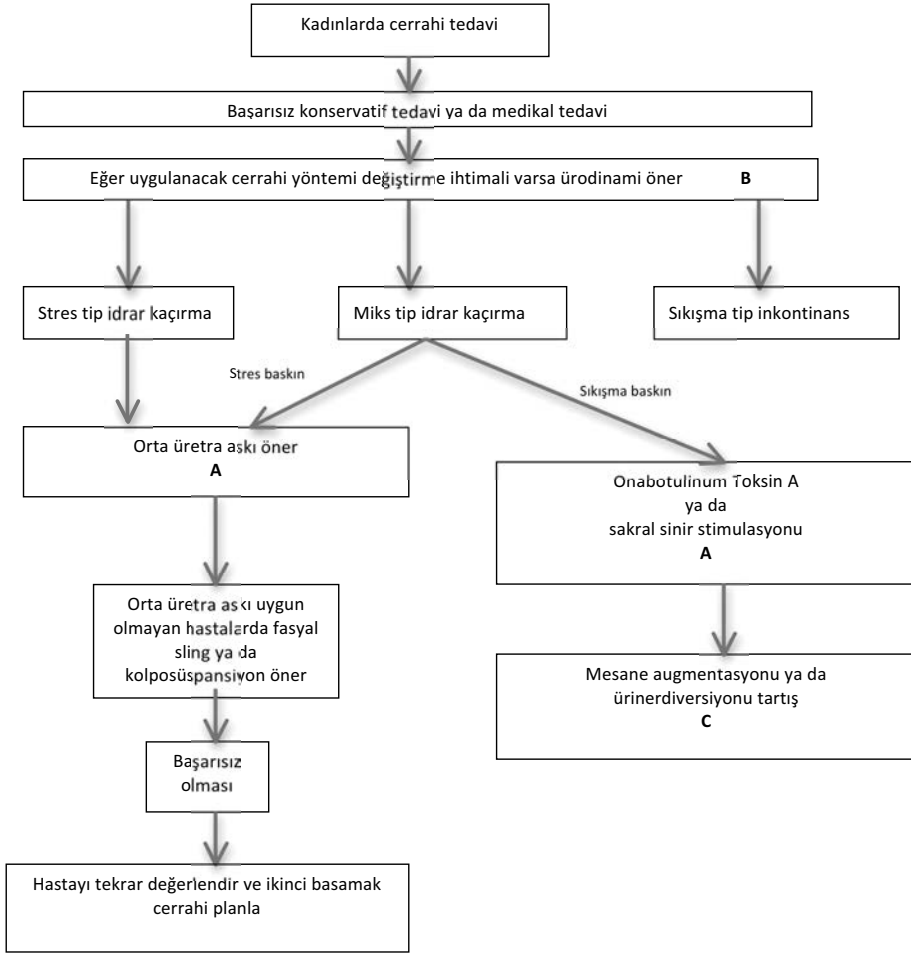
Fizik Muayene

AAM tanısında hikayeden sonra, dikkatli bir fizik muayene ile bazı ipuçları yakalamak mümkündür. Bununla birlikte AAM'ye özgü tipik bir muayene bulgusu yoktur. Hasta odaya girdiği anda, yürüyüşü, duruşu, konuşması kabaca nörolojik açıdan bir sorunu olup olmadığı 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 cinsten alt üriner sistem semp-

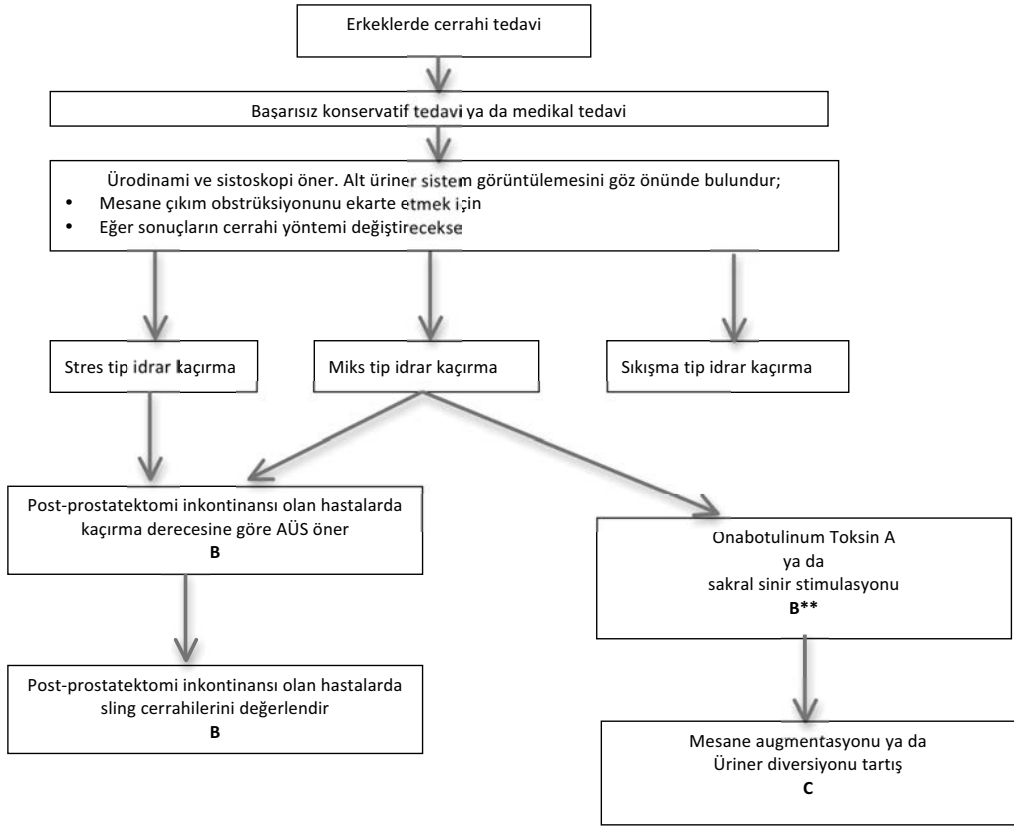


Şekil 1. İdrar kaçırmayı olan kadınlarda yaklaşım ve tedavi



*Uzman görüşü temel alınarak

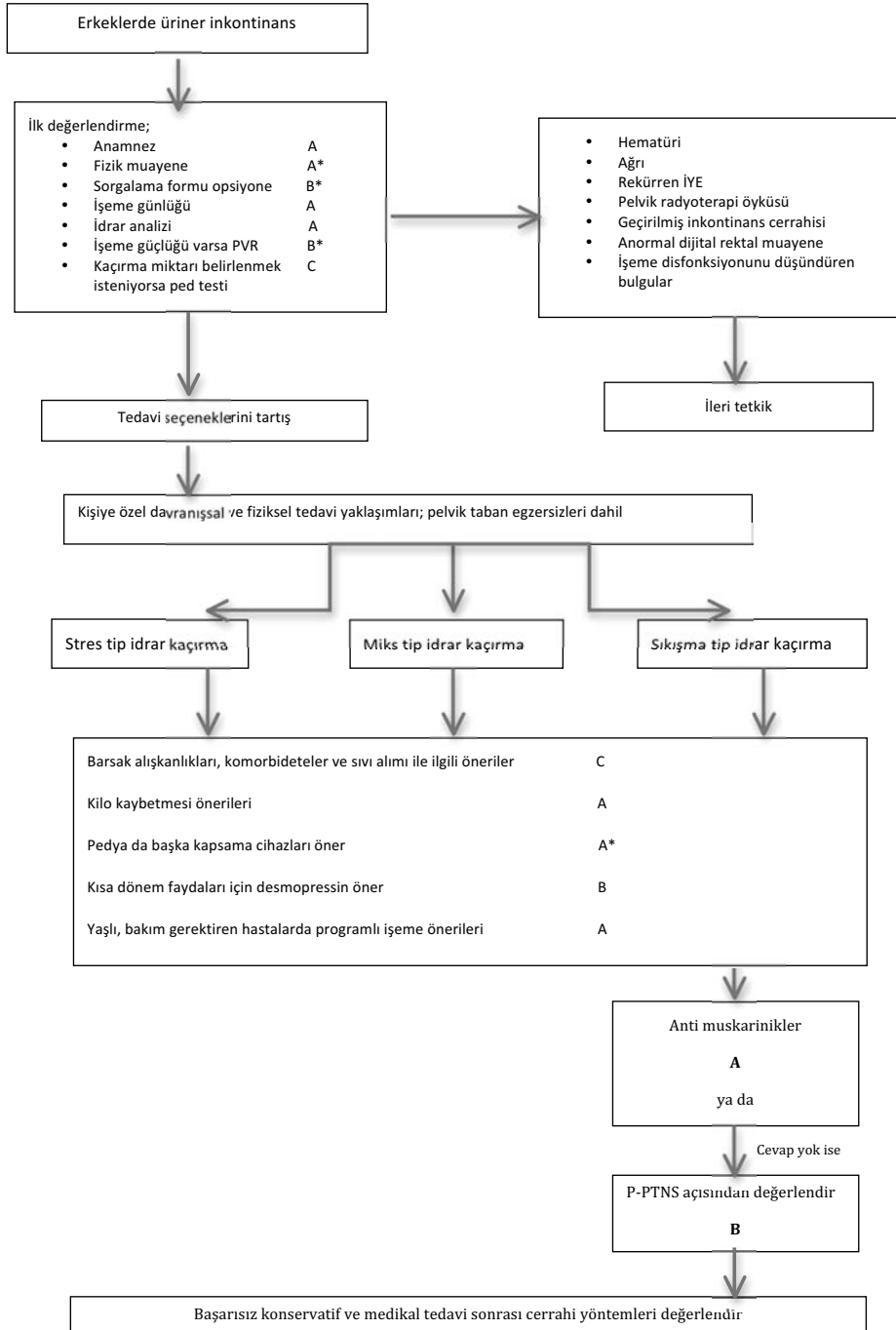
Şekil 2. Cerrahi tedavi



*Uzman görüşü temel alınarak

**Onabotulinum toksin A ve sakral sinir stimulasyonu ile ilgili veriler kadınlarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir

Şekil 2-devamı. Cerrahi tedavi



Şekil 2-devamı. Cerrahi tedavi

tomları 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 artırabilmektedir. 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, 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 düzelişip 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. İşeme günlüğü ve sıklık hacim çizelgeleri ile bu değerlendirme objektif olarak yapılabilir. Mesane 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 değerlendirilmelidir. 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.

TABLO 1. AAM'de tedavi seçenekleri

Konservatif tedaviler	İlaç tedavisi	Cerrahi tedaviler
<p>Yaşam tarzı değişiklikleri</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>Davranış tedavileri ve fiziksel tedaviler</p> <ul style="list-style-type: none"> Mesane egzersizleri Pelvik taban egzersizleri Posterior tibial sinir stimülasyonu Zamanlı işeme 		
<p>İdrar kaçırma ile ilgili önlemler</p> <ul style="list-style-type: none"> Temiz aralıklı kateterizasyon Ped kullanımı 		

Konservatif Tedaviler

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 Düzenlenmesi: 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.

II. Mesane İrritasyonunun Etkisi: Yiyecek, içecek ve bazı ilaçların içerisinde bulunan kafein, detrüsrör üzerine uyarıcı etkisi ile detrüsrör 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, turuncuğiller, domates vs.) diyetten çıkarılmasının AAM semptomlarının düzeltilmesinde 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 kons-

tipasyonla 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 eğitimi içeren işeme programları için sistematik bildiriler yayınlamıştır. 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 geç-

mişse idrarınızı yapınız. Ancak bu süre 2 saatten daha az ise şu üç şeyi yapınız: A. Oturun. Çünkü ayakta olduğunuzda mesanedeki ağırlıkla ilgili sinirler idrar yapma isteğini arttırmaktadır. B. Pelvik taban kaslarınızı kasın. Çünkü mesaneden kaçacak bir damla idrar bile otomatik refleks olarak idrar yapma işlemi başlatacaktır. Dolayısıyla bu kaçağı olduğu yerde kısırmalısınız. 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 kaçırmanıza 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 detrusör kasının desteğini arttırarak idrar kaçırma engellemektir. Bu kasın devamlı, düşük yoğunluktaki kasılmaları genel bir destek ve üretral kapanma basıncının devam ettirilmesini sağlar.

B. Elektriksel Stimülasyon (Yüzeysel Elektrot)

Yüzeysel elektrotlarla elektriksel stimülasyon vaginal, anal, perine ya da suprapubik bölge derisi üzerinden uygulanabilir. Stimülasyonun süreleri ve uygulama şekilleri çalışmalarda farklılıklar gösterse üriner inkontinansın düzeltilmesinde antimuskarinik ilaçlardan daha etkili olmadıkları bildirilmektedir.

Posterior (percutaneous) Tibial Sinir Stimülasyonu

Posterior tibial sinirin elektriksel 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 inkontinansda antimuskarinik tedavilerden yarar görmeyen hastalarda etkin olduğu ancak tolterodinden daha etkili olmadığı bildirilmektedir.

Medikal tedaviler

1) Oral Medikal Tedaviler

Antimuskarinik (antikolinerjik) ilaçlar

Antimuskarinik ilaçlar AAM tedavisinde en sık kullanılan medikal tedavi seçeneğidir. İlk kullanılmaya başlayan antimuskarinikler propantelin, flavoksat, methanthelin, emepronium, dicyclomin, terodilin, atropin/hiyosiyamin ve oksibutinindir.

Hiyosiyamin sık idrara gitme ve sıkışma hissi azaltır ancak sistemik yan etkileri nedeniyle kullanımını sınırlıdır. Propantelinin etkisi için yüksek ilaç dozu gerektirmesi, yarı ömrünün kısa 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 kuartern aminler olmak üzere 2'ye ayrılır. Tersiyer aminler, lipofiliktir, iyi emilirler ve santral sinir sistemi (SSS)'ne geçebilirler. Kuartern 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

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

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 işeme anında meydana gelen aşırı asetilkolin salınımı nedeniyle bu anda etkileri zayıflar ve işemeyi etkilemezler. Dar açılı glokomu, idrar retansiyonu ya da detrusor yetmezliği, intestinal

obstruksiyonu, Myastenia gravis ve aritmileri olan hastalarda kontraendikedir. 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. Antikolinerjiklerin etkinlik açısından birbirlerine bir üstünlüğü gösterilememiştir. Bu konudaki AÜD kılavuzundaki veriler ve kanıt düzeyleri tablo 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Antikolinerjiklerin kalp hızı ve QT üzerine etkileri nedeniyle yaşlı popülasyonda kullanımında

TABLO 4. 2012 AHRQ derlemesinde antimuskarinik ilaçların karşılaştırılması

Deneysel ilaç / standart	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Üİ kür rölatif oranları (95% CI)
ilaç			
<i>Etkinlik</i>			
Fesoterodin / tolterodin ER (kontinans)	2	3312	1.1 (1.04-1.16)
Oksibutin ER / tolterodin ER (septomlarda 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 Oksibutinin 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 oksibutinin (yama) daha düşük ağız kuruluğu oranlarına sahiptir ancak cilt reaksiyonları nedeniyle tedaviyi bırakma oranları oral tedavilerden daha yüksektir.	1b
Oksibutinin IR ve ER, tolterodinin denk formlarından daha yüksek ağız kuruluğu oranlarına sahiptir.	1a
Antimuskarinik ilaçların hastaların hayat kalitesini yükseltmede birbirlerine olan üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur	1a

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. Oksibutinin kan beyin bariyerini en fazla geçen moleküldür ve M1 ve M3 reseptörlerine selektivitesi vardır. Oksibutinininden 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.

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
Oksibutinin 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 oksibutinin kullanılmamalıdır.
Yaşlılarda idrar kaçırma tedavisinde antikolinergik ilaçların kullanılması gereken durumlarda antikolinergik yükün azaltılması için diğer tedavilerinde modifikasyonlar değerlendirilmelidir.
<i>*Öneri uzman görüşüne göre yapılmıştır</i>

AÜD kılavuzunda AAM tedavisi için kullanılan antikolinergik tedaviler için yapılan öneriler tablo 8'de özetlenmiştir

Takip

Antikolinergik tedavi başladıktan sonra tedavinin yararı ve olası yan etkilerin izlenmesi bakımından belli bir süre sonra hasta kontrole çağrılmalıdır. Antikolinergik tedavi için bu süre, literatürde tam bir fikir birliği olmasa da, genellikle 2 ila 4 hafta arasındadır. Hasta kontrole geldiğinde, ilacın et-

TABLO 8. Antikolinergik 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 oksibutinini yamalar kullanılabilir	B
Sıkışma tip idrar kaçırma tedavisinde antikolinergik ilaçları kullanan hastalarda erken dönemde tedaviye yanıtın(etkinlik ve yan etkiler) değerlendirilmesini öner. (< 30 gün)	A

IR = Hızlı salınım; ER = uzamış salınım.

kinliği sorgulanmalıdır. Yeterli ise ilaca devam edilebilir ya da tam etki görülmedi ise doz artırılabilir. Yapılan çalışmalarda antikolinergik 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 konuda 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. Antiko-

linergiklerden fayda görmeyen hastalarda öncelikle hastanın ilacı etkin dozda kullanıp kullanmadığı kontrol edilmelidir. Bazı hastalarda farklı bir antikolinergik verilmesi yarar sağlayabilmektedir.

Mirabegron

Mirabegron 2013 yılında klinik olarak ilk defa elde edilen beta 3 agonisttir. Beta 3 adenoreseptörler detrusör düz kas hücrelerinden baskın olarak eksprese 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), nazofarinit (%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 tolterodin 4 mg' da %45 olarak bildirilmiştir. QT uzaması ve 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.

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

Noktürnal 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 ütelyum ile subütelyumun sinir uçlarında afferent desensitizasyona katılan

capsaisin 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 işeme sonrası rezidü idrar miktarlarıdır. Günümüzde AAM tedavisinde önerilen doz 100 ünedir.

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 uyuracak 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 eksitator ve inhibitör etkilemeye yol açtığı ayrıca beyin kökünde işeme merkezinde mesane somatosensörlerini aktive ederek ve hipogastrik sempatik sinirleri aktive ederek etkinlik gösterdiği düşünülmektedir.

Cerrahi Tedavi Seçenekleri

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 sıkayetlerinin 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 hasta da 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.

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. MG Lucas, RJJ Bosch, FC Burkhard, et al. Eur Urol. 2012; 62: 1130-1142.

Kadında Stres Tip İdrar Kaçırmaya Yaklaşım

25

Burhan Coşkun • Hakan Kılıçarslan

Giriş

Kadınlarda idrar kaçırma sık görülen bir problem-dir. Tedavide konservatif, medikal ya da cerrahi yöntemlerden biri seçilebilir. Bu yazıda stres tipinde idrar kaçırma (SÜİ) ile başvuran kadınlarda tanı ve tedavide dikkat edilmesi gereken konular güncel literatür ve kılavuzlar eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Prevalans

Uluslararası Kontinans Cemiyeti (ICS), üriner inkontinansı herhangi bir idrar kaçırma durumu olarak tarif etmiştir. İdrar inkontinansı prevalansı ile ilgili değişik tanımla ölçütlerine bağlı olarak literatürde değişik rakamlar bildirilmekle birlikte %55'e kadar çıkan oranlar söz konusudur. Üriner inkontinansı olan kadınların önemli bir bölümü utanma, problemin yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak görülmesi gibi nedenlerden doktora başvurmamaktadır.

Stres tipte üriner inkontinans (SÜİ) spesifik olarak fiziksel aktivite, gülme, öksürme gibi durumlarda istemsiz olarak idrar kaçırma durumu olarak tanımlanmaktadır. Yaşa bağlı değişimle birlikte kadınlarda SÜİ prevalansı %48 olarak bildirilmiştir.

Üriner inkontinansla başvuran kadınlarda en sık görülen inkontinans türü SÜİ olup bunu karışık tipte idrar kaçırma ve sıkışma tipinde idrar kaçırma takip etmektedir.

Risk Faktörleri

Kadınlarda SÜİ açısından önemli risk faktörleri arasında; gebelik ve vajinal doğum yer almaktadır. Menapozun ve histerektominin bilinenin aksine, günümüzde SÜİ oluşumunda anlamlı risk oluşturmadıkları bildirilmektedir. Obezite, geçirilmiş pelvik bölge cerrahisi, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik pelvik ağrı, konstipasyon da risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Östrojen yetmezliği ve obezite ise değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alır. Risk faktörlerinin etnik köken ve coğrafi alanlara göre değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir.

Kontinans Mekanizmaları

Genel bir ifade ile, kontinansın sağlanabilmesi için dinlenme ve efor durumlarında intra üretral basıncın intra vezikal basınçtan yüksek olması gerekmektedir. Bunun gerçekleşebilmesi için de sağlıklı bir mesane ve mesane çıkımına ve ayrıca her ikisinin uyum içinde çalışmasına gereksinim

vardır. Santral ve periferik sinir sistemi, mesane-nin yapısal ve dinamik özellikleri, üretra, mesane çıkımı, sfinkter, peri üretral doku ve pelvik taban kasları üriner kontinans üzerine etki eden faktörler arasındadır.

Kadınlarda SÜİ ile ilgili bir çok teori ortaya atılmıştır. Bu teoriler vajinal desteğin ya da üretral sfinkterin disfonksiyonu tarif ederler. Kabul gören iki teoriden biri olan "İntegral Teorisine" göre üretral kapanma mekanizması puboüretral ligaman, sübüretral hamak ve pelvik taban kaslarının kontrolündedir. Bu yapılarıdaki gevşeklik stres ve sıkışma semptomlarını ortaya çıkarmaktadır. Diğer bir teori olan "Hamak Hipotezi" ise üretranın vajen ve endopelvik fasya ile komprese olması temeline dayanmaktadır. Bu gün için, etiyolojide SÜİ' nin tüm olası nedenlerin bir sonucunda oluştuğu düşünülmektedir.

İnkontinansı Olan Kadının Değerlendirilmesi

Anamnez

Kadın inkontinansının değerlendirilmesinde anamnezin önemli bir yeri bulunmaktadır. İyi alınan bir anamnez ile SÜİ, sıkışma ya da karışık tipte inkontinans tiplerinin ayrımı yapılabilir. Bunun için idrar kaçırmanın ne ile bağlantı olduğunu sorgulamak gerekmektedir. Örneğin öksürme, hapşırma, gülme, ağır kaldırma gibi intra abdominal basıncı artıran nedenlere bağlı idrar kaçırma SÜİ ile ilgili iken, aniden gelen idrara çıkma hissi ile birlikte olan bir kaçırma sıkışma tipinde inkontinans ile ilgilidir. Bunun yanında ne zamandır bu şikayetlerin mevcut olduğu, semptomların şiddeti, hayat kalitesini ve günlük aktiviteleri ne kadar etkilediği sorgulanmalıdır. Daha önceki doğum ve gebelikler sorgulanmalı, genç hastalarda ileride gebelik planlanıp planlanmadığı mutlaka öğrenilmelidir.

Daha önce pelvik cerrahi girişim ve inkontinans cerrahisi geçirip geçirmediği özellikle eşlik eden alt üriner sistem semptomlarında önemlidir. Günlük sıvı tüketimi, varsa kullandığı ilaçlar, konstipasyon varlığı, inkontinansın cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi sorgulanmalıdır.

Sık idrara çıkma, sıkışma, hematüri, rekürren idrar yolu enfeksiyonları, alt üriner sistem semptomları anamnezde değerlendirilerek stres tipi inkontinans dışında tanılar ya da karışık tipte inkontinansa ait bulgular gözden geçirilmelidir. Semptom şiddetini ölçmede günlük ped sayısının ya da ne kadar sıklıkla çamaşır değiştirildiğinin sorgulanması faydalıdır. Bunun yanında Türkçe validasyonu da olan Ürogenital Etki Envanteri (UDI-6) ve İnkontinans Etki Sorgulama (IIQ-7) formlarının kullanılması tanı ve takipte dökümantazisyon açısından yararlıdır.

Fizik Muayene

Pelvik muayene ile pelvik organ prolapsusu ve pelvik taban kaslarının tonusu değerlendirilir. SÜİ tanısında mesane stres testinde tam dolu ve boş mesane ile hastanın supin pozisyonunda ve ayakta-yken bir kez güçlü bir şekilde öksürmesi istenir ve üretradan idrar kaçağı olup olmadığı değerlendirilir. Üretra mobilitesi Q-tip testi ile değerlendirilmelidir. Bu test hasta litotomi pozisyonunda iken, steril pamuklu çubuğun üretradan mesane içerisine itilmesi ile gerçekleştirilir. İstirahat ve ıkınma sırasında çubuğun dıştaki ucu ile horizontal düzlem arasındaki açı farkı 30 dereceden büyük ise hipermobilité lehine değerlendirilir.

İleri derecede pelvik organ sarkması olan kadınlarda kaçırma kontrolü, normal ve prolapsus redükte edildikten sonra iki kez yapılmalıdır. Ped testi üriner inkontinans olup olmadığını ve şiddetini objektif olarak gösteren bir testtir. ICS'in önerdiği bir saatlik ped testinde 500 mL oral hidrasyonu takiben, ağırlığı önceden bilinen ped hastaya verilir. Bir saatlik sürede kadının öksürme, merdiven çıkma, oturup kalkma gibi karın içi basıncı artıran veya detrusor kontraksiyonlarını uyaran belirli hareketleri yapması istenir. Süre sonunda pedde ölçülen ağırlık farkı 2 gramdan az ise normal, 2-10 gram arasında ise hafif, 10-50 gram arasında ise orta, 50 gram üzerinde ise şiddetli üriner inkontinans olarak yorumlanır.

Laboratuvar Tetkikleri

Tam idrar tetkiki yapılarak idrar yolu enfeksiyonu, mesane tümörü, diabete ait bulgular (hematüri,

lökositüri, glukozüri) gözden geçirilmelidir. Serum üre, kreatinin ve glukoz, değerleri rutin olarak bakılmalıdır.

Post Miksiyonel Rezidü (PMR) Ölçümü

İnvazif olmaması ve kateterizasyon ile ölçümle arasında iyi bir korelasyon olması nedeniyle PMR nin USG ile değerlendirilmesi önerilir. Anlamlı PMR yüksekliği konusunda hala tam bir fikir birliği olmamakla birlikte genellikle 200 ml üzeri olarak kabul edilmektedir. Taşma inkontinasi ve üst üriner sistem hasarı riski taşıyan hastaların tanısında fayda sağlamakla birlikte işeme disfonksiyonu hakkında da bilgi sağlayabilir. Bu hastalarda tedavide mesane boynu askı yöntemlerinden kaçınmakta fayda vardır.

Ürodinamik İnceleme

Cerrahi öncesinde ürodinaminin yeri tartışmalı bir konudur. Saf SÜİ bulguları olan hastalarda operasyon öncesi ürodinamik incelemelerin yapılmasının cerrahi sonuçları etkilemediği görülmüştür. Post operatif dönemde retansiyon açısından riskli hastaların belirlenmesinde faydalı olsa da bunu birere tarama testi olarak invazif olmayan üroflovetre ve post miksiyonel rezidü değerlendirilmesi yöntemleriyle de yapmak mümkündür. Ürodinamik incelemeler inkontinansa neden olan mekanizmanın hipermobilité mi yoksa sfinkter yetmezliği mi olduğu konusunda bilgi sağlamakla birlikte net bir ayırım yapamaz. Ayrıca günümüzde inkontinansa sebebiyet veren bu iki nedende de orta üretra gevşek slingleri uygulanmaktadır ve bu ayırımın komplike olamamış hastalarda bir faydası görünmemektedir. Bu nedenlerden ürodinami SÜİ olan her hasta için gerekli değildir. Bununla birlikte ürodinamik incelemelerin basit tanısals testlerin yeterli olamadığı ya da hasta öyküsü ve bulgular arasında uyumsuzluk olduğu durumlarda, karışık tipte inkontinans varlığında, daha önce pelvik cerrahi öyküsü varlığında ve belirgin işeme disfonksiyonu durumlarda yapılması yararlıdır.

Tedavi

SÜİ için tedavi alternatifleri konservatif tedavi yöntemlerinden değişik cerrahi tedavi yöntemlerine kadar değişmektedir.

Konservatif Tedaviler

Üriner inkontinans tedavisinde cerrahiden önce bir takım hayat tarzı değişiklikleri, mesane ve pelvik taban eğitiminini içeren konservatif tedavi alternatiflerinin sunulması kılavuzlar tarafından önerilmektedir.

Hayat tarzı değişiklikleri obezitesi olanlarda zayıflama, konstipasyonun giderilmesi ve sıvı alımının ayarlanması, kafein alımının sınırlandırılması ve sigaranın bırakılmasını içerir.

Günümüzde pelvik taban kas eğitimi (PTKE) pelvik taban kaslarını güçlendirerek üretral sfinkter fonksiyonunun iyileşmesini sağlar. Egzersizler sırasında, bacakları dizden bükülü pozisyonda olan hasta, vajina ve makat çevresindeki kaslarını içeri çeker tarzda sıkıca kasar. İlk uygulamada 3-4 saniye boyunca, daha sonra 10 saniyeye kadar tutmaya çalışır. Kasma hareketinden sonra 8-10 saniye sürecek dinlenme dönemine geçilir. Bu esnada kasların gevşemesinin hissedilmesi hastanın farkındalığının artmasına katkıda bulunur. Günde en az 10 defa 10 kasılma şeklinde frekansla yapılmalıdır. PTKE, bir takım biyofeedback metotlarıyla birlikte de gerçekleştirilebilir. Pelvik muayene sırasında pelvik taban kaslarının palpasyonu, vajinal konların kullanımı ya da ofis şartlarında uygulanabilen yüzeysel EMG elektrodları, vajinal veya rektal basınç ölçümleri biyofeedback yöntemlerindedir. %70-%84 başarı bildirilmekle birlikte uzun dönemde etki devam etmemektedir.

Avrupa Üroloji Derneği'nin inkontinans kılavuzunda stres ya da karışık tipte üriner inkontinans ile başvuran kadınlarda ilk basamak tedavi yöntemi olarak hayat tarzı değişiklikleri mesane eğitimi ve gözetim eşliğinde yoğun PTKE programları uygulanması önerilmektedir. Biyofeedback yöntemleri tedaviye yardımcı olarak kullanılabilir. Tek başına elektriksel stimülasyon tedavisi önerilmemektedir. Magnetik stimülas-

yon inkontinans ya da aşırı aktif mesane için faydalı bulunmamıştır.

Duloksetin

Duloksetin, santral sinir sisteminde etkili bir serotonin ve norepinefrinin presinaptik geri emilimi inhibitörüdür. Onuf nükleusu üzerinden, üretral sfinkter çizgili kasının sinir stimülasyonunu artırarak kontinansa katkı sağlar. İnkontiansı olan kadınların yarısında en az %50 semptom iyileşmesi sağlamakla birlikte hastaların üçte birinde bulantı ve halsizlik gibi yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Duloksetin kullanana hastaların sekizde biri ilacı yan etkileri nedeniyle bırakmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer toksitesi ve intihar eğilimini arttırdığı endişesiyle kullanımı için onayı bulunmamaktadır. Avrupa Üroloji Derneği inkontinans klavuzunda bu ilacın inkontinans için kalıcı çözüm arayan hastalara önerilmemesi gerektiği bildirilmiştir.

Cerrahi Tedavi

Yirminci yüzyılda, stres inkontinans cerrahi tedavisi için birçok yöntem tanımlanmıştır. Doğal doku ya da sentetik maddelerin kullanıldığı, vajinal ya da abdominal yolun seçildiği bu yöntemler değişik başarı ve komplikasyon oranlarına sahiptir.

Seçilecek olan cerrahi yöntem karar verirken hastaya ait faktörleri ve SÜİ ye neden olan dominant faktöre göre karar verilmelidir. Üretral hipermobilité için mesane boynu süspansiyonları, pubovajinal slingler ve orta üretra slingleri yöntemleri kullanılabilir. İntrensek sfinkter yetmezliği durumunda ise pubovajinal sling, üretral enjeksiyon ya da artifisyonel üriner sfinkter yöntemlerinden biri seçilebilir.

Günümüzde gergisiz orta üretra teyp cerrahisi SÜİ tedavisinde kolay uygulanabilen ve etkili bir yöntem olması nedeniyle altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.

Trans Vajinal Teyp (TVT)

TVT ilk nesil orta üretra teyp uygulamasıdır. Özellikle etkinliği, kısa operasyon süresi, minimal in-

vazif özelliği ve hastanın aynı gün içinde taburcu olabilmesi ile popüler hale gelmiştir. Bu yöntemde, intraabdominal basınçta üretranın kapanmasına yardımcı olmak üzere yerleştirilen teyp materyali üretrovezikal bileşke için bir hamak görevi görür. Teyp vajenden retropubik alana (asendan) yerleştirilebileceği gibi retropubik alandan vaje-ne doğru da (desendan) geçirilebilir. Polipropilen meş materyali gergin olmadan yerleştirilmelidir. İdeal meş; polipropilen yapıda, monofilaman, yüksek örgülü ve makropor olmalıdır. TVT uygulamasının uzun dönem başarısı %72-%88 olarak bildirilmiştir ve işeme disfonksiyon oranları kolposüspansiyon yöntemlerine göre daha düşük bulunmuştur.

Ancak kolposüspansiyon ile karşılaştırıldığında mesane yaralanması ve kanama komplikasyonlarının artmış olması nedeniyle retropubik yolun yerine trans obturator yol ile teyp uygulaması fikri ortaya atılmıştır.

Trans Obturator Teyp (TOT)

TOT cerrahisinde polipropilen bant retropubik bölge yerine obturator kanal geçilerek yerleştirilir (1). Bu teknikte meş, subüretral ve daha horizontal seyirdedir. İçten dışa ya da dıştan içe uygulanabilir. TVT ve TOT un uzun dönem sonuçları benzer bulunmuştur. TOT da TVT ye göre daha az perioperatif komplikasyon ve işeme disfonksiyonu görülmektedir. Yapılan bir meta analizde TOT sonrası subjektif kür oranının % 73 olduğu bulunmuştur.

İntrensik sfinkter yetmezliğinin eşlik ettiği hipermobilitéye bağlı inkontinansa TVT'nin TOT a göre daha başarılı olduğunu bildiren yayınlara mevcuttur. TOT ile ilgili en sık karşılaşılan komplikasyonlar kasık ağrısı ve disparonidir. Meş ekstruzyonu, erozyonu ve enfeksiyonu diğer önemli komplikasyonlardır.

Mini Slingler

TOT ve TVT nin neden olabileceği komplikasyonları önlemek için 3. nesil orta üretra gevşek slingleri olan mini slingler geliştirilmiştir. Burada kullanılan meş materyalleri diğerlerine göre daha kısıdır ve işlem tek insizyon gerçekleştirilmekte-

dir. Meşin "U" ya da "hamak" şeklinde uygulanabilir. Erken dönemde başarı oranlarının diğer orta üretra teyp uygulamaları ile benzer olduğu bildirilmekle birlikte uzun dönem sonuçları hakkında literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Avrupa Üroloji Kılavuzlarında bu yöntemin uygulanacağı hastaların uzun dönem sonuçlarının belirsizliği hakkında bilgilendirilmesi önerilmiştir. Minimal invazif karakterlerine rağmen bu uygulamalar sonrası da benzer komplikasyonlar görülmektedir.

Genel olarak orta üretra gevşek slingleri kolay uygulanabilir ve etkili yöntemler olmaları nedeniyle oldukça sık uygulanmaktadır. Her ne kadar kasık ağrısı ya da pelvik ağrı, erozyon, ekstruzyon, disparoni, enfeksiyon gibi komplikasyonlar düşük oranda saptansa da kümülatif olarak bir artış ön görülebilir.

Enjeksiyon Tedavileri

Mesane boynunda periüretral olarak dolgu malzemeleri enjekte edilerek mesane boynunun koaptasyonu hedeflenir. Bu yöntem ileri derecede komorbiditeleri ile birlikte sfinkterik yetmezliği olan olgularda ya da daha önce geçirdiği anti inkontinans tedaviden fayda görmeyen olgularda uygulanabilir. Minimal invazif karakteri ve düşük komplikasyon oranlarına karşın, etkisinin zamanla azalması ve tekrar enjeksiyon gerektirmesi en önemli dezavantajdır. Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunda idrar kaçırma için kalıcı çözüm arayan hastalara dolgu maddeleri ile enjeksiyon önerilmektedir.

Burch Kolposüspansiyon

Burch Kolposüspansiyon, orta üretra teyp uygulamalarından önceki standart tedavi yöntemidir. Lateral peri üretral dokuların elevasyonu ve desteğini içerir ve abdominal yolla uygulanır. Başarı oranları %69-88 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Günümüzde daha çok e histerektomi, sakrokolpopeksi ya da prolaps cerrahileri ile birlikte eşzamanlı uygulanmaktadır. Açık, laparoskopik veya robot yardımlı olarak uygulanabilir.

Pubovajinal Sling

Bu yöntemde genellikle rektus fasyası ya da fasya lata gibi doğal dokular kullanılarak mesane boynu askısı gerçekleştirilir. Alternatif olarak allograft ya da xenograft materyaller de kullanılabilir. Özellikle intreksek sfinkter yetmezliği komponenti olan kadınlarda, daha önceden orta üretra askı cerrahisi geçirip başarısız olunan olgularda, gelecekte gebelik planlayan kadın hastalarda, divertikül eksizyonu ile beraber, üretral/vajinal fistül öyküsü olan hastalar, önceden sentetik materyal çıkarılan, drene sinüsü olan ve enfeksiyon-erozyon hikayesi olan hastalarda ve meş istenmeyen olgularda endikedir.

Rekürren SÜİ'de Tedavi

Her ne kadar orta üretra slinglerinin günümüzde SÜİ tedavisinde altın standart yöntem olduğu kabul edilse de, rekürren SÜİ tedavisi hakkında henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Herhangi bir tedavi uygulamadan önce hasta detaylı olarak tekrar değerlendirilmeli ve sıkışma tipinde inkontinans ya da veziko vajinal fistül varlığı ekarte edilmelidir. Sistoskopi ve ürodinamik inceleme ikinci bir cerrahiden önce yapılmalıdır.

Daha önce orta üretra slingleri uygulanmış ise yeniden TVT ya da TOT uygulanabilir. Alternatif olarak pubovajinal sling ve üretral enjeksiyonlar da uygulanabilir. Her bir yöntemin başarı şansı ve ortaya çıkarabileceği yan etkiler hasta ile paylaşılıp ortak karar verilmelidir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Thom D. Variation in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: effects of differences in definition, population characteristics, and study type. *J Am Geriatr Soc*. 1998 Apr;46(4):473-80. PubMed PMID: 9560071.
3. Cheater FM, Castleden CM. Epidemiology and classification of urinary incontinence. *Baillieres Best*

- Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000 Apr;14(2):183-205. PubMed PMID: 10897319.
4. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010 Jan;21(1):5-26. PubMed PMID: 19937315.
 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. Altaweel W, Alharbi M. Urinary incontinence: prevalence, risk factors, and impact on health related quality of life in Saudi women. *Neurourology and urodynamics*. 2012 Jun;31(5):642-5. PubMed PMID: 22415626.
 7. Hunskaar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourology and urodynamics*. 2008;27(8):749-57. PubMed PMID: 18951445.
 8. mekanizma k.
 9. de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Comprehensive Physiology*. 2015 Jan 1;5(1):327-96. PubMed PMID: 25589273.
 10. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. *Experimental and clinical considerations. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica Supplement*. 1990;153:7-31. PubMed PMID: 2093278.
 11. Delancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994 Jun;170(6):1713-20; discussion 20-3. PubMed PMID: 8203431.
 12. Delancey JO. Why do women have stress urinary incontinence? *Neurourology and urodynamics*. 2010;29 Suppl 1:S13-7. PubMed PMID: 20419794. Pubmed Central PMCID: 3360542.
 13. 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 urologicas espanolas*. 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.
 14. Uebersax JS, Wyman JF, Shumaker SA, McClish DK, Fantl JA. Short forms to assess life quality and symptom distress for urinary incontinence in women: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Continence Program for Women Research Group. Neurourol Urodyn*. 1995;14(2):131-9. PubMed PMID: 7780440.
 15. Anger JT, Scott VC, Kiyosaki K, Khan AA, Weinberg A, Connor SE, et al. Development of quality indicators for women with urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2013 Nov;32(8):1058-63. PubMed PMID: 24105879. Pubmed Central PMCID: PMC3857939.
 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. Jorgensen L, Lose G, Andersen JT. One-hour pad-weighing test for objective assessment of female urinary incontinence. *Obstetrics and gynecology*. 1987 Jan;69(1):39-42. PubMed PMID: 3796918.
 18. Moore EE, Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Fihn SD. Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women. *Obstetrics and gynecology*. 2008 Feb;111(2 Pt 1):317-23. PubMed PMID: 18238968.
 19. Weiss BD. Diagnostic evaluation of urinary incontinence in geriatric patients. *American family physician*. 1998 Jun;57(11):2675-84, 88-90. PubMed PMID: 9636332.
 20. van Leijnsen SA, Mengerink BB, Kluivers KB. Urodynamics before stress urinary incontinence surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014 Oct;26(5):398-403. PubMed PMID: 25117607.
 21. Winters JC, Dmochowski RR, Goldman HB, Herndon CD, Kobashi KC, Kraus SR, et al. Urodynamic studies in adults: AUA/SUFU guideline. *The Journal of urology*. 2012 Dec;188(6 Suppl):2464-72. PubMed PMID: 23098783.
 22. Vissers D, Neels H, Vermandel A, De Wachter S, Tjalma WA, Wyndaele JJ, et al. The effect of non-surgical weight loss interventions on urinary incontinence in overweight women: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2014 Jul;15(7):610-7. PubMed PMID: 24754672.
 23. Friedman B. Conservative treatment for female stress urinary incontinence: simple, reasonable and safe. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2012 Feb;6(1):61-3. PubMed PMID: 22396373. Pubmed Central PMCID: 3289701.
 24. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1948 Aug;56(2):238-48. PubMed PMID: 18877152.
 25. Berghmans LC, Hendriks HJ, Bo K, Hay-Smith EJ, de Bie RA, van Waalwijk van Doorn ES. Conservative treatment of stress urinary incontinence in women:

- a systematic review of randomized clinical trials. *British journal of urology*. 1998 Aug;82(2):181-91. PubMed PMID: 9722751.
26. Bo K, Talseth T. Long-term effect of pelvic floor muscle exercise 5 years after cessation of organized training. *Obstetrics and gynecology*. 1996 Feb;87(2):261-5. PubMed PMID: 8559536.
 27. Chen HY, Chang WC, Lin WC, Yeh LS, Hsu TY, Tsai HD, et al. Efficacy of pelvic floor rehabilitation for treatment of genuine stress incontinence. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 1999 Apr;98(4):271-6. PubMed PMID: 10389372.
 28. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):1130-42. PubMed PMID: 22985745.
 29. Thor KB, Donatucci C. Central nervous system control of the lower urinary tract: new pharmacological approaches to stress urinary incontinence in women. *The Journal of urology*. 2004 Jul;172(1):27-33. PubMed PMID: 15201731.
 30. Li J, Yang L, Pu C, Tang Y, Yun H, Han P. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2013 Jun;45(3):679-86. PubMed PMID: 23504618.
 31. Mariappan P, Ballantyne Z, N'Dow JM, Alhasso AA. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 (3):CD004742. PubMed PMID: 16034945.
 32. Verghese T, Latthe P. Recent status of the treatment of stress urinary incontinence. *Int J Urol*. 2014 Jan;21(1):25-31. PubMed PMID: 23944714.
 33. Revicky V, Tincello DG. New surgical approaches for urinary incontinence in women. *Maturitas*. 2014 Mar;77(3):239-42. PubMed PMID: 24461934.
 34. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Actas Urol Esp*. 2013 Sep;37(8):459-72. PubMed PMID: 23835037.
 35. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 1996;7(2):81-5; discussion 5-6. PubMed PMID: 8798092.
 36. Nitti VW.
 37. Delorme E. [Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2001 Dec;11(6):1306-13. PubMed PMID: 11859672.
 - La bandelette trans-obturatrice: un procede mini-invasif pour traiter l'incontinence urinaire d'effort de la femme.
 38. Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009 (4):CD006375. PubMed PMID: 19821363.
 39. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, et al. Three-year follow-up of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency. *Obstetrics and gynecology*. 2012 Feb;119(2 Pt 1):321-7. PubMed PMID: 22270284.
 40. O'Connor RC, Nanigian DK, Lyon MB, Ellison LM, Bales GT, Stone AR. Early outcomes of mid-urethral slings for female stress urinary incontinence stratified by valsalva leak point pressure. *Neurourology and urodynamics*. 2006;25(7):685-8. PubMed PMID: 16817185.
 41. Daneshgari F, Kong W, Swartz M. Complications of mid urethral slings: important outcomes for future clinical trials. *The Journal of urology*. 2008 Nov;180(5):1890-7. PubMed PMID: 18801499.
 42. Pickens RB, Klein FA, Mobley JD, 3rd, White WM. Single incision mid-urethral sling for treatment of female stress urinary incontinence. *Urology*. 2011 Feb;77(2):321-4. PubMed PMID: 21167559.
 43. Lee KS, Lee YS, Seo JT, Na YG, Choo MS, Kim JC, et al. A prospective multicenter randomized comparative study between the U- and H-type methods of the TVT SECUR procedure for the treatment of female stress urinary incontinence: 1-year follow-up. *European urology*. 2010 Jun;57(6):973-9. PubMed PMID: 20206437.
 44. Coskun B, Lavelle RS, Alhalabi F, Lemack GE, Zimmermann PE. Mini-slings can cause complications. *International urogynecology journal*. 2014 Oct 23. PubMed PMID: 25338728.
 45. Zoorob D, Karram M. Bulking agents: a urogynecology perspective. *The Urologic clinics of North America*. 2012 Aug;39(3):273-7. PubMed PMID: 22877709.
 46. 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.
 47. Lapitan MC, Cody DJ, Grant AM. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003 (1):CD002912. PubMed PMID: 12535443.
 48. Bayrak O, Osborn D, Reynolds WS, Dmochowski RR. Pubovaginal sling materials and their outcomes.

- Turk J Urol. 2014 Dec;40(4):233-9. PubMed PMID: 26328184. Pubmed Central PMCID: PMC4548367.
49. Blaivas JG, Chaikin DC. Pubovaginal fascial sling for the treatment of all types of stress urinary incontinence: surgical technique and long-term outcome. *The Urologic clinics of North America*. 2011 Feb;38(1):7-15, v. PubMed PMID: 21353074.
 50. 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.
 51. Nadeau G, Herschorn S. Management of recurrent stress incontinence following a sling. *Curr Urol Rep*. 2014 Aug;15(8):427. PubMed PMID: 24930033.

Pelvik Organ Prolapsusları

26

Burhan Coşkun

Giriş

Pelvik organların vajen içine protrüde olması veya vajinal intraoitusu geçmesi, pelvik organ prolapsusu (POP) olarak tanımlanır. POP, hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir semptomu neden olmamakla birlikte, 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. Sitosel 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 konusu-

dur. Vajende baskı ya da kitle hissinin yanında, işeme ve dışkılamaya ait semptomlar, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve cinsel problemler oluşabilir. Bu semptomlar içinde üroloji pratiğinde özellikle 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 bozukluktan 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 denerasyonuna 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 ülsersasyonlar kaydedilir. Spekulum veya Sims ekartörü ile kompartmanların değerlendirilmesi yapılır. Vajene spekulum yerleştirilir ve yavaşça çıkarılır, apeksin yer değiştirmesi not edilir. Anterior kompartman Sims ekartörü ya da spekulumun posterior bacağına posterior vajinal duvara yerleştirilmesi ile değerlendirilir.

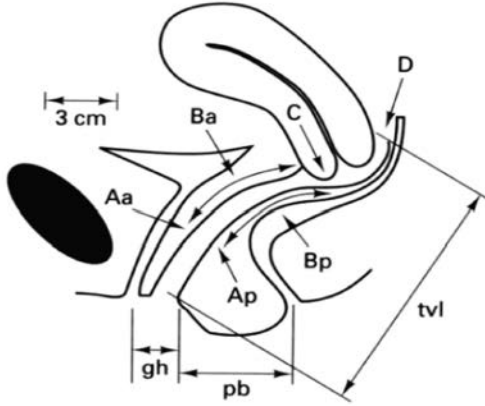
Bu işlem normal pozisyonda ve valsalva ile yapılır. Benzer şekilde posterior kompartman da değerlendirilir. Bimanuel muayene ile eşlik edebilecek jinekolojik durumların dışlanması da önemlidir.

Prolabe olan yapılar genellikle multiple olsa da vajinal muayene sırasında elde edilen bazı bulgular spesifik defekt bölgelerine işaret edebilir. Orta hat defektleri endopelvik 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 defektler 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 (Şekil 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.

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 duvrada himene 3 cm proksimal uzaklık	-3 ile +3
Bp	Geriye kalan posterior vajinal duvarın en distal pozisyonu	-3 ile tvl
Genital hiatus (gh): Eksterna lüetral meadan posterior orta hat himene olan mesafe		
Perineal cisim (pb): Gh'nin posterior sınırından anal açıklığın ortasına kadar mesafe		
Total vajinal uzunluk (tvL): D ve C noktaları normal pozisyonlarına geldiğinde vajinanın derinliği		



Şekil 1. POP-Q Sınıflama sistemi.

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 inkontinans olmayan bir hastanın klinik veya ürodinamik testler sırasında prolapsusun redükte edilmesiyle birlikte inkontinansının saptanması olarak tanımlanabilir. Bunun yanında bu tanımlama, POP cerrahisi sonrası yeni ortaya çıkan inkontinans durumunu tarif etmek için 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 olmasına rağmen henüz altın standart bir yöntem yoktur.

TABLO 2. POP-Q evreleme sistemi.

POP-Q Evreleme Kriteri	
Evre 0	Aa, Ap, Ba, Bp = -3 cm ve C veya D ≤ -(tvL-2) cm
Evre I	Evre 0 kriterleri karşılanmamakla birlikte önde gelen köşe < -1 cm
Evre II	Önde gelen köşe ≥ 1 cm fakat ≤ +1 cm
Evre III	Önde gelen köşe > +1 cm fakat < +(tvL-2) cm
Evre IV	Önde gelen köşe ≥ +(tvL-2) cm

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda prolaps 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 prolaps 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 gözleendiği bildiril-

miştir. Diğer bir çalışmada ürodinamik parametrelerin SÜ'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 SÜ 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 Kolporafi

Anterior kompartman defektleri en sık rastlanılan prolapsus tipidir. Anterior kolporafi, anterior vajinal kompartman prolapsuslarında en çok kullanılan vajinal cerrahi yöntemdir. Bu cerrahide amaç puboservikal fasyanın plikasyonunu sağlamaktır. Eşlik ededen SÜ 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.

Anterior vajinal doğal doku onarımlarının başarısı %30-100 ve rekürrens oranları %0-92 arasında değişmektedir. Doğal onarımların yüksek rekürrens oranları polipropilen meş kullanımını fikrini doğurmuştur. Meş kullanılan anterior ona-

rimlar 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.

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.

Vajinal Apeks Prolapsusunda Tedavi

Özellikle vajinal apeksin eşlik ettiği ileri evre anterior kompartman prolapsus varlığında abdominal sakrokolpopeksi, sakrospinoz ligaman süspansiyonu, bilateral uterusakral süspansiyon, McCall culdoplasti, ileokoksigeus vault süspansiyonu, laparoskopik ve robotik onarımlar uygulanabilir. Bu yöntemler içinde laparoskopik ya da robotik sakrokolpopeksi ya da vajinal sakrospinoz 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.

Sakrospinoz Ligaman Fiksasyonu

SSLF vajinal yolla uygulanan bir yöntemdir. Sakrospinoz ligaman, spina iskiadika ile kokikse 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 hastanede 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 kolposuspansiyon tercih edilebilirken, vajinal bir yöntemde orta üretra slingleri tercih edilebilir. Yine de herhangi bir durumda kolay uygulanmaları nedeniyle orta üretra gevsek slingleri birçok cerrah tarafından tercih edilmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği 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. PubMed PMID: 24142054. Epub 2013/10/22. eng.
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. PubMed PMID: 21292234. Epub 2011/02/05. eng.
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. PubMed PMID: 9609331. Epub 1997/01/01. eng.
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. PubMed PMID: 9557993.
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. PubMed PMID: 21475069.
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. PubMed PMID: 984127.
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. PubMed PMID: 8694033. Epub 1996/07/01. eng.
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. PubMed PMID: 21505577. Pubmed Central PMCID: 3056425. Epub 2011/04/21. eng.
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. PubMed PMID: 2520812.
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. PubMed PMID: 17291508.
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. PubMed PMID: 21306345.
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. PubMed PMID: 23452548. Guía clínica de la Asociación Europea de Urología sobre la evaluación y el tratamiento no quirúrgico de la incontinencia urinaria.
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. PubMed PMID: 6685979.
 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. PubMed PMID: 22527558.
 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. PubMed PMID: 17016798.
 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. PubMed PMID: 11967496.
 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. PubMed PMID: 9083302.
 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. PubMed PMID: 12066091.
 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. PubMed PMID: 15041988.
 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. PubMed PMID: 1945199.
 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. PubMed PMID: 9015042.
 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. PubMed PMID: 19155908.
 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. PubMed PMID: 23797515.
 26. Petri E, Ashok K. Sacrospinous vaginal fixation--current status. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011 May;90(5):429-36. PubMed PMID: 21306342.
 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. PubMed PMID: 20393938.
 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. PubMed PMID: 8987919.
 29. Pollard ME, Eilber KS, Anger JT. Abdominal approaches to pelvic prolapse repairs. *Current opinion in urology*. 2013 Jul;23(4):306-11. PubMed PMID: 23673511.
 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. PubMed PMID: 23633316.
 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. PubMed PMID: 18591307. Pubmed Central PMCID: 2614233.
 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. Pubmed Central PMCID: 3433843.
 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. PubMed PMID: 21497843.
 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. PubMed PMID: 23040204.

Prostatektomi Sonrası İnkontinans

27

Ömer Bayrak • İlker Seçkiner

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. Transüretral rezeksiyon-Prostat (TURP) ya da açık prostatektomi sonrası inkontinans nadir olup, bildirilen oranlar birbirine yakındır (% 0.4-3.3). Buna karşın radikal prostatektomi (RP) sonrası inkontinans oranları son derece geniş bir aralıkta rapor edilmiş (%0.8-87), bu hastaların %95'inde ürodinamik olarak stres üriner inkontinans (SÜİ) gösterilmiştir. RP sonrası inkontinans oranlarındaki bu geniş aralık muhtemelen, ameliyatı yapan hekimin tecrübesi ve inkontinans için standart bir tanımın bulunmamasından kaynaklanmaktadır. Yüksek hasta sayısı olan merkezlerde ise, prostatektomi sonrası kontinans oranlarının %91-98 arasında olduğu bildirilmektedir. Bu merkezlerde, ameliyat sonrası bir yıldan daha uzun süren inkontinans oranının %5'in altına gerilediği belirtilmektedir. Prostatektomi sonrası inkontinans (PSİ)'de 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 kontinans oranları; kontinansın tanımına (hiç ıslatma olmaması, ped

değişikliğine gerek kalmadan birkaç damla kaçırma, günlük bir ped değiştirme), hastaya bağlı faktörlere (yaş, beden kitle indeksi, üretral uzunluk, prostat volümü, preoperatif kontinans durumu, preoperatif sfinkter yetersizliği, preoperatif detrusor disfonksiyonu) ve cerrahi tekniğe (cerrahın tecrübesi, cerrahi yaklaşım, rezeksiyon tekniği) bağlı değişebilmektedir. Genel olarak 50 yaşından genç erkeklerde kontinans oranları, 70 yaşının üstündekilere göre daha yüksektir. Primer radyoterapi veya kemoterapi sonrası kurtarma RP'si uygulanan hastalarda üriner inkontinans oranlarının arttığı, %50'ler civarında olduğu rapor edilmiştir.

Anatomi

Erkeklerde normal kontinans 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 kontinansı sağlayıcı yapıları içerir. Bu yapılar 1- üretral mukoza kıvrımları, 2- düz ve çizgili kas içeren rabdosfinkter, 3- dış paraüretral çizgili kas (levator ani kompleksini de içerir) ve 4- fasyal

destek yapılarıdır. Uzun düz kas ve yavaş kasılan çizgili kas liflerinden oluşan rabdosfinkter dinlenme tonusunu ve kontinansın devamını sağlar. Dış paraüretal 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 kompliyandan, cerrahiye bağlı parsiyel mesane denervasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2. Sfinkter Disfonksiyonu

Prostatektomi sırasında proksimal üretral sfinkter çıkarıldığı için idrar kaçırımı 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 inkontinanstan 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 İnkontinansı

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 düşünülmeyle 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 aday 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 teknik uygulanmasıdır. Rocco tarafından po-

pülarize edilen posterior rabdosfinkter restorasyonunun, kontinansın erken kazanılmasına katkı sağladığı yönünde veriler olsada, bu konuda yapılmış tek 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 tanısal değerlendirme* yapmak gereklidir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından önerilen, oldukça basit ve kısa bir anket formu olan "İnkontinans Üzerine Uluslararası Konsültasyon Anketinin Kısa Formu" (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form, ICIQ-SF), kolayca ulaşılabilir, kullanılabilir bir ankettir. Bununla beraber, hastaların yaşam kalitesi ve tedavi olma arzusu değerlendirilmelidir.

Stamey'e göre stres idrar kaçırmanın derecesi; hafif (sadece öksürük ya da 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 değerlendirmesinde invazif olmayan ve kolay uygulanabilen bir yön-

temdir. Ped testi ile idrar kaçırma miktarının objektif olarak ortaya konması ve kaçırmanın şiddetinin belirlenmesi amaçlanır. Günde < 100 gr idrar kaçırma hafif, 100-400 gr orta, > 400 gr ağır idrar kaçırma şeklinde sınıflandırılabilir. Yine erkeklerde 1-2 ped/gün; hafif kaçırma, 2-5 ped/gün; orta düzeyde, günde 5 pedden daha fazla kaçırın hastalar ise şiddetli kaçırma grubunda kabul edilerek tedaviye yönlendirilirler. İdrar kaçırmanın derecesini ve rezidü sfinkterik aktiviteyi göstermede; gece idrar kaçırma, idrarı duraksatabilme ve öğleden sonra artan idrar kaçırma, subjektif kriterler olarak kabul edilmektedir.

Basit yardımcı testler: İdrar analizi, PSA, kan üre ve kreatinin seviyelerinin ölçümü, üroflowmetri ve rezidüel idrar ölçümünden oluşmaktadır.

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 değerlendirmez.

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 kontraktilesi 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 detrusor 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 eğitime ilave olarak antimuskarinik tedavi önerilmelidir.

2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

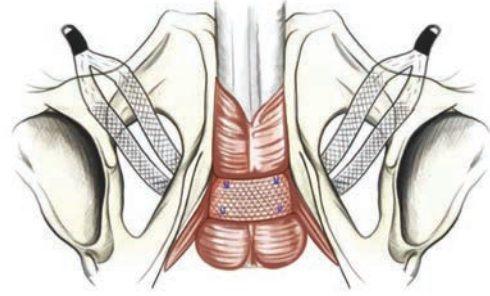
Radikal prostatektomiden sonra inkontinans gelişen hastaların %2-5'inde konservatif tedavi girişimlerine rağmen 1 yıldan daha uzun süren kalıcı inkontinans görülür. Bu hastalar için cerrahi tedavi önerilmektedir.

Enjeksiyon Tedavisi: On yıllar boyunca kitle oluşturuca ajan olarak çeşitli maddeler (kollajen, teflon, silikon, otolog yağ, otolog kondrositler, dextranomer/hyaluronik asit kopolimeri) kullanılmıştır. SÜİ tedavisinde kullanılan bir ajanın etkin ve güvenilir kabul edilebilmesi için; immünojenik ve alerjik yapıda olmaması, biyoyoumlu,

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 ajanlardandır. 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 gözükmemektedir. 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 önerilmektedir. Şiddetli PSİ' i olan hastalara bir tedavi seçeneği olarak sunulmamalıdır.

Sabit Askılar: Sfinkter disfonksiyonu tedavisinde üretranın kompresyonunu sağlayan sling prosedürleri de uygulanmaktadır. Sabit slingler üretra altında konumlandırılarak, transobturator veya retropubik yoldan uygulanabilir. İşlemin uygulanacağı hastalar mutlaka rezidüel sfinkter fonksiyonuna sahip olmalıdır. Temelde iki ana tip sabit erkek slinginden bahsedilebilir: Üretral kompresyonla kontinans sağlayanlar (InVance, TOMS,



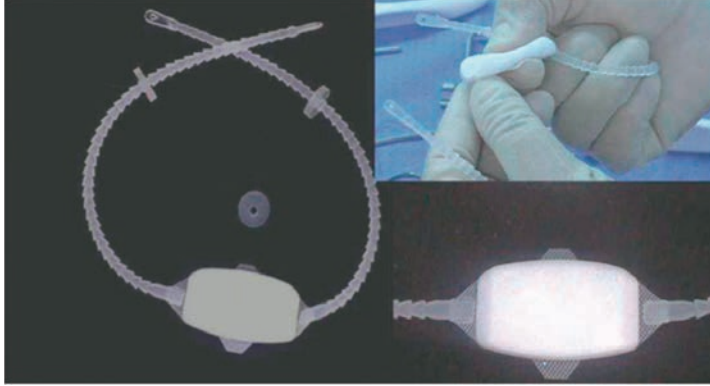
Şekil 1. Transobturator male sling TOMS.

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 Phorbas 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.

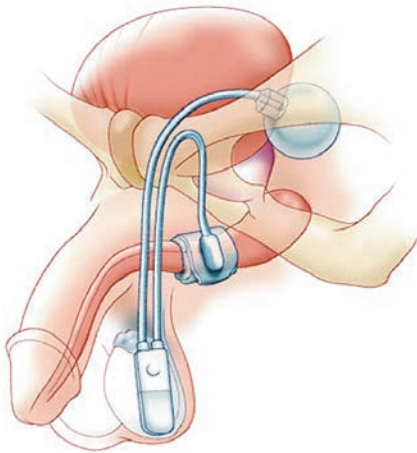
EAU kılavuzlarında ayarlanabilir askıların SÜİ' ta kür veya düzelme sağladığına dair sınırlı sayıda



Şekil 2. Argus ayarlanabilir sling.

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 kaçırmalarının cerrahi tedavisinde altın standarttır. AS-721'in ilk olarak piyasaya sürüldüğü 1972 yılından bu yana artifisyonel sfink-



Şekil 3. Yapay üriner sfinkter, AMS-800.

ter günümüzdeki AMS-800'e ulaşıncaya kadar bir çok defa modifiye edilmiştir (Şekil 3). YÜS; orta ve şiddetli PPI'lı 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 açır. 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 kaçırmaları 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 kaçırmaları 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 bası



Şekil 4. ProAct sistem.

yoktur), proksimal bulber üretranın her iki yanına 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 post-prostatectomy 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. Artifişyel üriner sfinkter. *Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 415-432.*

Nörojen Mesane Hastalığı

28

Ali Atan

Giriş

Mesane, uretra ve sfinkterik üniteden oluşur. Alt üriner sistemin fonksiyonu üriner sisteme reflü olmadan düşük basınçlı olarak mesanede idrarın depolanması, bu esnada uretradan idar kaçağının olmaması ve mümkün olan en düşük basınçta miksiyon yapılmasının gerçekleştirilmesidir. Bu fonksiyonların meydana gelmesi için santral veya periferik nöral_nöral yapıların sağlıklı olması gereklidir. Miksiyon kontrolünü sağlayan nöral yapılar korteks, pontin miksiyon merkezi, torakal miksiyon merkezi, sakral miksiyon merkezi ve periferik sinirlerdir. Nörojenik mesane, bu yapıların bir veya birkaçını etkileyen hastalıklara bağlı alt üriner sistemin fonksiyonel bozukluğudur.

Etioloji

Nörojenik mesane santral ve periferik nöral yapıları etkileyen pek çok nedene bağlı olarak meydana gelebilir.

- 1- Suprapontin alanı etkileyen durumlar
 - a. Serebrovasküler olaylar
 - b. İntrakranial tümörler
 - c. Parkinson hastalığı
 - d. Demans
 - e. Shy-Drager (multiple sistem atrofisi) hastalığı

- f. Serebellar ataksi
- g. Serebral palsy

- 2- Supra sakral-İnfrapontin spinal kord düzeyini etkileyen durumlar
 - a. Spinal kord yaralanması
 - b. Multiple skleroz
 - c. İntervertebral disk hastalığı
 - d. Ankilozan spondilit
 - e. Guillain-Barre sendromu
 - f. Tabes dorsalis
 - g. AIDS
 - h. Tropikal spastik paralizi
 - i. Transvers miyelit
 - j. Lyme hastalığı
 - k. Herpes zoster
 - l. Poliomyelitis
 - m. Miyelomeningosel
 - n. Tethered cord sendromu
- 3- İnfra sakral bölgeyi etkileyen durumlar
 - a. Pelvik pleksus travması
 - b. Diabetik nöropati
 - c. Spinal disrafizm
 - d. İntervertebral disk prolapsusu
 - e. Pelvik cerrahi

TABLO 1. Lezyonun yerine göre beklenen klinik durum

Lezyonun yeri	Mesane	İnternal sfinkter	Eksternal sfinkter
Conus ve infrasakral alan	Arefleks	Koordine	Denerve
Suprasakral-İnfrapontin spinal alan	Hiperrefleks	Koordine değil (T6 ve üzeri lezyon)	Koordine değil
Suprapontin alan	Hiperrefleks	Koordine	Koordine

Nörojenik mesaneye yol açan durumlar ile ilgili sorgulanması gereken önemli bazı noktalar vardır. Nörolojik bozukluğun olma zamanı önemlidir. Doğumsal ve kazanılmış olabilir. Serebral palsi, spinal disrafizm doğumsal nedenler iken serebrovasküler olaylar, multiple skleroz ve travmalar sonradan meydana gelen nedenlerdir. Nörolojik bozukluğun ilerleme potansiyeli de dikkate alınmalıdır. Travma, serebrovasküler olaylar stabil durumlar olmasına karşın tümörler, multiple skleroz ilerleme potansiyeli olan nedenlerdir. Nörolojik fonksiyonların kayıp derecesi (kısmi veya total kayıp) ve etkilenen nörolojik yapılar da (suprapontin alan, infrapontin-suprasakral alan veya infrasakral) klinik tablonun oluşmasında rol oynar.

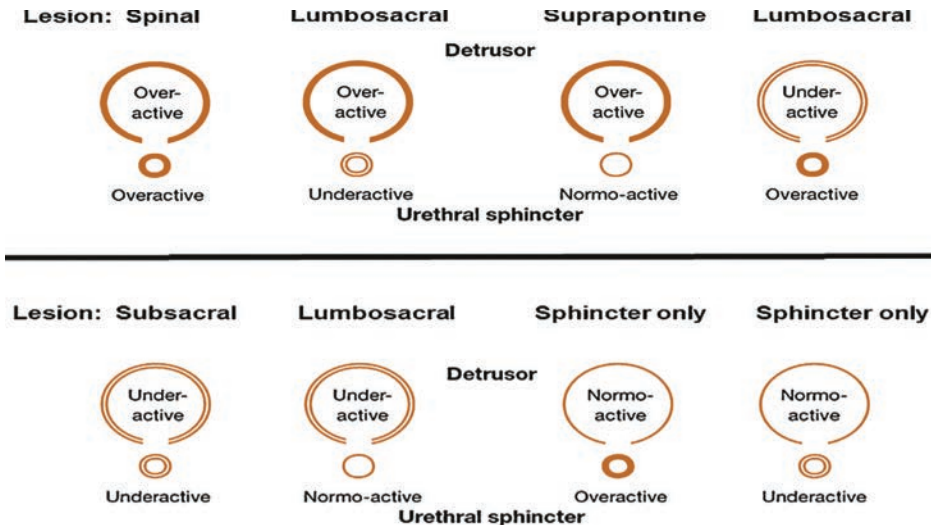
Sınıflama

Avrupa Üroloji Kılavuzu Madersbacher sınıflamasını önermektedir.

Klinik Tablo

Nörojenik mesanenin klinik tablosu hasarlanan nöral yapıların yerine ve ciddiyetine göre yavaş yavaş şekillenebileceği gibi akut olarak da oluşabilir. Tablo-1'de lezyonun lokalizasyonuna göre alt üriner sistemde beklenen durumlar görülmektedir.

Bu durumlardan bağımsız olarak spinal kord yaralanmalarında spinal şok adı verilen özel bir dönem vardır. Spinal kord yaralanmalarından hemen sonra spinal kordda spinal kanalı tamamen dolduracak kadar şişme olur. Bunun sonucunda spinal korda gelen kan akımı azalır, oksijenizasyon bozulur ve 6-8 hafta sürebilen bu döneme **spinal şok devresi** denir. Bu devrede spinal kordun hasarlanmamış alanları bile geçici olarak fonksiyon kaybına uğrar, hasar düzeyinin altındaki tüm refleksler ve fonksiyonlar kaybolur. Mesane de arefleks hale gelir ve üriner retansiyon kaçınılmazdır.



İlk olarak bulbokavernöz refleks, ardından derin tendon refleksleri geri dönmeye başladığında mesane fonksiyonları da geri döner. Bu sürenin sonunda lezyonun yerine alt üriner sistemde farklı durumlar meydana gelir.

Tanısal Yaklaşım

1. Detaylı öykü alınmalıdır
2. Mesane günlüğü yapılmalıdır: En az 2-3 günlük olmalıdır.
3. Fizik muayene: Duyu ve motor fonksiyonlar değerlendirilmelidir.
4. Tam idrar tetkiki ve gerekirse idrar kültür antibiyogramı yapılmalıdır.
5. Serum kreatinin düzeyine bakılmalıdır.
6. Ultrason ile üst üriner sistem görüntülenmeli ve postvoiding rezidüel idrar miktarı ölçülmelidir.
7. Ürodinamik incelemeler: İdrar akım hızı ölçümü, dolun sistometrisi, basınç-akım çalışması ile kombine sfinkter elektromiyografisi ve video-ürodinamidir. Video-ürodinami altın standart incelemedir. Dolun sistometrisi ve basınç-akım çalışması radyolojik görüntüleme altında yapılır.

Nörojenik işeme bozukluğuna bağlı oluşabilecek komplikasyonlar: Başlangıçta yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir durum olmasına karşın uzun dönemde yaşamı tehdit eden bir hale dönüşür.

1. **Üriner enfeksiyon:** Bakteriüri ile beraber lökositüri, işeme esnasında mesane ve böbrek üzerinde ağrı veya rahatsızlık, inkontinansın başlaması, spastisite artışı, otonomik disrefleksi, bulanık ve kötü kokulu idrar, halsizlik ve kırgınlık olması üriner enfeksiyon tanısını koydurur. Bu bulgular yok ise asemptomatik bakteriüriden bahsedilir ve antibiyotik tedavisi gerekli değildir. Çünkü asemptomatik bakteriüri için antibiyotik profilaksisi semptomatik üriner enfeksiyon gelişimini anlamlı derecede azaltmaz ve dirençli bakteri suşlarının gelişimini arttırır. Mesanenin tam boşalmaması, düşük mesane duvar kompliyansı ve kateter

varlığı üriner enfeksiyon için risk faktörleridir. Antibiyotik tedavisi kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre yapılmalıdır. Tek doz kullanım bu hastalarda önerilmez, en az 5-7 gün kullanım uygundur. İhtiyaca göre 2 haftaya kadar tedavi süresi uzatılabilir. Ayrıca idrar miktarı 1500 ml üzerinde olması ve idrarı asidifikasyonu da faydalıdır.

2. **Üretrit, prostatit, epididimit ve epididimo-orşit:** Genelde devamlı kateterizasyona bağlı meydana gelir. Aralık kateterizasyon ile önlenbilir. Tedavide antibiyograma uygun antibiyotikler fayda sağlar.
3. **Otonom disrefleksi:** T6 ve üzerindeki spinal kord lezyonlarında meydana gelen ani kan basıncı artışı, ciddi baş ağrısı, yüz kızarıklığı, titreme, anksiyete hissi ve taşikardi ile karakterize acil bir tablodur. Mesane doluluğu, konstipasyon, cinsel aktivite tabloyu tetikleyebilir. Hemen neden olan durum ortadan kaldırılmalıdır. Tablo devam ederse kalsiyum kanal blokerleri ve alfa blokerler ile tedavi başlanmalıdır.
4. **Ürolitiazis:** Üst üriner sistemde ve mesanede taş oluşumu bu hastalarda sıktır. İmmobilite ve idrar stazı ile beraber üriner enfeksiyon taş oluşumunu kolaylaştırır. Mesane taşları için kateterizasyon ve yüksek rezidüel idrar miktarı da etkilidir. Genelde enfeksiyon taşları meydana gelir.
5. **Renal fonksiyon kaybı:** Mesanenin tam olarak boşalamaması sonrasında üriner enfeksiyon, veziko-üreteral reflü (VUR), üretero-hidronefroz ve sonuçta renal fonksiyon kaybı kaçınılmazdır. Bunların önlenmesi için mutlaka mesane içi basıncının düşük tutulması gereklidir.
6. **Mesane kanseri:** Özellikle uzun süreli (10 yıldan fazla) kateterizasyon, mesane taşı varlığı ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle mesane mukozasında metaplazik değişiklikler ve sonrasında skuamöz hücreli karsinom gelişme riski artmaktadır. Spinal kord yaralanmalı hastalarda mesane kanseri gelişimi genel popülasyondan 20 kat daha fazladır.

Tedavi

Nörojenik mesane tedavisinde amacımız üst üriner sistemi korumak (mesane içi basıncın düşürmesi ile sağlanır), inkontinansın önlenmesi, alt üriner sistem fonksiyonlarının düzelmesi ve hayat kalitesinin artırılmasıdır. Bu amaçla invazif ve invazif olmayan çeşitli yöntemler kullanılmaktadır:

1. İnvazif olmayan konservatif yöntemler:

- a. **Mesane boşaltım yöntemleri:** Krede manevrası, Valsalva manevrası ve refleks işeme yöntemleri kullanılır. Krede ve Valsalva manevraları, flask mesane ve düşük çıkım direnci varlığında uygundur. Detrüsör Sfinkter Disinerjisi (DSD), mesane çıkım obstrüksiyonu, VUR ve hidronefroz varlığında kontrendikedir. Refleks işeme ise üst motor nöron lezyonu olan kişilerde sakral ve lomber dermatomlar uyarılarak sağlanır. Kondom kateter ve eksternal idrar toplama sistemi gereklidir. Kadınlarda, DSD olanlarda ve kondom kateterin yerinde durmadığı hastalarda uygun değildir. Kadınlar inkontinans bezleri kullanmak isterse uygulanabilir. Ancak bu bezler sık değiştirilmelidir, yardımcı ihtiyacı vardır ve maliyetlidirler. Ayrıca ciltte maserasyon riski taşırlar.
- b. **Eksternal idrar toplama cihazları:** Kondom kateterler ve inkontinans ped'leri kullanılır.
- c. **Alt üriner sistem rehabilitasyonu:** Tibial, pudendal ve dorsal genital sinirin elektriksel uyarılması ile yapılabilir.

2. İlaç tedavileri

- a. **Aşırı aktif mesane için kullanılan ilaçlar:**
 - i. **Antimuskarinikler:** İlk seçenek ilaçlardır. Yan etki geliştiğinde veya etkinlik kaybolduğunda bir ilaçtan diğer ilaca geçmek mümkündür. Nörolojik hastalarda standart dozdan daha yüksek dozlar ve anti-muskarinik kombinasyonları kullanılabilir.
 - ii. **Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri:** Antimuskariniklere yardımcı veya alternatif ilaçlardır.

- iii. **Beta-3 adrenerjik reseptör agonistleri:** Yeni kullanıma girmiş ilaçlardır. Henüz yeterli klinik deneyim yoktur. Antimuskarinikler ile kombine kullanımları bir seçenek olabilir.
- iv. **Desmopressin:** Özellikle noktüri ve noktürnal enürezisi olan kişilerde bir seçenektir. Ancak hiponatremi riski unutulmamalıdır.

- b. **Az çalışan mesane için kullanılan ilaçlar:** Paraseptomimetik ilaçların kullanımı ile ilgili destekleyici veriler yoktur.
- c. **Mesane çıkım direncini azaltan ilaçlar:** Alfa blokerler mesane çıkım direncini azaltmalarının yanında postvoiding rezidüel idrar miktarını azaltırlar ve otonom disrefleksiye önlerler.
- d. **Mesane çıkım direncini arttıran ilaçlar:** Nörojenik mesaneli hastalarda bu amaca uygun ilaçlar yoktur.

3. Minimal invazif tedaviler

- a. **Kateterizasyon:** Mesanelerini yeterince boşaltamayan kişiler için uygun bir yöntemdir.
 - i. **Aralıklı kateterizasyon:** Altın standarttır, kateterizasyon sıklığı günde 4-6 defa ve kateter kalınlığı da 12-14 F olmalıdır. Kateterizasyon esnasında mesane volümü 400-500 ml'nin üzerinde olmamalıdır. Aseptik, temiz ve steril olmak üzere 3 tipi vardır.
 1. Aseptik aralıklı kateterizasyon da kateterler sterildir, genital bölge dezenfekte edilir ve dezenfektan içeren lubrikan kullanılır, en sık uygulanan yöntemdir.
 2. Temiz aralıklı kateterizasyon da tek kullanımlık veya temizlenerek tekrar kullanılabilir kateterler kullanılır. Genital bölge yıkanarak temizlenir.
 3. Steril aralıklı kateterizasyon da ise tamamen steril şartlarda yapılır (steril eldiven, steril aletler, steril maske ve gömlek ile).
 - ii. **Daimi kateterizasyon:** Aralıklı kateterizasyonun yapılmadığı durumlarda daimi

üretal kateter takılabilir. Üretranın kullanılmadığı durumlarda da suprapubik sistostomi uygulanabilir. Silikon kateterler daha az enkrustasyon ve allerji riski nedeniyle tercih edilebilirler. Silikon kateterlerin 2-4 haftada, lateks kateterlerin 1-2 haftada değiştirilmesi gerekir.

- b. İntravezikal ilaç tedavisi:** Antimuskariniklerin mesane içine uygulanması yan etkilerin azalmasını sağlar. Ayrıca Vaniloidler de (kapsaisin, resiniferotoksin) mesanedeki C liflerini duyasızlaştırır ve birkaç ay süreyle aşırı aktif mesaneyi önlerler. Resiniferotoksin, kapsaisinden 1000 kat daha güçlüdür. İnstilasyon esnasında daha az ağrılıdır ve kapsaisine dirençli kişilerde de faydalı olmaktadır. Kayıtlı tedaviler değildir.
- c. İntravezikal botulinum toksini enjeksiyonu:** Nöromusküler bileşkede asetil kolin salınımını bloke ederek spastik veya aşırı aktif adalelerin gevşemesini sağlar. İlaçlara dirençli aşırı aktif mesane varlığında toplam 100-300 IU botulinum toksini detrüör içine 20-30 farklı yere enjekte edilir. Enjeksiyondan sonra etkinin başlaması 1-2 hafta sonra olur. Kalıcı etki yoktur ve etkinlik süresi 3-9 ay arasında değişmektedir. Aminoglikozidler ile beraber kullanılmamalıdır çünkü aminoglikozidler toksinin etkisini artırırlar. Etkinlik kaybı olmadan tekrarlayan enjeksiyonlar yapılabilir. Histolojik olarak enjeksiyon alanlarında bir değişiklik olmamaktadır.
- d. İntravezikal elektrostimülasyon:** Detrüörün istemli kontrolüne katkı sağlayabilir. En azından 1 hafta süreyle 20 Hz frekansında 2 milisaniye süreyle 10 mA'lık pulslar 90 dakika/gün uygulanır. Periferik lezyonu olan kişiler en uygun adaylardır. Detrüör adalesi ve detrüör ile beyin arasındaki bazı afferent bağlantılar sağlam olmalıdır. Uyarıcı elektrodların pozisyonu ve mesanenin doluluk durumu önemlidir. Ancak hem olumlu hem olumsuz klinik sonuçlar vardır.
- e. İntrasfinkterik botulinum toksini enjeksiyonu:** DSD varlığında botulinum toksininin (100 IU) sfinkterin bir kaç farklı alanına enjek-

siyonu fayda sağlar. Tekrarlayan enjeksiyonlar gereklidir. Kayıtlı bir tedavi değildir.

- f. İntrasfinkterik madde enjeksiyonu:** İnkontinans varlığında erken dönemde başarılı sonuçlar alınmasına karşın uzun dönemde kontinans bozukluğu tekrarlamaktadır.
- g. İntrasfinkterik stent yerleştirilmesi:** İntrasfinkterik stentler, DSD varlığında membranöz uretraya yerleştirilirler. Sfinkteri açık tutarak devamlı drenaj sağlanmış olur. Ancak kondom kateter ve eksternal idrar toplama sistemi gereklidir. Aralıklı veya daimi kateter kullanamayan kişilerde uygun bir seçenektir. Stent takıldıktan sonra 6 ayda bir hastalar değerlendirilmelidir. Ancak uretra anomalisi olanlarda, kondom kullanamayanlarda ve kadınlarda intraüretal stent kullanımı uygun değildir. Komplikasyonları stent enkrustasyonu, stent migrasyonu, stentin alınmasında zorluk, stent alınması esnasında üretal travma ve uretra darlığı gelişimi, stent lümeninin doku ile tıkanması ve idrar akımının engellenmesi ve üretal ağrıdır. Ayrıca maliyet ve yüksek komplikasyon oranı ve yeniden işlem ihtiyacından dolayı kullanım çok sınırlıdır. Son Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda da kullanımı çok sınırlı olarak ifade ediliyor.
- h. Balon dilatasyonu:** DSD varlığında kullanılmıştır. Ancak artık önerilmemektedir.

4. Cerrahi Tedaviler

Nörojen mesane hastalığı nedeniyle uygulanan cerrahiler Tablo 2' de sınıflanmaktadır.

A. Aşırı Aktif Mesane İçin Uygulanan Cerrahi Tedaviler

a. Augmentasyon sistoplasti: Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) yapamayan, antimuskarinik ilaçlar ve botulinum toksin enjeksiyonu ile düşük mesane içi basıncının sağlanamadığı ve yeterli mesane kapasitesinin oluşturulamadığı dirençli inkontinansı olan olgularda augmentasyon endikasyonu vardır. Mesane augmentasyonu ile hastaların %80-95'inde kontinans sağlanır ve üst üri-

ner sistemi korunur. Farklı barsak segmentleri ve üriner sistemin kendisi mesanenin büyütülmesi için kullanılabilir. Ancak enflamatuvar barsak hastalığı, kısa barsak sendromu, mesane tümörü olan ve pelvik radyoterapi almış kişilerde barsak ile augmentasyon uygun değildir. Ayrıca mesanesi büyütülecek kişilerin TAK yapabilecek el becerileri ve yeterli bilişsel fonksiyonları olmalıdır. Buna ek olarak böbrek fonksiyonlarının ve üst üriner sistemin normal olması da önemlidir.

Augmentasyonun erken ve geç dönemde meydana gelen bazı komplikasyonları vardır. Postoperatif ileus ve barsak obstrüksiyonları, kanama, trombo-emboli, yara ayrılması, yara enfeksiyonu ve üriner fistüller erken dönemde görülebilen komplikasyonlardır. Metabolik bozukluklar, intestinal yamanın divertikül haline gelmesi, barsak problemleri, kateteri tıkayan mukus üretimi ve mesane perforasyonu, mesane taşı gelişimi ve mesane kanseri gelişimi ise geç dönemde görülebilen komplikasyonlardır. Augmentasyon esnasında anti-reflü işlem gerekli olabilir. İkibin oniki yılındaki Uluslararası Kontinans konsültasyon toplantısında düşük dereceli VUR varlığında gerekli olmadığı ancak 4. veya 5. derece VUR var ise yapılmasının uygun olduğu bildirilmiştir.

- **İnce barsak:** En sık kullanılan yöntem ileum ile mesane augmentasyonudur. Hazırlanması kolaydır. İleo-çekal valvden 20 cm mesafede 25-30 cm'lik ileal segment çıkarılır. Detubulerize edilerek S veya U şekline getirildikten sonra mesane kubbesine anastomoz yapılır. Uygulama kolaylığı ve metabolik komplikasyon riskinin azlığı gibi avantajları vardır. İleo-çekal valv ve distal ileumun korunması gerekir. Uzun dönem sonuçları başarılıdır. En sık görülen komplikasyonlar mesane taşı, üriner enfeksiyon ve elektrolit emiliminden dolayı metabolik bozukluktur (özellikle metabolik asidoz). Ayrıca mukus üretimi ve peristaltizm de dezavantajlarıdır.
- **Kalın barsak:** Mesane augmentasyonu amacıyla sigmoid kolon ve çekum kullanılabilir. Kolay hazırlanır. Sigmoid kolondan yaklaşık 20 cm'lik bir alan ayrılır ve detubulerize edilir.

U şeklinde hazırlanarak mesane kubbesine anastomoz yapılır. Bu olgularda kronik metabolik asidoz uzun dönemde görülebilir. Bazı olgularda asidoza ek olarak hipokloremi ve hipokalsemi de meydana gelebilir. Bu nedenle kemik demineralizasyonu akılda tutulmalıdır. Ayrıca mukus üretimi ve peristaltizm olmasında bu yöntemin dezavantajlarıdır. Çekum kullanılmış ise apendiks veya ileoçekal valv kullanılarak kateterize edilebilir bir kanal yapılabilir. Malignite riski uzun dönemde özellikle gençlerde ince barsağa göre daha fazladır.

- **Gastrosistoplasti:** Midenin korpus ve antriumunu içeren, tabanı büyük kurvaturda tepesi küçük kurvaturda olacak şekilde üçgen biçiminde tasarlanmış ve gastro-epiploik arterden beslenen bir alan mideden ayrılır ve pedikül serbestleştirilerek retrokolik alandan aşağıya mesane kubbesine getirilir. Kronik renal yetmezliği ve kısa barsak sendromu olanlarda yapılabilir. Avantajları az mukus oluşumu ve az üriner enfeksiyon riskidir. Ancak aralıklı hematüri, metabolik alkaloz ve hematüri-dizüri sendromu meydana gelebilir. Çocuklarda hematüri-dizüri sendromu daha ciddi şekilde görülebilir. Malignite riski kolonik ve ileal augmentasyona göre yaklaşık 2 kat daha fazladır. Yüksek komplikasyon ve reoperasyon riskinden dolayı günümüzde önerilmeyen bir yöntemdir.
- **Otoaugmentasyon (Clam sistoplasti):** İlk olarak 1989 yılında deneysel olarak uygulanmış bir yöntemdir. Basittir, sonraki dönemde enterosistoplastiye engel değildir, mukus üretimi gibi bir risk yoktur, ekstrapéritoneal yaklaşımla yapılabilir ve kısa ameliyat zamanı ile yapılır. Mesane kubbesinde adale tabakası mukozaya kadar insize edilir, mukaza sağlam bırakılır. Mukoza artifisiyel bir divertikül haline gelerek mesane kapasitesi artar. Çok küçük kapasite varlığında uygun değildir. Mesane kapasitesinin yeterli ancak kompliyansın bozuk olduğu kişilerde en iyi sonuçlar elde edilir. Bu işlem sonra diğer augmentasyon işlemlerinin yapılmasına engel değildir.

- **Seromuskuler enterosistoplasti:** Üroepite-liyum korunarak intestinal augmentasyon yapılımasıdır. İntestinal mukozaya çıkarılır ve mesane mukozasının üzerine barsak submukozası ve muskuler kısmı yamalanır. Mukus üretimi yoktur, metabolik bozukluk olmaz, perforasyon azdır. Mesane distansiyonu daha iyi sonuçlar için gereklidir.
- **Ureterosistoplasti:** Hidroureteronefrozu ve non-fonksiyone böbrek nedeniyle nefrektomi gerektiren olgularda uygulanabilecek bir yöntemdir. Ancak her olguda uygun değildir.

b. Üriner diversiyon: Üst üriner sistem hasarı, dirençli üreto-kutanöz fistül, dirençli inkontinans, doğal mesanenin büyütülememesi, doğal uretranın kullanılamaması (aşırı spastisite, uretra darlığı), tetraplejisi varlığı, malignite nedeniyle sistektomi gerekliliği ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlar üriner diversiyon endikasyonlarıdır. Üriner diversiyonlar kontinan veya inkontinan (ileal loop, ileovezikostomi) olabilir. Self-kateterizasyon yapamayan, kontinan diversiyonunun potansiyel komplikasyonlarını istemeyen, kısa barsak sendromu olan ve üst üriner sistem bozukluğu olan kişilerde inkontinan diversiyonlar düşünülmelidir. Mental ve fiziksel olarak self-kateterizasyon yapabilecekleri kontinan diversiyonlar düşünülebilir. Kontinan diversiyonlar için apendiks veya ileum segmenti kullanılabilir. Kontinan kateterize edilebilir stoma ya doğal mesaneye ya da intestinal yeni rezervura anastomoz edilir. Stomanın yeri cerrahi öncesi stoma terapisti ve ürolog tarafından belirlenmelidir. Enflamatuar barsak hastalığı varlığı, pelvik radyoterapi öyküsü, önceki cerrahilere bağlı ciddi abdominal yapışıklık olasılığı ve renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin 3 mg/dl üzerinde) diversiyon yapılacak hastalarda dikkatli olunması gereken durumlardır. Anestezi riski, uzamış ileus, intestinal veya üriner fistül, piyelonefrit, sepsis, yara enfeksiyonu, üretero-ileal darlık, stoma stenozu, parastomal herni, yapışıklığa bağlı barsak obstrüksiyonu ve taş oluşumu üriner diversiyon komplikasyonlarıdır. Diversiyona sistektomi de eklenebilir. Çünkü %21-61 piyosistizis riski vardır. Mesane boynu kapatılması da üriner diversiyon

ile kombine edilir. Mesane boynunun kapatılması ile doğal üretra devre dışı bırakılarak üretral kontinansa katkı sağlanır. Daha basit bir seçenek yeterli mesane kapasitesi olan olgularda kalıcı suprapubik kateter diversiyonu ile kombine edilebilir. Mesane boynunun/üretranın kapatılmasının gerekli olduğu olgular dirençli inkontinans, uzun süreli kateterizasyona bağlı üretral erozyon, önceki transüretral işlemlere bağlı ciddi skar ve dirençli üreto-kutanöz fistüldür.

- **Vezikostomi:** Özellikle çıkım direnci yüksek, kateterizasyon yapamayan küçük çocuklarda kullanılır.
- **İleovezikostomi:** Küçük mesane kapasitesi ve ciddi aşırı aktif mesanesi olanlarda uygun olan inkontinan bir diversiyon şeklidir. Distal ileal segmentin 10-12 cm'lik kısmı mezozu ile ayrılır, proksimal yarısı detübüelize edilir, detübüelize edilen kısım valv şeklinde açılan mesane kubbesine ve tübüler kısım ise cilde anastomoz edilir. Amaç, mesanenin bir ileal segment yardımıyla karın duvarına ağızlaştırılmasıdır. Mesane korunur ve düşük basınçlı drenaj sağlanır. Ciddi inkontinans varlığında mesane boynu da kapatılabilir. Avantajları kolay ve çabuk yapılması, kanama riskinin az olması, üreto-vezikal sistem bozulmadığı için üretero-ileal anastomoz darlığı riskinin olmaması, doğal antireflü sistemin kullanılması ve mesanede pü birikiminin önlenmesidir. Ayrıca iyileşme şansı olan nörolojik hastalıklarda geri dönüş şansı verir. Ancak büyük atonik mesanelerde kullanıldığında drenaj sorunu olabilir.

• İleal loop

B. Atonik Mesane İle İlgili Cerrahi Tedaviler

- a. **Adale transferi:** Atonik mesaneli kişilerde uygulanmış oldukça kompleks ve zor bir işlemdir. Latisimus dorsi adalesi, motor siniri ve damarı mikrocerrahi ile anastomoz yapılarak mesanenin üzerine sarılır. Erken sonuçlar ümit vericidir. Ancak daha fazla çalışma sonuçlarına gerek vardır. Mesaneye yakınlığından dolayı rektus adalesi de kullanılmıştır.

b. Diversiyon:

- o **Vezikostomi:**
 - TAK yapamama (kadın hasta, uretrasi sorunlu hasta)
 - Dirençli inkontinans
 - Tekrarlayan üriner enfeksiyon
 - Mesane taşı
 - Genel durumun büyük bir cerrahi için uygun olmaması
- o **İleovezikostomi:**
- o **Kateterize edilebilir stoma:**
 - Vezikostomi endikasyonları
 - El becerisi bulunan ve genel durumu cerrahi için uygun hastalarda atonik mesane duvarı, ince-kalın barsak (Monti işlemi) ve apendiks (Mitrofanof işlemi) kullanılabilir.

C. Çıkım Direncini Arttıran Cerrahiler

a. Artifisyal üriner sfinkter (AÜS): Çıkım direnci azalmış ancak spontan miksiyon yapabilecek nörojenik mesaneli kişilerde uygundur. Kaf erozyonu, üretral atrofi ve mekanik arıza gibi komplikasyonları vardır. Bu nedenle revizyon cerrahisi gerekebilir. Nörojenik mesaneli grupta başarıları daha düşüktür. Augmentasyon ile beraber yapılabilir (önce, beraber, sonra).

b. Transobtrator tape (TOT): Paraplejik ve tetraplejik stres üriner inkontinansı (SÜİ) olan kadınlarda denendi, ancak sonuçlar başarılı bulunmadı.

c. Sling: Sentetik veya otolog materyaller kullanılabilir. Kadınlarda ve erkeklerde kullanılabilen bir yöntemdir. Kadınlarda orta uretraya, erkeklerde prostatik üretranın distaline sling materyali yerleştirilir. Erkek hastalar kadınlara göre daha zor hastalardır. Ancak sling işleminden fayda görürler.

d. Adale ile sfinkterik augmentasyon: Bu işleme dinamik miyoplastide denir. Gracilis adalesi mesane boynuna sarılarak sfinkterik direnç arttırılmaya çalışılmıştır. Gracilis adalesi üretra veya mesane boynuna sarılır. Elektriksel stimülasyon ile adale fonksiyonel sfinkter haline getirilir. Subkutan olarak yerleştirilen bir elektriksel stimülatör ile devamlı düşük akım verilerek adale kasılı tutulur. Miksiyon durumunda elektrik akımı durdurulur. AÜS takılmayan veya başarısız olgularda uygundur.

D. Çıkım Direncini Azaltan Cerrahiler:

a. Sfinkterotomi: Endoskopik olarak saat 12 hizasından verumontanumdan proksimal bulber üretraya kadar mukoza ve adale tabakalarını tam kat tek bir insizyon ile kesmektir. Standart koter veya

TABLO 2. Nörojenik mesane varlığında mevcut alt üriner sistem disfonksiyonuna göre uygulanan cerrahi tedaviler.

Aşırı aktif mesane cerrahisi	Çıkım direncini arttıran cerrahiler
Augmentasyon sistoplasti	İleosistoplasti Kolosistoplasti Gastrosistoplasti Otoaugmentasyon Seromuskuler enterosistoplasti Ureterosistoplasti
Üriner Diversiyon	Vezikostomi İleovezikostomi İleal loop
Atonik mesane cerrahisi	Çıkım direncini azaltan cerrahiler
Adale transferi Üriner diversiyon	Sfinkterotomi Mesane boynu rezeksiyonu/ insizyonu

laser kullanılabilir. Geri dönüşümsüz bir işlemdir. Tekrarlayan üriner enfeksiyon, üriner sistem dilatasyonu, üretra patolojisi, otonomik disrefleksi ve TAK yetersizliği olan DSD'li hastalarda gereklidir. Sfinkter kesildikten sonra kondom kateter veya pad kullanımı gerekir. Tekrar operasyon oranı %15-40 arasındadır. Kanama en sık komplikasyondur.

b. Mesane boynu rezeksiyonu/insizyonu: Sfinkterotomi sonrası mesane boynu açılmayan olgularda uygundur. Özellikle T6 üzeri lezyonlarda mesane boynu da dissinerjik olabilir.

Nörojenik İşeme Bozukluğu Olan Kişiler Nasıl Takip Edilmelidir?

Bu hastaların düzenli olarak takip edilmeleri zorunluluğu vardır. Takiplerde fizik muayene, biyokimyasal incelemeler, tam idrar tetkiki ve idrar kültür antibiyogramı, üst üriner sistemin ultrason ile değerlendirilmesi ve ürodinamik incelemeler yapılır. Ancak bu incelemelerin ne sıklıkta yapılması konusunda standart bir protokol yoktur.

1. Tam idrar analizi ve ihtiyaca göre idrar kültür ve antibiyogramı: En azından her 6 ayda bir
2. USG ile üst ve alt üriner sistem değerlendirilmesi: Her 6 ayda bir
3. Fizik muayene, kan biyokimyası, idrar mikrobiyolojisi: Yıllık olarak
4. Videoürodinami:
 - a. Detrüsör aşırı aktivitesi yok ve komplyans normal: Her 2 yılda bir
 - b. Detrüsör aşırı aktivitesi var ve/veya komplyans azalmış: En azından yılda bir

Sonuç

Nörojenik mesane çok yönlü bir patolojidir ve her hasta için tek uygun bir yöntem yoktur. Erken

tanı, uygun tedavi ve yeterli takip yapıldığında yaşamsal komplikasyonlar önlenerek kişinin yaşam kalitesini çok bozmayan ve uzun yıllar yaşamını tehdit etmeyen bir rahatsızlık haline getirilebilir. Nörojenik mesaneli hastalar için en uygun tedavi prensibi, "gerektiği kadar etkili ve mümkün olduğu kadar az invaziv" yöntemlerin kullanılmasıdır. Medikal ve minimal invazif yöntemlerin başarısız olduğu hastalarda cerrahi tedavi planlanmalıdır. Cerrahi tedavinin seçiminde hastanın genel durumu (yaş, genel sağlık, ek hastalıklar), hastalığın durumu, nörojenik mesanenin tipi (işeme-depolama), nörojenik mesanenin nedeni (Spinal kord yaralanması, Multiple Skleroz, Diyabetik nöropati), hastanın tercihi ve beklentileri ve cerrahin deneyimi belirleyicidir.

Kaynaklar

1. Taweel WA and Seyam R. Neurogenic bladder in spinal cord injury patients. Research and Reports in Urology 2015; 7: 85-99
2. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. Lancet Neurol 2015; 14: 720-32
3. Drake MJ, Apostolidis A, Cocci A et al. Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Clinical Management Recommendations of the Neurologic Incontinence Committee of the Fifth International Consultation on Incontinence 2013. Neurol Urodynam. 2016, DOI 10.1002/nau.23027 (in press)
4. Groen J, Pannek J, Diaz DC et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. Eur Urol 2016; 69: 324-333
5. Atan A. Nörojen Mesanede Cerrahi Tedavi; Kime, Nasıl Yapıyorum? Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni 2016; 3: 42-46
6. Atan A, Konety BR, Nangia A, Chancellor MB. Advantages and risks of ileovesicostomy for the management of neuropathic bladder. Urology 1999; 54: 636-640

İnterstisyel Sistit

29

Kadir Önem

Giriş

İnterstisyel sistit/ağrılı mesane sendromu (*Interstitial cystitis/painful bladder syndrome IC/PBS*) durumu pelvik ağrı, tekrarlayan sıkışma, sık idrara çıkma ve nokturi gibi depolama semptomlarıyla karakterize kronik bir durumdur. Etiyolojisi henüz net olarak bilinmemekle birlikte birçok tedavi alternatifleri sunulmuştur. Prevelansı kadınlarda %2'den fazla olduğu bildirilmiştir. Klinik olarak semptomlar diğer ürojinekolojik patolojilere benzerliğinden dolayı tanı genelde gecikmiştir ve hastanın hayat kalitesi üzerine negatif etkileri olmuştur. Bu nedenle ürologlar ve ürolojik jinekoloji ile ilgilenen kadın doğum uzmanları interstisyel sistit kliniği patofizyolojisi, tanı ve tedavisi hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Epidemiyoloji

Literatürde farklı oranlarda prevelans oranını rapor eden çalışmalar mevcuttur. Bu farklılıkların nedeni kullanılan tanı yöntemlerinin ve metodolojinin birbirinden farklı olmasıdır. Tek tanımlanabilen risk faktörü cinsiyettir ve kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha fazla saptanmaktadır. Kadınlardaki prevelansı 52-500/100,000, erkeklerde ise 8-41/100,000 olarak bildirilmiştir. İnterstisyel sistitli hastaların birinci dereceli akrabalarında bu

oran 1431/100,000'e çıkmaktadır. Bununla birlikte IC/PBS orta yaşta klinik olarak presente olmaktadır. Pediatrik yaş grubunda da rapor edilmiştir. Fakat bu raporlara rağmen National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) 18 yaş altındaki hastalarda IC'ı dışlamıştır.

Patofizyoloji

IC hakkında patofizyolojik neden tam anlaşılamamış ve bir konsensus oluşturulamamıştır. Bunun nedeni prevelans çalışmalarına benzer şekilde tanımlamaların farklı oluşudur. Birçok teori IC patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır.

İnflamasyon ve Mast Hücreleri Aktivasyonu

İnflamatuar yanıt mesane üroepitelyumun yüzeyini parçalamakta ve yapısını bozmaktadır. Bu bozulma afferent sensoryal sinir uçlarında upregulasyona neden olmaktadır. Bununla birlikte mast hücre aktivasyonu ve antiproliferatif faktör upregulasyonuna neden olmaktadır. Sonuç olarak bu aktivasyonlar ürojinekolojik semptomlarla birlikte ağrı oluşur. Aktive olan mast hücreleri, lenfositleri substans P ile perinöral alana çeker. Aktive olan lenfositler ise histamin ve lökotrien gibi nöromediatörleri sekrete ederek nörokinin(NK1)

ve taşıkinin(NK2) gibi reseptörlerinde down- regülasyona neden olurlar.

Ürotelyal Disfonksiyon/ Glukozaminoglikan Defekti

Glikozaminoglikanlar (GAG) multifonksiyonel mukopolisakkaritlerin proteoglikan bir moleküle kovalen bağlanması ile oluşur. GAG'lar mesaneyi döşeyen transizyonel hücrelerin apikal yüzeylerinde bulunmaktadır ve üropatojenlerin ürotelyuma tutunmasını engellemektedir. Ayrıca GAG tabakası idrarın lamina propriaya absorbe edilmesini de engellemektedir. İC'li hastalardaki GAG'lar arasındaki sıkı bağlantılar ve adheziv yapılar özelliklerini kaybederler. Bunun sonucu olarak ürotelyal permeabilite artar. Bu protein yapılarının azalması potasyumun lamina propriaya difüze olmasını ve İC'li hastaların semptomlarının prezente olmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla ürotelyal GAG tabakasının azalması İC semptomları ile ilişkilidir ve yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Nitrik Oksit Yolağı ve Tamm-Horsfall Protein(THP)

Üriner nitrik oksit sentaz aktivitesi İC'li hastalarda immünolojik olarak etkenlerden biri olarak tanımlanmıştır. Nitrik oksit prekürsörü olan L-argininin oral alımı nitrik oksit ile ilişkili enzimlerin ve metabolitlerinin artışına neden olmuştur. THP ise böbreklerde sentezlenen bir proteindir ve ürotelyumu sitotoksik ajanlara karşı korur. THP'leri İC'li hastalarda defektif ve ya kantitatif olarak azaldığı gösterilmiştir.

Otoimmünite

İC'li hastalarda antinükleer antikorun (ANA) yüksek bulunması İC patogenezindeki otoimmüniteyi destekleyen bulgulardan biridir. 1970'li yıllarda otoimmünite ile ilgili olarak CD4+, CD8 +, B lenfositler, plazma hücreleri, IgA, IgG ve IgM gibi antikorların ürotelyuma bağlı olarak bulunduğu bildirilmiştir.

Genetik Predispozisyon

Waren ve ark. İC'li hastaların birinci derece yakınlarında 17 kat daha fazla oranda İC tespit edildiği gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha fazla oranda İC görüldüğü de bildirilmiştir.

Tanı

Avrupa İC çalışma grubu aşağıdaki semptom ve belirtilerle İC tanısını koymayı önermektedir;

1. 6 aydan uzun süren pelvik ağrı
2. Sıkışma ve ya sık idrara çıkma gibi en az bir üriner semptomla birlikte rahatsızlık ve basınç hissi
3. Benzer semptomlara neden olan hastalıkların dışlanması. Genelde İC hastalar mesane dolması ile ağrıları presente olur ve idrar yapmakla ağrıları, rahatsızlıkları hafifler.

Tanı sürecinde en azından işeme günlüğü hastalara doldurulup gündelik işeme sıklığı kaydedilmelidir. Ek olarak kantitatif olarak kullanılacak sorgulama formları ile hastalar derecelendirilebilir (*O'Leary İnterstisyel semptom ölçeği* gibi). Fizik muayenede vajinit, vulvar ve ya uretral patolojiler ve lezyonlar tanımlanabilir. Genel olarak uretra ve mesane bazisinde hassasiyet saptanabilir. İlk laboratuvar istemleri arasında muhakkak tam idrar tahlili olmalıdır. Olası bir hematüri durumunda sistoskopi ve sitoloji ile olası maligniteler ekarte edilmelidir. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarında da sistoskopi + hidrodistansiyon ve gerekli durumlarda biyopsinin önemi vurgulanmaktadır. Sistoskopik bulgu olarak glomerulasyon, kanamalar ve Hunner ülserleri görülebilir. Hunner's ülserleri 1914' te Hunner tarafından tanımlanmıştır ve günümüzde İC'lerdeki Hunner's lezyonlar prognostik olarak ülseratif ve non-ülseratif olarak tanımlanmaktadır. Ülseratif lezyonu olan hastalarda ağrı ve sıkışma semptomları daha fazladır.

Tedavi

İC tedavisinde birçok tanımlama yapılmıştır ve bu tanımlamalar davranışsal, medikal ve giri-

şimsel tedaviler olarak alt gruplara ayrılabilir. Tedavi modalitelerinin birbirleri ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların az olması nedeniyle tedavi algoritması konusunda kısıtlılık bulunmaktadır. Buna rağmen İC için rağmen 180' den fazla kötü sonuçları olan tedavi modalitesi tanımlanmıştır.

Konservatif Tedavi

Konservatif tedavi hastaların semptomlarını gidermede bir parça faydalıdır. Konservatif tedavi seçenekleri arasında ikili işeme, mesane eğitimi ve sıvı kısıtlaması gelmektedir. Genel olarak hastalardaki stresteki azalma ağrı ve sık idrara çıkmayı da azaltmaktadır. Ek olarak kafein, baharatlı yiyecek, içecekler ve gazlı içeceklerden sakınma semptomları hafifletebilir.

Oral Ajanlar

Pentosan polisülfat sodyum(PPS):

PPS sentetik bir sülfat polisakarittir ve defektif GAG yapısını onararak ürotelyal permeabiliteyi azaltmak için kullanılır. Yapılan plasebo kontrollü çift kör randomize çalışmalarda ağrı, sıkışma ve idrar sıklığının anlamlı derecede iyileştiği bildirilmiştir. Daha uzun süreli tedavide hastaların şikayetlerinin daha fazla düzeldiği bildirilmiştir. PPS'in yan etkileri %1 ile %80 arasında değişmekte ve sıklıkla gastrointestinal sistem bozukluğu, baş ağrısı ve yorgunluk rapor edilmiştir.

Antidepresanlar:

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında İC için amitriptilin'i önermektedir. Amitriptilin H1 reseptörlerini bloke ederek mast hücre aktivitesini baskılar. Ek olarak amitriptilin norepinefrin ve serotonin reuptake'ini azaltarak ağrıyı azaltmaktadır. Hastalar genelde basamaklı doz artırımından fayda görürler ve 50 mg /gün doz ile tolere edilebilen yan etki ve faydalanım sağlanmaktadır. Fakat amitriptilin ciddi oranlarda yan etki profiline sahiptir. Ağız kuruluğu, baş dönmesi ve gastrointestinal yan etkileri %79-88 oranında görülebilmektedir.

İmmünsüpresanlar:

Siklosporin A'nın İC tedavisinde potansiyel etkili olduğu bildirilmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan randomize bir çalışmada 64 hastada PPS ile karşılaştırılmıştır. Siklosporin A'nın 1.5mg/kg günlük dozda günde iki kez verilmiş diğer gruba ise PPS verilmiştir. 6 ay süre sonrasında siklosporin A grubunda iyileşmenin çok daha iyi olduğu bildirilmiştir (%75 & %19). Siklosporin'in yan etkisi olarak hipertansiyon ve serum kreatinin seviyesinde yükselme ile kendini gösteren renal hasar sayılabilir. Diğer immünsüpresanlardan azatioprin ve metotrexat İC tedavisinde kullanılabilir fakat prospektif çalışmaların azlığı nedeniyle literatür bu konuda bize yeterli bilgi vermemektedir. Amerikan Üroloji Derneği Kılavuzlarında İC tedavisi için uzun dönem steroid tedavisi önerilmemektedir.

Antihistaminikler:

Hidroksizin H1 reseptörleri bloke ederek mast hücre aktivasyonunu inhibe etmektedir. Hidroksizin hidroklorid 75 mg/gün'e kadar doz eskalasyonu ile kullanılabilir. Bu ilaçla ilgili ilk yayınlarda %90'dan fazla fayda sağladığı yönünde bildirimler yapılmıştır. Fakat yakın zamanda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda plaseboyla bir fark ortaya konulmadığı rapor edilmiştir. Simetidin H2 reseptör antagonistidir ve hidroksizinden daha potens olduğu bilinmektedir. 200mg/gün dozundaki tedavi ile 31 hastada %74 suprapubik ağrı ve nokturi gibi semptomlarda iyileşme olduğu 3 aylık takipte bildirilmiştir.

İntravezikal Tedaviler

İntravezikal tedavilerin avantajı olası yüksek sistemik doza bağlı yan etkilerin olmamasıdır. Dezavantajı ise invaziv olası, enfeksiyon riskinin artması ve olası tedavi masraflarıdır.

Dimetil Sülfoksit (DMSO):

DMSO analjezik ve kas gevşetici özelliği olan suda çözülen, kollajenolitik, anti-inflamatuar bir kimyasadır. Net etki tam olarak anlaşılamamış olsa da İC tedavisinde kullanılmıştır. Uzun etkilidir ve ağrı ve sıkışma hissini azaltır. Tedaviye cevap %50-70 ara-

sında değişmektedir. Plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo kolunda %18 iyileşme sağlanırken bu oran DMSO kolunda %53 olarak bildirilmiştir.

Kondrotin sülfat:

Kondrotin sülfatla yapılan çalışmalar umut vericidir. 24 hasta üzerinde yapılan çalışmada semptomları %50 ila %95 oranında ortalama %73 oranında iyileştirdiği rapor edilmiştir. Tedavi protokolü olarak iki hafta botunca haftada iki kez %2'lik kondrotin sülfat ardından haftada bir %0,2'lik kondrotin sülfat verilmiştir. Yine benzer bir çalışmada %0,2'lik kondrotin sülfat instilasyonu ile 13 ay sonunda %92'lik başarı elde edilmiştir. Bu çalışmada ise önce dört hasta süreyle haftalık 40ml instilasyon ardından aylık instilasyonlar yapılmıştır. Kondrotin sülfatın disüri, bulantı, uretrit gibi yan etkileri bildirilmiştir.

Bacillus Calmette Guerin (BCG):

1990'lu yıllarda BCG'nin %60' a varan iyileşme oranları verilmesine rağmen günümüzde BCG ve DMSO' nun bir etkinliği olmadığı bildirilmektedir. Buna rağmen BCG tedavisi alan hastalarda %50'den fazla iritatif semptomlar görülebilmektedir. AUA kılavuzlarında İC tedavisi için BCG önerilmemektedir.

Hyaluronik asit:

Kısa etkili bir sülfatlanmamış bir GAG derivativesidir. Dört haftalık tedavi sonrasında yanıt oranı %53-56 olarak rapor edilmiştir. 7 haftaya tamamlanan tedavide ise %70 faydalanım sağlandığı görülmektedir. Benzer çalışmalarda hidrodistanسیون ile birlikte hyaluronik asit verildiğinde tedaviden faydalanımın %74'e çıktığı bildirilmektedir. Bu tedavi modalitesinin bir dezavantajı ise 24 haftalık süre sonunda etkinliğinin azalması ve fayda sağlamamasıdır.

Vaniloid reseptör agonistleri:

Resiniferatoksin bir vaniloid reseptör agonisti olan capsaicin'in bir potent analogudur. Capsaicin ağrıyı ileten C fiberlerini desensitize eder ve sonuçta ağrı duyusunu azaltır. Küçük vaka sayılı plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterile-

memiştir. Benzer şekilde AUA kılavuzlarında önerilmemektedir.

İnvaziv Tedavi Modaliteleri

Botulinumtoksin:

Botulinumtoksin nöromusküler kavşakta asetilkolin veziküllerinin ekzositozunu engelleyen bir nörotoksindir. Sadece asetilkolin değil diğer nöropeptitlerin de etkisini azaltmaktadır. Bu şekilde hem nöromusküler blokaja neden olmakta hem de nosiseptif etkinliği bulunmaktadır. 24 İC'li kadın hastada yapılan çalışmada trigona yapılan botulinumtoksin enjeksiyonlarıyla üçüncü ayda anlamlı derecede semptomların iyileştiği, 9. ayda dahi hastaların %50 sinin halen fayda gördüğü rapor edilmektedir.

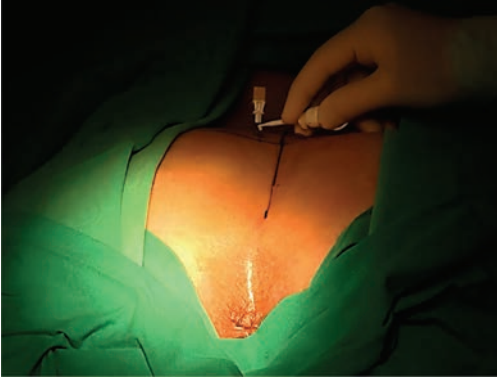
Sistoskopi/hidrodistanسیون:

Sistoskopi ile birlikte yapılan yüksek basınçta uzun süreli hidrodistanسیون AUA kılavuzlarında tedavinin istikrarsız olması ve perioperatif yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir. Bununla birlikte hidrodistanسیون halen güvenilir bir tanı aracı olma konusundaki yerini korurken tedavi modaliteleri arasında yerini sağlamlaştıramamıştır. Hidrodiastansiyondaki mukoza görünümü dört dereceye ayrılmıştır.

1. Derece: Normal mukoza
2. Derece: en az iki kadranda peteşiyel kanama
3. Derece: geniş submukozal kanama
4. Derece: Diffüz global mukozal kanama

Nöromodülasyon:

Sakral nöromodülasyon farmakoterapiye dirençli aşırı aktif mesane, non obstrüktif üriner retansiyon ve interstisyel sistit (mesane ağrı sendromu) tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. Sakral nöromodülasyon üroloji pratiğinde çoğunlukla S3 (bazen S4) kökünü uyarma ve işeme refleksini yeniden düzenlemek için kullanılır. İmplantasyon iki aşamaya ayrılır. Birinci aşama test periyodu için implantasyon ikinci aşama ise İPG'nin takılmasıdır. Birinci aşamada ya geçici elektrod kullanılır ya da quadripolar elektrod kullanılır. Quadripolar elekt-

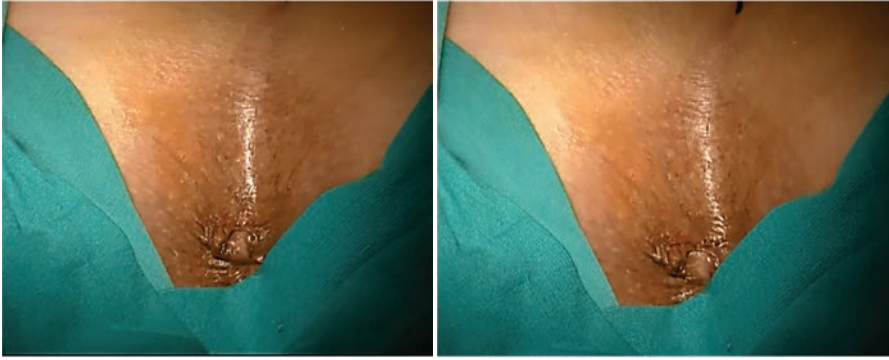


Şekil 1a. Foramen iğnesi ile stimülasyon ve anüsteki refleksin görülmesi.

rod kullanıldığında pozitif cevap alma oranı geçici elektrod kullanmaya kıyasla daha fazladır.

Şekil 1'de sakral nöromodülasyon sırasındaki motor fonksiyonların değerlendirilmesi ve doğru foramenin bulunması gösterilmiştir. Şekil 1-a'da sol tarafa konulan foramen iğnesinin uyarılması ve anüste refleks cevap. Şekil 1-b ve 1-c de anal refleks ve plantar fleksiyon cevaplarının alınması.

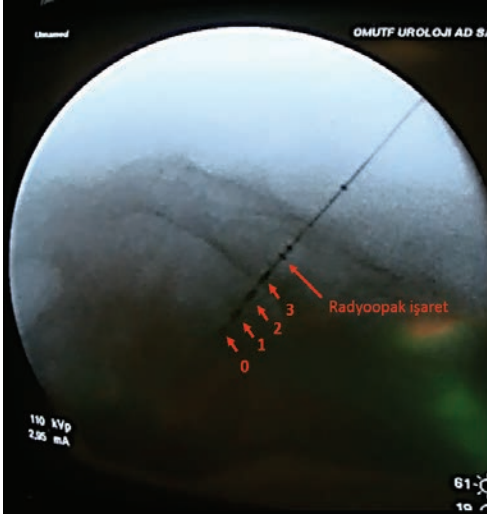
Şekil 2'de sakral nöromodülasyon yapılırken lateral grafi gösterilmiştir.



Şekil 1b. Anal kontraksiyon: Uyarı yapılan tarafa deviasyon dikkati çekmekte.



Şekil 1c. Sol plantar fleksiyon (Ayak tabanındaki kırışıklıklara dikkat ediniz, bu kırışıklıkların artması plantar fleksiyonun göstergesidir).



Şekil 2. Floroskopik lateral görünüm: Quadripolar elektrod kılıf içinden ittirilmiş. 0,1 ve 2 numara sakrumun altındayken 3 numara sakrumun içinde.

Genel olarak sakral nöromodülasyon medikal tedaviden yanıtız kalan ve cerrahiye gitme ihtimali olan hastalarda kullanılır. FDA'in gerçek bir onayı olmasa da interstisyel sistit komponentinde sıkışma ve sıkışma inkontinansı bulunmasından dolayı interstisyel sistit tedavisinde SNM kullanılmaktadır. Fakat nöromodülasyon belki de interstisyel sistitin multimodal tedavi alternatifleri arasında olmalı ve interstisyel sistitin bir komponentini tedavi edebilmelidir.

Comiter ve ark. 25 interstisyel sistitli hastaların 17'sine kalıcı implant yerleştirmişlerdir. 14 aylık takip sonucunda hastaların gündüz idrar sıklıkları 17'den 8,7'ye noktürileri 4,5'tan 1,1'e inmiştir ($p<0,001$). Ortalama işenen hacim 111 ml'den 264 ml'ye yükselmiştir ($p<0,01$). Ortalama ağrı skoru ise 5,8'den 1,6'ya azalmıştır ($p<0,01$). İnterstisyel sistit semptom skoru ve problem skorları sırayla 16,5 ve 14,5'tan 6,8'e ve 5,4'e düşmüştür. Benzer bulguları Whitmore ve arkadaşları da 33 interstisyel sistitli hastadan elde etmiştir.

Chai ve ark. beş interstisyel sistit hastası üzerinde yaptıkları SNM çalışmasında idrarda *heparin-*

binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) ve antiproliferative factor (APF) seviyesini ölçmüşlerdir. SNM bu faktörler üzerinde azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu analize ek olarak hastaların idrar sıklığı ve ağrı gibi klinik semptomlarının düzeldiği de çalışmada rapor edilmiştir.

Literatürdeki derlemeler göz önüne alındığında tek bir hasta grubu için yan etkilerden bahsetmek zordur. Daha sıklıkla urge, urge inkontinans ve üriner retansiyonun dahil edildiği sonuçlar mevcuttur. Brazzelli ve ark. derlemesinde 855 sakral implant yapılan hastanın 282'sinin (%33) revizyona gittiği rapor edilmektedir (Tablo 6). En sık reoperasyon endikasyonu stimülatörün yer değiştirmesi ve ağrıya neden olması, elektrodun migrasyonu ve enfeksiyondur. Enfeksiyonlar genellikle antibiyoterapi ile kontrol altına alınabilirler fakat daha derin enfeksiyonlarda sistemin çıkartılması gerekebilir. İmplantasyon bölgesinde ağrı hastaların %25'inde görülmektedir. Elektrot migrasyonu %16, yara yeri problemi ise %7 hastada görülmektedir. Ek olarak barsak fonksiyonlarında değişiklik %6, enfeksiyon %5 ve IPG problemleri %5 oranında saptanmıştır. %15 hastada IPG değiştirilmiştir. %9 hastanın IPG'si ise tümüyle çıkarılmıştır. Bir vakada şüpheli sinir hasarı ve başka bir hastada da nedeni belli olmayan generalize fasikülasyon saptanmıştır.

Hiperbarik Oksijen Tedavisi:

Hiperbarik oksijen tedavisi İC'li hastalarda üriner sıkışma hissi ve ağrıda palyasyonu sağlamaktadır. Fakat pahalı olması ve hastalığın progresyonunu engellememesi dezavantajdır.

Cerrahi Tedaviler

Cerrahi tedaviler genel olarak medikal ve invaziv tedavilerin etkin olmadığı hasta grubunda tercih edilmektedir. Cerrahi tedavi öncesi hastalar muhakkak olası yan etkiler ve etkinlik hakkında bilgilendirilmiş olmalı ve onamları alınmalıdır.

Transuretral Rezeksiyon:

Hunner's ülserler endoskopik olarak ablasyonu yapılabilir. Randomize olmayan bir çalışmada 77

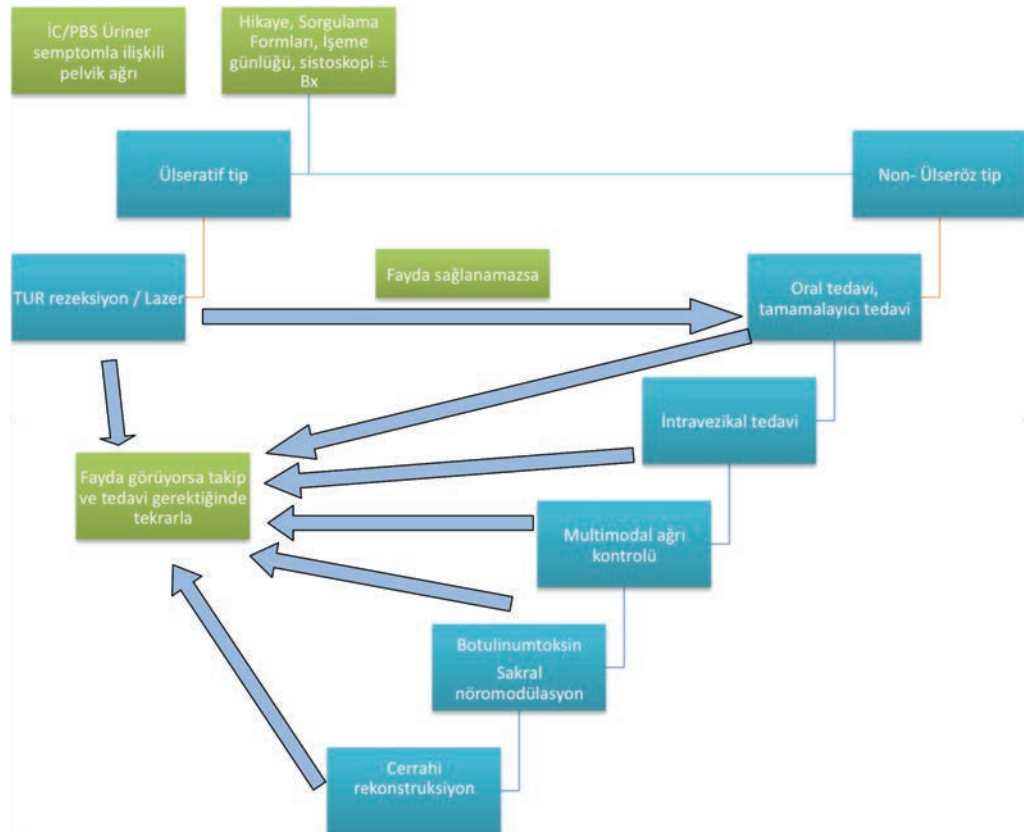
Hunner's lezyonu olan hasta konservatif, fulgurasyon ve rezeksiyon grubuna ayrılmış ve bu şekilde tedavi edilmişlerdir. 12. Ayda her üç grup arasında kısa dönem etkinlikleri ve semptomatik iyileşme oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık ortaya konulamamıştır. Bir diğer çalışmada retrospektif olarak 259 transuretral rezeksiyon uygulanmış 103 semptomatik hasta değerlendirilmiştir. 92 hasta semptomlarında %40 iyileşmeyi 3 yıldan fazla süre ile rapor etmiştir. Yazarlar bu tip İC'li hastaların tedavisinde ilk seçenek tedavinin rezeksiyon olması gerektiği üzerinde durmaktadır.

Cerrahi Prosedürler:

Cerrahi prosedür olarak subtrigonal sistektomi, supratrigonal sistektomi ve radikal sistektomi + uretrektomi ile birlikte üriner diversiyon seçenek-

leri sunulabilir. Genel manada hiçbir tedaviden fayda görmeyen hastalarda son seçenek olarak sunulabilir. Supratrigonal sistektomi ile birlikte enterosistoplasti kontinanası en iyi koruyan yöntemdir. İleum, ileoçekal bölge ve kolon bu amaçla kullanılabilir. Gastrik augmentasyon genel olarak tercih edilmez çünkü asit sekresyondan dolayı disüride artış meydana getirebilmektedir. 18 hastanın verilerinin incelendiği çalışmada %78 hastanın tamamen ağrısının kaybolduğu, %67 hastanın da spontan idrar yapabildiği bildirilmiştir. Fakat geri kalan uretra ve trigondaki ilerleyici hastalık yüzünden substüsyonu yapılan mesanede ilerleyici bir kapasitede azalma ve sık idrara çıkma %30 hastada rapor edilmiştir.

Subtrigonal sistektomi üreteral reimplantasyon ve artmış komplikasyon oranını beraberinde



Şekil 3. İC tanı tedavi algoritmi

TABLO 1. Oral, intravezikal ve girişimsel tedavi modalitelerinin kanıt düzeyleri

Tedavi	Kanıt Düzeyi
Oral Tedaviler	
Pentosan polisülfat (PPS)	1a
Antidepresanlar	1b
İmmünsüpresanlar	1b
Antihistaminikler	1b
İntravezikal Tedaviler	
DMSO	1b
Kondrotin Sülfat	2b
BCCG	1b
Hyalüronik asit	2b
Vaniloid reseptör agonist	1b
Girişimsel Tedaviler	
Botulinumtoksin enjeksiyonu	1b
Sistoskopi ve hidrodistanzyon	3
Nöromodülasyon	3
Hiperbarik oksijen	2
Transuretral rezeksiyon	-
Rekonstruksiyon	-

getirir. Subtrigonal sistektomide endikasyon trigonal biyopsi hastalığının varlığının gösterilmesidir. Kendi kendine kateterizasyon, cinsel fonksiyon bozukluğu ve işeme güçlüğü yan etkiler arasındadır.

Bölümümüzde bahsettiğimiz tedavi modalitelerinin kanıt düzeyleri Tablo 1’de verilmiştir.

Kaynaklar

- Ahmad, Imran, Nalagatla Sarath Krishna and Robert N. Meddings. "Sequential Hydrodistension and Intravesical Instillation of Hyaluronic Acid under General Anaesthesia for Treatment of Refractory Interstitial Cystitis: A Pilot Study." *International Urogynecology Journal* 19, no. 4 (2008): 543-546.
- Apostolidis, Apostolos, Gwendoline E. Gonzales and Clare J. Fowler. "Effect of Intravesical Resiniferatoxin (Rtx) on Lower Urinary Tract Symptoms, Urodynamic Parameters, and Quality of Life of Patients with Urodynamic Increased Bladder Sensation." *European Urology* 50, no. 6 (2006): 1299-1305.
- Brazzelli, M., A. Murray and C. Fraser. "Efficacy and Safety of Sacral Nerve Stimulation for Urinary Urge Incontinence: A Systematic Review." *J Urol* 175, no. 3 Pt 1 (2006): 835-41.
- Chai, T. C., C. Zhang, J. W. Warren and S. Keay. "Percutaneous Sacral Third Nerve Root Neurostimulation Improves Symptoms and Normalizes Urinary Hb-Egf Levels and Antiproliferative Activity in Patients with Interstitial Cystitis." *Urology* 55, no. 5 (2000): 643-6.
- Clemens, J. Quentin, Carol L. Link, Paul W. Eggers, John W. Kusek, Leroy M. Nyberg, Jr. and John B. McKinlay. "Prevalence of Painful Bladder Symptoms and Effect on Quality of Life in Black, Hispanic and White Men and Women." *The Journal of Urology* 177, no. 4 (2007): 1390-1394.
- Clemens, J. Quentin, Richard T. Meenan, Maureen C. O’Keeffe Rosetti, Sara Y. Gao and Elizabeth A. Calhoun. "Prevalence and Incidence of Interstitial Cystitis in a Managed Care Population." *The Journal of Urology* 173, no. 1 (2005): 98-102.
- Comiter, C. V. "Sacral Neuromodulation for the Symptomatic Treatment of Refractory Interstitial Cystitis: A Prospective Study." *J Urol* 169, no. 4 (2003): 1369-73.
- Davis, N. F., B. B. McGuire, A. Callanan, H. D. Flood and T. M. McGloughlin. "Xenogenic Extracellular Matrices as Potential Biomaterials for Interposition Grafting in Urological Surgery." *The Journal of Urology* 184, no. 6 (2010): 2246-2253.
- Fall, Magnus, Andrew P. Baranowski, Sohier Elneil, Daniel Engeler, John Hughes, Embert J. Messelink, Frank Oberpenning and Amanda C. de C. Williams. "Eau Guidelines on Chronic Pelvic Pain." *European Urology* 57, no. 1 (2010): 35-48.
- Greenberg, E., R. Barnes, S. Stewart and T. Furnish. "Transurethral Resection of Hunner’s Ulcer." *J Urol* 111, no. 6 (1974): 764-6.
- Hanno, Philip M., David Allen Burks, J. Quentin Clemens, Roger R. Dmochowski, Deborah Erickson, Mary Pat FitzGerald, John B. Forrest, Barbara Gordon, Mikel Gray, Robert Dale Mayer, Diane Newman, Leroy Nyberg, Jr., Christopher K. Payne, Ursula Wesselmann and Martha M. Faraday. "Aua Guideline for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome." *The Journal of Urology* 185, no. 6 (2011): 2162-2170.
- Keay, Susan, Françoise Seillier-Moiseiwitsch, Chen-Ou Zhang, Toby C. Chai and Jialu Zhang. "Changes in Human Bladder Epithelial Cell Gene Expression Associated with Interstitial Cystitis or Antiproliferative Factor Treatment." *Physiological Genomics* 14, no. 2 (2003): 107-115.
- Lokeshwar, Vinata B., Marie G. Selzer, Wolfgang H. Cerwinka, Maria-Fernanda Lorenzo Gomez, Robert

- R. Kester, Darwich E. Bejany and Angelo E. Gousse. "Urinary Uronate and Sulfated Glycosaminoglycan Levels: Markers for Interstitial Cystitis Severity." *The Journal of Urology* 174, no. 1 (2005): 344-349.
14. Lubeck, Deborah P., Kristene Whitmore, Grannum R. Sant, Sarah Alvarez-Horine and Chinglin Lai. "Psychometric Validation of the O'leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index in a Clinical Trial of Pentosan Polysulfate Sodium." *Urology* 57, no. 6, Supplement 1 (2001): 62-66.
 15. Morales, Alvaro, Laurel Emerson and J. Curtis Nickel. "Intravesical Hyaluronic Acid in the Treatment of Refractory Interstitial Cystitis." *Urology* 49, no. 5 (1997): 111-113.
 16. Mulholland, S. Grant, Grannum R. Sant, Phillip Hanno, David R. Staskin and Lowell Parsons. "Pentosan Polysulfate Sodium for Therapy of Interstitial Cystitis." *Urology* 35, no. 6 (1990): 552-558.
 17. Park, John M. "Is Interstitial Cystitis an Underdiagnosed Problem in Children? A Diagnostic and Therapeutic Dilemma." *Urology* 57, no. 6 (2001): 30-31.
 18. Parsons, C. L. "The Role of the Urinary Epithelium in the Pathogenesis of Interstitial Cystitis/Prostatitis/Urethritis." *Urology* 69, no. 4 Suppl (2007): 9-16.
 19. Peeker, R., F. Aldenborg and M. Fall. "Complete Transurethral Resection of Ulcers in Classic Interstitial Cystitis." *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 11, no. 5 (2000): 290-5.
 20. Pinto, Rui, Tiago Lopes, Bárbara Frias, André Silva, João Alturas Silva, Carlos Martins Silva, Célia Cruz, Francisco Cruz and Paulo Dinis. "Trigonal Injection of Botulinum Toxin a in Patients with Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis." *European Urology* 58, no. 3 (2010): 360-365.
 21. Sairanen, Jukka, Teuvo L. J. Tammela, Mikael Lepilahti, Markku Multanen, Ilkka Paananen, Kari Lehtoranta and Mirja Ruutu. "Cyclosporine a and Pentosan Polysulfate Sodium for the Treatment of Interstitial Cystitis: A Randomized Comparative Study." *The Journal of Urology* 174, no. 6 (2005): 2235-2238.
 22. Sant, G. R. and D. R. LaRock. "Standard Intravesical Therapies for Interstitial Cystitis." *Urol Clin North Am* 21, no. 1 (1994): 73-83.
 23. Sant, G. R., K. J. Propert, P. M. Hanno, D. Burks, D. Culkin, A. C. Diokno, C. Hardy, J. R. Landis, R. Mayer, R. Madigan, E. M. Messing, K. Peters, T. C. Theoharides, J. Warren, A. J. Wein, W. Steers, J. W. Kusek and L. M. Nyberg. "A Pilot Clinical Trial of Oral Pentosan Polysulfate and Oral Hydroxyzine in Patients with Interstitial Cystitis." *The Journal of Urology* 170, no. 3 (2003): 810-815.
 24. Silk, M. R. "Bladder Antibodies in Interstitial Cystitis." *J Urol* 103, no. 3 (1970): 307-9.
 25. Smith, S. D., M. A. Wheeler, H. E. Foster, Jr. and R. M. Weiss. "Urinary Nitric Oxide Synthase Activity and Cyclic Gmp Levels Are Decreased with Interstitial Cystitis and Increased with Urinary Tract Infections." *J Urol* 155, no. 4 (1996): 1432-5.
 26. Steinhoff, G., B. Ittah and S. Rowan. "The Efficacy of Chondroitin Sulfate 0.2% in Treating Interstitial Cystitis." *Can J Urol* 9, no. 1 (2002): 1454-8.
 27. Thilagarajah, R., R. O. Witherow and M. M. Walker. "Oral Cimetidine Gives Effective Symptom Relief in Painful Bladder Disease: A Prospective, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial." *BJU Int* 87, no. 3 (2001): 207-12.
 28. van Ophoven, A., F. Oberpenning and L. Hertle. "Long-Term Results of Trigone-Preserving Orthotopic Substitution Enterocystoplasty for Interstitial Cystitis." *J Urol* 167, no. 2 Pt 1 (2002): 603-7.
 29. van Ophoven, Arndt, Sasa Pokupic, Achim Heinecke and Lothar Hertle. "A Prospective, Randomized, Placebo Controlled, Double-Blind Study of Amitriptyline for the Treatment of Interstitial Cystitis." *The Journal of Urology* 172, no. 2 (2004): 533-536.
 30. Vij, Monika, Sushma Srikrishna and Linda Cardozo. "Interstitial Cystitis: Diagnosis and Management." *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 161, no. 1 (2012): 1-7.
 31. Volkmer, Bjoern G., JÜRgen E. Gschwend, Kathleen Herkommer, JÖRg Simon, Rainer KÜFer and Richard E. Hautmann. "Cystectomy and Orthotopic Ileal Neobladder: The Impact on Female Sexuality." *The Journal of Urology* 172, no. 6 (2004): 2353-2357.
 32. Warren, John W., Theresa L. Jackson, Patricia Langenberg, Deborah J. Meyers and Jianfeng Xu. "Prevalence of Interstitial Cystitis in First-Degree Relatives of Patients with Interstitial Cystitis." *Urology* 63, no. 1 (2004): 17-21.
 33. Whitmore, K. E., C. K. Payne, A. C. Diokno and J. C. Lukban. "Sacral Neuromodulation in Patients with Interstitial Cystitis: A Multicenter Clinical Trial." *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 14, no. 5 (2003): 305-8; discussion 308-9.

Genitoüriner Sistem Fistülleri

30

Abdullah Demirtaş

Giriş

Fistül; iki veya daha fazla epitelyum / mezoepitel döşeli vücut boşlukları ya da cilt yüzeyleri arasındaki anatomik olmayan bir bağlantı olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojide çoğu iyatrojenik olmasına karşın **konjenital anomaliler, kanser, inflamasyon, radyoterapi, cerrahi-eksternal doku travması, iskemi ve doğum** fistül gelişimine neden olabilen başlıca etmenlerdir. Fistül sınıflandırması genel olarak fistülün başladığı ürogenital organ ile fistülün sonlandığı organ olarak ifade edilir. Fistüllerin çoğu idrar ile ilişkisiz problemler için uygulanan medikal veya cerrahi girişimler sonucu oluşmaktadır. Etkilenen birey tarafından bu beklenmeyen ve istenmeyen durum kişide elbette büyük bir rahatsızlık hissi uyandırır ve hayat kalitesi bu durumdan olumsuz etkilenir. Bazı hastalarda bu durum doktora karşı kızgınlık, hayal kırıklığı oluşturabilir ve hatta gitgide artan oranda mahkemelere taşınan dava sebebi olabilmektedir. Hastanın rahatsızlığının minimum düzeye indirilmesi, hastaya sürekli güven ve pozitif telkinler, sağlam bir hasta hekim ilişkisini oluşturmada önemli olabilir ve daha da önemlisi hızlı ve etkin bir fistül tedavisi memnuniyet verici, uzun dönem tatminkâr sonuçlar ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

İdrar kaçırma çok can sıkıcı bir problemdir ve derhal durdurulması veya minimuma indirilmesi gerekmektedir. **Kateter takılması, ped kullanı-**

mı bu açıdan yararlıdır. İdrar kaçağına bağlı **cilt lezyonlarının bakımı ve koku ile mücadele** basit gibi görünse de, hastanın öfkesini dindirmede ve yasal sorunların artma potansiyelini ortadan kaldırmada önemlidir.

Genel olarak üriner sistem fistül onarımında dikkat edilmesi gereken cerrahi onarım ilkeleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Primer tedavisin başarı-

TABLO 1. Üriner fistül cerrahi onarım ilkeleri (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

1. İskemik ve ölü dokuların debridmanı ile fistül traktı için yeterli görüş sağlanması
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. Kanama kontrolü
10. Fistül etiyojisinde kanser olasılığının unutulmaması

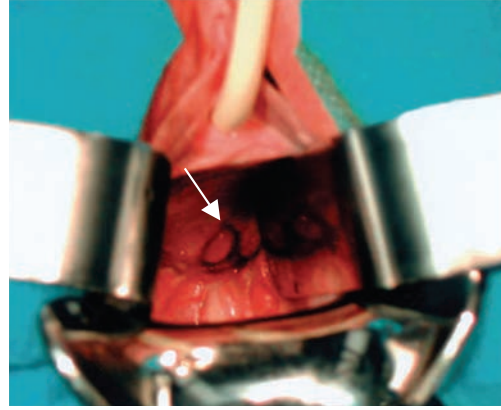
sız olduğu hastalarda **beslenme, enfeksiyon, malignite ve yabancı cisim** varlığı akılda tutulmalıdır.

1. ÜROJİNEKOLOJİK FİSTÜLLER

1.1 Vezikovajinal Fistüller

Kazanılmış fistüllerin ek sık görülen tipi olan vezikovajinal fistüller (VVF) eski çağlardan beri bilinmektedir. VVF onarımında kronolojiye bakıldığında, VVF cerrahi onarımı ilk kez 1663 yılında 'fistül kenarı denüde edildikten sonra, kaz tüyü ile yeniden yaklaştırılır' şeklinde tanımlamıştır. 1675 yılında ilk başarılı VVF onarımı yapılmış, 1838 yılında VVF onarımında deri sütürleri kullanılmış, 1852 yılında transvajinal yaklaşımla gümüş tel kullanarak VVF onarımını tariflenmiş fakat 30 denemeye kadar başarılı olamamış ve daha sonra yaklaşımı hasta seçimi konusunda etik açısından tartışma konusu olmuştur. VVF onarımında ilk başarılı transabdominal yaklaşım 1888 yılında **Trandenburg** tarafından yayınlanırken, interpozisyonel flep kavramı ise ilk kez 1928 yılında labial yağ dokusu kullanarak **Martius** tarafından önerilmiş ve yayınlanmıştır.

Dünyanın değişik bölgelerinde VVF etiyolojisi değişmektedir. **Endüstrileşmiş ülkelerde en sık VVF nedeni (%75) jinekolojik ürolojik veya diğer pelvik cerrahiler sırasında meydana gelen mesane yaralanmasıdır.** Avrupa üroloji kılavuzunda mesane yaralanmalarının %60-75'i benign durumlar için yapılan histerektomi sırasında, %30'u malign durumlar için yapılan histerektomi sırasında, %6'sı sezeryan sırasında ve %1'i de obstetrik yaralanmalar sırasında olduğu belirtilmiştir. Alt üriner sistem yaralanması **en sık histerektomi** sırasında oluşur. **Histerektomi sonrası fistül insidansı yaklaşık olarak %0,1-0,2 olarak değerlendirilir.** Abdominal histerektomi sırasında iyatrojenik mesane yaralanması yaklaşık olarak %0,5-1 arasındadır. **Post histerektomi VVF' ün en sık nedeni vajinal kaf yakınında yapılan insidental, tanınmayan iyatrojenik mesane yaralanması sonucu olduğu düşünülmektedir (Şekil 1).** Bu durum ameliyat sırasında tanınmaz ise pelvik ürinom gelişebilir ve vajinal kaf içerisinden drene olarak devam eden drenaj, fistül oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Diğer



Şekil 1. Posthisterektomi VVF (nullipar bir kadında VVF'ü görebilmek için ağırlaştırılmış spekulum ve lateral retraktörler, ok işareti VVF yerini göstermektedir) (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

post histerektomi VVF oluşum mekanizması ise koterizasyon sonrası doku nekrozu, vajinal kaf kapatılırken ya da kanama kontrolü için atılan sütürlerin mesaneden geçmesi şeklindedir. Doku iskemisi sonrası oluşan nekroz ve fibrozis, endurasyon oluşturmakta ve fistül traktı oluşmaktadır.

VVF nedenleri arasında diğer nedenler ise **pelvisdeki genel cerrahi işlemleri, anterior kolporafi, sistosel onarımı, inkontinans cerrahisi ve diğer ürolojik prosedürlerdir.** Türkiye'de Zekai Tahir Burak Sağlık merkezinde 3 yılda yapılan 25998 obstetrik ve jinekolojik operasyonda **mesanenin en sık yaralanan organ** olduğu bildirilmiştir. Jinekolojik operasyonlarda üriner sistem yaralanması mesane için %0.49, üreter için %0.24 olarak bildirilirken, obstetrik operasyonlarda ise bu oran mesane için %0.18 iken üreter için %0.01 olduğu bildirilmiştir. Endüstrileşmiş ülkelerdeki VVF'ün diğer nedenleri arasında **kanser, pelvik radyasyon, obstetrik travmalar (forceps yaralanmaları, uterus rüptürü,) prolapsus cerrahisinde vajinal mesh kullanımı** yer almaktadır.

Obstetrik bakımın yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde VVF yaygın olarak sefalopelvik uyumsuzluk nedeni ile **uzamış/engellenmiş do-**

ğum eylemi sonucu bebeğın vajen anterior duvar, mesane, mesane boynu ve proksimal üretrada oluşturulan bası nekrozuna bağılı olarak gelişmektedir. Aslında problem sadece VVF ile sınırlı olmayabilir ve gözlenen problemler zor doğum hasarı kompleksi olarak adlandırılan; **üretal kayıp, stres inkontinans, hidroüreteronefroz, renal yetmezlik, rektovajinal fistül, rektal atrezi, anal sfinkter yetmezliği, serviks yaranlanması, amenore, pelvik inflamatuvar hastalık, ikincil infertilite, vajinal stenozis, osteoitis pubis, düşük ayak** gibi değişik problemleri de beraberinde bulundurabilir. **Obstetrik nedenlere bağılı gelişen VVF'ler geniş olma ve vajen distaline yerleşme eğilimindedirler. Üretranın büyük bölümünü tutabilirler.** Bu durum, onarımı deneyimli merkezlerde bile zor hale getirebilir.

Endüstrilemiş ülkelerdeki VVF'lerin yaklaşık %3-5'inde en sık lokal ileri serviks, vajen ve endometrial karsinomlar rol oynamaktadır. Kanser cerrahisinden sonra pelvik radyasyona sekonder gelişen VVF'ler özel ilgi gerektirir ayrıca **bu fistüller birkaç dekad sonra da karşımıza çıkabileceği akıldta tutulmalıdır.** Ayrıca uygulanan radyasyonun çeşidi, dozu ve uygulama noktası insidansı değiştirebilir. Serviks karsinomu nedeni değişik radyasyon modaliteleri ile tedavi edilen 2200'den fazla hastayı içeren bir seride üriner sistem fistül insidansı %1,6 olarak bildirilmiştir. **Fistülün malignite nüksü gösterebilmesi ihtimalinden dolayı kesin onarım planlanmadan önce bu hastalardan fistül traktından biyopsi alınması mutlaka düşünölmelidir.** VVF etiolojinde yer alan faktörler Tablo 2 de özetlenmiştir.

Mesane yaranlanması tahmin edildiğı gibi VVF için birincil iyatrojenik risk faktörüdür. Diğer iyatrojenik risk faktörleri; geçirilmiş uterus cerrahisi, (sezeryan), endometriozis, enfeksiyon, diyabet, ateroskleroz, pelvik inflamatuvar hastalık, ve geçirilmiş radyoterapidir. **Ayrıca vajinal histerektomiye kıyasla abdominal histerektomide mesane yaranlanması 3 kat daha sık görölür.** 1969 yılında Hutch jinekolojik cerrahi sırasında VVF'ü önlemede beş faktör üzerinde durmuştur. 1) Gerekirse vital boyalar kullanılarak mesane yaranmasının erken berirlenmesi; 2) Mesanenin

TABLO 2. VVF etiolojisinde yer alan faktörler (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

Travmatik

- Abdominal histerektomi
- Vajinal histerektomi
- Anterior vajinal duvar prolapsus cerrahisi (kolorafi vb.)
- Vajinal biyopsi
- Mesane biyopsisi, endoskopik rezeksiyon, lazer
- Diğer pelvik cerrahiler (vasküler, rektal vb.)
- Ekstrenal travma (penetran, pelvik fraktür, seksüel vb.)

Radyasyon terapisi

İlerlemiş pelvik kanserler

Enfeksiyon/enflamasyon

Yabancı cisim

Obstetrik

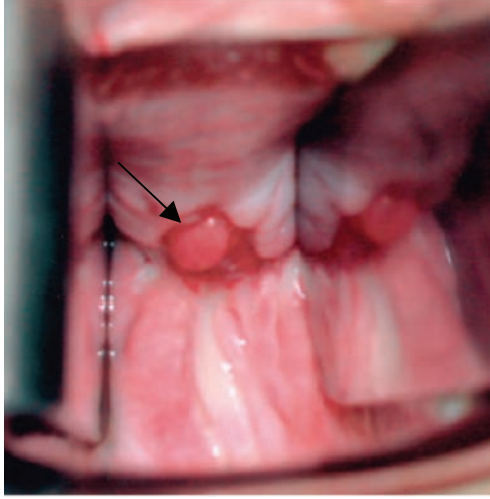
- İlerlemeyen doğum eylemi
- Forceps yaranlanması
- Uterus rüptürü
- Sezeryan sırasında mesane yaranlanması

Konjenital

su sızdırması şeklinde kapatılması; 3) Uygun ekstravezikal dren konulması; 4) Mesane yaranlanması saptandıktan sonra eğer mümkünse, vajinal insizyondan sakınılması; 5) Postoperatif uzun süreli tıkanmayan mesane drenajı yapılması.

1.1.1 Klinik değerlendirme

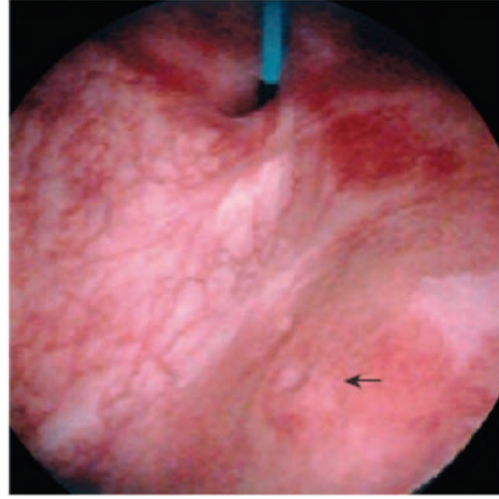
VVF olan hastaların **en sık şikâyeti idrar kaçırma** fakat bu idrar kaçırmanın stres (üretal), urge (mesane) ve taşma inkontinans gibi diğer idrar kaçırma tiplerinden ayırt edilmesi gerekmektedir. Kaçan idrar miktarı fistül traktının boyutu ile ilişkili olabilir. Geniş bir VVF traktı olursa kişi hiç idrar yapamayabilir ve sürekli vajinadan idrar kaçırabilirken, küçük bir fistül traktı olan birey aralıklı pozisyonel idrar kaçırma olabilir. **Bu kaçırma genellikle yatar pozisyonda minimal olurken ayakta veya oturur pozisyonda kaçak miktarı hızla artabilir. Tekrarlayan sistit, perineal ıslaklığa bağılı deri irritasyonları, vajinal mantar enfeksiyonları ve nadir de olsa pelvik ağrıdan da hastalar yakınlabilirler.** Histerektomi veya diğer pelvik cerrahiler sonrası oluşan VVF, üretal kateter çekildikten he-



Şekil 2. Histerektomi sonrası vajen apeksi anterior duvarda oluşan geniş VVF (kırmızı mesane mukozası şeklinde görülmekte) (ok) (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

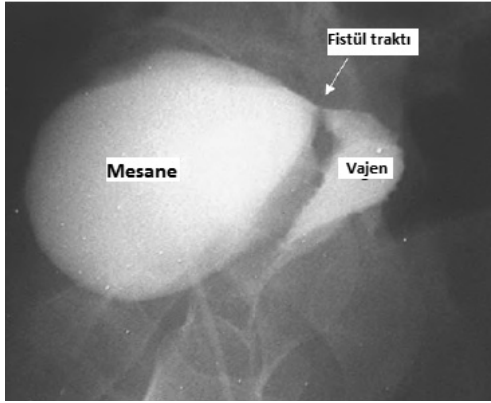
men sonra veya 1-3 hafta sonra ortaya çıkar. Ayrıca daha önce belirtildiği gibi **radoterapi sonrası görülen VVF, radyoterapiden aylar veya yıllar sonra** ortaya çıkabilir.

Fizik muayene mutlaka spekulum ile yapılmalıdır. VVF' ün yeri, boyutu ve sayısı hakkında kesin bilgi verir. **Histerektomi sonrası oluşan VVF genellikle vajinal kaf anterior vajinal duvar boyunca** yerleşir (Şekil 2,3). Onarım zamanını belirlemek için enflamasyonun gözle ve elle değerlendirilmesi gereklidir. **Küçük ve gizli fistüller gözle görülemediği zaman VVF varlığından emin olabilmek için üretradan mesaneye metilen mavisi veya indigo karmin gibi vital boyalar seyreltilerek verilir ve vajinaya konulan gazlı bezin renginin değişip değişmediğine göre karar verilebilir. Vajinal gazlı bezde mavi renk belirmez ise VVF tanısı şüphelidir. Hastanın yürütülmesi testin sensitivitesini arttıracaktır. Vajinaya konulan gazlı bezin distal kısmının boyanması idrar kaçırma veya üretrovajinal fistülü, proksimal ucunun boyanması VVF' ü gösterir. Eğer bu şekilde fistül tanısı konulamaz ise vajene yeniden temiz**



Şekil 3. 4Fr üreter kateteri fistül traktı içerisinde geçiyor. Post histerektomi VVF tipik olarak mesane posterior duvarı yukarısında yer almaktadır. Ok ile üreter orifisi görülmektedir (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

tampon konulur ve intravenöz olarak bu vital boyalar (metilen mavisi veya indigo karmin) verilerek üreterovajinal fistül olasılığı değerlendirilir. Proksimal ucun mavi boyanması üreterovajinal fistül varlığını gösterir. Çift boya tampon testinde tampon vajinaya yerleştirilir. Oral fenozopiridin verilir ve mesane metilen mavisi ile doldurulur. Eğer tamponun üst ucu sarı-turuncu renge boyanırsa bu üreterovajinal fistülün işaretidir. Tamponun orta bölümü mavi renk alırsa bu VVF' ün işareti, alt ucu maviye boyanırsa üreterovajinal fistülün göstergesidir. Bu test birlikte olan üreterovajinal veya üretrovajinal fistülde bu şekilde gösterebilir. Histerektomi sonrası berrak vajinal akıntı her zaman üriner fistül olacağı anlamına gelmez. Normal vajinal sekresyonların dışında peritoneal fistül, lenfatik fistül, vajinit, fallop tüpü sıvısı berrak vajinal akıntının az rastlanır nedenleri arasındadır. VVF dışlandığında sezeryan sonrası inkontinans, üreterovajinal ya da vezikoüterin fistül olasılığını gösterebilir.

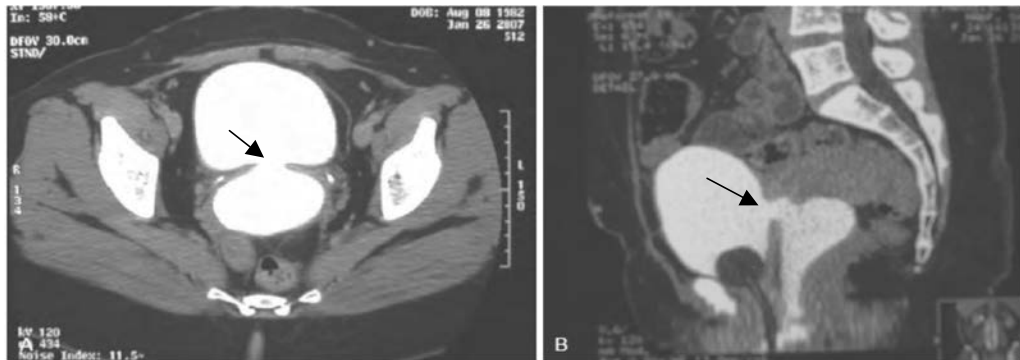


Şekil 4. Sistogram sırasında lateral görüntü, VVF traktı ok ile gösterildi (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

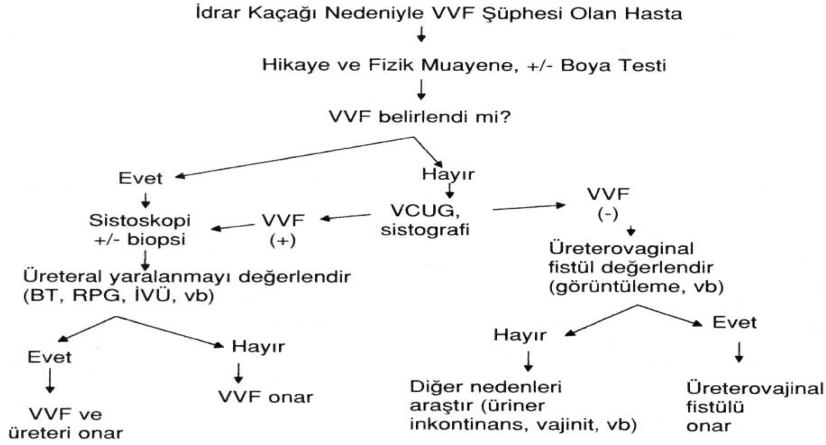
VVF şüphesi olan hastalarda **sistoskopi** yapılması gerekmektedir. Ümmatür fistüller lokalize büllöz ödem şeklinde görülürken, matür fistüller bir ağız ile birlikte düzgün kenarları vardır. Sistoskopun çalışma kanalından klavuz tel gönderilmesi fistül traktını belirlemede oldukça faydalıdır. **Sistoskopi sadece fistül varlığını kesinleştirmekle kalmaz aynı zamanda fistülün orifislerle komşuluğunu, kolleteral fistül varlığını, fistül**

traktının genişliğini bize gösterir. Ayrıca pelvik kanser öyküsü olanlarda nüks kanser olasılığını belirlemek için fistül traktından biyopsi alınmasını da sağlar.

Görüntüleme olarak VVF varlığını değerlendirmede sistogram veya işeme sistoüretrogramı ile üst üriner sistem görüntülenmesi yapılmalıdır. Mesanenin doldurulması ile kontrast madde vajene geçtiğinde VVF tanısı kesinleşmiş olur. Bu durum en iyi görüntülemek için lateral grafilerin alınması gereklidir (Şekil 4 ve 6). Cerrahi sonrası VVF'lerin % 12 'si üreteral yaralanmayı da içerebildiğinden üst üriner sistemi iyi değerlendirmek gerekir. **Intravenöz ürografi** ve son zamanlarda kullanılan **BT ürografi** bu amaç için gayet yararlı bilgiler verir. **MR (özellikle T2 ağırlıklı)** fistül hakkında bilgi vermesi yanında üro-intestinal fistüllerde tercih edilebilir. BT veya MR ile kesisel yapılan görüntülemenin bir diğer avantajı ise malignite öyküsü olan hastalarda rekürren malign hastalığın değerlendirilmesinde fayda sağlamasıdır. Ayrıca endikasyon varlığında sitoloji, kültür, ürodinamik testler (VVF öncesi ciddi inkontinans, işeme disfonksiyonu olan hastalarda onarım öncesi mesaneyi değerlendirmek için) kullanılabilir. Akıntıdan yapılan kreatinin ölçümü kaççağın idrar olduğu konusunda fayda sağlar ve peritoneal fistülün ayrımında önemli olabilir. VVF tanı algoritması Şekil 5'de özetlenmiştir.



Şekil 5. VVF BT görüntüleri, İntravenöz kontrast maddenin geç fazında mesaneden vajene kontrast maddenin bağlantı noktasından geçtiği görülmekte (ok) (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)



Şekil 6. VVF tanı algoritması (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 201).

1.1.2 Konservatif ve minimal invaziv tedavi yaklaşımları

Amaç üriner ve genital fonksiyonların tamamen geri dönüşü ile birlikte idrar kaçağının hızla yok edilmesidir. Mesane kateterizasyonu kesin tedavi yapılanaya kadar idrar kaçağını azaltabilir ve buna bağlı istenmeyen koku, sistit ve vajinit ve iritativ deri bulguları gibi şikâyetleri azaltabilir. Büyük fistül traktı olanlarda, detrüsr aşırı aktivitesi olanlarda kateterizasyon faydalı olmayabilir. Genel olarak **yeni tanı almış küçük fistül VVF traktı olan (2-3 mm) hastalarda kateterizasyon ve antikolinerjik tedaviye en az 2-3 hf devam edilmesi kendiliğinden iyileşme sağlayabilir.** Kateterizasyon ile spontan kapanma oranı 2013 de yapılan 348 fistül hastasında %13-23 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca küçük epitelize fistül traktı olan hastalarda fistül traktını endoskopik olarak fulgurasyonu ile mesane kateterizasyonu, iyileşme sağlayabilmektedir. Koagüle edilirken küçük kesici elektrot ucu fistül traktına girilerek çekme esnasında koagülasyonu modu kullanılmalıdır. Laser (Nd:YAG) ile fistül traktının denatüreyasyonu ve denatüreyasyon işlemlerinden sonra fibrin dolgu macunu kullanılması, transüretral endoskopi sütürasyon teknikleri ile de iyi sonuçlar bildiren çalışmalar bildirilmiştir. Bu konservatif yön-

temlerin **küçük ($\leq 3\text{mm}$), oblik fistül traktı** olup bu tedavi tipini kabul eden hastalarda daha yararlı olduğu vurgulanmıştır.

1.1.3 Cerrahi onarım

VVF cerrahisinde en iyi fırsat ilk cerrahi onarımdır. Tüm hastalar için geçerli en iyi yaklaşım olarak tabir edilen bir yöntem ne yazık ki yoktur. **Zamanlama konusu tartışmalıdır.** Hastanın şikâyetlerini en aza indirmek için mümkün olan en kısa zamanda VVF onarımının yapılması yanında, uygun onarım zamanı için medikal ve cerrahi faktörleri de göz önünde bulundurmak gerekir. **Zor doğum eylemi sonrası olan fistüllerde 3-6 ay beklenilmesi** genel kabul görmüştür. **Radyasyona bağlı oluşan fistüller için 6-12ay beklenilmesini öneren yazarlar da vardır.** VVF'de klasik bilgi olarak başlatıcı olaydan kesin tedavi girişimine kadar enflamasyon ve doku ödeminin azalması, uygun doku esnekliğinin kazanılması için birkaç ay beklenilmesi önerilmektedir. Ayrıca komplike olmayan post jinekolojik fistüllerin tanı kesinleştiği zaman hemen onarılacağı üzerinde de durulmaktadır. Daha önce bahsedilen, konservatif tedavinin başarısız olduğu genel durumu iyi olan hastalarda, vajinal yaklaşım ilk yaralanmadan 2-3 hf sonra uygulanabilir. Cerrahi, abdominal olarak

TABLO 3. VVF onarımında abdominal ve vajinal yaklaşımların karşılaştırılması (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

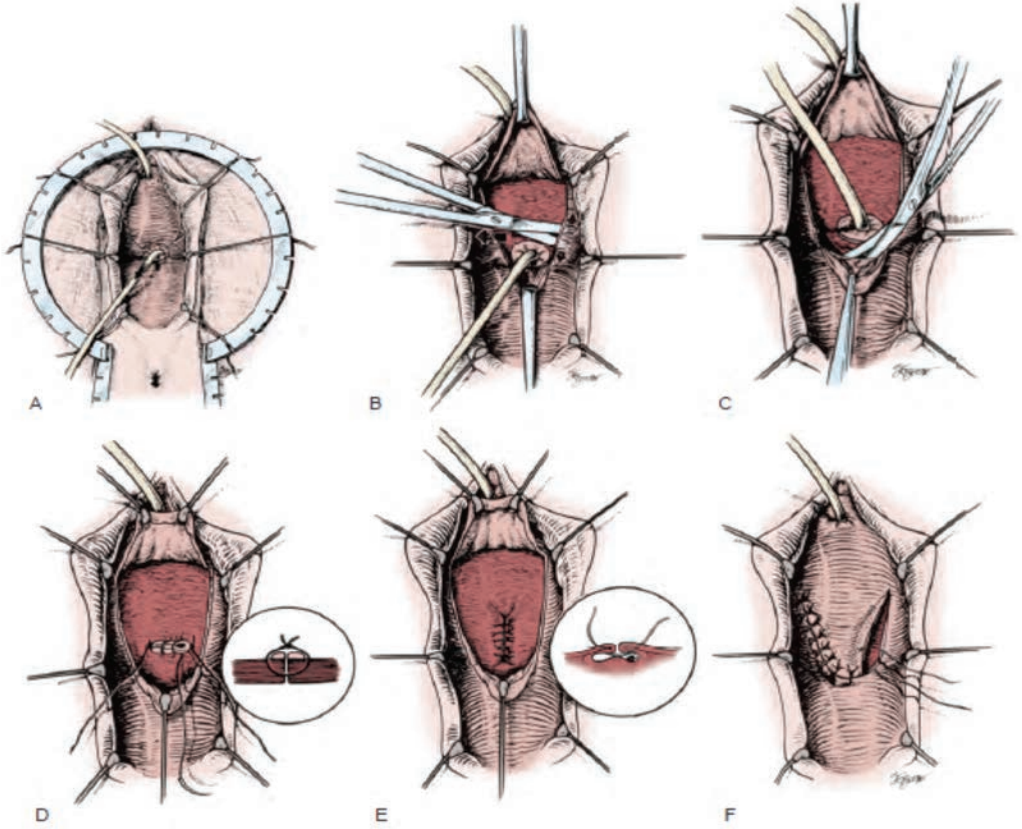
	ABDOMİNAL	TRANSVAJİNAL
İnsizyon	Abdominal	Vajinal (enfeksiyon veya diğer komplikasyonlar yoksa)
Onarım zamanı	Genellikle fistül oluşumundan 3-6 ay sonra	
Ekspozur	Fistül eğer trigon veya mesane boynu yerleşimli ise ekpojuru güçleştirir.	Fistül vajinal kaf yüksek yerleşimli ise ekpojuru güçleştirir.
Üreterlerin fistül traktı ile bağlantı durumu	Fistül üreter traktı ile yakın komşu ise reimplantasyon gerekebilir.	Fistül üreter orifisi yakınında yerleşmiş olsa bile reimplantasyon gerekemeyebilir.
Cinsel fonksiyon	Vajen derinliğinde değişme olmaz	Vajinal kısılma riski vardır.(örn. Latzko tekniği)
Flep kullanımı	Omentum, peritoneal flep, rektus abdominis flep	Labial yağ yastığı (Martius), peritoneal flep, gluteal deri veya grasilis miyokutanöz flep
Göreceli endikasyonlar	Geniş fistül, dar vajende yüksek derin yerde olması, radyasyona sekoder olan fistüller, transvajinal yaklaşımda başarısız olan fistüller, küçük mesane kapasitesinden dolayı mesane augmentedasyonu gereken hastalar, üreteral reimplantasyon gereken hastalar, litotomi pozisyonu verilemeyen hastalar	Komplike olmayan fistüller, distal yerleşimli fistüller

yapılmışsa, vajinal dokular nispeten zarar görmemiştir ve bu şekilde geniş sağlıklı flepler elde edilebilmektedir. **Erken ve geç yapılan vajinal veya abdominal cerrahilerin karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer oranlarda başarı (%90) sağlandığı bildirilmiştir.**

VVF'ler hem transvajinal hem de transabdominal olarak onarılabilir. Komplike olmayan VVF'ler için uygun yaklaşımı cerrahın deneyimi belirlemektedir. **Transabdominal ve transvajinal yöntemleri karşılaştıran randomize çalışma bulunmamaktadır.** Fakat randomize olmayan 388 vajinal, 345 abdominal yaklaşım ile VVF tedavisi yapılan 9 kohort çalışmanın sonucunda, ilk operasyondan sonraki başarı oranları %89 vajinal, %87 abdominal olarak bildirilmiştir. Benzer başarı oranları, transvezikal yaklaşım kullanılan 255 hastayı içeren çalışmada %93 ve transperitoneal yaklaşım kullanılan 399 hastada %89 başarı ile bildirilmiştir. **Transvajinal yaklaşımın avantaj-**

ları; kısa operasyon süresi, kısa yatış süresi, daha az kan kaybı, çabuk iyileşme ve normal hayata dönüş, operasyon sonrası minimal ağrı, önceki geçirilen abdominal cerrahilerden minimal bir etkilenme, antikontinanas ve prolaps cerrahisi ile eş zamanlı uygulama, 3-4 kat kapama şansı olması, lokal interpozisyonel fleplerin yakınlığı ve başarısızlık durumunda abdominal yaklaşımın riske atılmamasıdır. **Dezavantajları ise;** ürologların vajen anatomisine tam hâkim olamamaları, ekpozur zorluğu ve litotomi pozisyonuna getirilemeyen hastalar olarak sıralanabilir. Tablo 3'de abdominal ve vajinal cerrahi yaklaşımların karşılaştırılması sunulmuştur.

Fistül traktının çıkarılıp çıkarılmaması tartışma konusudur. İlk eskiye dayalı görüşlerde fibröz skar dokusu ve fistül traktının tamamen çıkarılması gerekliliği üzerinde durulmuştur. Bu şekilde onarımın ilk katının kapatılması için temiz kanlanan canlı kenarlar oluşturulmuş olur. Fistül



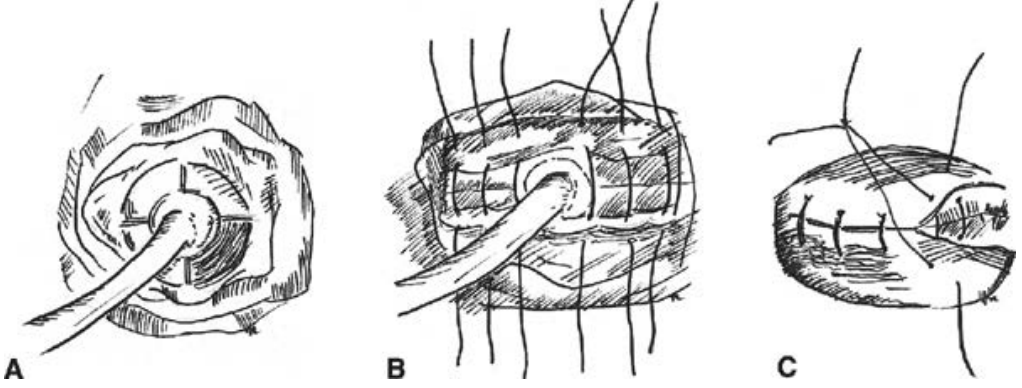
Şekil 7. VVF onarımında vajinal yaklaşım. A, Ring retractor, vajinal spekulum ve VVF traktındaki foley kateterle retraksiyon. VVF traktı içinde vajinal "cuff" traksiyonu sağlayan foley kateter görülüyor. B, Anterior vajinal duvar flepinin mobilizasyonu. Lateral flepler oluşturulurken aynı zamanda VVF trakt izole edilmiş. C, Posterior vajinal duvar flebinin mobilizasyonu. D, Fistül trakt kenarı eksize edilmeden ilk kat kapaması yapılır. E, perivezikal faysa Lambert tipi sütürlere ilk kapamanın üzerine 90 derece olacak şekilde kapatılır. F, Vajinal duvar flepleri sütür hatlarının çakışmasını engellemek için kaydırılır (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

traktının ters huni şeklinde çıkarılması ve defektin kapatılması ile başarılı fistül onarımı yapılmış olur.

Ancak fistül traktının her zaman çıkarılması gerekli olmayabilir. Çünkü bu onarımı risk altına alabilir. Fistül traktı çıkarılırken oluşan kanamaların koterizasyonu doku kanlanmasını bozabilir ve iyileşmeyi olumsuz etkileyebilir. Eğer VVF üretire yakınsa fistül traktının çıkartması reimplantasyonu zorunlu hale getirebilir. **Kronik fistüllerde epitelize traktın dışından yapılan kapama saye-**

sinde, sütürlere dayanıklık sağlayan fibröz bir dokudan da yararlanılmış olur.

Operasyon öncesi östrojen kullanımı vajinal atrofi, VVF olan post menopozal hastalarda yararlı olabilir. Topikal östrojen preparatları damarlanmayı artırır ve bölgesel iyileşmede faydalı olabilir. Profilaktik antibiyotik kullanımı faydalıdır fakat **geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı, bakteriyel rezistansa ayrıca vajinal mantar enfeksiyonlarına neden olabilir. Bu da**



Şekil 8. Latzko prosedürü A. Fistül üzerindeki vajen epiteli uzaklaştırılıyor. B. Fistül traktı kendi üzerine transvers olarak sütürlerle kapatılıyor. C. Vajen mukozası bu alt tabakanın üzerine kapatılıyor (*Postoperative vesicovaginal fistulas: genesis and therapy. The American Journal of Surgery. 1942;58(2):211-28.*)

kapatma sütürlerinin açılmasına neden olabilir.

Cerrahi onarım öncesi mutlaka cinsel fonksiyonlar sorgulanmalıdır. Çünkü bazı vajinal yaklaşımlar (Latzko vb. vajende kısalma ve disparoniye neden olabilir. Martius yağ doku flep tekniğinde ve epizyotomi gibi) dış görüntüyü değiştirebilir ve bu durumlarda hastaya operasyon öncesi bilgi verilmelidir.

Vajinal teknik komplike olmayan VVF vakarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Şekil 7ve 8'de özetlenmiştir. **Flep kullanmadan yapılan bu popüler yaklaşımda 3 kat, flep kullanılırsa 4 kat kapama yapılmış olur.**

Birinci basamak; hastaya dorsal litotomi pozisyonu verilir. Rektumun belirlenmesi için rektal tampon yerleştirilir. Alt abdomen ve perine standart olarak boyandıktan ve sonra vajinal ağırlıklı spekulum, ipek labial retraksiyon sütürü ve çengelli ring retraktörler uygun şekilde takılır. Cerrahi sonrası maksimum drenaj için suprapubik mesane sondasına ek olarak foley üretral olarak da konulur. **Eğer eş zamanlı bir inkontinans cerrahisi veya prolapsus cerrahisi yapılacak ise VVF onarımı önce yapılmalıdır.** VVF yerini belirlemede sistoskopi yapılmalı ve eğer üreteral orifisler ile ilişkisi var veya yakın ise üreter kateter yerleştirilmelidir.

İkinci basamak; küçük bir foley kateter fistül traktından mesaneye doğru yollar ve şişirilerek

traksiyon uygulamak için çekilir. Foley kateter fistül traktından takılmaz ise sensör guide klavuzluğunda veya Goodwin bujileri ile dilatasyon yapıldıktan sonra takılabilir. Mesane ile vajen anterior duvarı arasındaki diseksiyonu daha kolaylaştırması için işaretlenen vajnal flepler içerisine %0.9 sodyum klorür enjekte edilir. Fistül traktı dairesel olarak insize edilir. Fistül traktını çevreleyen, serbest kenarları vajina apeksine doğru uzanacak şekilde ters U veya J şeklinde insizyon yapılır. Fistül insizyonun eğimli kısmına dâhil edilir.

Üçüncü basamak; Fistül traktından uzaklaşacak şekilde lateral, proksimal ve distal vajinal duvar flepleri oluşturulur. VVF 'ün distaline kadar vajinal duvarın mobilizasyonu önemlidir. Her bir flep alttaki perivajinal yağlı doku görülecek gibi fistül traktından 2-4 cm uzağa kadar mobilize edilmelidir.

Dördüncü basamak; Fistül traktı içerisindeki foley kateter çıkarılır. Fistül boyunca transvers veya vertikal şekilde aralıklı 3.0 veya 4.0 **emilebilen** sütürler konulur. Onarımın ikinci katı için aralıklı 2.0 veya 3.0 **emilebilen** sütürler ile ilk katı kapayacak ve onu gömecek şekilde olmalıdır. İlk sütür hattından 3-5 mm uzaklıkta **gerilimsiz** olarak ve ilk sütür hattına 90 derece olacak şekilde atılmalıdır. Onarımı test etmek için mesane metilen mavisi ile doldurularak (300 cc) vajene olan boyanma kontrol edilir.

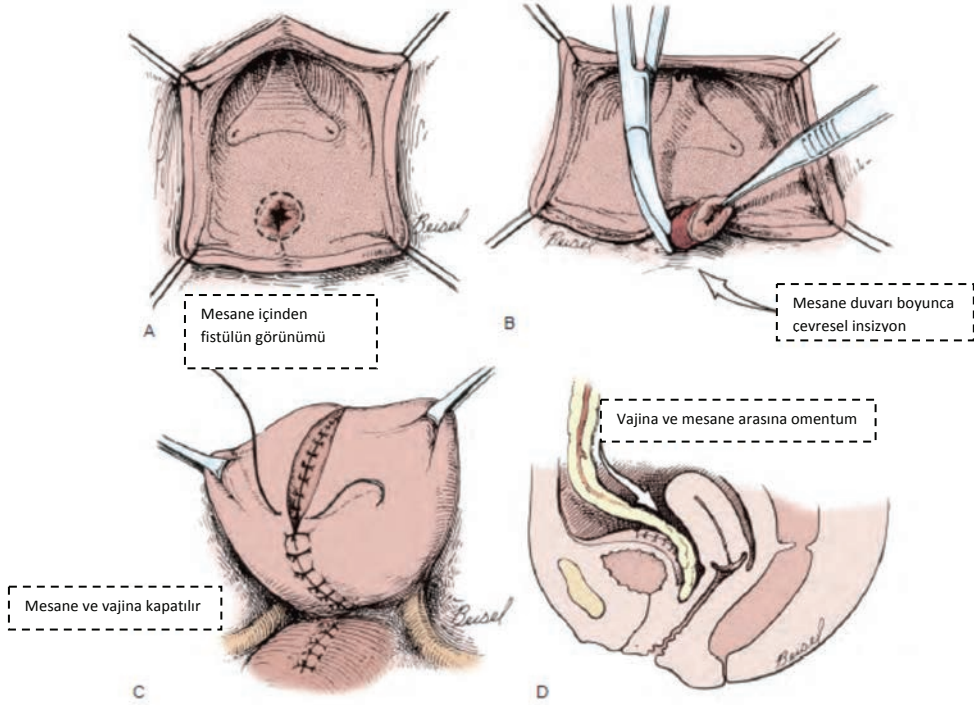
Beşinci basamak; Kapamanın üçüncü ve son katı daha önce oluşturulan vajinal flepler ile yapılır. Gereksiz anterior flep çıkarılarak, **posterior flep anteriora doğru fistül hattını kapatacak şekilde** yerleştirilir. Bu şekilde fistül ağzı taze kanlanan vajinal doku ile örtülmüş olup aynı zamanda üzerine sütür gelmediği için **sütür hatları çakışmamış** olur. Vajinal duvar devamlı 2.0 kilitlemeli sütürlerle kapatılır. Antibiyotik emdirilmiş vajinal tampon konularak 24 saat tutulur. Üretral kateter klavuzlarda en az 10 gün tutulması önerilir. Eğer radyoterapiye bağlı oluşan VVF tamiri ise 3 haftaya kadar bu süre uzatılabilir. Mesane iritasyonunu engellemek için antikolinergik ilaçlar verilebilir. Kateter çekilmeden önce sistogram çekilmeli ve cerrahi sonrası 2-3 ay süresinde cinsel ilişki yasaklanmalıdır. Kanama nedeni ile koter fazla kullanılmamalıdır çünkü vasküler fleplerin beslenmesi bozulabilir. VVF ureter girişlerine yakın ise üretral yaralanma her zaman akılda tutulmalıdır. **Geç dönem komplikasyonlar vajinal kılcalma ve darlıktır ve en önemli komplikasyonu tahmin edileceği gibi VVF' ün nüks etmesidir.** Diğer bir transvajinal teknik olan **Latzsko operasyonunda;** fistül izole edilir ve VVF traktını çevreleyen doku dairesel olarak vajina epitelinde 1-2 cm uzağa kadar denude 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 çakışması ve vajinal kılcalma olasılığı operasyonun dezavantajları iken;** minimal kan kaybı, üretral reimplantasyona gerek kalmaması operasyonun avantajlarıdır (Şekil 8).

Abdominal teknikler, augmentasyon sistoplastisi veya üretral 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 intra ve ekstra peritoneal olarak yapılabilir.

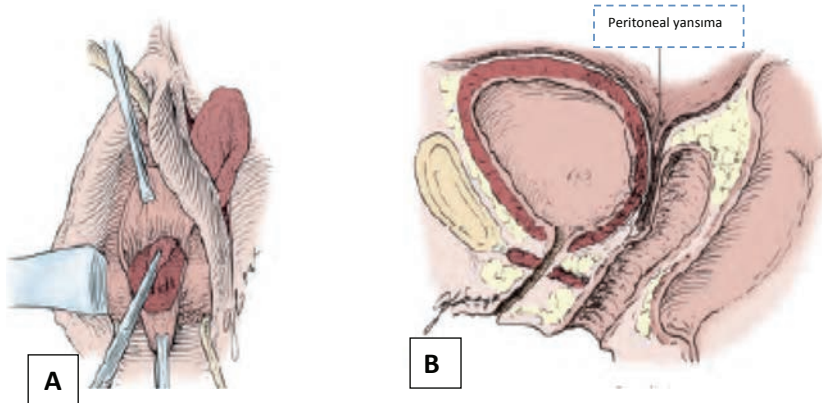
Suprapubik intraperitoneal/retroperitoneal yaklaşımda (Şekil 9), alt orta hat insizyon yapılır. Klasik olarak mesaneye ekstraperitoneal olarak ulaşılır. Mesane açılır, vajene daha önce konulan

tamponun yukarı hareketleri ile daha iyi görüntü sağlanır. Mesane ikiye ayrılacak şekilde VVF traktı üzerine kadar inilir. **Fistül traktı çıkarılır.** VVF mesaneden 2-3 cm ilerisine kadar mesaneden ayrıştırılır. **Ameliyatın en önemli noktası VVF trakt distale kadar serbestleştirilerek mesanenin vajen den 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 gerekiyor ise mesane augmentasyonu ve üretral reimplantasyon mesane kapanmadan önce yapılır.

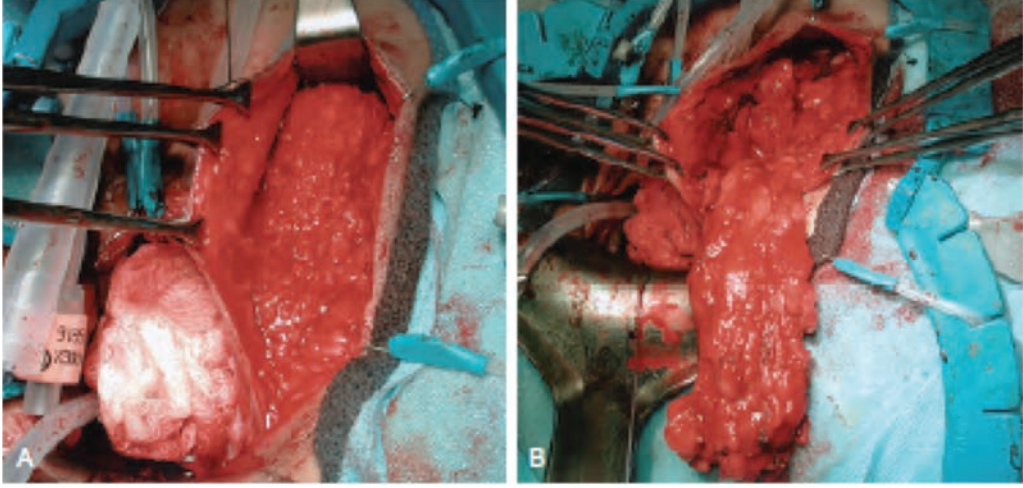
Transvezikal onarımda mesane vertikal olarak yine açılır. **Fakat VVF traktına kadar insizyon uzatılmaz.** Transvezikal olarak VVF traktı çepeçevre olarak serbestleştirilerek eksize edilir. Vajinal kenarlar dikkatlice mesaneden uzaklaştırılır. Vajen duvarı ve mesane sırasıyla dikkatlice kapatılır. Sütür hatları çakışmasın diye komşu mesane posterior duvarından 'V'şeklinde bir flep ya da omental flep buraya getirilebilir. VVF onarımında laparoskopik ve robotik onarımda yapılabilmektedir. Laparoskopik onarım transabdominal onarıma benzer, vajinal operasyonun anatomik olarak zor olabilecek yüksek VVF durumlarında oldukça yararlıdır. Vajinal tamponun çıkarılması ile pnömoperitoneumun devamı sağlam bir kapama yapıldığının göstergesidir. Başarılı ilk robotik onarım ilk defa 2005 yılında yapılmıştır. Daha sonra birçok cerrah sonuçlarını yayınlamıştır. Sonuç olarak laparoskopik, robotik ve açık prosedürler karşılaştırıldığında **halen ideal olarak gösterilebilecek tek bir onarım yöntemi olmadığı görülmektedir.** **Cerrahin tecrübesi ön plana çıkmaktadır. Kullanılacak flep seçiminde; distal ve aşağı yerleşimli fistülerde labial martius yağ doku flebi uygun bir doku kaynağı iken, yüksek yerleşimli post histerektomi fistül onarımında peritoneal flep onarımı tercih edilmektedir (Şekil 10-11).** 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, Gra-



Şekil 9. Suprapubik VVF onarımı. A, Mesane açılıyor ve VVF traktına kadar insizyon büyütülerek mesane ikiye ayrılıyor. B, VVF traktı eksizye ediliyor. C, Vajinal kapanın ardından mesane çok katlı olarak kapatılıyor. D, Vajen ve mesane arasına omentum çekiliyor (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)



Şekil 10. A; Adipöz bağ dokudan oluşan Martius flep mesane boynu ve üretrayı tutan fistüller için tercih edilen dokudur. Labia majora yapılan vertikal insizyon yapılır. Hazırlanan flep bu labial insizyondan fistül onarım alanına tünelden geçirilerek sabitlenir. B; Peritoneal flep; VVF transvajinal onarımı sırasında extra-vajinal flep hazırlanmasını gerektirmeyen basit bir işlemdir. Posterior periton açılmadan mobilize edilir. Gerilimsiz sütürlerle onarım hattına sabitlenir. (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)



Şekil 11. Martius flep hazırlama, A; labial insizyon B; geniş flep diseksiyonu (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

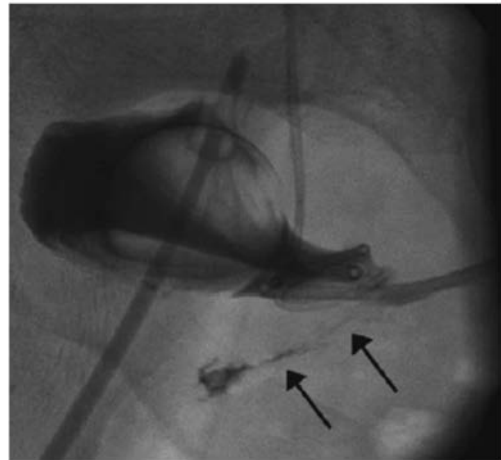
cilis kas doku flebi, labial myokutanöz flep, sero-müsküler intestinal flep ve rektus kası flepi çeşitli kompleks veya tekrar eden VVF onarımlarında kullanılmıştır.

VVF onarım sonuçlarına bakıldığında, basit VVF'lerin abdominal ve vajinal yaklaşımlarla onarılmasında başarı oranı %90'ın üzerindedir. Obstetrik nedenler oluşan büyük fistüllerde ve radyoterapi ilişkili fistüllerde daha düşük başarı oranları mevcuttur. VVF onarımının mümkün olmadığı hasta gurubunda veya birçok girişime rağmen kür elde edilemeyen hastalarda üriner konduit, kontinan rezervuar, perütan üreteral oklüzyon ve kalıcı nefrostomi gibi seçenekler de düşünülebilir.

1.2. Üreterovajinal Fistüller

Üreterovajinal fistüllerin en sık nedeni jinekolojik girişim sırasında distal üreter yaralanmasıdır. Bu fistüllerin büyük çoğunluğu malign endikasyonlardan ziyade sıklıkla histerektomi, sezeryan, sistosel onarımı, infertilite girişimlerini içeren benign pelvik cerrahiler sırasında oluşmaktadır. Major jinekolojik cerrahi sırasında oluşan iyatrojenik üreter yaralanma insidansı %0,5-2.5 olarak bildirilmektedir. **Üreter en sık distal 1/3 ve ya pelvik üreter bölümünden yaralanmaktadır**

(**Şekil 12**). Fistül gelişimi üreter lümenini açan, ya da bir üreter parçasının gecikmiş nekrozu sonucu idrar ekstravazasyonu ile oluşmaktadır. En yaygın başvuru semptomu **1 ile 4 hf içinde sürekli** idrar inkontinansının başlamasıdır. VVF'ün aksine diğer üreter mesaneyi doldurmaya devam ettiği için bu hastalar, **normal işeme alışkanlığı bildirirler.**



Şekil 12. Antegrat pyelografi ile distal üreterovajinal fistülün gösterilmesi (oklar) (Lebed BD, Rovner ES. Urinary Tract Fistula. Practical Urology: Essential Principles and Practice: Springer; 2011. p. 481-95)

1.2.1 Tanı ve Tedavi

Üreterovajinal fistül tanısında anamnez ve fizik muayene sonrası görüntüleme olarak BT ürografi, intravenöz ürografi, retrograt pyelografi yararlı olabilir. Devam eden idrar kaçağının nedeni olarak üreterovajinal ve vezikovajinal fistül ayrımında daha önce bahsedilen **çift boya testi** değerlidir. **Sistogram ile VVF ekarte edilmelidir.** Eğer üreterovajinal fistül şüphesi varsa derhal üst üriner sistem görüntülemesi yapılmalıdır. Fistül küçük ise üreteral obstrüksiyon, pelvikalksiyel ektazi, üreter dilatasyonu ve sürekli vajinal drenaj üreterovajinal fistülü işaret eden bulgular olacaktır. Tersine olgun geniş fistüllerde üst üriner sistem tamamen normal olarak da gözlenebilir. Parsiyel obstrüksiyonda perkütan nefrostomi konulması ve antegrat pyelografi ile üreterovajinal kaçak görüntülenebilir. Retrograt pyelografi ile üreter orifisinden 2-4 cm uzaklıkta yaralanmanın derecesine göre ani üreteral kesilme gözlenebilir. Fistülün yanında eğer üreter de doluyor ise hastaya üreteral bir stent takılması gerekir. **Çünkü üreteral stent takılması veya perkütan nefrostomi konulması ile bazı olgularda fistülün kapandığı gözlenmiştir.** BT ürografi fistülün yanında eşlik eden bir ürinom ve ya pelvik apseyi göstermesi bakımından yararlı olabilir. Üreteral oklüzyon endeni ile üreteral stent yerleştirilememiş ya da stente rağmen sebat eden kaçak varsa cerrahi onarım endikasyonu var demektir. Distalde olan, üreterin olağan hasar yeri ve çevresindeki fibrozis, enflamasyon, genellikle primer fistül onarımını engeller ve bu nedenle açık cerrahi onarım üreteroneosistostomi şeklinde olur. Üreter kaybının olduğu vakalarda psoas hitch, Boari flep teknikleri kullanılabilir. Nadiren transüreteroüreterostomi, ileal üreter substitisyon veya ototransplantasyon gerekir. Yapılan yayınlarda başarı oranlarının %90' ın üzerinde olduğu görülmektedir. Bandy ve arkadaşları 39 üreterovajinal fistül içeren, erken onarım yaptıkları iyatrojenik üreter yaralanması olan 43 olguluk çalışmalarında Buari flep yönteminde kullanıldığı ve üreteroneosistostomi yapılan tüm hastalarda kür sağladıklarını bildirmişlerdir. Diğer organlara da üreteral fistüller oluşabilir. Üreterouterin fistül

(sezeryan, uterus kanseri, elektif küretaj vb sekonder), üreterofallobian tüp füstül vakarı bildirilmiştir.

1.3 Vezikouterin Fistüller

En az görülen jinekolojik fistülardan biridir. **Sezeryan** bu nadir fistülün **en sık nedenini** oluşturmaktadır. Yapılan yayınlar genelde vaka takdimi şekliindedir. Engellenmiş doğum eylemi sırasında uterus rüptürü sonucu, kendiliğinden vezikouterin fistül oluşabilir. Rahim içi araç gibi yabancı cisim, uterin arter embolizasyonu, brakiterapi, travmatik mesane kateterizasyonu vezikouterin fistül nedeni olabilir. Uterusun kapatılması esnasında bir miktar mesaneden de geçilmesi fistül oluşumuna neden olabilir. Anatomik olarak **fistülün sık mesane arka duvarı orta hattı** olurken, genital tarafta internal servikal ağzın hemen sefal tarafıdır. Diğer fistüllerin aksine serviksin sfinkter gibi rol aldığı olgularda idrar kaçağı görülebilirde görülmeyebilirde. Fakat serviks yetersizliği olan olgularda idrar kaçağı süreklidir. **Youssef sendromu** olarak tanımlanan vezikouterin fistül görülen semptom kompleksi; geçirilmiş sezeryanı olan hastada, **menouri** ile birlikte sıklık **hematüri, amenore, inferitlite ve idrar kontinansından** oluşmaktadır.

Sistoskopi ve radyolojik çalışmaların kombinasyonu ile tanı konulabilir. Sistoskopide **mesane arka duvar orta hattaki** lezyonu gösterebilir. Sistogramda uterin kaviteye kontrast geçişini gösterecektir. Diğer taraftan histerosalpingografide mesane dolumu izlenecektir. İntravenöz ürografi veya kontrastlı BT ürografi eşlik eden üreteral yaralanmayı dışlamak için kullanılabilir.

Küçük immatür fistüller gibi seçilmiş olgularda, uzun süreli mesane kateterizasyonu ya da fulgurasyon sonrası mesane drenajı başarılı olabilir. **Hormonal menapoz oluşturarak uterusda küçülme sağlama ile fistül tedavisinde başarı ile kullanılmıştır.** Cerrahi tedavi sıklıkla hastanın doğurganlık isteğine bağlıdır. Çocuk doğurma isteği yoksa transabdominal histerektomi ve mesane arka duvarındaki fistül trakti eksize edildikten sonra mesane kapatma planlanmalıdır. Üreterleri

introoperatif korumak için üreter kateteri yerleştirilmesi faydalı olur. Doğurganlığın korunacağı durumlarda uterus koruyucu prosedürler düşünülebilir. Mesane açılarak fistül traktı ayrılır, fistül traktı hem mesaneden hem uterustan eksize edilir. Uterus ve mesane ayrı ayrı kapatılır. Genellikle omental bir flep iki organ arasına tespit edilir. Operasyon sonrası 16 hastalık bir grupta 5 miadında doğum bildirilmiştir.

1.4 Üretrovajinal Fistüller

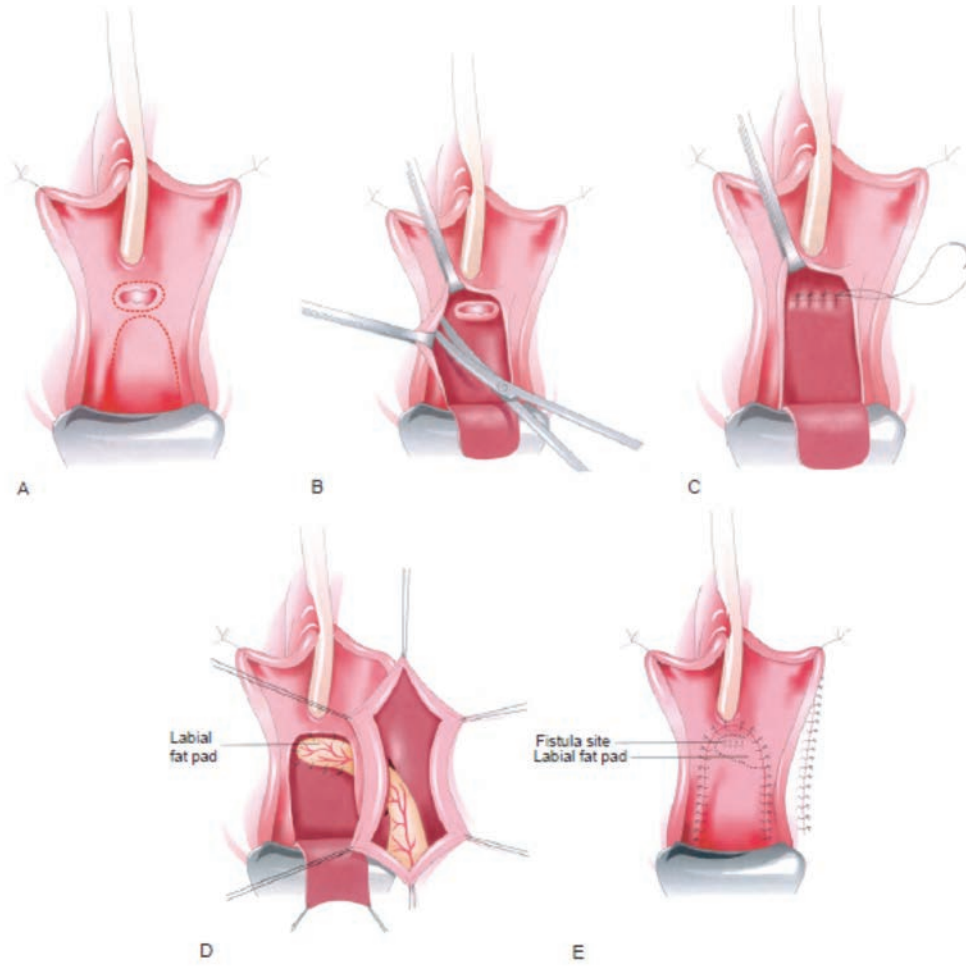
Endüstrileşmiş ülkelerde üretrovajinal fistüller genellikle inkontians cerrahisi, vajinal ön duvar prolapsus cerrahisi ve üretral divertikülektomi gibi vajinal cerrahi sonrası oluşmaktadır. Stres inkontians tedavisinde mid üretral sentetik slinglerin kullanımının yaygınlaşması ile iyatrojenik üretral yaralanma sonucu üreterovajinal fistül sayısında artış olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde VVF'e benzer şekilde **engellenmiş doğum eylemi üretrovajinal fistüllerin en sık nedenidir**. Yaygın iskemik nekroz kombine olarak üretrovezikovajinal fistül olarak da karşımıza çıkabilir. Endüstrileşmiş ülkelerde modern doğum yöntemleri nedeni ile bu tür tedavisi zor olgular ender rastlanmaktadır. Pelvik maligniteler için alınan radyoterapi, pelvik kırıkları ile seyreden travma, vajinal neoplazmlar diğer üretrovajinal fistüller nedenleri arasında sayılabilir. Fistülün klinik belirtileri genellikle fistülün üretral lümen boyunca yerleşimine ve boyutuna bağlıdır. **Proksimal fistüller stres inkontiansla birlikte olabilir ya da mesane boynunda ise vezikovajinal fistül ile birlikte olanlar gibi sürekli inkontians meydana gelebilir**. Sfinkterik mekanizmanın ilerisindeki **distal fistüller tamamen asemptomatik seyredebilir**.

Tanı fizik muayene ve sistoüretroskopi ile konulabilir. Olguların % 20' den fazlasında ve beraberinde VVF 'ünde bulunabileceği bilinmelidir. Rijit sistoskop yerine feleksibl sistoskop kullanmak kadın üretrasını görmede daha yararlıdır. Üretrovajinal fistüllerin cerrahi onarımı zor olabilir. Bunun nedeni, çok katlı onarım için lokal canlı doku yokluğu yanında, aşırı yumuşak doku defektleri gibi çeşitli etkenler nedeniyledir. Küçük fistüller genellikle **Martius flep** gibi interpozisyonel greft

ile birlikte çok katlı kapama ile tedavi edilir. Engellenmiş doğuma bağlı büyük fistüller üretral rekonstruksiyonu da içeren geniş cerrahi gerektirebilir. İşeme semptomları ya da inkontiansla birlikte olmayan distal fistüllerin izlenebildiği gibi alternatif olarak uzatılmış meatotomi ile tedavi edilebilir. Belirgin atrofik vajiniti olan hastalarda topikal östrojen veya eşlik eden enfeksiyonun tedavisi için antibiyotik kullanarak operasyon öncesi vajinal doku kalitesi optimize edilmelidir.

Üreterovajinal fistüllerinin onarımı VVF onarımına benzer özellik taşır. Dorsal litotomi pozisyonunda üretral kateter takılır, Ring ekartör ile görüş açısı sağlanır. Fistül sınırlarına salin enjeksiyonu yapıldıktan sonra ters 'U' insizyon ile vajen duvarı açılır. **VVF'da olduğu gibi fistül traktı ve yakın epitelyum alışlageldiği gibi eksize edilmez**. Çünkü bu gerilimsiz kapamayı zorlaştırır ve **üreturada geniş doku defekti oluşturur**. Periüretal faysa görülerek anterior vajinal flep oluşturulur. Dairesel trakt kenarları gerilimsiz olarak fistül üzerine emilebilen sütürlere yaklaştırılır. Bu katın üzerine periüretal faysa dikey sütürlere (sütür hatlarının çakışmasını önlemek için) ilk katın üzerine yaklaştırılır. Bu noktada Martius veya başka yardımcı flep periüretal faysa üzerine dikilir. Onarım üzerine anterior vajinal duvar kapatılır. Şekil 13' de üretrovajinal distül onarımının basamakları özetlenmiştir.

Fistül eksizeyonu ve vajinal flep ilerletmenin yüksek başarısızlık oranları ile sonuçlanması değişik tipte doku flepleri kullanımını akla getirmiştir. En sık Martius labial yağ doku flebi bunun yanında grasilis rektus abdominis kas vajinal duvar flepleri fibrin glue ve üretero vajinal fistül onarımında kullanılmıştır. Yazarlar üretero vajinal fistül onarımı yapılacak tüm hastalar için Martius flep önermişlerdir. Kompleks ve inatçı fistüllerde rektus abdominis flebinin faydalı bir yardımcı yöntem olduğunu savunmuşlardır. Stres ürüner inkontians tedavisinin fistül cerrahisi ile eş zamanlı olarak yapılması ya da fistül iyileşene kadar ertelenmesi gerektiği tartışmalıdır. Sonuç olarak üretero vajinal fistül başarı oranı değişkendir ve VVF onarımı kadar yüksek olacağı kadar yüksek olacağı düşünülmez. Sıklıkla tatminkâr sonuç elde etmek için iki ya da daha fazla girişim gerekebilir.



Şekil 13. Üreterovajinal fistül onarım şeması A, "U"nun tabanı fistül sınırının proksimalinde olacak şekilde, anterior, vajinal duvarda bir ters "U" insizyonu yapılır. Fistül dairesel olarak insize edilir. B, periüretal faysa görülerek anterior vajinal flep mobilize edilir. Diseksiyon fistül sınırında laterale ve distale doğru ilerletilir. Fistül traktının kenarları eksize edilmez. C, fistül traktının epitelize sınırları kapamanın ilk katı olarak emilebilir sütürlü dikişle kapatılır. Periüretal faysa kapamanın ilk katını örtecek şekilde ikinci kat olarak kapatılabilir (şekilde gösterilmemiştir). D, kapamanın destek katı olarak labia majordan bir Martius flep geliştirilerek tünelize edilebilir. E, anterior vajinal duvar flep kapamanın üzerine ilerletilerek emilebilir sütürlü dikişle kapatılır (*Leach GE KK. Textbook of female urology and urogynecology. Cardozo L SD, editor. London: Isis Medical Media; 2001*)

2. ÜROENTERİK FİSTÜLLER

2.1 Vezikoenterik Fistüller

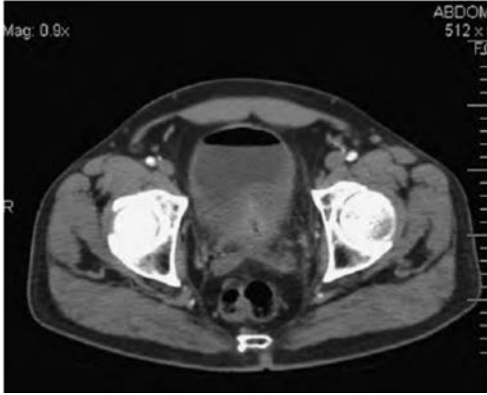
Vezikoenterik fistüller sıklıkla **divertikülit, kolorektal karsinom gibi bağırsak hastalığı varlığında** oluşur. Daha az sıklıkla görülen nedenler **radyasyon, enfeksiyon ve iyatrojenik cerrahi travmalar yanında eksternal penetran travmalardır**. Olguların yaklaşık %70'i olarak bildirilen **divertikülit**, çoğu seride **kolovezikal fistülün en sık nedenidir**. Vezikoenterik fistüllerin **en sık ikinci nedeni Crohn hastalığıdır**. Crohn hastalığına bağlı daha erken fistüller oluşmasına rağmen vezikoenterik fistül insidansı 55-60 yaşları arasında pik yapar. Divertiküli olan hastaların yaklaşık %2'si hastalıkların komplikasyonu olarak fistülle karşılaşır. **Kanserden çok Crohn hastalığında iliovezikal fistüllerin daha sık ve kolovezikal fistüllerin genellikle divertikülite bağlı olması gibi altta yatan gastro intestinal sistem hastalığı fistülün tipini belirli derecede etkiler**.

Vezikoenterik fistülün semptomları üriner ya da gastro intestinal sistemden kaynaklanabilir ancak genellikle alt üriner sistem semptomları daha sıktır. Pnömatri, sık idrara gitme, acil idrar yapma isteği, suprapubik ağrı, yineleyen üriner sistem enfeksiyonları ve hematüri vezikolenterik fistülün alt üriner sistem belirtileridir. **Pnömatri %50 ile %70'inde saptanan en sık görülen semptomdur. Gouverneur sendrom** olarak tanımlanan vezikoenterik fistülün klasik belirtileri suprapubik ağrı, üriner "frequency-dizüri" ve tenezmden oluşur. Tekrar eden üriner sistem enfeksiyonları ya da antibiyotik tedavisine dirençli sistit kolovezikal fistülü akla getirebilir.

Endoskopik muayenede olguların %90'ından çoğunda çeşitli anormallikler gözlenmekle birlikte **sistoskopi potansiyel bir lezyonu belirlemede en iyi sonucu verir**. Ancak sistoskopi bulguları genellikle nonspesifiktir ve **lokalize eritem, papiler ya da büllöz değişiklikler** şeklindedir. Sistoskopi ile kesin tanı olguların %35-46'sında konulabilir. Kesitsel görüntüleme, özellikle BT tarama seçilecek görüntüleme yöntemi olmuştur. BT'de kolovezikal fistül için şüpheli olan bulgu üçlüsü: (1) **kalinlaşmış kolon lupuna komşu mesane du-**

varında kalınlaşma, (2) mesane içinde hava ve (3) kolonik divertiküllerin olmasıdır (Şekil 14). Tanısal doğruluğu %90'ın üzerinde olan **BT günümüzde şüpheli hastalarda fistül tanısı için en spesifik ve en sensitif yöntem olarak kabul edilir**. Sıklıkla yapılmasına rağmen sistografi ve transrektal kontrast çalışmalarının (baryum, lavman gibi) fistülü gösterme olasılığı genellikle düşüktür. **Bourne testi** negatif baryum lavmanın ardından yapılan kolovezikal fistül tanısında yararlı ek bir çalışmadır. Baryum lavmanın ardından işenen ilk idrar santrifüje edilir ve sonra radyolojik muayene yapılr. İdrarda radyoopak partiküllerin olması pozitif yani vezikoenterik fistül bulgusu olarak kabul edilir. Fistül varlığında idrarda siyah partiküller şeklinde görülecek olan **aktif kömür** oral yolla verilerek de vezikoenterik fistül tanısı doğrulanabilir. Bu testler fistülün yeri hakkında bilgi sağlamasa da şüpheli olguların tanısını doğrulamak için yararlıdır.

Malignite dışı nedenlere bağlı toksik olmayan minimal semptomatik hastalara intravenöz total paranteral beslenme, bağırsak istirahati ve antibiyotikten oluşan medikal tedavi üçlüsü gerekebilir. Bu tedavi özellikle hemen laparotomiye reddeden ve hastalığın kronik yineleyici doğasına bağlı olarak bağırsak rezeksiyonu çoğu zaman cesaret kırıcı olan Crohn hastalıklı olgularda başlangıç yaklaşımı olarak önerilebilir. Cerrahi tedavinin amacı her iki sistemde en ez anatomik kayıp ve uzun dönemli normal fonksiyonla birlikte tutulmuş organların ayrılması ve kapatılmasıdır. Tutulmuş organların yeterli su sızdırmaz kapatılmasını sağlamak amacıyla, sağlıklı doku sınırlarını elde etmek için bağırsak rezeksiyonu ve/veya parsiyel sistektomi gerekebilir. Çoğunlukla dikiş hatlarının çakışmasını önlemek ve iyileşme için kanlanan yüzeyler sağlamak amacıyla onarılmış bağırsak ile mesane arasına bir **omentum majus interpozisyonel flep** yerleştirilir. Tek aşamalı ya da çok aşamalı girişimler önerilmiştir. Tek aşamalı girişimlerde fistülün eksizyonu tutulmuş organın kapatılması ve tutulmuş bağırsak segmentinin rezeksiyonu sonrasında primer anastomozu kapsar. İki aşamalı yaklaşım fistülün eksizyonu tutulmuş organların kapatılması ve fistülün kapandığı gös-



Şekil 14. Kolovezikal fistülün BT görüntüsü, Kalınlaşmış mesane duvarı ile birlikte mesane içinde bulunan hava (herhangi bir üretral enstrumantasyondan önce) (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

terildiği zaman kolostomi kapatılması için yeniden operasyona alınacak şekilde geçici proksimal saptırıcı kolostomi gerektirir. **Tek aşamalı mı yoksa çok aşamalı mı onarım yapılacağı fistülün yerine, nedenine, hastanın genel durumuna, pelvik apse, kolonik apse durumuna bağlıdır.** İnflamatuar neden bağlı fistülü olan hastalar belirgin kontaminasyon yoksa tek aşamalı olarak tedavi edilebilir. Buna karşılık bağırsakları hazırlanmamış belirgin kontaminasyonu ya da apsesi olan hastalara aşamalı operasyon gerekebilir.

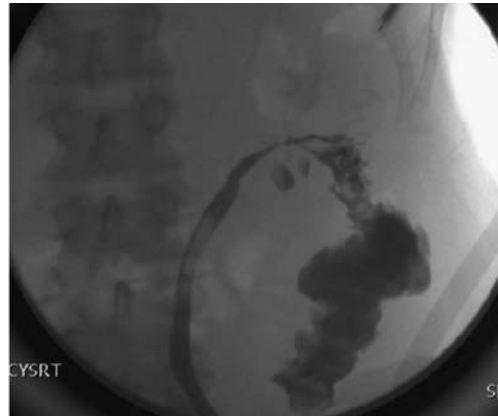
2.2. Üreteroenterik Fistüller

Üreter ile bağırsak arasında fistül oluşma ihtimali **Crohn hastalığı** gibi inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığında yüksektir(68). Tutulma olasılığı yüksek olan bağırsak segmenti **terminal ileum-dur** ve buna bağlı olarak üreteroenterik fistüllerin büyük çoğunluğu **unilaretal ve sağ yandadır.** Üreteroenterik fistülün diğer nedenleri taş hastalığı, tüberküloz, eksternal ve iyatrojenik (cerrahi) travma, radyasyon tedavisi ve transizyonel hücre karsinomudur. **Vezikoenterik fistüllerin tersine üreteroenterik fistüllerde üriner semptomlardan çok bağırsak semptomlarının olması daha**

muhtemeldir. Tanı en sık retrograd piyelografi ile konulur. Tedavi üreterolizis ve olası bağırsak rezeksiyonu gerektirir. Eğer tutulmuş bağırsak segmentinden ayrılabilir ve stent konulabilirse üreteral rezeksiyon gereksizdir.

2.3. Pyeloenterik Fistüller

Böbrek pelvisi ya da toplayıcı sistem ile gastrointestinal sistem arasında epitelize olmuş bir bağlantı şeklinde görülür (Şekil 15). **Ksantogram-nüloematöz piyelonefrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklar, böbrek ya da bağırsağı tutan diğer enfeksiyon hastalıkları bu fistüllerin en sık nedenidir.** Ancak, özellikle perkütan böbrek cerrahisi ve perkütan nefrolitotomiye bağlı iyatrojenik cerrahi travma bu fistüllerin sayısında artışa neden olmuştur. **Sağ tarafa** pyeloenterik fistüller yakın anatomik komşuluk nedeniyle sıklıkla **duodenumu** tutarken, **sol taraf** pyeloenterik fistüller en sık **inen kolonu** tutar. Hastaların çoğu kırınglık, nonspesifik gastrointestinal belirtiler, sık idrar, yan ağrısı ya da hassasiyet gibi nonspesifik belirtilere sahiptir. Hastaların yaklaşık %60-70'inde yan ağrısı, ateş ve piyüri vardır. Tedavide geniş bir nefrostomi tüpü bağırsağın aspirasyonu ya da bağırsak



Şekil 15. Renal tümörün kriyoablasyonu sonrası oluşan pyelokolonik fistül. Retrograd pyelogramda kolon içine kontrast madde kaçağı görülmekte (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

istirahati, antibiyotikler ve taş gibi herhangi bir yabancı cismin çıkarılması denenebilir. Maksimal drenaj amacıyla üriner sisteme stent konulabilir. Fonksiyonu bozulmuş böbrekle birlikte olan fistüller bağırsağın primer kapatılması ve nefrektomi ile en iyi şekilde tedavi edilir.

2.4. Üretretral (Rektoüretral ya da Prostatorektal Fistüller)

Edinilmiş rektoüretral fistüller erkeklerde benign ya da malign hastalıklar için prostatektomi, krioterapi, pelvik cerrahi, anorektal cerrahi, eksternal penetran travma, üretral enstrümantasyon, lokal ilerlemiş prostatik veya rektal malignite, enfeksiyon (örn. tüberküloz), rüptüre olmuş prostatik apseler, inflamatuvar hastalıklar (Crohn vs.) ilişkili olmak üzere çok çeşitli klinik durumlarda meydana gelebilir. **Rektoüretral fistülün en sık nedeni radikal prostatektomidir** (Şekil 16). Rektal yaralanma insidansı radikal prostatektomide %1-2'dir. Hasta daha önce pelvik radyoterapi almış ise, geçirilmiş TUR-P yada geçirilmiş bir rektal operasyon hikayesi var ise rektoüretral fistül riski artmıştır. Radikal prostatektomilerden sonra gelişen fistül genellikle **veziköüretral anastomoz bölgesindedir** ve sıklıkla **operasyon sırasında tanınmamış rektal yaralanmaya** bağlıdır. Yaralanma anında omental interpozisyonel flep getirilmesi ve iki kat kapama yapılması fistül ihtimalini oldukça azaltır. Lokalize prostat kanserinde yapılan krioblasyon sonrası bildirilen rektoüretral fistül insidansı %0,5 ile %2 arasındadır. Brakiterapi sonrası bu oran %0,4 olarak bildirilmektedir.

Rektoüretral fistüllerin klinik özellikleri değişkendir. Fekalüri, hematüri, üriner sistem enfeksiyonları, bulantı, kusma ve ateş olabilir. Sistoskopi ve sigmoidoskopi olguların çoğunluğunda fistül traktının görülmesi ve biyopsi olanağı sağlar. Pelvik malignite olan hastalarda tümörün lokal rekürrensini değerlendirmek için fistül biyopsisi önerilir.

Açık ya da laparoskopik prostatektomi sonrası rektoüretral fistüller kateter drenajı, barsak istirahati ve intravenöz hiperalimentasyonla kendiliğinden iyileşebilir. Bazı olgularda fekal diversion gerekir. Rektoüretral fistüllerin tedavisin-



Şekil 16. Prostat kansinomu brakiterapisine bağlı rektoüretral fistül. Brakiterapiden birkaç yıl sonra fekalüri ile başvuran bu hastada, retrograt ürografi rektumun doluşu görülmekte. Mesanenin dolmadığı görülüyor ve prostat lokalizasyonunda brakiterapi çekirdekleri görülmekte (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011)

de tek ya da aşamalı prosedürler tanımlanmıştır. Bazı yazarlar bütün rektoüretral fistüllerde fekal diversion ve aşamalı onarım önermişlerdir. Bu kalıcı üretral sonda ile birlikte standart konservatif yaklaşım olarak kabul edilir ve üriner sisteme açık girişim olmadan fistülün kendiliğinden iyileşmesinin denenmesine izin verir. Klavuzların önerilerine göre cerrahi sonucu oluşan enfeksiyon, apse ya da yetersiz bağırsak hazırlığı ile birlikte olmayan fistüllerde tek aşamalı yaklaşım için uygun olabilir. Aşamalı onarım radyasyon tedavisi kontrol edilmiş lokal sistemik enfeksiyonu immün baskılanmış durumun ya da definitif onarım anında yetersiz bağırsak temizliği olan büyük fistül olgularında düşünülebilir.

3. ÜROVASKÜLER FİSTÜLLER

Bu fistüller nadir görülür. Perkütan giriş işlemleri kalıcı üretral stentler gibi üst ürinel sisteme yönelik minimal invazif girişimlerin hızlı artışı ile bir-

likte bu fistüllerin görülme sıklığı artmıştır. Bunlar toplayıcı sistem ya da üreter dahil üst üriner sistemle bir arter ya da ven arasındaki fistüllerdir.

3.1. Renovasküler ve Pyelovasküler Fistüller

Renovasküler ve piyelovasküler fistüllerin en sık nedeni perkütan nefrolitotomi gibi perkütan renal akses gerektiren işlemlerdir. Tipik olarak bu fistüller nefrostomi traktı oluşturulurken ya da genişletilirken intrarenal bir damara girilmesiyle meydana getirilir. Yaralanan damar kataterin basıncı nedeniyle hemen kanamayabilir ancak kataterin çıkarılmasıyla nispeten düşük basınçlı toplayıcı sistem içerisine yoğun kanama gözlemlenebilir. Diğer bir şekilde uzun dönemde kalıcı nefrostomi tüpü piyovasküler fistül gelişimine neden olabilir. Bu durumda kronik kalıcı geniş çaplı nefrostomi tüpünün çıkarılmasından sonra kanama oluşturacak şekilde komşu renal damarlarda erozyon meydana getirebilir.

Renovasküler fistüller yaşamı tehdit eden kanama, hipovolemik şok ya da aralıklı gross hematüri meydana getirebilir. Tedavi fistülün özelliğine, etiyojisine ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Nefrostomi tüpü çıkarılması üzerine ciddi kanama olan hastalar bazı durumlarda yeniden tüp yerleştirilerek ya da olgunlaşmış geniş traktlarda kanamayı tamponlamak için foley kateter konularak çözümlenebilir. Kanamanın sürdüğü hastalarda yaralanmış damarın transkateter **anjyografik embolizasyonu** önerilir.

3.2. Üreterovasküler Fistüller

Kalıcı üreteral stendlerin çıkışından önce ender olarak bildirilen bu fistüller artan sıklıkla görülmektedir. Üreteroilyak ven fistülleri bildirilmiş olmasına rağmen en sık bildirilmiş **üreterovasküler fistül üreteroilyak arter** fistülleridir. Üreteroarteryal fistül olgularının çoğu daha önce damarsal hastalık, radyoterapi ve / veya özellikle kalıcı üreteral stend varlığında pelvik cerrahi öyküsü olan hastalarda bildirilmiştir.

Üreterovasküler fistüller mikroskobik hematüri aralıklı yoğun hematüri ya da yaşamı tehdit

eden aşırı hemorajilerle birlikte görülebilir. Üreteroarteryal fistüllerin tanısında anahtar nokta **yoğun hematüri ile birlikte risk faktörleri olan hastalarda aşırı şüpheliktir**. Bu fistüller yoğun hematürinin ilk ayırıcı tanısında ender olarak düşünülür. Kalıcı kateter ve önceden ilyak arter cerrahisi ya da radyasyon öyküsü olan hastada aralıklı yoğun hematüri ya da ani başlayan masif hematüri üreteroarteryal fistül şüphesi uyandırmalıdır. Hematürinin rutin ürolojik ve radyolojik değerlendirmesi genellikle üreterovasküler fistül bulgusu vermez. Şüpheli ya da kanıtlanmış olgularda bile nonselektif arteriyografi ve pyelografi dahil ameliyat öncesi radyolojik değerlendirmeler sıklıkla tanısızdır. Özellikle radyolojik incelemeyle tanı konulamaması ve bu hastaların hipotansiyon ciddi kanama ile risk altında olması nedeniyle erken cerrahi girişim düşünülmelidir. Bu fistüllerin nihai tedavisi gerek vasküler gerek üriner fistül alanına yönelik olmalıdır. Vasküler alanın başarılı tedavisi embolizasyon, endovasküler stent greft koyma, primer onarım ve hatta anatomi dışı vasküler by-passlı ya da by-pass'sız ligasyonu gerektirebilir. Sıklıkla pelvik radyasyon malignite, vasküler hastalık ve/veya geçirilmiş cerrahi öyküsü olan bu hastalarda üriner sistemin onarımı ve rekonstrüksiyonu karmaşık ve zordur. Üreteroüreterostomi, transüreteroüreterostomi, üreterokutaneostomi ya da üreteral ligasyonla birlikte perkütan nefrostomi yapılabilir.

4. DİĞER ÜRİNER FİSTÜLLER

Enfeksiyon, travma, taş hastalığı gibi çok sayıda nedene bağlı olarak böbrekler ve göğüs boşluğu arasında üriner fistüller bildirilmiştir. Enfeksiyöz nedenler ksantogranümatöz piyelonefrit tüberküloz ve renal apselerdir. Nefroplöral ve nefrobronşial fistüller sık değildir. Önemli olarak endürolojik girişimler için böbreğe perkütan giriş nefroplöral fistüllerle komplike olabilir. Kot üstü yapılmış giriş riski arttırır. Öksürük, ağızda idrar benzeri tat, ateş ve yan ağrısı görülen belirtilerdir. Tedavide apsenin perkütan drenajı, eşlik eden enfeksiyon ve / veya üriner obstrüksiyonun tedavisi ve sağlıklı doku interpozisyonu için cerrahi girişimi gerektirir. Perküten girişe bağlı iyatrojenik fis-

tüller bazı olgularda cerrahi girişim yapılmadan tedavi edilebilir.

Üriner sistemden cilde olan sistemler böbrek, üreter, mesane ya da üretra kaynaklı olabilir. Renokutanöz fistüller, özellikle taş hastalığı ile birlikte olan kronik enfeksiyon sonucu oluşabilir. Sıklıkla, eşlik eden böbreğin fonksiyonu bozulmuştur ve buna bağlı olarak tedavi nefrektomi ile gerçekleştirilir. Eksternal travma, perkütan renal cerrahi ya da parsiyel nefrektomi gibi iyatrojenik cerrahi travma da renokutanöz fistül meydana getirebilir. İnternal üretral stent koyarak derhal tedavi, antegrad yönde engelsiz idrar drenajı sağlayarak genellikle başarılıdır. Çoğu üreterokutanöz ve vezikokutanöz fistül iyatrojeniktir, ya da aksine üriner drenajı kolaylaştırmak amacıyla cerrahi ola-

rak oluşturulur. Diğer ender nedenler; eksternal penetran travma, malignite ve kronik enfeksiyondur.

Yeni tanı konmuş ürokutanöz fistüllerde distal üriner obstrüksiyonun değerlendirilmesi zorunludur. Obstrüksiyon varsa mümkünse tedavi, değilse by pass tedavi edilmelidir. İyileşmeyen ürokutanöz fistülü olan hastalar yalnızca gizli bir enfeksiyon kaynağı için değil, aynı zamanda bu hastalar katabolik, immunsupresif ve yara iyileşmesini başlatacak metabolik rezervlerini harekete geçirmekten yoksun olabileceği için beslenme açısından da değerlendirilmelidir. İyileşmeyen ürokutanöz fistülü olan hastalarda diğer nedenler; gizli malignite ya da fark edilmemiş bir yabancı cisimdir.

EAU 2016 kılavuzunda kanıt düzeyi 1 olan veya öneri derecesi A olan bir bilgi görülememiştir.

Kanıt düzeyleri özetler	LE
Cerrahi sonrası olan fistüllerin kendiliğinden kapanabilir. Burda kesin bir oran vermek mümkün değildir.	3
Bir fistülün başarılı kapanma şansı ile onarım zamanı arasında kanıtlanan bir ilişki yoktur.	3
VVF tamirinde vajinal, abdominal, transvezikal ve transperitoneal yaklaşımda hangi prosedürün daha başarılı 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 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 antegrad endolüminal distal üreterik oklüzyon son evredeki ciddi malign fistüllerde idrar kaçışını hafifletmede yararlıdır.	4
Üretrovajinal fistüller	
Üretrovajinal fistül tamiri stres 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 pelvikalkişiyel 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 belirlemede üç boyutlu görüntüleme tekniklerini kullanılması.	C
Konservatif veya endoluminal tekniklerle üst üriner sistem fistül yönetimi uzmanlık ve imkanların oldu 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 VVF 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 olduğundan 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 kullanılmaktan kaçınılmalıdır.	C
Radyoterapiye sekonder gelişen fistüllerde tamir için interpozisyonel flep kullanın.	C
Radyoterapi ilişkili fistüle sekonder gelişen ve kontrol edilemeyen üriner inkontinans olan hastalarda yaşam beklentisi çok kısya 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 nefrostomi tüpü ve endoluminal distal üreter oklüzyonu ile palyasyon düşünülebilir.	C
Üretrovajinal fistül tamirinde vajinal yaklaşımla 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 journal and pelvic floor dysfunction*. 1998;9(4):236-48.
- Tancer ML. Observations on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1992;175(6):501-6.
- 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, deProse 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. *Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences*; 2011.
- 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 urinary tract system injuries in obstetrics and gynecology operations. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2011;38(3):217-20.
- 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 C. Complications from irradiation of carcinoma 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*. 1970;35(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 fistulae 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-Taussig 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*. 1998;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, Reznick 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, editor. Paris: EAU-ICUD; 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 fistula. *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):203-5.
- 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 ureterovaginal fistulas: a summary of 25 years of 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 vesico-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*. 2014.
38. Latzko W. Postoperative vesicovaginal fistulas: genesis and therapy. *The American Journal of Surgery*. 1942;58(2):211-28.
39. O'Connor VJ, Jr., Sokol JK, Bulkley GJ, Nanninga JB. Suprapubic closure of vesicovaginal fistula. *The Journal of urology*. 1973;109(1):51-4.
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. 1 p.
42. Hellenthal 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. .!!! INVALID CITATION !!!
49. Shindel 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.
50. Mandal AK, Sharma SK, Vaidyanathan S, Goswami AK. Ureterovaginal fistula: summary of 18 years' experience. *British journal of urology*. 1990;65(5):453-6.
51. Lebed BD, Rovner ES. *Urinary Tract Fistula. Practical Urology: Essential Principles and Practice*: Springer; 2011. p. 481-95.
52. Selzman AA, Spirnak JP, Kursh ED. The changing management of ureterovaginal fistulas. *The Journal of urology*. 1995;153(3 Pt 1):626-8.
53. 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.
54. Keegan GT, Forkowitz MJ. A case report: ureterouterine fistula as a complication of elective abortion. *The Journal of urology*. 1982;128(1):137-8.
55. 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.
56. Vu KK, Brittain PC, Fontenot JP, Harlass FE, Hawley-bowland CG, Diazball F. Vesicouterine Fistula after Cesarean-Section - a Case-Report. *J Reprod Med*. 1995;40(3):221-2.
57. Youssef AF. Menouria following lower segment cesarean section; a syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1957;73(4):759-67.
58. Jozwik M, Jozwik M. Spontaneous closure of vesicouterine fistula. Account for effective hormonal treatment. *Urologia internationalis*. 1999;62(3):183-7.
59. 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.
60. Lee RA, Symmonds RE, Williams TJ. Current status of genitourinary fistula. *Obstetrics and gynecology*. 1988;72(3 Pt 1):313-9.
61. Lamensdorf H, Compere DE, Begley GF. Simple surgical correction of urethrovaginal fistula. *Urology*. 1977;10(2):152-3.

62. Leach GE KK. Textbook of female urology and urogynecology. Cardozo L SD, editor. London: Isis Medical Media; 2001.
63. Najjar SF, Jamal MK, Savas JF, Miller TA. The spectrum of colovesical fistula and diagnostic paradigm. *American journal of surgery*. 2004;188(5):617-21.
64. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Sandborn WJ. Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(9):2300-5.
65. Vidal Sans J, Pradell Teigell J, Palou Redorta J, Villagrasa Serrano M, Banus Gassol JM. Review of 31 vesicointestinal fistulas: diagnosis and management. *European urology*. 1986;12(1):21-7.
66. Labs JD, Sarr MG, Fishman EK, Siegelman SS, Cameron JL. Complications of acute diverticulitis of the colon: improved early diagnosis with computerized tomography. *American journal of surgery*. 1988;155(2):331-6.
67. Bourne RB. New Aid in the Diagnosis of Vesicoenteric Fistula. *The Journal of urology*. 1964;91:340-2.
68. Banner MP. Genitourinary complications of inflammatory bowel disease. *Radiologic clinics of North America*. 1987;25(1):199-209.
69. Goetz SC, Eardley I, MacLean A, Whitfield HN. Uretocolic fistula due to transitional cell carcinoma of the ureter. *British journal of urology*. 1992;70(5):567-9.
70. Majeed HA, Mohammed KA, Salman HA. Renocolic fistula as a complication to xanthogranulomatous pyelonephritis. *Singapore medical journal*. 1997;38(3):116-9.
71. Desmond JM, Evans SE, Couch A, Morewood DJ. Pyeloduodenal fistulae. A report of two cases and review of the literature. *Clinical radiology*. 1989;40(3):267-70.
72. al-Ali M, Kashmoula D, Saoud IJ. Experience with 30 posttraumatic rectourethral fistulas: presentation of posterior transsphincteric anterior rectal wall advancement. *The Journal of urology*. 1997;158(2):421-4.
73. Guillonneau B, Gupta R, El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Vallancien G. Laparoscopic [correction of laproscopic] management of rectal injury during laparoscopic [correction of laproscopic] radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2003;169(5):1694-6.
74. Chin JL, Pautler SE, Mouraviev V, Touma N, Moore K, Downey DB. Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications. *The Journal of urology*. 2001;165(6 Pt 1):1937-41; discussion 41-2.
75. Shin PR, Foley E, Steers WD. Surgical management of rectourinary fistulae. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;191(5):547-53.
76. Nunoo-Mensah JW, Kaiser AM, Wasserberg N, Saedi H, Quek ML, Beart RW. Management of acquired rectourinary fistulas: how often and when is permanent fecal or urinary diversion necessary? *Diseases of the colon and rectum*. 2008;51(7):1049-54.
77. Cass AS, Odland M. Ureteroarterial fistula: case report and review of literature. *The Journal of urology*. 1990;143(3):582-3.
78. Patterson DE, Segura JW, LeRoy AJ, Benson RC, Jr., May G. The etiology and treatment of delayed bleeding following percutaneous lithotripsy. *The Journal of urology*. 1985;133(3):447-51.
79. Smith RB. Ureteral common iliac artery fistula: a complication of internal double-J ureteral stent. *The Journal of urology*. 1984;132(1):113.
80. Gibbons M, O'Donnell S, Lukens M, Meglin A, Costabile RA. Treatment of a ureteroiliac artery fistula with an intraluminal endovascular graft. *The Journal of urology*. 1998;159(6):2083-4.
81. Alifano M, Venissac N, Chevallier D, Mouroux J. Nephrobronchial fistula secondary to xanthogranulomatous pyelonephritis. *The Annals of thoracic surgery*. 1999;68(5):1836-7.
82. Lallas CD, Delvecchio FC, Evans BR, Silverstein AD, Preminger GM, Auge BK. Management of nephropelvic fistula after supracostal percutaneous nephrolithotomy. *Urology*. 2004;64(2):241-5.
83. Haney PT, Bihle R, Kopecky KK. Percutaneous management of a nephrocutaneous fistula due to a pyelocaliceal diverticular calculus. *The Journal of urology*. 1992;148(3 Pt 2):1105-7.

Gebelikte Ürolojik Problemler

31

Mustafa Kadıhasanoğlu • Emin Özbek

Giriş

Gebelik sırasında üriner sistemde meydana gelen belirgin anatomik ve fizyolojik değişiklikler tüm üriner sistemi etkilemektedir. Bu değişiklikler gebelik süresince böbrek fonksiyonlarında meydana gelen değişimler sonucu olabileceği gibi, gebelik ile doğum sırasında meydana gelebilecek patolojik olaylar neticesinde de ortaya çıkabilir. Hem anenin hem de fetusun hayatını tehlikeye sokacak sonuçlar meydana getirebilir.

Anatomik ve Fizyolojik Değişimler

Üst Üriner Sistem

Normal devam eden bir gebelikte böbrek boyutları yaklaşık olarak 1 cm kadar büyür. Bu büyüme hem vasküler hacmin artması hem de interstisyel alanın genişlemesinin bir sonucu olarak görülmektedir. Böbrek pelvisinin genişlemesi ve ureterdeki dilatasyon gebeliğin yedinci haftasından itibaren görülmeye başlar ve progesteronun kas gevşetici etkisi ve büyüyen uterusun mekanik olarak meydana getirdiği obstrüksiyonun bir sonucudur. Fizyolojik olarak da kabul edilen hidronefroz üçüncü trimestrdaki gebelerin yaklaşık %90'unda görülür. Erken dönem hidronefrozdan progesteron sorumluyken geç dönemdekinden-

se büyüyen uterus sorumludur. Uterusun saat yönündeki rotasyonu ve sigmoid kolonun sol ureteri koruyucu etkisi nedeniyle genişleme daha çok sağda görülmektedir.

Böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde de glomerüler filtrasyon hızında %40-50 ve efektif renal plazma akımında %60-80 oranında artış olduğu tespit edilmiştir. Bunun bir sonucu olarak da gebelerde plazma kreatinin, üre ve ürik asit değerleri gebe olmayan bir kadına göre daha düşüktür.

Alt Üriner Sistem

Serum östrojen ve progesteron seviyelerinin yükselmesi mesane ve uretra mukozasının daha hiperemik ve konjesyone görülmesine ve uretranın değişici epitelyumunun daha skuamöz şekil almasına neden olur. Detrusör kasındaysa yükselen östrojenle hipertrofi meydana gelirken; artan progesteron mesanede rölatif bir hipotoniye sebebiyet vererek mesane kapasitesini arttırır.

Meydana gelen bu yapısal değişikliklerin yanında büyüyen uterus, mesaneyi yukarı ve öne doğru iterek gebelik başlangıcında pelvik bir organ olan mesanenin üçüncü trimestrda abdominal bir organa dönüşmesine sebebiyet verir. Mesane tabanı genişler ve trigon konkav halden

daha konveks bir görünüme değişir. Gebelerde yapılmış radyolojik çalışmalarda fundusun mesanenin şeklini değiştirdiği ve doğum sırasında mesane boynunun ileri doğru giderek daha bir tünel biçimini aldığı gösterilmiştir. Mesane fonksiyonunun değerlendirildiği ürodinamik çalışmalarda total ve fonksiyonel üretral uzunluğun arttığı; mesane içi basıncın 9-20 cm su ölçüsünde yükseldiği ve bununla ilişkili olacak şekilde üretral kapanma basıncının da arttığı tespit edilmiştir.

Gebelikteki Ürolojik Problemler

Üst Üriner Sistem

Hidronefroz

Üçüncü trimestr gebelerin yaklaşık %90'unda hafif derecede de olsa hidronefroz bulunmaktadır. Komplike olmamış ve asemptomatik hidronefrozlar evre 2'ye kadar ultrasonografiyle takip edilebilirler. Bu tip hidronefrozlar, doğum sonrasında 48. saatten itibaren normale dönmeye başlar ve yaklaşık 6. haftada tamamen kaybolur. Artmış diürez, üriner sistem taşları ve nedeni tam belirlenemeyen obstrüksiyonlar semptomatik akut hidronefroza yola açabilir. Semptomatik akut hidronefroz gebelerin %3'ünden azında görülür. Akut veya ilerlemiş bir hidronefroza karşılaşıldığında bunun hem annenin hem de bebeğin hayatını tehdit edebilecek piyelonefrite sebep olabileceği veya piyelonefrit nedeniyle gelişmiş olabileceği düşünülp enfeksiyon varlığı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. İdrar tahlili ve kültürü, renal fonksiyon değerlendirilmesi ve ultrasonografiyle değerlendirilmesi gerekmektedir. Enfeksiyon konservatif yöntemlerle vakaların %90'ından fazlasında düzeler. Hidronefroz enfeksiyonun 48 saatlik takibe rağmen geçmemesi sonucu komplike olduğunda ileri bölümlerde detaylı olarak anlatılacağı gibi uygun bir yöntemle obstrüksiyon giderilmelidir.

Enfeksiyon

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ) gebelerde oldukça sık görülen bir komplikasyondur. Her ne kadar idrardaki 10⁵cfu/ml'den fazla bakteri kolonisi gebelerde piyelonefrit olarak tanımlansa da yüz

kadar bakteri kolonisi de gebelerde aktif enfeksiyona neden olabilmektedir. En sık görülen mikroorganizma *E. coli* olup gebelerde görülen bakteriyünün %75-90'ından sorumludur. Klebsiella, Proteus ve Pseudomonas da enfeksiyon etkeni olabilen diğer ajanlardır.

Gebelerdeki asemptomatik bakteriyüri prevalansı %2-10 arasında olup gebe olmayan kadınlardakine benzer oradandır. Fakat 3-4 kat daha hızlı biçimde ilerleyerek gebelerin yaklaşık %30'unda semptomatik üriner enfeksiyona ve hatta piyelonefrite bile yol açabilir. Diyabet, daha önce ÜSİ geçirmiş olma, düşük sosyo-ekonomik sınıfta olma, multiparite ve orak hücre hastalığı asemptomatik bakteriyüri için risk faktörleridir. Gebelerde asemptomatik bakteriyünün patojenite geliştirme riskini arttıran bir takım faktörler bulunmaktadır. Mesane hem detrusör kasının progesteron etkisiyle hipotoniye girmesi, ureterdedilatasyon sonucu hacmin artması ve östrojenin özellikle *E. coli* kaynaklı üriner enfeksiyonlar üzerindeki kolaylaştırıcı etkisi bu faktörlerden belli başlılarıdır. Asemptomatik bakteriyüriyle preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında kesin bir ilişki bulunmamıştır. Bazı tanı ve tedavi kılavuzlarında gebe kadınların taranması ve tedavi edilmesi gerektiği önerilse de elde edilen sonuçlar kesin bir kanıt oluşturacak kadar güçlü değildir. Asemptomatik bakteriyüri tespit edildiğinde amoksisilin, nitrofurantoin, oral sefalosporinler ve nalidiksik asit gibi antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.

Maternal ve fetalmortalite ve morbiditeyle ilişkili olduğu gösterilmiş olan akut piyelonefrit gebelerde %1-2 oranında görülmektedir. Gebelerde görülen en sık renal komplikasyondur. Asemptomatik bakteriyüri, sistit, üriner sistemdeki malformasyonlar ve taşlar piyelonefrit için risk faktörleridir. Ateş, kostavertebral açığı hassasiyeti, sistit benzeri semptomlar ve genel durum bozukluğu tipik belirtileridir. Erken doğum eylemi de bir belirtisi olabilir. Şiddetli vakalarda sepsis ve respiratuvar distres gelişimine kadar ilerleyebilir. Bu nedenle hidrasyon ve antibiyoterapiyi içeren agresif tedavi gebelerdeki akut piyelonefrit tedavisi için önemlidir. Erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve annede pre-eklampsi, anemi, böbrek

ve solunum yetmezliği gibi komplikasyonlara neden olabilecek olan piyelonefrit ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinlerle tedavi edilir. Kısa süre olarak uygulanabilecek aminoglikozitler de gebelere verilebilir. Fakat uzun süreli kullanımda fetusta sekizinci sinir hasarı meydana gelebileceği unutulmamalıdır.

Bakteriyolojik olarak tespit edilmiş üç ve daha fazla ÜSİ rekürren olarak kabul edilir. Ultrasonografi ve doğum sonrası da intravenöz piyelografiyle değerlendirme yapılmalıdır. Akut enfeksiyon kültür antibiyogramdan elde edilen duyarlılık sonuçlarına göre seçilecek antibiyotikle tedavi edildikten sonra uygun görülen bir antibiyotikle uzun süreli koruyucu tedavi uygulanmalıdır.

Gebelerde rutin olarak komplike olmamış ÜSİ'de kullanılacak başlıca antibiyotikler, penisilinler, sefalosporinler ve fosfomisinidir. Nitrofurantoin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde ve gebeliğin son trimestrinde kullanılmamalıdır. Nöral tüp gelişimini bozan antifolat ajan trimetoprim ilk üç ayda ve son üç ayda plasentayı geçip bilirubin albüminle yer değiştirerek albümine yapışmasını engelleyerek kernikterusa neden olabilen sülfonamidler de önerilmemektedir. Tetrasiklinler, kemik ve diş displazisine ve renk bozulmasına sebep olduklarından kesinlikle verilmemelidir.

Doğum sırasında sonda konulmuş kadınlarda postpartum bakteriyüri iki kat daha sık görülmektedir. Bu nedenle doğum sırasında sonda konulması pek önerilmemektedir.

Üriner Sistem Taşları

Renal kolik gebelerde doğumla ilişkili olmayan ve hastaneye başvuruyu gerektirecek kadar şiddetli olabilen en sık abdominal ağrı nedenidir. Üriner sistemdeki artış, enfeksiyon ve büyüyen uterusun bir sonucu olan obstrüksiyon taş oluşumunu kolaylaştırıcı faktörler olsa da gebelerde taş görülme oranı aynı yaş grubundaki gebe olmayan kadınlardakine benzer ve insidansı %0,03-0,5 olarak bildirilmektedir. Diyetle fazla miktarda kalsiyum ve sodyum alımı, kırmızı et tüketimi, obezite ve ileri yaş gebelerde taş hastalığı için risk oluşturmaktadır. Gebelik varlığı daha önce taş hikayesi olan

hastalarda riski arttırmamaktadır. Taşlar daha çok böbrek pelvikalsiyel sisteminden daha çok üreterde lokalize olmaktadır. Fakat lokalizasyon açısından sağ ve sol üreter açısından fark yoktur. Genellikle üreteral dilatasyonun en belirgin olduğu 20. gebelik haftasından sonra belirti vermeye başlar. Ağrı ve hassasiyet gibi akut piyelonefrit taklit eden semptomlar ile belirti verse de ateşe neden olmaz. Gebelikte görülen pelvikalsiyel ve üreteral dilatasyondan dolayı hematüri ve kolik gibi semptomlar olmayabilir. Gebelerdeki taş hastalığı hem tanı hem de tedavi açısından hekimler için oldukça zor bir durumdur. Tanı sırasında karşılaşılan belirtiler normal gebelik sürecinde görülebilen semptomlar olarak ayrıca tanıyı zorlaştırabilir. Bunun dışında üriner sistem taş hastalığının tanısında kullanılan olmazsa olmaz X-ışını görüntüleme yöntemlerinin gebelerde kullanımı halen tartışma konusudur. Tedavide anneye uygulanması gerekebilecek anestezinin de fetusta bir takım riskler oluşturabileceği de unutulmamalıdır.

İlk değerlendirme tam idrar tahlili, renal fonksiyonların hakkında kısmi de olsa bilgi veren kreatinin ve ultrasonografiyle yapılır ve şüphede kalındığı durumlarda diğer görüntüleme yöntemlerine de başvurulabilir. Ultrasonografinin etkinliği ortalama olarak %56,2 oranında bildirilmektedir. Resistifindex ve üreteral orifisteki jet akımın görülebildiği Doppler incelemenin katkısıyla bu oran %71,9'a yükselmektedir. Manyetik rezonans ürografi, taşın direk olarak görülebilmesi ve T2 ağırlıklı görüntülerde üreterdeki dolmuş defekti olarak tespit edilebilmesi nedeniyle pek yaygın olarak kullanılmamaktadır. Günümüzde gebelerde düşük dozla uygulanan bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımına yönelik yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Dört mm'den büyük üreter taşlarının görüntülenmesinde düşük doz BT'nin yeterli düzeyde duyarlılık sağladığı bildirilmektedir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği iyonizan radyasyondan duyulacak endişenin tıbbi olarak gerektiği durumlarda X-ışını içeren görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasına mani olmamasını gerektiğini bildirmektedir. Kalsiyum fosfat taşları %65,6 oranında görülse de struvit taşlarının olduğu da bildirilmiştir. Yatak istirahati, hidrasyon ve analjezik tedaviyi içeren konservatif tedavi

%66,6-81 arasındaki başarı oranıyla ilk uygulanacak tedavi yöntemidir. Dördüncü aya kadar beklenmesi önerilen definitif tedaviye geçmeden önce semptomatik üriner sistem taşlarında uygulanacak diğer girişimler perkütan nefrostomi veya üreteral stent konulmasıdır. Lokal anestezi altında uygulanabilmeleri ve etkin bir dekompresyon sağlamaları başlıca avantajlarıdır. Üreteral stentlerin irritatif semptomlar, stentin yerleştirilmesi esnasında üreterde meydana gelebilecek yaralanmalar, üriner sistemde enfeksiyon, enkrüstasyon ve bunun sonucu stentin tıkanması ve hematüri; peruktan nefrostomi kateterlerininse ürosepsis, renal hemoraji ve hematüri gibi istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. Gebelikte artan kalsiyum emilimi nedeniyle daha hızlı enkrüstasyon meydana gelebileceğinden stent ve kateterlerin 4-6 hafta arayla değiştirilmesi gerekliliği bir diğer dezavantajlarıdır. Üreteral stent değişimi gebelerde daha çok morbiditeye yol açacağından erken dönemde peruktan nefrostomi kateteri tercih edilmesi üreteral stentlerin de son trimester gebelerde uygulanması daha mantıklı seçim olacaktır.

Şok dalga litotripsi gebelerde taş hastalığının definitif tedavisinde mutlak kontrendikedir. Fetüsün radyasyona maruz kalması, anneye uygulanacak anestezinin fetüs üzerindeki etkileri ve şok dalgalarının fetüs üzerindeki henüz bilinmeyen etkileri başlıca kontrendikasyon oluşturan faktörlerdir. Literatürde gebe olduğunu bilmeyen ka-

dınlara uygulanan şok dalga tedavisinin herhangi bir düşüğe veya fetal anomaliye neden olmadığını bildiren vaka sunumları da bulunmaktadır.

Gebelerde semptomatik üriner sistem taşlarının üreteroskopik tedavi sonuçları üreteroskop ve lazer teknolojilerindeki gelişmelere paralel olarak artmaktadır. Literatürde %70-100 arasında başarı oranları bildirilmektedir. Komplikasyon oranları gebe olmayan kadınlarınkine benzer ve %8,6 oranında çoğunlukla Clavien birinci veya ikinci derecedir. Lokal anestezi veya sedasyon altında uygulanmasıyla anestezinin istenmeyen etkilerinden de sakınılmış olunur. Taşların kırılması için günümüzde holmiyum lazer önerilmektedir. Elektrohidrolik ve pnömatik litotriptörlerde olduğu gibi sese neden olmaması, üreteri geçemeyen düşük ısı oluşumu ve enerji penetrasyonununun 0,5 mm'den daha az olması başlıca avantajlarıdır. Elektrohidrolik litotriptörlerle yüksek pik basınçlarından ötürü fetüse zarar verme potansiyeli taşıdıkları için önerilmemektedir.

Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği hem anneyi hem de bebeği etkileyebilen gebelik öncesi var olan böbrek yetmezliğine bağlı olabileceği gibi gebelik sırasında da gelişebilir. Klasik olarak tüm hastalarda görüldüğü üzere prerenal, renal ve postrenal sebeple- re bağlı olarak gelişebilir (Tablo 1). Pre-eklempsi,

TABLO 1. Gebelikte görülen böbrek yetmezliği nedenleri.

Prerenal	Renal	Postrenal
Hemoraji	Daha öncesinde var olan böbrek yetmezliği	Obstruksiyon
Hiperemesis gravidarum	İskemi	Cerrahi travma
Sepsis	Pre-eklampsi	İlaçlar Sülfanomid Asiklovir
Amniyotik sıvı embolisi	Hemoliz	
Plasenta previa	HELLP sendromu	
Plasental abrupsiyon	Trombotik mikroanjiyopatiler	
Uterin rüptür	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	
Uterin sepsis	Piyelonefrit	

uterinsepsis, piyelonefrit ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri gibi gebelerde izlenebilen komplikasyonlara sekonder olarak görülebilir. Tüm patolojilerde böbrek yetmezliğine yol açan neden akut tübüler nekrozdur. Eskiden 1/3.000 olan insidansı günümüzde 1/15.000-20.000'e kadar gerilemiş olmasına rağmen mortalite oranları %0-30 arasında değişmeden kalmıştır. Obstetrik hemoraji ve pre-eklempsinin tedavisindeki ilerlemelerle gelişmiş ülkelerde akut böbrek yetmezliği görülme sıklığı azalmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan kadınlarda gebeliğin böbrek fonksiyonlarına gebelik öncesi böbrek fonksiyonlarının derecesi ve hipertansiyon varlığı ve şiddet proteinüri varlığı ile ilişkili olarak olumsuz etkileri olabilmektedir. Gebelikten önce serum kreatinin değerleri 1,5 mg/dl'nin üstünde olan kadınların %43'ünde böbrek fonksiyonlarında daha da azalma ve %10'unda son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme görülmektedir. Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle renal transplantasyon yapılan hastaların operasyon sonrasındaki ilk iki yıl içinde gebe kalmaları önerilmemektedir. Gebe kaldıkları takdirde sitotoksik antikordardan dolayı %9 oranında rejeksiyon riski bulunmaktadır. Rejeksiyonu önlemek için kullanılan ilaçlardan prednizolonun fetusta adrenal yetmezliği neden olduğu; plasentayı geçebilen azotioprinin de yapılan deneysel çalışmalarda teratojenik etki gösterdiği saptanmış olsa da insanlarda yapılan klinik araştırmalarda bunun böyle olmadığı gösterilmiştir. Henüz daha tam gelişmemiş fetal karaciğerin azotioprinini metabolize edecek inozinatpirofosforilaz enziminden yoksun olması aktif metabolit olan merkaptopurin oluşmasını engellediğinden fetusta nükleik asit sentezini bozarak organogenezi etkileyecek toksik etkilere koruduğu düşünülmektedir.

Gebelerdeki böbrek yetmezliğinin tedavisinde başarı için destekleyici unsurlar, hızlı ve doğru değerlendirme, altta yatan nedenin düzeltilmesi ve böylece daha ileri seviyede zararın önlenmesi önemli basamaklardır. Akut böbrek yetmezliğinde gebe olmayan hastalarda olduğu gibi sıvı tedavisi ilk basamak tedavidir. İdrar çıkışının ve renal perfüzyonun başlaması ve idamesinin sağlanması tedavi prensiplerini oluşturmaktadır.

Alt Üriner Sistem

Gebelerde alt üriner sistem semptomları oldukça sık görülmektedir. Bu semptomların çoğu gebelikte meydana gelen anatomik ve fizyolojik değişimlerin bir sonucu olarak meydana gelirken bir kısmı da gebeliğin veya doğum travmasının meydana getirdiği doku hasarı sonucudur.

Sık Sık İdrara Çıkma ve Gece İdrara Kalkma

Gebelikte en sık görülen ve ilk ortaya çıkan semptomlardır. Bu semptomların ilk trimestrdan itibaren görülmesinin nedeni artan glomerüler filtrasyon hızı ve idrar çıkışının artmasıdır ve gebelikte yatakta geçen istirahat süresinin artmasıdır. Gebe olmayan kadınlar günde 4-6 arasında idrara çıkarken gece nadiren idrara kalkarlar. Gebelerdeyse ilk trimestrda %59, ikinci trimestrda %61 ve üçüncü trimestrda %81 oranında sık sık idrara çıkma olduğu bildirilmiştir. Noktüriye %23-66 arasında bildirilmektedir. Sık sık idrara çıkmanın mesane tonüsüyle veya postürle ilişkili olmadığı polidipsi ve poliüriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Birinci trimestrda su alımı ve atımı artarken ikinci trimestrda değişmeden kalır. Son trimestrdaysa sodyum atımındaki azalma su atımını da azaltır. Fakat uterusun giderek büyümesi mesaneye giderek daha çok baskı uygulayarak daha sık idrara çıkmaya neden olur. Bunun dışında gebelerin yaklaşık %4'ünde üriner enfeksiyonlara bağlı olarak da sık sık idrara çıkma görülebilir. Gece idrara kalkmanın nedenleriye sodyum atımındaki artış ve yatar pozisyona geçince ödemin yer değiştirmesidir.

İşeme Güçlüğü

İlk 2 trimestrda gebelerin %27'sinden fazlasında işemeye başlamada güçlük çekildiği görülmüştür. İkinci ve üçüncü trimestr gebelerde yapılan işeme akım çalışmasında ilk trimestr ve kontrol grubuna göre daha yüksek tepe akım hızı ve daha çok işenen akım olduğu saptanmıştır.

Gebelerde üriner retansiyon görülebilmektedir. Üriner retansiyon retrovert uterusun büyümesi ve bunun sonucu olarak fundusun sakral promontor-

yumun altına sıkışmasıyla ilişkilidir. Bunun haricinde büyümüş bir fibroid veya pelvik bir kitle de retansiyona neden olabilir. Onaltıncı gebelik haftasına gelindiğinde üriner retansiyon büyüyen uterusun pelvisten çıkışına bağlı olarak kendiliğinden düzelir. Üriner retansiyon olduğunda temiz aralıklı katerizasyon yapılabilir veya sonda konulabilir. Bunun haricinden uterus manuel olarak indirilebilir veya uterusun pozisyonunu korumak için Hodge pezeri yerleştirilebilir. Böylece mesane boynu üzerindeki baskı kaldırılıp üriner retansiyon önlenmiş olur. Can sıkıcı bir problem gibi görülse de uzun dönemde herhangi bir sekel bırakmadan düzelmektedir.

Doğum sonrası retansiyon ise %0,45-17,9 arasında görülmektedir. Vajinal doğumdan sonraki 6. saatte hastanın işeyememesi ile tanı konulur. İlk doğum, epidural anestezi, doğum sırasında enstürman kullanım perineal epizyotomi, sezaryen doğum ve doğum süresinin 800 dakikadan uzun sürmesi postpartum üriner retansiyon için risk faktörleridir. Son epidural anestezi dozu uygulandıktan yaklaşık dört saat sonrasına kadar mesaneden dolum hissi alınmadığı gösterilmiştir. Bu süre içinde mesanede aşırı distansiyon olabilir ve bunun sonucunda kalıcı detrusör disfonksiyonu meydana gelebilir. Bunu engellemek için risk altındaki kadınlar doğum sonrası yakından takip edilmeli ve işeyemiyorsa uygun görülecek bir yöntemle kateterize edilmelidir.

Sıkışma ve Sıkışma İdrar Kaçırması

Gebe kadınların %22,9-62'sinde sıkışma ve %5,9-18'inde sıkışma idrar kaçırması görüldüğü bildirilmiştir. Mesane fonksiyonlarının değerlendirildiği ürodinamik çalışmalarında gebelerde %8,1-23 arasında detrusör insitabilitesi olduğu saptamıştır. Bu çalışmalardan elde edilen bulgularla sıkışma veya sıkışma idrar kaçırmasının sadece detrusör insitabilitesiyle ilişkili olmadığı bunun haricinde kompliansta azalma veya üretral insitabilitenin de bundan sorunlu olabileceği düşünülmektedir.

Stres İdrar Kaçırma

Stres idrar kaçırma gebelerin %16-85'inde görülen ciddi bir problemdir. Daha çok multiparalarda

ve normal doğum yapanlarda görülür ve %3'ünde doğumdan bir yol sonrasına kadar devam eder. Doğumun ikinci evresinin uzun sürmesi ile stres idrar kaçırma arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Üç ve daha fazla sayıda sezaryen doğum yapanlarda operasyon sırasında mesane diseksiyonuna bağlı olarak meydana gelen sinir hasarıyla stres inkontinans insidansı normal doğum yapanlarınkine eşit olduğu gösterilmiştir.

Gebelerde görülen stres inkontinansın kesin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber multi faktöryel olduğu düşünülmektedir. Sinir hasarı ve/veya fizyolojik ve anatomik değişimlerin neden olabileceği ileri sürülmektedir. Pelvik taban yapısındaki kollajendeki anormalliklerin de stres idrar kaçırma neden olacağı düşünülen bir diğer nedendir. Stres inkontinansın nedeni araştırmaya yönelik yapılan ürodinamik çalışmalarda mutlak ve fonksiyonel üretral uzunluğun ve stres inkontinansı olmayan gebelerde olanlara göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Yine buna benzer şekilde kontinan gebelerde artan mesane içi basıncı dengelemek için üretral kapanma basıncının gebelik süresince arttığı ve gebelik sonrasında normal sınırlara döndüğü de saptanmıştır. Üretral kapanma basıncının artan kan akımının üretral sfinkter hacmini arttırması sonucu olduğu düşünülmektedir. Vajinal doğumun üretral sfinkterde meydana getirdiği kalıcı yapısal bozulmaların da stres inkontinansa neden olduğu gösterilmiştir. Vajinal doğum sayısı arttıkça distal üretral sfinkter mekanizmasındaki bozulma da arttığı tespit edilmiştir.

Gerçek stres idrar kaçırması olan kadınlarda yapılan çalışmalarda periüretral çizgili kas ve pubokoksigeus kasını innerve eden pudendal sinirin perineal dalında iletim bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Pudendal sinirdeki bu travma hem direk ezilme hem de gerilme sonucu meydana gelmektedir. Vajinal doğum yapanların %41'inde doğumdan 48-72 saat sonra pudendal sinir son motor nöron gecikme zamanında uzama olduğu tespit edilmiş, sezaryen doğum yapanlardaysa bu gecikmenin olmadığı görülmüştür. Pudendal sinirdeki bu gecikme doğumdan sonraki 2. ayda

normale dönmektedir. Vajinal doğum sayısı arttıkça pudendal sinirde olan hasar daha da artmaktadır. Doğum sırasında enstrüman kullanımı, bebek ağırlığının fazla olması, bebeğin baş çevresinin büyük olması ve doğumun ikinci evresinin uzaması da pudendal sinir hasarı için risk oluşturmaktadır.

Vajinal doğumun meydana getirdiği travma kas ve bağ dokusunda hasara neden olmaktadır. Üretral ayrılma vepelvik taban kaslarında yırtılma en sık görülen problemlerdir. Bu travmaların sonucu olarak mesane boynunun olması gereken yerden ciddi ölçüde aşağı sarkması ve mobilitesi artması üretral desteğin bozulmasına ve idrar kaçırmaya neden olur. Bazı kadınlarda kollajen yapısında kalıtsal olarak anormallik söz konusudur. Gebelikte bağ dokusunun gerilim özelliği içeriğindeki kollajen miktarının azalması ve glikozaminoglikan miktarının artmasından ötürü azalır. Bağ dokusunun kollajen yapısındaki bu değişim mesane boynunun mobilitesini ve yerleşimini etkileyerek stres inkontinans gelişimine neden olur.

Stres inkontinansın tedavisinde çoğunlukla pelvik taban egzersizleri ve mesane eğitimi önerilmektedir.

Doğum Sırasında Meydana Gelen Ürolojik Travmalar

Özellikle mesane doğum sırasında travmaya oldukça açıktır. Doğum sonrasında yapılacak bir sistokopide özellikle trigon çevresinde mesane mukozasının konjesyone olduğu; submukozal hemoraji ve kapiller sızma meydana geldiği görülür. Sezaryen doğum üriner sistem travması açısından masum değildir ve sezaryen sırasında mesane travma riski altındadır. Sezaryen doğumların yaklaşık %1'inde mesane travması görülür ve daha önce sezaryen ve diğer abdominal operasyon geçirmiş olma, Pfannenstiel ve alt segment insizyon, doğumun ikinci evresinin uzamış olması ve sezaryen histerektomi yapılması riski arttırır. Mesanenin en çok kubbe kısmı zarar görür ve açılma olduğunda iki kat olarak kapatmak gerekir. Trigon veya üreteral orifislere kadar uzanmış yırtılmalarda üreteral reimplantasyon veya üreteral

stent konuması gerekebilir. Mesane yaralanmaları çoğunlukla hemen fark edilir. Üreter yaralanmaları ise çok nadiren olur ve tanısı genelde hastada yaralanma olan tarafta hassasiyet veya hidronefroz varlığı geliştiğinde konulur. Üreter travma insidansı %0,02 ile 0,1 arasında değişmektedir. Doğum sırasında meydana gelen ürolojik travmaların olay anında fark edilip gerekli tedavinin yapılması ileri de gelişebilecek ürosepsis ve ürogenital fistüllerin önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Sezaryen doğumlardan sonra yaklaşık %0,7 oranında vezikovajinal fistül gelişir. Gelişmiş ülkelerde nadiren görülen bu komplikasyon gelişmekte olan ülkelerde uzamış doğum travması neticesinde anterior vajinal duvarda ve mesanede meydana gelen nekrozun bir sonucudur. Doğum sonrası 7-14 günde total inkontinans şeklinde belirti verir. Şüphelenildiği durumda sistoüretroskopi, boya testi ve intravenöz piyelogram yaparak tanı konulabilir.

Kaynaklar

1. Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *The American journal of the medical sciences*. 1992;303(3):184-205.
2. Malpas P, Jeffcoate TN, Lister UM. The displacement of the bladder and urethra during labour. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Empire*. 1949;56(6):949-60.
3. Iosif S, Ingemarsson I, Ulmsten U. Urodynamic studies in normal pregnancy and in puerperium. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1980;137(6):696-700.
4. Goldfarb RA, Neerhut GJ, Lederer E. Management of acute hydronephrosis of pregnancy by ureteral stenting: risk of stone formation. *The Journal of urology*. 1989;141(4):921-2.
5. Rasmussen PE, Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1988;27(3):249-59.
6. Fiadjoe P, Kannan K, Rane A. Maternal urological problems in pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010;152(1):13-7.
7. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Archives of internal medicine*. 1960;105:194-8.

8. Chaliha C, Stanton SL. Urological problems in pregnancy. *BJU international*. 2002;89(5):469-76.
9. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(5):643-54.
10. McCladdery SL, Aparicio S, Verrier-Jones K, Roberts R, Sacks SH. Outcome of pregnancy in an Oxford-Cardiff cohort of women with previous bacteriuria. *The Quarterly journal of medicine*. 1992;83(303):533-9.
11. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(2):Cd000490.
12. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections: European Association of Urology; 2015.
13. Cheriachan D, Arianayagam M, Rashid P. Symptomatic urinary stone disease in pregnancy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2008;48(1):34-9.
14. Semins MJ, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy. *Nature reviews Urology*. 2014;11(3):163-8.
15. Tan YK, Cha DY, Gupta M. Management of stones in abnormal situations. *The Urologic clinics of North America*. 2013;40(1):79-97.
16. Andreoiu M, MacMahon R. Renal colic in pregnancy: lithiasis or physiological hydronephrosis? *Urology*. 2009;74(4):757-61.
17. Ciaschini MW, Remer EM, Baker ME, Lieber M, Herts BR. Urinary calculi: radiation dose reduction of 50% and 75% at CT--effect on sensitivity. *Radiology*. 2009;251(1):105-11.
18. Karmazyn B, Frush DP, Applegate KE, Maxfield C, Cohen MD, Jones RP. CT with a computer-simulated dose reduction technique for detection of pediatric nephroureterolithiasis: comparison of standard and reduced radiation doses. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(1):143-9.
19. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(3):647-51.
20. Meria P, Hadjadj H, Jungers P, Daudon M. Stone formation and pregnancy: pathophysiological insights gained from morphoconstitutional stone analysis. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1412-6.
21. Isen K, Hatipoglu NK, Dedeoglu S, Atilgan I, Caca FN, Hatipoglu N. Experience with the diagnosis and management of symptomatic ureteric stones during pregnancy. *Urology*. 2012;79(3):508-12.
22. Deliveliotis CH, Argyropoulos B, Chrisofos M, Dimopoulos CA. Shockwave lithotripsy in unrecognized pregnancy: interruption or continuation? *Journal of endourology / Endourological Society*. 2001;15(8):787-8.
23. Watterson JD, Girvan AR, Beiko DT, Nott L, Wollin TA, Razvi H, et al. Ureterscopy and holmium:YAG laser lithotripsy: an emerging definitive management strategy for symptomatic ureteral calculi in pregnancy. *Urology*. 2002;60(3):383-7.
24. Lifshitz DA, Lingeman JE. Ureterscopy as a first-line intervention for ureteral calculi in pregnancy. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2002;16(1):19-22.
25. Polat F, Yesil S, Kirac M, Biri H. Treatment outcomes of semirigid ureterorenoscopy and intracorporeal lithotripsy in pregnant women with obstructive ureteral calculi. *Urological research*. 2011;39(6):487-90.
26. Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. The safety of ureterscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*. 2009;181(1):139-43.
27. Balofsky A, Fedarau M. Renal Failure in Pregnancy. *Critical care clinics*. 2016;32(1):73-83.
28. Van Hook JW. Acute kidney injury during pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2014;57(4):851-61.
29. Gammill HS, Jeyabalan A. Acute renal failure in pregnancy. *Critical care medicine*. 2005;33(10 Suppl):S372-84.
30. Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology*. 2002;65(5):240-61.
31. Saavedra MA, Sanchez A, Morales S, Angeles U, Jara LJ. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. *Clinical rheumatology*. 2015;34(7):1211-6.
32. Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;33(1):1-8.
33. Francis WJ. Disturbances of bladder function in relation to pregnancy. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Empire*. 1960;67:353-66.
34. Parboosingh J, Doig A. Studies of nocturia in normal pregnancy. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth*. 1973;80(10):888-95.
35. Stanton SL, Kerr-Wilson R, Harris VG. The incidence of urological symptoms in normal pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1980;87(10):897-900.
36. Fischer W, Kittel K. [Urine flow measurement in pregnancy and the puerperium]. *Zentralblatt für Gynakologie*. 1990;112(10):593-9.

37. Myers DL, Scotti RJ. Acute urinary retention and the incarcerated, retroverted, gravid uterus. A case report. *The Journal of reproductive medicine.* 1995;40(6):487-90.
38. Saultz JW, Toffler WL, Shackles JY. Postpartum urinary retention. *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice.* 1991;4(5):341-4.
39. Guiheneuf A, Weyl B. [Postpartum-urinary retention. A report of two cases and a review of literature]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction.* 2008;37(6):614-7.
40. Humburg J. [Postartum urinary retention - without clinical impact?]. *Therapeutische Umschau Revue thérapeutique.* 2008;65(11):681-5.
41. Liang CC, Wong SY, Tsay PT, Chang SD, Tseng LH, Wang MF, et al. The effect of epidural analgesia on postpartum urinary retention in women who deliver vaginally. *International journal of obstetric anesthesia.* 2002;11(3):164-9.
42. Yip SK, Hin LY, Chung TK. Effect of the duration of labor on postpartum postvoid residual bladder volume. *Gynecologic and obstetric investigation.* 1998;45(3):177-80.
43. Foon R, Tooze-Hobson P, Millns P, Kilby M. The impact of anesthesia and mode of delivery on the urinary bladder in the postdelivery period. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2010;110(2):114-7.
44. Cutner A, Cardozo LD, Benness CJ. Assessment of urinary symptoms in early pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology.* 1991;98(12):1283-6.
45. Chaliha C, Kalia V, Stanton SL, Monga A, Sultan AH. Antenatal prediction of postpartum urinary and fecal incontinence. *Obstetrics and gynecology.* 1999;94(5 Pt 1):689-94.
46. Brown SJ, Donath S, MacArthur C, McDonald EA, Krastev AH. Urinary incontinence in nulliparous women before and during pregnancy: prevalence, incidence, and associated risk factors. *International urogynecology journal.* 2010;21(2):193-202.
47. Chaliha C, Bland JM, Monga A, Stanton SL, Sultan AH. Pregnancy and delivery: a urodynamic viewpoint. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2000;107(11):1354-9.
48. Viktrup L, Lose G, Rolff M, Barfoed K. The symptom of stress incontinence caused by pregnancy or delivery in primiparas. *Obstetrics and gynecology.* 1992;79(6):945-9.
49. Viktrup L, Lose G. Epidural anesthesia during labor and stress incontinence after delivery. *Obstetrics and gynecology.* 1993;82(6):984-6.
50. Wilson PD, Herbison RM, Herbison GP. Obstetric practice and the prevalence of urinary incontinence three months after delivery. *British journal of obstetrics and gynaecology.* 1996;103(2):154-61.
51. Schultze H, Wolansky D. [Urethral wall pulsation in pregnant patients, continent and stress incontinent females]. *Zentralblatt für Gynäkologie.* 1990;112(1):19-22.
52. Tapp A, Cardozo L, Versi E, Montgomery J, Studd J. The effect of vaginal delivery on the urethral sphincter. *British journal of obstetrics and gynaecology.* 1988;95(2):142-6.
53. Snooks SJ, Badenoch DF, Tiptaft RC, Swash M. Perineal nerve damage in genuine stress urinary incontinence. An electrophysiological study. *British journal of urology.* 1985;57(4):422-6.
54. Smith AR, Hosker GL, Warrell DW. The role of pudendal nerve damage in the aetiology of genuine stress incontinence in women. *British journal of obstetrics and gynaecology.* 1989;96(1):29-32.
55. Snooks SJ, Setchell M, Swash M, Henry MM. Injury to innervation of pelvic floor sphincter musculature in childbirth. *Lancet (London, England).* 1984;2(8402):546-50.
56. Dietz HP. Pelvic floor trauma in childbirth. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* 2013;53(3):220-30.
57. Gainey HL. Postpartum observation of pelvic tissue damage: further studies. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1955;70(4):800-7.
58. Lavin JM, Smith ARB, Anderson J. The effect of pregnancy on the connective tissue rectus sheath. *Neurology Urodyn.* 1997;16:381-2.
59. Seski AG, Duprey WM. Postpartum intravesical photography. *Obstetrics and gynecology.* 1961;18:548-56.
60. Onuora VC, al Ariyan R, Koko AH, Abdelwahab AS, al Jawini N. Major injuries to the urinary tract in association with childbirth. *East African medical journal.* 1997;74(8):523-6.
61. Yeong CT, Lim TL, Tan KH. Ureteral injuries in an obstetric and gynaecology teaching hospital. *The Medical journal of Malaysia.* 1998;53(1):51-8.

KISIM 5

BPH ve AÜSS

Benign Prostat Hiperplazisinde Etiyoloji, Doğal Seyir, Tanı ve Medikal Tedavi

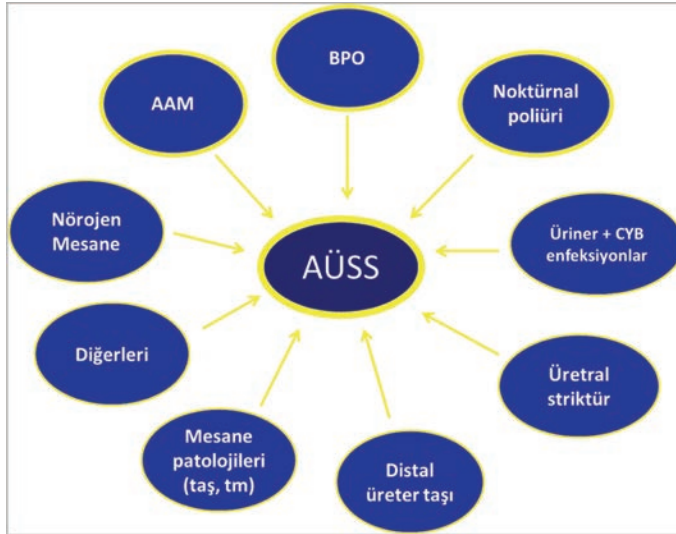
32

Ramazan Aşcı

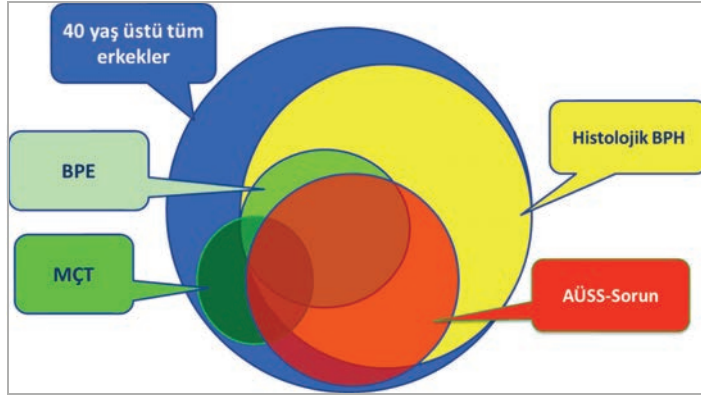
Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) depolama, boşaltma ve işeme sonrası semptomlar olarak üç gruba ayrılır. AÜSS mesane disfonksiyonu (aşırı aktif mesane) ve infravezikal obstrüksiyonlara (BPH gibi) bağlı olabileceği gibi alt üriner sistemin nöropatik hastalıklarına da bağlı gelişir. İdrar üretiminin arttığı durumlar (diürez), ürotelyal patoloji-

ler (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 **klirik BPH** deyimi kullanılır. Deneysel, epidemiyolojik ve



Şekil 1. Erkeklerde AÜSS etiyolojisi.



Şekil 2. Erkeklerde AÜSS/BPH fizyopatolojisi.

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 üretra ile bu organların inervasyonlarında oluşan hücresel ve moleküler fizyopatolojik düzenekler aşağıda özetlenmiştir.

PROSTAT DOKUSUNUN YENİDEN ŞEKİLLENMESİ VE BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

Hiperplazi

Histopatolojik olarak BPH, prostatın periüretal 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 kastere 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 anlayamamış 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.

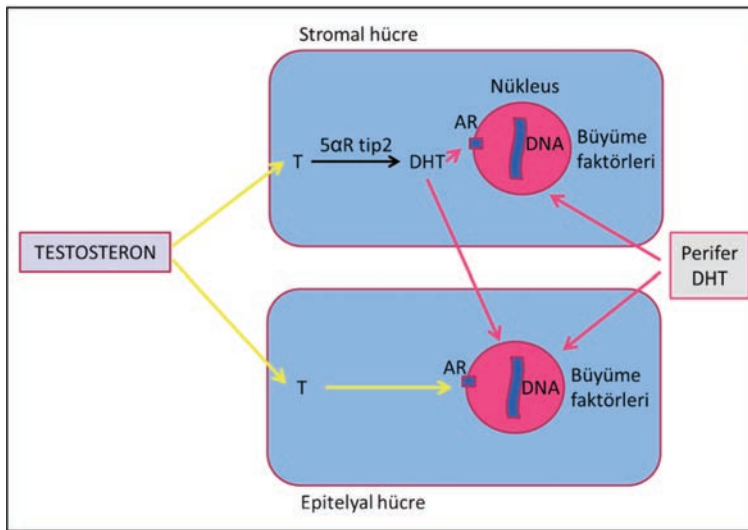
BPH bir kök hücre hastalığı olarak da görülebilir. Normal prostat dokusunda uykudaki kök hücreler nadiren bölünerek çoğalma yeteneği olan ve DNA sentezi yapan geçici bir hücreler topluluğunun oluşmasını sağlayarak prostat hücre sayısının stabil kalmasını sağlar. Bu çoğalabilen hücreler

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.

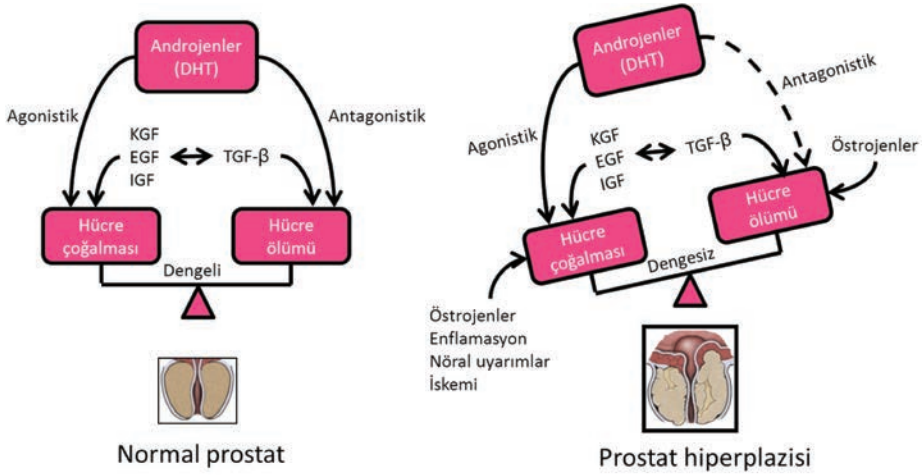
Hayvan modellerinde postnatal androjen maruziyetinin daha sonraki hormona bağlı prostat büyümesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

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



Şekil 3. BPH gelişiminde androjenlerin rolü.



Şekil 4. Prostatik hiperplazide androjenler ve diğer faktörlerin rolü (Roehrborn CG. Campbell-Walsh Urology 2012, chapter 91, 2570-2610'den uyarlanmıştır).

anahtar rol oynarlar (Şekil 3,4). Karaciğer ve deride tip 1 5- α R enzimi ile üretilen DHT prostat epitelyum 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 (**saturasyon teorisi**). Androjenlerin bağlanması ile hücre içi AR'leri aktive edilerek büyüme faktörlerinin de etkisi ile protein kinaz A yoluyla protein sentezi-androjenik etki- uyarılır. Bir yıllık 5- α R enzim inhibisyonu (finasterid sadece tip 1, dutasterid tip 1 ve tip 2 5- α R'leri bloke eder) prostat volümünü yaklaşık %20 oranında azaltmaktadır. Ayrıca deneysel çalışmalar kastarasyonun prostatik vasküler yapıda ciddi vazokonstrüksiyona yol açtığını göstermektedir. Olasılıkla 5- α R 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 azlığı ile AÜSS arasındaki ilişki kesin olarak açık-**

lanamamıştır. 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 upregülesyonu 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.** Ayırı-

ca 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, periferal 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. Kastasyon sonrası her bez kanalının distalinde lüminal 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 memeban 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 mezenşiminin 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 uyarır ve bazı durumlarda da inhibe eden küçük peptid 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 tanımlanmış 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 epitel-**

yal 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 patogenezinde önemli rolü vardır. Ayrıca alfa adrenerjik uyarım prostat bezi hiperplazisinde görev alır. Alfa adrenerjik uyarım prostat düz kas hücre fenotipini (kasılma gücü ve yoğunluğu) etkilerken, alfa adrenerjik blokaj apoptozisi uyarmaktadır.

Renin-angiotensin 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 korelas-**

yon 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 kalıcılılaşmasına 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 düşüktür.

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. Oto-

zomal 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.

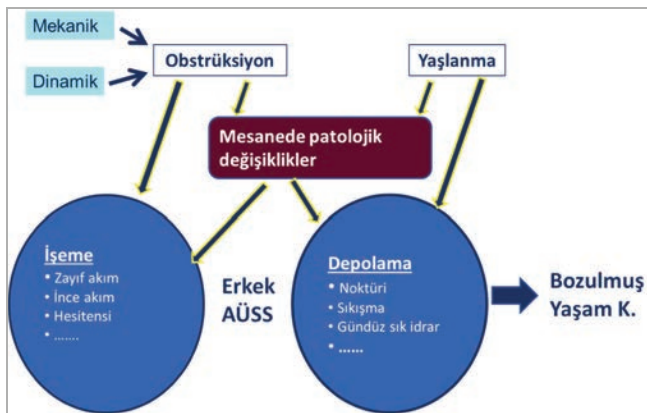
BPH/AÜSS PATOFİZYOLOJİSİ

BPH/AÜSS patofizyolojik kompleks bir olaydır (Şekil 2). Prostatik hiperplazi üretral direnci artırarak mesane 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 etkilenmesi ile sık işeme, sıkışarak işeme ve noktüri gibi BPH'ye bağlı ciddi sorunlar ortaya çıkar (Şekil 5). Yukarıda BPH'nin gelişim düzenekleri anlatılmıştı. Bundan sonra AÜSS'ye yol açan BPH'nin anatomik ve dinamik komponentleri ile mesanedeki değişiklikler anlatılacaktır.

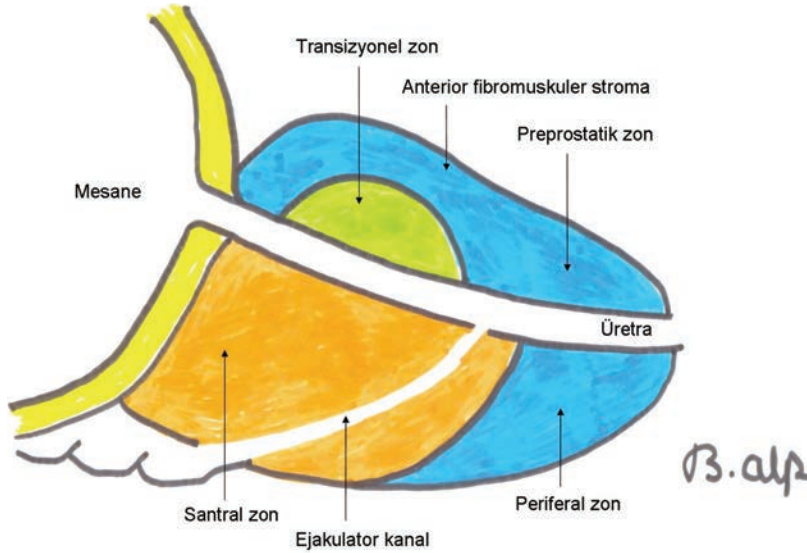
BPH/AÜSS -Anatomik (statik) komponent

McNeal 1978'de prostatın zonal anatomisini ortaya koyduktan sonra BPH'nin periüretal transizyonel zonundan geliştiğini göstermiştir (Şekil 6). Transizyonel zon preprostatik sfinkterin hemen dışında iki farklı bez yapısı içerir. Transizyonel zonanın ana bez kanalları verumontanumun hemen proksimalindeki üretral açılışma noktasında üretral duvara paralel seyredir. **Tüm BPH nodülleri transizyonel zonun proksimalinde preprostatik sfinkter içinde yer alan periüretal bölgede gelişir.** Mesane boynuna doğru periüretal bölgeden gelişen bu nodüler yapı orta lob olarak adlandırılır. **Orta lob periüretal 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 üretra 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**



Şekil 5. BPH/AÜSS patofizyolojisi.



Şekil 6. Prostatın zonal anatomisi (Asci R, Prostatın Benign Hastalıkları 2010, TAD Yayını).

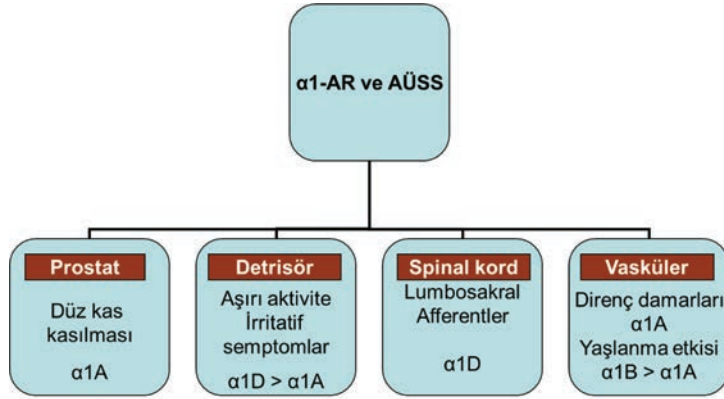
düzeltilmektedir. Prostat volümü ile tıkanıklık derecesi arasında korelasyon yoktur. Dolayısı ile obstrüksiyon sadece anatomik (hiperplazi ve kapsül) değil, dinamik üretral direnç artışına bağlı da gelişir.

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 periüretral 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 üretra mukozası altında sırt sırta vererek paketler halinde uzanırlar. Tek tek glandüler epitel hücrelerinde hipertrofi de izlenebilir. Dolayısı ile transizyonel zon volümü sadece nodüllerin artışı ile değil, yağlanma 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 üretral direncin dinamik olarak artmasını sağlar. Adrenerjik blokaj, adrenerjik uyarı ile artmış dinamik üretral direnci düşürürken, prostatik pasif direnci düşürmez. **Normalde prostat dokusunda stroma/epitel oranı 2/1 iken, benign prostat**



Şekil 7. Alt üriner sistemde adrenejik reseptör değişimi.

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, adrenejik reseptör ekspresyonunu düzenler), iskemi ve bunların kombinasyonu prostat düz kas regülasyonunu etkiler.

BPH'li olgularda mesane çıkımındaki total üretra basıncının %40'nı adrenejik 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 (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 kontraktilite bozukluğuna yol açar.

Mesane çıkım tıkanıklığı düz kas kontraktil 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 kontraktil 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 gi-

derilmemiş tıkanıklık detrisörde önemli oranda ECM (kollajen) artışına yol açar. Hipertrofik mesanelerde NGF ile bağlantılı olarak duyuusal afferentler ve sempatik efferentlerin büyüme ve fenotipik farklılaşması spinal işleme döngüsünü etkiler, işleme 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 kontraktilitesinin 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.

Mesanede 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. Üretrada yoğun olarak alfa 1A reseptör bulunurken, spinal kordda alfa 1D saptanmıştır. Deneysel MÇT oluşturulmuş modellerde alfa 1 adrenerjik reseptör alttiplerinin 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 yoğun olarak beta-3 adrenerjik reseptör bulunur. MÇT oluşturulmuş ratlarda santral sinir sisteminde de beta-3 adrenerjik reseptör upregülasyonuna uğramaktadır.

Ürotelyum

Ürotelyumun mesanede bir bariyerden daha fazla görevi vardır. Ürotelyal hücreler nosiseptör ve mekanoreseptörler eksprese ederler ve bunlar uyarıldığında adenosin 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 alttipinin tümü ile P2Y reseptörlerinin 1, 2 ve 4. alttipi ürotelyumda eksprese edilir. Pelvik afferent sinirlerde, dorsal kök ganglionunda, mesane duvarında ve afferent sinirlerin subürotelyal pleksusunda P2X₃ reseptörün varlığı gösterilmiştir.

İnterstisyel hücreler

İnterstisyel 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 işleme kontraksiyonlarına katkıda bulunabilir. Parsiyel üretral tıkanıklık (PUT) oluşturulmuş ratlarda endotelyal 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, işleme volümünü, işleme 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. Üretrada yoğun olarak alfa 1A reseptör bulunurken, spinal kordda alfa 1D saptanmıştır. Deneysel MÇT oluşturulmuş modellerde alfa 1 adrenerjik reseptör 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 adrenerjik reseptör baskın yoğunluktadır. MÇT oluşturulmuş ratlarda santral sinir sisteminde de beta-3 adrenerjik reseptör 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) yolağı 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 dolmuş 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 duyuşal persepsiyonunu sağlayan ürotelyal afferentlerle etkileşir. Artmış dolma duyusu olan hastalarda

TRP-valinoid 1 ekspresyonu artmış bulunmuştur. Ürotelyal TRPV1 ve TRPV4 aktivasyonu ATP salgısını artırır ve artmış ATP detrisör 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 nonkolinerjik inhibitör faktör olarak işeme sırasında

ütretra 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 ekspres edilmektedir. Mesane boynu, prostat ve bu organları besleyen vasküler yapılarda fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) izoenzimleri yüksek oranda ekspres 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, nokturi, 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 iskemidir.

NO-cGMP yolağındaki değişim

NO-cGMP yolağının penis düz kas relaksasyonu ve ereksiyondaki rolü çok iyi açıklanmıştır. Mesane, prostat ve ütretra 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. Penis ve alt üriner sistemde kalsiyum bağımlı nNOS ve eNOS ekspresyonu yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir. nNOS, prostatın periferik ve transizyonel zonlarında stroma ve glandüler epitelinde dağılmış sinir uçlarında bulunmaktadır. Ütretra da NOS ekspresye 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 ütretra 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 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 ütretra) 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 tonusunun 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 AR'ler yoğun olarak bulunmaktadır. Depolama semptomlarının oluşmasına katkıda bulunan hipertrofik detrisör kasında yoğunluğu artmış alfa-1D adrenosep-

törler, daha az olarak kavernozaal düz kaslarda da bulunur.

Hayvan modellerinde otonomik hiperaktivite ve AÜSS-ED birlikteliği araştırılmıştır. Yağ oranı yüksek diyet ile beslenme sonucu 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 hücresele proliferasyon, artmış alfa adrenoseptör aracılıklı kontraksiyon ve BPH gelişmiştir. Bu mekanizmalara ilave 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 bol 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 tahterevallı 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 hiperaktivite AÜSS ile olduğu gibi, ED ile de sıkı birliktelik göstermektedir. Noradrenalin ve alfa 1-adrenoseptörler prostat, mesane boynu,

üretra ve kavernöz 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 istemsiz mesane kontraksiyonları muskarinik reseptörün aktive ettiği RhoA-ROCK yolağının aşırı uyarımı ile birliktedir. 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 PDE5İ'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 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 karbakol etkisini azaltır, ancak maksimal kontraksiyonu etkilemez. Diyabet mesanedeki RhoA/Rho-kinaz yolağını etkiler. Diyabetik tavşanların mesanelerinde daha yüksek oranda Rho-kinaz ekspresyonu, artmış MLC fos-

forilasyonu, 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 preklinik veriler pelvik iskemi ve hiperkolesteroleminin detrisör ve kavernoal 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 kontraktilesinde artış oluşturmaktadır. Kronik iskemi dokuda TGF- β 1 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- β 1'in aşırı üretimi ve prostanoid üretimindeki değişiklikler fibrozisi başlatabilir. Beş alfa redüktaz inhibitörü (5-ARİ) 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 üretelyum ve muskuler duvar dokularında yüksek yoğunlukta hipoksik hücre saptanmıştır. SHR'lerin PDE5İ ile tedavisi mesane vasküler sistemindeki ve düz kaslarındaki PDE'yi bloke ederek mesane hipoksisini azaltır ve hipoksiye bağlı işlevsel değişiklikleri düzeltir. Sonuç olarak ateroskleroza bağlı pelvik iske mi 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 yolağıının 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 dehidrotosteron (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 upregülasyonu yapan bu dual etkisi, NO yolağıındaki hemostatik görevi olarak tanımlanmıştır.

Hipogonadizm

Kastere edilmiş ratların penis dokularında RhoA/Rho-kinaz ekspresyonlarının arttığı ve artmış fenilefrine kontraktil cevabın Rho-kinaz inhibisyonu ile düzeldiği gösterilmiştir.

Androjenlerin prostat, mesane ve üretrada 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 üretra ürotelyumunda ve pelvik sinir ganglionlarında androjen reseptörlerinin bulunduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. Testosteron mesane ve üretrayı inerve eden otonomik sinir ganglionlarını gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Testosteron azlığında mesanedeki alfa 1 adrenerjik ve muskarinik reseptör işlevinde bozukluk, testosteron replasman tedavisi (TRT) ile düzeltilmektedir. 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 azlığında 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 üretra 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'ında bulunmaktadır. BPH'ye bağlı AÜSS

depolama, boşaltma ve işeme sonrası semptomları kapsamaktadır. 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 anlaşılammış olmasına rağmen, MeS ve otonomik hiperaktivite gibi yaşlanmaya ikincil nöronal işlevdeki değişiklikler ile NO ve RhoA/Rho-kinaz gibi nöroregülatör sistemdeki değişiklikler sorumlu olabilir**

Yaşlanma ile artan ED birlikteliği epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. ABD'de MMAS ile 40-70 yaş grubu erkeklerin %52'sinde ve 70 yaş üzeri erklerin %70'inde 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 8 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 BP'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 dekompanseasyonu, BPH'nin yol açtığı mesane çıkım obstrüksiyonlarında obstrüksiyonun süresine bağlı olarak detrisör işlevi bozulur. Detrisörde ekstrasellüler matriks birikir ve düz kasin 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 üri-ner sistemlerinin görüntülediği 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 3 risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar a) **azalmış idrar akım hızı ve kuvveti**; b) **artık idrar**

hissi ve c) **parmak ile rektal muayenede büyük bulunan prostat**'tir. Birden fazla risk faktörü taşıyan olguların AİR'ye girme ve cerrahi 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 AİR 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)'de 1516 olguyu kapsayan plasebo grubunda AİR 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 AİR gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. AİR gelişme olasılığı yüksek PSA düzeyli olgularda (%3,9), normal PSA düzeyli olgularda (%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) çalışmasında plasebo (737), doksazosin (756), finasterid (768) ve doksazosin+finasterid (786) karşılaştırılmıştır. Olgular total IPSS'de 4 puanlık artış, AİR, 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 AİR, %5'inde inkontinans, %0,8'inde ürosepsis gelişmiştir. Bu olguların hiçbirinde böbrek yetmezliği gelişmemiştir.

Toplum tabanlı uzunlamasına bir araştırma olan Olmsted çalışmasına katılan semptom skoru >7 ve Q_{max} '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 tabanlı 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, hematurü, inkontinans ve böbrek yetmezliği gibi BPH/AÜSS komplikasyonları nadiren gelişir.
- ✓ En önemli iki progresyon olayı AİR 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- AUR 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

TABLO 1. BPH/AÜSS'li olgularda standart değerlendirmenin 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 günlüğü

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 ayırıt edilebilir. 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 ayırıt edilebilir. Başlangıç değerlendirmede kesin tanıya ulaşılamaz ise ek tanı testlerine başvurulur. Amerikan Üroloji Derneği en son 2010 yılında BPH Kılavuzu yayımlarken, Avrupa Üroloji Derneği son olarak 2016 yılında güncellenen BPH'yi de içeren non-nörojenik erkek AÜSS'lerinin yönetimi üzerine kılavuz yayımlamıştır. Bu kılavuzlara göre değerlendirme tıbbi öykü ile başlamalıdır.

BPH/AÜSS'li olgularda standart değerlendirme tablo 1'de gösterilmiştir.

a. Tıbbi Öykü: AÜSS yapan medikal ve nörolojik hastalıkları da kapsamalıdır. Kullandığı ilaçlar, yaşam biçimi alışkanlıkları, emosyonel ve psikolojik faktörler gözden geçirilir. Hastaların tedavi beklentileri anlaşılmalı çalışılır. Öykü alırken AÜSS'nin objektif olarak belirlenmesi ve şiddetinin ortaya konulması için Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) hasta tarafından doldurul-

malıdır. 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 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 prostatla-

rın volümü TRUS ile daha iyi ölçülürken, PRM ile prostat volümünün 50 mL'den büyük veya küçük olması ayrıt 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 transüretal 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 volümünü (\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 birliktedir. 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 erkelerin %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 volümünü 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 saplanan ve cerrahi girişim planlanan tüm olgularda çalışılmalıdır. Orta ve şiddetli AÜSS'i olan olgularda Qmax ile eGFR arasında korelasyon vardır.

h. 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'ni %63 oranında pozitif %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 üretral 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. Sistoüretroskopi: BPH/AÜSS'li olgularda şüpheli mesane ve üretral patolojileri dışlamak

için ve/veya tedavi şeklini değiştirecekse minimal invaziv/cerrahi tedavilerden önce uygulanmalıdır.

l. Ürodinami: Dolum sistometrisi 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 hasatlarda basınç akım çalışması yapılmalıdır:

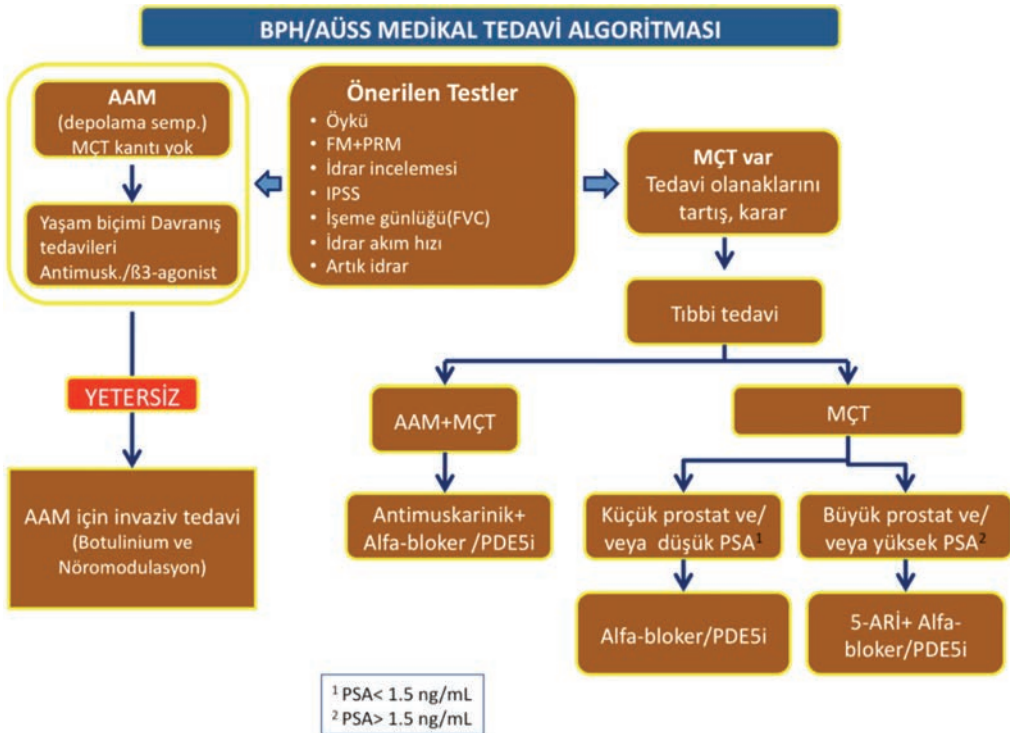
- ✓ Daha önceki invaziv tedavilerin başarısız kaldığı olgular
- ✓ İnvaziv tedavi planlanan ve işenen idrar miktarının 150 mL'nin altında kaldığı olgular
- ✓ İnvaziv tedavi planlanan, işeme semptomları belirgin ve PVR'nin 300 mL'nin üzerinde olan olgular
- ✓ İnvaziv tedavi planlanan işeme semptomları belirgin 80 yaş üzerinde ve 50 yaş altındaki olgular

m. Non-invaziv 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-invaziv basınç akım testi gibi testler önerilmemektedir.

BPH/AÜSS'li olgularda standart değerlendirilmenin komponentleri tablo 1'de gösterilmiştir.

BPH/AÜSS TEDAVİ

AÜSS'lu olgularda semptomların şiddeti ve oluşturduğu sıkıntılar tedavi gereksinimini ortaya çıkarır. 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. Tedaviye bağlı



Şekil 8. BPH/AÜSS'nin medikal tedavi algoritması.

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
• Kombine tedavi
– <i>Alfa bloker + 5 Alfa Redüktaz İnhibitörleri</i>
– <i>Alfa bloker + Antikolinerjik</i>
– <i>5ARİ+PDE5i</i>

yan etki oranlarının da düşük olması hedeflenir. Genellikle IPSS'î 8'den büyük olgular tedavi gereksinimi duyarlar. BPH/AÜSS'li olguların tedavisinde bekle-gör ile izleme, medikal, minimal invaziv ve cerrahi yöntemler kullanılabilir. En sık kullanılan tedavi yöntemi medikal tedavidir. Medikal tedavi algoritması şekil 8'de gösterilmiştir. Kanıta dayalı medikal tedavide alfa blokerler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri, antikolinerjikler, fosfodieseraz enzim inhibitörleri ve bu ilaçların kombinasyonları kullanılır (Tablo 2).

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 selek-

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 salınlı formülasyon	+	+	-	+	-

Naftopidil: $\alpha_{1D} \geq \alpha_{1A} > \alpha_{1B}$

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

tiviteleri 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 yan etkileri alfa 1A dışındaki adrenerjik reseptölelere olan afiniteleri ile ilişkilidir. Alfa 1B selektivitesi yüksek olanlar hipotansiyon, alfa 1A selektivitesi yüksek olanlar (silodosin ve tamsulosin) ejakulas-

yon bozukluğu oluşturmaktadır. Tamsulosin ve silodosin iris kaslarında yaptığı süregelen gevşeme nedeniyle özellikle katarakt cerrahisinde intraoperatif flopi iris sendromu (IFIS) ortaya çıkabilir (Tablo 5).

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 volümünde %18-28 azalma ve tedaviden 2-4 yıl sonra IPSS'de %15-30 oranında azalma görülür. İdrar 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)

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	?

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

önlerler. Plasebo ile karşılaştırıldığında finasterid 4 yıl sonra AIR 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.

5ARİ'ler AÜSS/BPH'li **büyük prostati** (>40mL) olan olgularda uygun ve etkili tedavi sağlanabilir. 5ARİ tedavisi başlamadan önce olguların PRM'si yapılmalı, prostat volümü (ultrason ile) ve serum PSA değeri ölçülmelidir. **5ARİ'ler prostati büyük olmayan AÜSS'li olgulara önerilmemelidir.**

Antimuskarinikler

BPH/AÜSS hastalarında antikolinergik (antimuskarinik) ilaç kullanımının gerekçesi BPH'ye bağlı detrüsr 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 alterna-

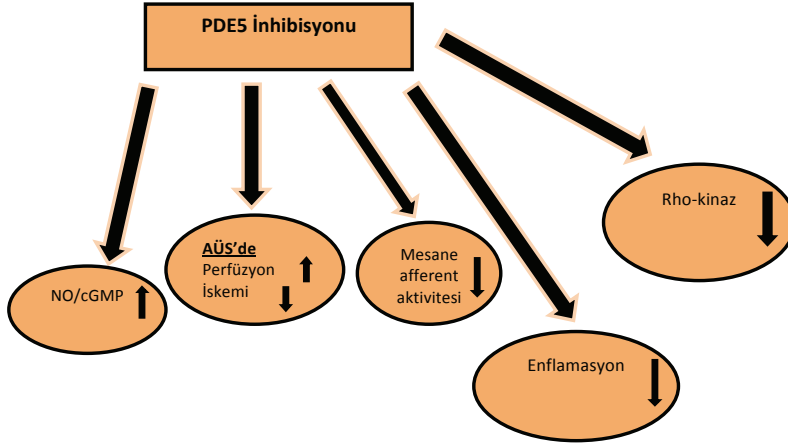
tifidirlir. Tedaviye başlamadan önce mutlaka PVR ölçülmelidir. PVR>150mL olan olgularda dikkatli kullanılmalıdır.

Fosfodiesteraz 5 enzim inhibitörleri (PDE5i)

Detrüsr, prostat ve üretra düz kaslarında cGMP'yi artırarak gevşemeye yol açarlar ve spinal kord ve periferde duyuşal nörotransmisyon inhibe ederek işeme refleksiğini değiştirirler. PDE5 inhibisyonunun alt üriner sistemde yaptığı etkiler şekil 9'da gösterilmiştir.

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 sağlanabilir. BPH/AÜSS nedeniyle tadalafil 5 mg tedavisi IPSS'ı doğrudan(%92.5) ve dolaylı (%7.5) olarak düzeltmektedir. İşenen idrar miktarına bağılı 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, başağrısı, dispepsi, sırt ağrısı ve nazal kojesyon-



Şekil 9. Alt üriner sistemde PDE5i etkileri.

dur. 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).

TABLO 8. 5ARİ'lerin BPH progresyonu üzerine etkileri.

	MTOPS (Finasterid)	CombAT (Dutasterid)
IPSS'de düzelme (%)	64	41
Akut retansiyon riskinde azalma (%)	81	68
İnkontinans önleme (%)	65	26
Cerrahi riski azaltma (%)	67	71
Toplam progresyon riskini azaltma (%)	66	44

Tamsulosin ve dutasterid'in fiks dozlarda kullanıldığı CONDUCT çalışmasında da süregelen semptom ve progresyon riski azalması saptanmıştır. Kombinasyon tedavisi monoterapiye göre IPSS ve Qmax'i 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'i 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.

SARİ+PDE5i kombinasyonu: Tadalafil 5mg ve finasterid 5mg kombinasyonu plasebo kontrollü randomize kontrollü bir çalışma ile araştırılmıştır. Tadalafil ve finasterid kombinasyonu üriner semptomlardaki düzelleme süresini kısaltırken, işeme ve depolama semptomları ile erektil işlevi ve yaşam kalitesini önemli oranda düzeltmektedir.

Alfa bloker+PDE5i kombinasyonu: Beş randomize kontrollü çalışmanın (iki çalışma tadalafil 20 mg, ik 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.

Kaynaklar

1. Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. In Campbell-Walsh Urology (Editors: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA), 10th Edition, Elsevier, Philadelphia 2012, Chap 91, 2560-2610
2. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2008; 20(Suppl. 3):S11-18.
3. 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.
4. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006; 97 (Suppl 2):23-8.
5. 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.
6. Hammarsten J, Peeker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. *Nat Rev Urol* 2011; 8(9):483-94.
7. 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.
8. Cruz F and Desgrandchamps F. New concepts and pathophysiology of lower urinary tract symptoms in men. *Eur Urol Suppl* 2010; 9:472-76.
9. 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.
10. 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.
11. Bell JR, Laborde E. Update on the sexual impact of treatment for benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 2012; 13(6):433-40.
12. 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
13. 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.
14. 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.
15. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011; 9:48-60.
16. Shigehara K, Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. *Korean J Urol* 2011; 52(10):657-63.
17. Gravas S (Chair), Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, 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), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *Uroweb* 2016. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-of-non-neurogenic-male-LUTS-2016.pdf> Accessed June 19, 2016
18. Kendirci M, Asci R, Yaman O, Cayan S, Orhan I, Usta MF, Ekmekcioglu O, Kadioglu A. Prevalence of male pelvic dysfunction: results from the Turkish society of andrology male sexual health study group. *Andrology* 2014; 2(2):219-24.
19. La Vignera S, Condorelli RA, Russo GI, Morgia G, Calogero AE. Endocrine control of benign prostatic hyperplasia. *Andrology*. 2016;4(3):404-11.
20. 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.
21. Dimitropoulos K, Gravas S. New therapeutic strategies for the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Res Rep Urol*. 2016; 8:51-9.

22. 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.
23. Alukal JP, Lepor H. Testosterone Deficiency and the Prostate. *Urol Clin North Am*. 2016; 43(2):203-8.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol*. 2016; 13(2):108-19.
28. Wynder JL, Nicholson TM, DeFranco DB, Ricke WA. Estrogens and Male Lower Urinary Tract Dysfunction. *Curr Urol Rep*. 2015; 16(9):61-8.
29. 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.

Benign Prostat Hiperplazisinde Cerrahi Tedavi

33

Önder Yaman • Mehmet İlker Gökçe

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 İnsizyonu (TUIP)

Monopolar TURP' de cerrah rezektoskop bıçağın- dan geçen elektrik akımı yardımı sayesinde prostat dokusunu kesip koagule eder. Elektrik akımı rezektoskop üzerindeki aktif elektroda başlar, hasanın 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 tes-

pit 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 düzelleme 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 saptanmıştır. 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) 2016 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 dolayarak 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 iyonları uyarılır, moleküller de ayrışma meydana gelir ve kesme işlemi düşük enerji ile gerçekleştirilmiş olur. Koagülasyon işlemi sırasında da ısı damar duvarında birikir, kollajende 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 kırin 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 oldukları 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 görülmesi, pıhtıya bağlı retansiyonun az olması, tranfüzyon ihtiyacının daha az olması ve kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresinin daha kısa olması gibi sonuçlara ulaşılmıştır. Bu nedenle bipolar sistemlerin perioperatif güvenlilik 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 verilmemiş olması 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 prostat 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 2016 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 vaporezasyonu 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 dalığı 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 prostatlarla 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 koagulasyon 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 vaporizasyonun 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 vaporizasyonun 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. Eretil 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. Seksen üç hastalık bir seride 7 hastada 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 2016 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 Litium 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 çok 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.

Kalium-Titanyl-Phosphate 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. Yüz yirmi 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 edilmiş, TURP ve 120 Watt-LBO lazer gruplarında IPSS, Q max, yaşam kalitesi ve diğer ürodinamik parametreler açısından benzer deği-

şim izlenmiştir. Yüzseksen 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 da lazer tedavi grubunda daha nadir olarak görülürken, ameliyat sonrası üriner sistem enfeksiyonu, üretral meatus stenozu, üretra darlığı ve mesane boynu stenozu açısından fark saptanmamıştır. Yüz seksen 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 2016 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 lazer ile ya-

pılan 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 kullanılabilceği 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, vaporezeksiyon ve enükleasyon yapılabilmekte-

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 vapoenukleasyon 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 vaporezeksiyon sonrasında %1.9, mesane boynu darlığı ise %1.8 olarak bildirilmiştir. Yine bu yöntem ile tekrar cerrahi gereksinimi de %0-7.1 olarak saptanmıştır. Thulium lazer vapoenukleasyon 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 rapor edilmiştir. Thulium lazer vapoenukleasyon ile 48 aylık takipte tekrar cerrahi gereksiniminin %2.4 olduğu bildirilmiş ve sonuçların uzun dönemde de kalıcı olduğu gösterilmiştir. Thulium lazer vapoenukleasyonun cinsel fonksiyonlar üzerine olan etkisinin incelendiği çalışmalarda erektil fonksiyon üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı ancak retrograd ejakülasyona neden olabileceği belirtilmiştir.

5. Diğer Minimal İnvaziv Yöntemler

a. Transüretral mikrodalga termoterapi (TUMT)

Bu yöntemde intraüretral yol ile mikrodalga enerji veren bir anten sistemi kullanılır. Doku içine

verilen enerji ile dokuda koagülasyon nekrozu oluşturulur. 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 sonunda %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 belirtilmiştir. 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 gereksiniminin 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 parankimine direk görüş altında verilir. Bu işlem için standart sistoskoplara özel bir parça eklenmesi gerekmektedir. Enerji verildikten sonra dokuda koagülasyon 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 olgulardaki 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 saptanmıştır. Ancak prostat hacmi 75 ml' den daha yüksek olan hastalarda yapılmaması önerilmektedir. Ayrıca belirgin orta lobu olan hastalarda etkinliğinin düşük olacağı bildirilmiştir. 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' da %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 %88 daha yüksek olduğu da gösterilmiştir. Qmax' da elde edilen artışında 12 aylık takipte devam ettiği bildirilmiştir. İşeme sonrası rezidü idrar miktarında ise anlamlı düzeyde bir azalma gösterilememiştir.

Güncel olarak 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'ünün 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.

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. Ahayi 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, Ahayi 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, Ahayi 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. GreenLight 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.

BPH Tedavisinde Laser Kullanımı

34

Remzi Sağlam • Zafer Tokatlı

Giriş

1960' lı yıllardan sonra laser cihazlarındaki gelişme, paralel olarak endoskopik cihazların da gelişmesine, küçülmesine ve daha başarılı tedaviler yapılabilmesine yol açmıştır. LASER kelimesi, "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" kelimelerinin başharflerinden oluşur, "uyarılmış radyasyon salınımlarıyla ışığın kuvvetlendirilmesi anlamına gelmektedir.

Bir kapalı bölümde bulunan odacığın içindeki atomlar, ışık, elektrik akımı veya kimyasal yolla elde edilen enerjiyi emerler, fazla enerjisi olan atomlar kararsız hale gelir. Bu atomlar fazla enerjisini foton yayarak verir. Bu fotonlar da diğer atomlara çarparak onların da foton yaymasını sağlar. Böylece kuvvetlenen ışık iki ayna arasında gider gelir ve aynalardan bir yarı geçirgen olduğu için buradan dışarı çıkar. Çıkışa konan gaz veya katı maddenin cinsine göre değişik renkte ve dalga boyunda LASER ışınları elde edilir. Bunların etkileri dalga boylarına göre farklı olur ve özelliklerine uygun sahalarda kullanılırlar. Laser ışınının en önemli özelliği dağılmaz ve yön verilebilir olmasıdır.

Einstein 1917'de LASER ışınlarından bahsetmesine rağmen, LASER ışınları ilk defa Maimen tarafından 1960 yılında gösterilmiştir. 1966 yılında

Tıpta yaygın olarak kullanılan LASER ler ve dalga boyları

Argon	488-514 nm	mavi yeşil
Helyum-Neon	632.8 nm	kırmızı
Kripton	647.1 nm	kırmızı
Neodmiyum: (YAG)	1064 nm	yakın kızıl ötesi
KTP laser	532 nm	yeşil
Karbondioksit	10.6 nm	uzak kızıl ötesi
Dye (boya)	40-700 nm	görünen laser
Diyot laser	800 nm	çok yakın kızıl ötesi
Holmiyum YAG	2100 nm	orta kızıl ötesi
Erbiyum YAG	2940 nm	orta kızıl ötesi
Excimer	193-350 nm	mor ötesi

Parsons LASER'i köpek mesanesinde deneyen ilk ürolog olmuştur. Daha sonra bir çok firma çok çeşitli LASER cihazları imal etmişler ve bunların gelişmesiyle endoürolojik işlemlerde büyük gelişme olmuştur. LASER sanayide ve tıpta geniş kullanım alanı bulmuş, değişik tedavi şekillerine özel laserler geliştirilmiş ve giderek etkinliği daha yüksek cihazlar geliştirilmeye devam edilmekte, bu da LASER ile yapılan tedavilerin alanını ve başarısını

artırmaktadır. 0.3 mm inceliğinde laser fiberleriyle kullanılan etkili LASER cihazları olmasaydı, fleksibil üreteroskopide günümüzde kullanılan imkanlar olmazdı.

ÜROLOJİDE KULLANILAN LASERLER VE ÖNEMLİ LASERLİ AMELİYATLAR

Holmiyum YAG laser

Neodymium:Yttrium-Aluminum-Garnet (Nd:YAG) Laser de Neodymium yerine Holmiyum kristali konarak elde edilen Holmiyum laserin dalga boyu 2100 nm dir. Bu dalga boyu suyun absorpsiyon tepe noktasına çok yakındır. Dokular ve taş önemli miktarda su içerdiğinden hem doku kesme ve koagülasyon işlemlerinde hem de taş tedavisinde kullanılır. Prostat büyümesi ile birlikte mesane taşları bulunması halinde Holmiyum Laser, hem taş tedavisinde hem de enükleasyonda etkin olarak kullanılabilir. KTP laser ve Diyod laserde bu özellik yoktur.

Doku derinliğinin sadece 0.4 mm olması kullanım sahasını artırmaktadır. Bu sayede HoLEP ameliyatlarında erektil sinirlere hiç bir zarar verilmediğinden ereksiyon korunmaktadır.

Prostat büyümesi tedavisinde HoLEP ameliyatı: Prostatın Holmiyum Laserle Enükleasyonu anlamına gelen HoLEP ameliyatı ilk olarak Yeni Zelenda'lı Peter Gillling tarafından tarif edilmiş ve 60 Watt Laser cihazı ile yapılmıştır. Daha önce Prostatın ablasyonu ve rezeksiyonu yapılmış, sonunda açık ameliyatta yapılan enükleasyon transüretral yapılması olan HoLEP ameliyatı tarif edilerek yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. HoLEP ameliyatının daha geniş kullanımı 80 ve 100 Watt Laser cihazlarının ve morsellatörlerin üretilmesinden sonra olmuştur.

HoLEP de 550 veya 600 mikron fiberler kullanılır. Laser fiberinin ucunda meydana gelen yüksek ısı suyun buharlaşmasına ve basınç alanlarının oluşmasına neden olur. Holmiyum laser aralıklı bir laserdir. Frekansı arttıkça enükleasyon ve kesme gücü artar. En çok kullanılan 100 Wattlık Lumenis marka cihazlarda (Lumenis, Yokneam, Israel) genellikle 2 jül ve 40pulse/dakika ayarları kullanılır.

Orta güçlü 50 Wattlık cihazlarla da 2.2 jül 18 pulse/dakika ayarlarında HoLEP ameliyatı yapmak mümkündür.

Hastalar antikoagülan kullanıyorlarsa Holey ameliyatından 7 gün önce kesilmelidir. Ancak Holmiyum Laserin hemostatic etkisi güçlü olduğundan antikoagülanların kesilemediği hastalar da kesilmeden de HoLEP ameliyatı yapılabilir.

HoLEP ameliyatı için Storz, Wolf ve Olympus firmaları Laser rezektoskoplar geliştirmişlerdir. Bu rezektoskoplarda 550-600 mikron problar looper gibi ileri geri hareket ettirilebilen bir tüp içinden geçirilerek tespit edilir. Probu bu tüp içinde titreme yapmaması ameliyatı kolaylaştırır.

Prostatın bariz orta lobu varsa, HoLEP ameliyatında trilober teknik kullanılır. Bu teknikte önce mesane boynunda saat 5-7 hizalarından başlayıp veru montanumun her iki yanına uzanan insizyonlar yapılır. Bu insizyonların derinliği kapsüle kadar gider ve ademomun kapsülden ayrıldığı görülür. Veru montanumun hemen ön tarafında iki yandaki insizyonlar birleştirilir ve orta lop mesane boynuna doğru enükle edilerek mesaneye atılır. Sırasıyla sağ ve sol loplar da adenoma ile kapsül klivajı takip edilerek tamamen enükle edilir. Saat 12 hizasından sağ ve sol lop arası kesilerek ayrılır.

Ameliyatın en önemli bölümü her iki lobu son tutan kısımlar olan mukozaların kesilmesidir. Bu mukozalar inkontinansı önlemek amacıyla uzun bırakılarak kesilir. Her iki lateral lop da mesaneye atıldıktan sonra kanama kontrolü yapılır. Daha sonra standard loop kullanılarak klasik yüksek frekans koteri veya plasmakinetik system ile mesane boynundaki kanamalar koagüle edilir. Bu sırada özellikle mesane tarafındaki mukoza sınırından olan kanamalar control edilmelidir. İyi bir hemostat yapmak morsellasyon sırasında görüşü sağlamak açısından önemlidir.

En Block teknik: Son yıllarda tecrübeleri artan Ürologlar, HoLEP ameliyatını 5-7 ve 12 hizasından kesi yapmadan enükle etmek şeklinde yapmaya başlamışlardır. Bu şekilde adenoma tek parka halinde enükle edilir, çok büyük prostatlarda 12 hizasından kesi yapılarak adenomun mesaneye itilmesi kolaylaştırılır.

HoLEP ameliyatında büyüklük sınırlaması yoktur. Her büyüklükte prostata uygulanabilir. 400 ml prostate HoLEP ameliyatı yapıldığı bildirilmiştir. Cerrahin tecrübesi arttıkça daha büyük prostatlara HoLEP yapılabilir.

Kuntz ve ark. Yaptığı TUR ile karşılaştırmalı çalışmada her iki grupta 100 hasta vardı ve sonuçta HoLEP grubunda kateter zamanı ve hastanede kalış süresi kısa bulunmuştur. Yine yapılan çalışmalarda TURP den sonra kapsül içinde önemli miktarda adenoma kaldığı gösterilmiştir.

Montorsi ve ark. HoLEP ve TURP hastaları karşılaştırdıkları çalışmada HoLEP'in ameliyat süresi uzun olmasına rağmen, kateter ve hastanede kalış süresini bariz olarak kısa bulmuşlardır. HoLEP sonrası erken dönemde geçici dizüri ve urge inkontinans görülebilir. Genellikle bir kaç haftada düzelen bu semptomlar bazen 6 aya kadar uzayabilir.

Morsellasyon: Enükle edilmiş adenomların dışarı çıkarılması için küçük parçalar haline getirilmesi gerekir. Morsellasyon için, 26 F rezektoskop kılıfının dış tüpü yerinde bırakılarak, iç tüp çıkarılır, standard nefroskop bu kılıfa kilitlenerek tespit edilir. Nefroskopun çalışma kanalından morsellatörün 4 mm kalınlığında olan probu ile mesaneyeye kadar girilir. Bu tüp iç içe iki tüpten ibarettir ve her iki tüpün uç kısımları kesici olarak düzenlenmiştir. İçteki tüpün rotasyon hareketi (Wolf, Tutlingen, Germany) adenoma küçük parçalar halinde keser ve aspiratörün yaptığı vakum sayesinde bu parçalar vücut dışında toplanır. Lumenisin morsellatörü olan "Versa Cut" da ise adenoma içteki tüpün ileri geri hareketleri ile kesilerek toplanır.

Holep ameliyatında çıkarılan morselle edilmiş dokuların patolojik analizinin yapılabilmesi sayesinde, %2-4 arasında Prostat Ca tespit edilebilir.

HoLEP ameliyatı ile TURP yi ve açık prostat ameliyatını karşılaştıran çalışmalarda HoLEP hem TURP ile hem açık ameliyatla benzer üroflow artışları, semptom skor iyileşmeleri göstermiştir. Ancak HoLEP de kateter kalış ve hastanede kalış süresi daha kısa bulunmuştur.

HoLEP ameliyatında Holmiyum laserin doku derinliğinin 4 mm olmasından dolayı, erektil disfonksiyon TURP den daha az görülür.

Potassium-Titanyl-Phosphate Laser

Bu Laser kısaltılmış hali olan KTP Laser veya renginden dolayı greenlight laser olarak da bilinir. Nd YAG Laserin Potassium-Titanyl-Phosphate kristaliyle modifiye edilmesiyle elde edilir. Dalga boyu 532 nm'dir ve görünen ışığın yeşil rengindedir. Hemoglobinler tarafından absorbe edilmesi sayesinde özellikle çok hemoglobin ihtiva eden dokularda, mesela prostatda etkilidir. Doku derinliği Holmiyumdan daha fazla, Nd:YAG Laser den daha az olup 1-2 mm'dir. Prostatın vaporizasyonu için kullanılır. 80 Watt gücündeki cihazlar büyük prostatların tedavisinde yeterli olmadığından, kristalleri Litthium Triborate (Potassium-Tri-Hydrogen Phosphate) ile değiştirilerek daha hızlı ve derin vaporizasyon yapan HPS (High Performance System) cihazı üretilmiştir. Bu cihazla 80-90 ml'ye kadar olan prostatlar vaporize edilebilir. TURP ile karşılaştırma yapılan çalışmalarda UF artışı benzer bulunmuştur. Kullanılan fiberlerin vereceği güç cihazın programı tarafından sınırlandırılmıştır. 4000 J' de cihaz işlemi sonlandırmaktadır. Bu sırada prostatın tamamı vaporize edilmemişse 2. bir prob açmak gerekmektedir. Her hastada bir prob kullanılması KTP Laserin ekonomik açıdan dezavantajıdır. Vaporizasyon yönteminin diğer bir dezavantajı da biopsi için materyal alınamamasıdır. Her ne kadar hastalar ameliyat öncesi PSA ve gerektiğinde biyopsi ile malignite açısından değerlendiriliyorsa da TUR-P ve HoLEP ameliyatlarında %1.5-5.6 oranında tespit edilen prostat kanseri gözden kaçabilir.

Koagülasyon etkisi çok kullanıldığı zaman ameliyat sonrası irritasyon semptomlarına yol açar. İrritasyon semptomlarının görülme oranı %25 civarındadır. 80 ml'den büyük prostatlar KTP ile vaporize edilmeye çalışılırsa yeterli vaporizasyon sağlanmadığından, üroflowda beklenen artış görülmeyeceği gibi ameliyattan 4-8 sene sonra kalan dokuların sebep olduğu obstrüksiyonun yeni bir girişimle giderilmesi gerekebilir.

Kanama diyatezi olan hastalarda daha güvenle kullanılabilir. Prostat semptom skorları ve üroflowdaki iyileşmeler açısından Trans Üretral rezeksiyon (TURP) ile eşdeğerdir.

Son yıllarda, 120 wattlık HPS nin de gücü yetersiz görülerek 180 Wattlık XPS cihazı kullanıma verilmiştir. Bu cihazda Laser probunun soğutmalı olmasından dolayı, daha yüksek enerji ile daha kısa zamanda daha büyük prostatlar tedavi edilebilmektedir. Sonuçları ümit verici olsa da ekonomik ve biyopsi alınamaması gibi dezavantajla bu cihazda da mevcuttur.

Thulyum Laser

Dalga boyu Holmiuma yakın olup 2010' dur. Devamlı akım (Continious flow) bir laser olduğundan kesme gücü daha iyidir. Başlangıçta 50 Watt cihazlar kullanılmışsa da bugün 120 Watt laserle daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Bu laser kullanılarak yapılan prostatin enükleasyonu ameliyatına ThuLEP denir. Bazı merkezlerde HOLEP ameliyatına tercih edilmektedir. Ancak, HOLEP'deki gibi kapsül-adenom klivajı her zaman iyi görülemez. Parsiyel nefrektomi ve üretra darlıklarının tedavisinde de kullanılır.

Tulium Laserin muhtelif kullanma şekilleri vardır: **Vaporizasyon** etkisi, zayıftır.

Vaporezeksiyon: prostatın küçük parçalar halinde kesilerek çıkarılması demektir.

Vapoenükleasyon: Medyan ve lateral loplardan vaporizasyon ve enükleasyon kombinasyonu ile çıkarılması demektir.

ThuLEP: HoLEP e benzer şekilde Tulyum Laser kullanılarak prostatın enükle edilmesidir. Bu enükleasyon sırasında klivaj HoLEP'de olduğu kadar net olarak görülmez zaman zaman görülen kısımların kılavuzluğunda veya mekanik olarak klivajı görmeye çalışarak ameliyata devam edilir. Normal serum fizyolojik kullanılarak yapılmasından dolayı TUR sendromu görülme riski yoktur. Antikoagülan kullanan hastalarda da kullanılabilir, Tulium Laserin kesme ve koagülasyon etkisi güçlü olduğundan kanamalar kolaylıkla koagüle edilebilir. Bu işlemler sırasında prostat dokusunda hafif bir karbonizasyon görülür.

ThuLEP ameliyatı da aynı HoLEP ameliyatında olduğu gibi her büyüklükte prostata yapılabilir. Holmium ve Tulyum Laserlerin fleksibil sistoskopi ile yapılabilmesi mesane boynundaki tümörlerin tedavisine yardımcıdır. Obturator refleksine se-

bep olmaması ve darlıklara yol açmaması da diğer avantajlarıdır.

ILC (Interstitial Laser Coagulation)

Laser probunun prostat dokusu içine iğne şeklinde sokularak kullanıldığı bu yöntem başarılı sonuçlar vermemiştir.

VLAP (Visual Laser Ablation of Prostate)

1990 lı yıllarda kullanılan bu yöntem geç ve zayıf etkili olmasından ve yüksek oranda tekrar operasyon gerektiğinden dolayı terkedilmiştir.

Laser fiberleri değişik kalınlıkta olabilir. İmalatçı firmanın standartlarına göre 200,230,270 mikron gurubu çok ince çalışma kanalı olan fleksibil üreteroskopi ve semirijid üreteroskopi cihazlarında kullanılır, fleksibiliteleri fazla olduğundan defleksiyonu çok etkilemezler. 365 mikron uygun kanallı cihazlarda kullanılır ancak defleksiyonu önemli ölçüde etkilerler. 550 veya 600 mikron fiberler ise daha çok defleksiyona gerek duyulmayan HoLEP veya perkütan litotripsi ameliyatlarında kullanılır.

Laser fiberleri tek kullanım veya çok kullanım olarak bulunur. Çok kullanım laser fiberleri, gaz veya solüsyonda sterilize edilirler. Fiberler bir süre kullanıldıktan sonra uç kısımlarında meydana gelen karbonizasyon etkisini azaltır. Bundan dolayı genellikle 15-20 dakika kullandıktan sonra uç kısmı 1-2 cm kesilerek uç kısmındaki kılıfı 5-6 mm açılır. Traxer yaptığı çalışmalarda uç kısmın açık veya kaplı olmasının ve kesme işleminin seramik makasla veya basit makasla kesilmesinin etkisini etkilemediğini göstermiştir. Bazı çalışmacılar fiberin ucunu sadece basit makasla keserek çalışmaya devam ederler.

LASER fiberlerinin çoğu endfire (ucundan ateşleyen) olmasına rağmen, vaporizasyon yapan cihazlarda sidefire (yandan ateşleyen) fiberlere gerek vardır.

Kaynaklar

1. Gilling PJ. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). Surgery illustrated. BJUI Int. 2008;101(1):131-142

2. Kuntz RM. Current role of lasers in the treatment of BPH. *Eur Urol.* 2006;49(6):961–969
3. Elzayat E, Habib E, Elhilali M. Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J Urol.* 2006;175(4):1428–1432
4. Kuntz R, Ahyai S, Lehrich K, Fayad A. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *J Urol.* 2004;172(3):1012–1016
5. Tan AHH, Gilling PJ, Kennett KM, et al Randomized trial comparing holmium laser enucleation of prostate with transurethral resection of prostate for treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol.* 2003;170:1270
6. Montorsi F, Naspro R, Salonia A, et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center prospective randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2008;179(5 suppl):S87–S90
7. Kuntz R, Ahyai S, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate compared with transvesical open prostatectomy: 18-month follow-up of a randomized trial. *J Endourol.* 2004;18(2):189–191
8. Salonia A, Suardi N, Naspro R, et al Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. *Urology.* 2006;68(2):302–306 28.
9. Aho T, Gilling P, Kennett K, Westenburg AM, Fraundorfer MR, Frampton CM. Holmium laser bladder neck incision versus holmium laser enucleation of the prostate as outpatient procedures for prostates less than 40 grams: a randomized trial. *J Urol.* 2005;174:210–214
10. Briganti A, Naspro R, Gallina A, et al Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *J Urol.* 2006;175(5):1817–1821
11. Tugcu V, Tasci AI, Sahin S, Zorluoglu F. Comparison of photoselective vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. *J Endourol* 2008;22:1519–25.
12. Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanriverdi O, Sarica K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology* 2008;71:247–51.
13. Bach T, Herrmann TR, Ganzer R, Blana A, Burckhardt M, Gross AJ. [Thulium:YAG vaporesction of the prostate. First results [in German]. *Urologe A* 2009;48:529–34.
14. Bach T, Netsch C, Pohlmann L, Herrmann TR, Gross AJ. Thulium: YAG vapoenucleation in large volume prostates. *J Urol* 2011; 186:2323–7.

KISIM 6

ÜROONKOLOJİ

Mesane Tümörleri: Tanı, Sınıflama

35

Aytaç Şahin • Ayhan Verit

Mesanenin ürotelyumu transizyonel hücreler ile döşelidir ve çeşitli benign ve malign tümörlere dönüşebilir. Mesane tümörlerinin listesi uzundur ve ürotelyum ve mezenkimden gelişenleri kapsar. Mesane kanserlerinin %90-95'ini ürotelyal karsinomlar oluşturur. Geriye kalanlar ise skuamöz hücreli kanserler ile adenokanserlerdir ve çok az bir kısmıda küçük hücreli kanserdir.

Yeni mesane kanseri saptama oranı sanayileşmenin artması sonucu son 20 yıl içinde %20 oranında artmıştır. Hastalığın insidansı yaşla birlikte artar, özellikle 60 yaşından sonra daha sık görülür. Erkeklerde mesane kanseri gelişimi, büyük bir olasılıkla sigara içmek ve çevresel toksinlere maruz kalmak prevalanslarının yüksekliliği nedeniyle, kadınlardan 3-4 kat daha fazladır.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği'nde her yıl 180.000 yeni mesane tümörü tanısı konulmakta ve bu hastaların 50.000'i kaybedilmektedir. Türkiye'de mesane kanseri en sık görülen ikinci malignite olup, ülkemizde erkeklerde tüm yaş grupları içerisinde 3. sırada görülmektedir. Kadınlarda ise; erkelere göre daha nadir görülmekte ve ilk 10 kanser türü arasında yer almamaktadır. Benzer şekilde kanser istatistiklerinde erkeklerde ilk olarak 25-49 yaş grubunda (5.

sırada, %5.2), kadınlarda ise ilk olarak 70 yaş ve üzerinde (9. sırada, %3.0) ilk 10 kanser türü içerisine girmektedir. Erkeklerde 2009 yılında tanı konan kanserlerin %21.4'ü mesane kanseridir. Yeni saptanan mesane kanserlerinin yaklaşık %70'i yüzeysel ve bunların da yaklaşık %30'u multifokaldır. Yüzeysel mesane kanserlerinin %60-70'i rekürrens ve %10-20 si ise invazif hastalığa progresyon gösterir. Yaklaşık %20-30 olgu ise ilk tanı sırasında kasa invazif tümörlerdir. Tüm hastaların yaklaşık %15'inde metastaz saptanır.

Mesane kanseri genetik anormallikler ve karsinojene maruz kalmak, beslenme ile ilgili faktörler, sıvı alımı, alkol, inflamasyon, infeksiyon, kemoterapi, radyasyon ve belki yapay tatlandırıcılar gibi dış faktörler sonucu gelişir.

Risk Faktörleri

Sigara: Tütün mesane kanseri oluşumunun bilinen ana nedenidir. Özellikle tütünün yanması sonucu ortaya çıkan metabolitlerden nitrozamin, 2-naftilamin, 4-aminobifenil, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, arilaminler sayılabilir. Sigaranın içilme süresi ve günlük tüketilme miktarı direkt olarak kanser riskinin artmasında önem taşır.

Endüstriyel kanserojenler: Özellikle benzen derivelerine maruziyet mesane kanseri oluşma riskini arttırır. Yapılan çalışmalarda mesane tümürlü hastalarda % 20-25 oranında meslek hastalığına bağlı mesane kanseri görüldüğü vurgulanmaktadır.

Genetik: Özellikle kanserojen olduğu söylenen aromatik aminlerin inaktivasyonunda rol oynayan asetilasyon enzim genlerinin mesane kanseri ilişkisi gösterilmiştir. NAT-1, NAT-2 N-asetil transferaz genleridir ve insan 8. Kromozomunun kısa kolunda yer almaktadır. NAT-2

Yavaş asetilasyon genotipinin varlığı mesane tümörü açısından yüksek risk taşır. P21ras, Cmyc onkogenlerinin mesane kanseri ile ilişkili olduğu söylenmektedir.

Fenasetin: Asetaminofen yaygın olarak kullanılan bir antipiretik ve analjezik olan fenasetinin aktif metabolitidir. Aşırı miktarlarda asetaminofen veya fenasetin kullanımları (15 yıllık süre içerisinde 5-15 kg) böbrek ve muhtemelen mesane kanseri risklerinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Kaye ve arkadaşları ise yaptıkları vaka kontrol çalışmasında asetaminofen veya diğer nonsterodial anti-inflamatuvar ilaç kullanımı ile mesane kanseri arasında ilişki bulmamışlardır.

Kronik iritasyon ve enfeksiyon: Buna en iyi örnek bir çeşit parazitoz olan Schistosoma hematobium ile infekte hastalarda squamöz hücreli kanser ile ilişkisidir.

Radyoterapi: Özellikle prostat ve serviks kanserli hastalarda tedavi amacıyla alınan eksternal radyoterapinin sekonder mesane kanserine yol açma riski mevcuttur.

Kemoterapi: Kemoterapi önemli DNA veya hücre hasara yol açarak malign hücreleri harap eder, fakat aynı zamanda mesanedeki gibi hızlı bölünen normal epitelyum üzerinde de derin bir etkiye sahip olabilir. Mesane kanserine neden olduğu kanıtlanan tek kemoterapötik ajan siklofosfamittir.

SINIFLANDIRMA

Epitelyal (%98)

- TCC (%90)
- Skuamöz hücreli kanser (%5-9)
- Adeno kanser (%1-2)
- İndifferansiye kanser(%1-2)
- Mikst tümör(%4-6)

Non-epitelyal (%2)

Lipom, nörofibroma, fibrom, leiomyom, leiomyosarkom, hemanjiom, sarkom, rabdomyosarkom, fibrosarkom, anjiosarkom, primer lenfoma, mikstmezodermal tümör, karsinoid tümör, feokromasitoma.

2009 TNM Evrelendirme

Primer Tümör (T)

Tx Primer tümör değerlendirilememiş

T0 Tümöre ait kanıt yok

Ta Non_invasiv papiller karsinoma

T is Karsinomainsitu: 'flat tümör'

T1 Tümör subepitelyal bağ dokusuna invazyon yapmış

T2 Kas dokusu tutulumu

T2a Yüzeysel kas dokusu (iç yarısı)

T2b Derin kas dokusu (dışyarısı)

T3 Tümör perivezikal dokuya invazyon yapmış

T3a Mikroskopik

T3b Makroskopik (ekstravezikal kitle)

T4 Ekstra vezikal komşu organ tutulumu

T4a Prostat, uterus veya vajina

T4b Pelvis duvarı veya karın duvarı

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Bölgesel lenf nodları primer ve sekonder drenaj bölgelerinin her ikisini kapsar. Aort bifurkasyonu üzerindeki tüm diğer nodlar uzak lenf nodları olarak kabul edilir.

Nx Lenf nodu değerlendirilememiş

N0 İnvazyon yok

N1 Pelviste tek bir lenf nodu tutulumu (hipogastrik, obturator, eksternaliliak veya presakral)

N2 Pelviste birçok sayıda lenf nodu tutulumu (hipogastrik, obturator, eksternaliliak veya presakral)

N3 Kommoniliak lenf nod(lar)ı tutulumu

Uzak Metastaz (M)

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz +

HİSTOPATOLOJİK DERECELENDİRME

WHO 2004 evreleme şeması rutin olarak kullanılmalıdır ve 1973 ve 1998 WHO sınıflama sisteminin yerini almıştır. Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm tanımlaması önemlidir ve rekürrens gösterebilen fakat nadiren invazyon yapan mesane lezyonlarını tarif eder. 1973 WHO sisteminde grade 1, grade 2 ve grade 3'ün eliminasyonu ile 2004 WHO sınıflamasında düşük grade ve yüksek grade şeklinde değiştirildi. Düşük-grade papiller hastaların %60 kadarında rekürrens gösterir, fakat olguların %10'undan azında invazyon yapar. Yüksek-grade lezyonlarda da rekürrens görülür; bununla birlikte tümörlerin %50'sinde invazyon ve takiben evre progresyonu oluşur. Bu özellikle CIS yüksek-grade papiller bir lezyon ile birlikteyse doğrudur.

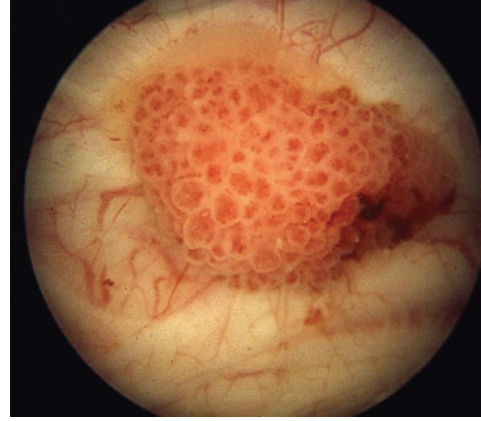
1973 WHO	2004 WHO
Ürotelyal papilloma	Ürotelyal papilloma
Grade 1: İyi differansiye	Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
Grade 2: Orta differansiye	Düşük gradeli ürotelyal karsinom
Grade 3: Kötü differansiye	Yüksek gradeli ürotelyal karsinom

TANI

Belirti ve Bulgular

Olguların yaklaşık %85'inde ağrısız hematüri görülür. Hematüri mesane kanserinde mikroskobik ve makroskobik tipte olabilir. Hematürinin derecesi ile hastalığın yaygınlığı arasında bir ilişki yoktur. Sistoskopik olarak tespit edilebilen mesane kanserli hastaların hemen hepsinde en azından mikroskobik hematüri görülmektedir.

Total ağrısız makroskobik hematürilerin %13-34.5'inde mesane tümörü saptanmıştır. Mesane tümörlerinde hematüri hemen her zaman aralıklı olarak görüldüğünden hematüri öyküsü olan riskli hastalar hematürisi devam etmese bile araştırılmalıdır. Makroskobik hematürisi olan veya uzun



Şekil 1. Mesane kanserinin sistoskopik görünümü.

sürekli mikroskobik hastalarda gelişen aneminin fizik muayene bulguları saptanabilir.

İkinci en sık görülen başvuru yakınması % 20 hastada gelişebilecek mesane irritasyonu semptomlarıdır (idrar yaparken yanma, sık idrar hissi, sık idrara çıkma ve gece idrara çıkma). Ayrıca tümör lokalizasyonu ile bağlantılı olarak üst üriner ve alt üriner sistem obstrüktif semptomlar görülebilir. Üreter obstrüksiyonunu sonucu gelişen hidronefroza bağlı yan ağrısı ve intravezikal obstrüksiyon sonucu gelişebilecek dolgunluk hissi, işeme sonrası artık idrar hacminde artış izlenebilir. İlerlemiş olgularda metastaza bağlı semptomlar (kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik, anemi, öksürük) görülebilir.

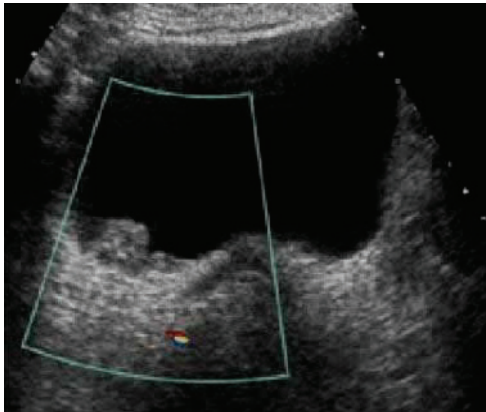
Fizik Muayene

İlk tanı sırasında mesane tümörlerinin %70'i yüzeysel olduğundan ve ancak T3b evresinden sonra muayenede palpe edilebileceğinden, mesane tümörlerinin tanısında fizik muayenenin yeri kısıtlıdır. Ancak mesane boşaltıldıktan sonra anestezi altında yapılan bimanuel muayene ile hastalığın mesane dışına ve çevre dokulara invazyonu ve eğer TUR-Tm öncesi palpe edilen bir kitle varsa TUR-Tm sonra bunun kaybolup kaybolmadığı belirlenebilir.

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi nonivazif olması, maliyetinin düşük olması, rezolüsyon gücünün yüksek olması, nefrotoksik kontrast madde gerektirmemesi gibi avantajları nedeniyle ürolojik hastalıkların tanısında çok sık kullanılmaktadır. Ancak barsak gazlarından etkilenmesi ve operatör bağımlı olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Ultrasonografide mesaneyi incelerken amaç mesane duvarı ve intravezikal lezyonları değerlendirmektir. Mesane mukozasındaki patolojilerin değerlendirilmesinde altın standart sistoskopi olmasına rağmen, USG'deki bulgular sistoskopi gereksinimini erkene çekebilmektedir. Mesane USG transabdominal, transrektal veya transvaginal prob ile yapılabilmesine rağmen, en sık transabdominal yol tercih edilmektedir. Dolu mesane daha iyi değerlendirildiğinden dolayı, hastaya işlem den önce idrarını yapmaması öğütlenmelidir. Normal mesane simetrik olup içerisinde ekojenite yoktur. Erişkinde normal mesane duvar kalınlığı \approx 6 mm. dir. Simetrik duvar kalınlaşması intravezikal obstrüksiyon belirtisi iken, asimetrik kalınlaşma ve rijidite daha çok mukozal ve infiltratif lezyonlara işaret etmektedir. Mesanede debris, yabancı cisim veya infeksiyon mesane içerisindeki sıvının daha ekojen görünmesine neden olabilir.



Şekil 2. Usg de mesane kanserinin görünümü.

Rekürren hematüri veya makroskopik hematüri saptanan hastaya ilk olarak abdominopelvik USG çekilir. Bu inceleme ile renal kitlelerin karakterleri, hidronefrozun ve mesanedeki dolma defektlerinin saptanması mümkündür. Direk üriner sistem grafisi ile kombine kullanıldığında hematüri etiyojisindeki tanı değeri intavenöz piyelografi (IVP) kadar olabilmektedir.

Intravenöz Piyelografi

Üroloji pratiğinde uzun zamandan beri kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Toplayıcı sistemin, üreterlerin ve geç görüntülerde mesanenin görüntülenmesine olanak sağlar. Ürotelyal patolojilerin, hematüri nedenlerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Mesane kanserinde dolum defekti görülür.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT'de mesanenin görünümü içerisindeki sıvı miktarına göre değişiklik gösterir. Distantü bir mesane peritonu yukarı iterek iliak kanatlara kadar çıkabilmektedir. Boş mesane foley balonu kadar küçülebilir. Bu nedenle intraluminal lezyonların



Şekil 3. IVP de mesane kanserinin oluşturduğu dolum defekti görünümü.

değerlendirilmesi için mesanenin orta derecede dolu olmasında yarar vardır. Mesane arka duvarı rektum, uterus ve sigmoid kolonla yapışık olduğundan aksiyal plandaki BT ile değerlendirilmesi zordur.

BT'de IV kontrast madde enjekte edilerek üreter kesitleri alınır. Son yıllarda hematüri nedeni araştırılmasında BT ürografi IVP için iyi bir alternatif oluşturmuştur. BT ile elde edilen görüntüler bilgisayar yardımı ile rekonstrükte edilerek üreterler boydan boya görünür hale getirilebilmektedir. Bu nedenle günümüzde hematüri nedeni araştırılmasında BT+BT ürografi, IVP+USG'den üstün görülmektedir. Çoğu merkezde de BT Ürografi IVP'nin yerini almıştır. Özellikle üst sistemin invazif tümörlerinde BT Ürografi IVP'ye göre daha fazla bilgi verebilmekteyse de IVP'ye göre radyasyon maruziyeti daha fazladır.

Üriner Sitoloji

İdrar veya mesane yıkamasında kanser hücrelerinin aranması yüksek gradeli tümörlerde yüksek sensitiviteye sahip iken düşük gradeli tümörlerde düşük sensitiviteye sahiptir. Bu nedenle inceleme yüksek gradeli tümörler ve CIS'lu olgularda yararlı olsa da negatif bir sonuç düşük gradeli kanser varlığını ekarte etmez. Ayrıca pozitif üriner sitolojinin üriner sistemin herhangi bir yerindeki, kalikslardan proksimal üretraya kadar, ürotelyal tümörün varlığını destekleyebileceği unutulmamalıdır. Sitolojik inceleme her zaman taze idrarda yapılmalıdır. Sabah idrarı genelde sitoliz görüleceğinden uygundur.

Tecrübeli ellerde sitolojinin %35 sensitiviteye ulaştığı ve spesifitesinin %90'ini geçtiği bilinmektedir. Bununla beraber sitolojik incelemenin bazı dezavantajları vardır:

- İncelemeyi yapana göre değişebilir.
- Değerlendirme düşük hücre yoğunluğu, üriner enfeksiyon, taş veya intravezikal insitilasyonlardan etkilenmektedir.

İdrar Tümör Belirteçleri

Birçok test klinik kullanımda yer bulmuşsa da 3 test kısmında olsa ümit vermektedir: nükleer mat-

riks protein 22 (NMP22), Urovysion ve Immunocyt. Bu testlerin değerlendirilmesinde karşımıza sıkça çıkacak 2 tanının hatırlanmasında fayda var. Sensitivite mesane kanseri olan hastaların yüzde kaçında anormal testin olduğunu gösteren değerdir. Spesifite ise normal test sonucu olan ve gerçekten mesane tümörü olmayan hastaların yüzdesidir.

Bladder Tumour Antigen (BTA-TRAK ve BTA-stat)

Her iki yöntemde idrarda kompleman faktör H ilişkili proteini ölçen yöntemin farklı uyarlamalarıdır. BTA-stat kolayca yapılabilen nicel bir yöntemdir. Van Rhijn ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir derlemede duyarlılığının sitolojiden hafif yüksek, özgüllüğünün ise düşük olduğu ifade edilmiştir. BTA-stat %70 medyan duyarlılığa ve %75 medyan özgüllüğe sahipken, BTA-TRAK %69 duyarlılığa ve %65 özgüllüğe sahiptir. Her iki testde inflamasyon, enfeksiyon ve hematüri varlığında yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir.

Sonuç olarak, her iki testin kullanımı, düşük gradeli tümörlerdeki yanlış yalancı pozitiflik oranının yüksek olması ve düşük sensitivitesi nedeniyle sınırlı bir role sahiptir.

Nükleer Matris Protein 22 (NMP22)

NMP22 bir nükleer matris proteinidir ve mitoz bölünmenin önemli bir düzenleyicisidir. Tümör hücrelerinde artan mitozla NMP22 tespit edilebilir seviyelere ulaşacak kadar hücrelerden dışarı salınır. Grossman ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bu yöntemle mesane kanserini %55,7 duyarlılıkla (aynı çalışmada sitoloji için %15,8) ve %85 özgüllükle (aynı çalışmada sitoloji için %99,2) tespit edebilmiştir. Bir sonraki çalışmalarında 668 hastadaki nüks oranlarını saptamada gelişim saptanmış ve kanser %49,5 duyarlılık ve %87,3 özgüllükle belirlenmiş ve üretrosistostokopi ile yakalanamamış 8 kanser vakası tespit edilebilmiştir. Sonuç olarak NMP22 testi uygulaması kolay, sitolojiden daha iyi duyarlılığa sahip, özgüllük olarak kıyaslanabilir, düşük derece tümörleride yakalayabilen ve BCG tedavisinden etkilenmeyen başarılı bir yöntemdir.

Immunocyt

Immunocyt, monoklonal antikorlar kullanılarak ürotelyal karsinom hücrelerindeki tümör ilişkili antijenleri tespit etmektedir. İşlem sırasında florasan işaretli üç antikor kullanılır ve bu yolla işaretlenmiş hücreler florasan mikroskopunda incelenir. Tekniğin sensitivitesi %38,5-100, spesifitesi 73-84,2 arasında değişmektedir. Genel olarak baktığımızda, bu tekniğin sensitivitesinin iyi ancak, konvansiyonel sitoloji ile kıyaslandığında spesifitesinin düşük olduğunu söyleyebiliriz. Sonuç olarak Immunocyt, düşük gradeli tümörlerin tespitinde en yüksek sensitiviteye sahip incelemedir ve diğer ürolojik hastalıklardan daha az etkilenir. Ancak düşük gradeli tümörlerdeki %60'lık tespit oranı nedeniyle sistoskopinin yerini almak için yetersiz görünmektedir.

Urovysion

Urovysion, düşük moleküllü tümörlerin takibinde çok az fayda sağlar. Ancak sitolojik incelemede yetersiz tecrübe mevcut ise veya sitoloji sonucu tartışmalı ise yüksek gradeli tümörlerde sitolojinin yerini alabilir. Bazen yalancı pozitif sonuçlar görülebilir çünkü Urovysion gizli hastalıkları tespit edebilir. Ayrıca intravezikal tedaviye verilen cevabın öngörülmesinde yardımcı olabilir. Mikrosatellit analizi, düşük gradeli tümürlü olguların %80'inde reküransi öngörebilir ancak yine de sensitivitesi yoktur.

Testlerin sensitiviteyi International Consensus Panel on Bladder Tumour Markers'in önerdiği şekilde birbirleriyle kombinasyonları ile artırılabilir. Bu testler klinik kullanıma girmeye başlasa da maliyet analizlerinin yapılarak sistoskopiye ucuz ve güvenilir bir alternatif olduklarını göstermek gereklidir.

Genel olarak idrar tümör belirteçlerinin sitolojiye oranla sensitiviteyi daha yüksek olmasına karşılık, spesifiteleri daha düşüktür.

Sitoloji ve Belirteçlerin Pratik Uygulamadaki Yerleri:

Belirteçlerin, mesane kanseri açısından uygun olabilmesi için bazı kriterler vardır:

TABLO 1. Günümüzde mesane kanseri için tanımlanan idrar tümör belirteçleri

Kanser belirteci	Önerilen kullanım	Kanıt seviyesi	FDA onayı
BTA Stat	Erken tanı ve nüks takibinde	II	Evet
BTA Trak	"	II	Evet
NMP 22	"	II	Evet
Mesane kontrolü	"	II	Evet
<i>ImmunoCyt</i>	"	II	Evet
Ürovizyon	"	II	Evet
Sitokeratin 8, 18, 19	Klinik araştırma	III	Hayır
Telomeraz	"	III	Hayır
BLCA-4	"	II	Hayır
Survivin	"	II	Hayır
MSA	"	III	Hayır
HA-HAase	"	III	Hayır
DD23 monoklonal antikor	"	II	Hayır
Fibronektin	"	III	Hayır
HCG	"	IV	Hayır
Apoptozis genleri	"	IV	Hayır
Proteomiks profili	"	V	Hayır

- Test, teknik olarak mümkün olduğunca basit olmalıdır (ofis şartlarında uygulanabilmeli, sonuçları hızlıca alınabilmeli, uygulaması kolay olmalı ve öğrenme eğrisi kısa olmalıdır)
- Düşük maliyet.
- Güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar.
- Yüksek teşhis duyarlılığı (Yüksek sensitivite ve spesifite).
- Pozitif prediktif değeri (yalancı pozitif sonuçlar nedeniyle gereksiz ileri incelemeleri önlemek için) ve yüksek negatif prediktif değeri (tümörü atlamamak için) yüksek olmalı.
- Klinik açıdan tüm yüksek gradeli tümörleri küratif tedaviden kaçmadan yakalaması açısından güvenilir olmalıdır.

Üriner Sitoloji veya moleküler testler aşağıdaki amaçlarda kullanılmalıdır;

- Mesane kanseri açısından riskli popülasyonun taranması
- Hematüri veya mesane kanserinin diğer semptomlarının varlığında hastanın araştırılması amacıyla
- Kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde izlemi kolaylaştırmak amacıyla.

Sistoskopi

Mesane tümörü tanısı için en önemli tanı yöntemidir. Özellikle küçük mesane tümörlerinin ortaya çıkarılmasında, ultrason küçük tümörleri bazen yakalayamadığından mesane kanserli hastaların periyodik takibinde sistoskopi önemlidir Aynı se- ansta hem tanı hemde tedavi imkanı sağlar. Mesanedeki tümörün yeri, büyüklüğü, sayısı ve görünümü belirtilmeli ve mukozal anomaliler ayrıca not edilmelidir. Standart olarak beyaz ışıkla yapılır. Sistoskopi sırasında alınacak doku örneklerinden tümörün patolojisi saptanır. Mesane tümörü tanısı almış ve tedavi edilmiş hastaların takibinde sistoskopi yapılır. Sistoskopiden önceki basamaklarda yapılan tetkiklerde tümör saptanması halinde sistoskopi yapılmaksızın hastaya TUR uygulanmalıdır.

Karsinoma insitu teşhisinde sistoskopi, idrar sitolojisi ve mesane biyopsilerinin histopatolojisi kombinasyonları ile karar verilmelidir.

TaT1 Mesane Tümörlerinde Transüretral Rezeksiyon:

TaT1 tümörlerde uygulanan TUR' da görülen tüm lezyonlar rezeke edilmeli kas dokusu örneklenmelidir. Küçük tümörler (<1cm) tümör ve alttaki mesane duvarının bir kısmını içeren tek bir parça halinde rezeke edilebilirler. Büyük tümörler ise parçalar halinde ayrı ayrı rezeke edilmeli ve bu parçalar tümörün ekzofitik bölümünü, alttaki detrusör kasını içeren mesane duvarını ve rezeksiyon bölgelerinin köşelerini içermelidir. Kas dokusu olmaksızın, patolog tümörü Ta, T1 veya T2 olarak evreleyemez. Büyük tümör varlığında rezeksiyon alanlarının etrafında ayrıca rezeke edilmesi önerilir çünkü o bölgelerde CIS bulunabilir.

Dokunun bozulmasını önlemek amacıyla TUR esnasında mümkün olduğunca koterizasyondan kaçınılmalıdır. Komplet ve doğru yapılmış bir TUR iyi bir prognoza ulaşma açısından çok önemlidir. Spesimende detrusör kasının olmamasının rezidüel hastalık ve erken rekürens açısından yüksek riskli olduğu gösterilmiştir.

Mesane ve Prostatik Üretra Biyopsileri:

Mesane tümörleri sıklıkla multifokaldir. CIS, displazi inflamasyon vs mesanede kendilerini kadifemsi ve kırmızımsı alanlar olarak gösterebilirler veya hiç görülmeyebilirler. Normal görünümü mukozadan random biyopsiler rutin olarak önerilmemektedir. Ancak sitoloji pozitif ise ve ekzofitik tümör nonpapiller görünümde ise random biyopsiler alınmalıdır. Ayrıca anormal görünümü bölgelerden mutlaka biyopsiler alınmalıdır. TaT1 tümürlü hastalarda rutin random biyopsi önerilmez. Özellikle düşük riskli tümörlerde CIS teşhis edilme ihtimali oldukça düşüktür (<%2). Prostatik üretranın tutulum riski tümör trigon veya mesane boynunda lokalize ise, mesanede CIS ve multiple tümör varlığında artmaktadır. Bu durumlarda ve sitoloji pozitifliğinde veya prostatik üretra anomalisi gözlemlendiğinde prostatik üretradan biyopsi alınması önerilmektedir.

Floresan Sistoskopi: Standart bir prosedür olarak, sistoskopi ve TUR beyaz ışık kullanılarak yapılır. Bununla beraber, beyaz ışık kullanımı var olan, ama görülmeyen lezyonların gözden kaçmasına neden olabilir. Bir fotosensitize edici ajanın, genellikle 5-aminolevulinik asit (5-ALA) veya hekzaaminolevulinat (HAL), intravezikal instilasyonunu takiben uygulanır. Konvansiyonel sistoskopiye göre malign tümörlerin ve kısmen CIS'nun tanısında daha sensitiftir.

Ancak inflamasyon varlığında, önceden uygulanmış TUR veya intravezikal instilasyon durumlarında yalancı pozitiflik görülebilir.

KAYNAKLAR

1. Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, et al. The national cancer data base report on Bladder carcinoma. The American College of Surgeons Commission

- on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1996;78:1505-13.
2. Jemal et al, 2008. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2):71-96.
 3. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-41.
 4. Türkiye kanser İstatistikleri, Ocak 2014. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanserraporu.pdf
 5. Boman H, Hedelin H, Holmang S. Four bladder tumor marker shave a disappointingly low sensitivity for small size and low grade recurrence. *J Urol* 2002;167:80-3.
 6. Boffetta, 2008. Boffetta P: Tobaccosmokingand risk of bladdercancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 218:45-54.
 7. Piper, Tonascia, Matanoski, 1985. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM: Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 1985; 313(5):292-295.
 8. Kaye JA, Myers MW, Jick H: Acetaminophen and the risk of rena land bladder cancer in the general practice research data base. *Epidemiology* 2001; 12(6):690-694.
 9. Boice et al, 1988. BoiceJr JD, Engholm G, Kleinerman RA, et al: Radiation dose and second cancer risk in patient streated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988; 116(1):3-55.
 10. Brennan et al, 2000. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al: Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000; 86(2):289-294.
 11. Nilsson, Ullen, 2008. Nilsson S, Ullen A: Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008;218:89-92.
 12. Van Rhijn BW, Van der Poel HG, Van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47:736-48.
 13. Talwar R, Sinha T, Karan SC et al. Voided urinary cytology in bladder cancer: is it time to review the indications? *Urology*2007;70:267-71.
 14. 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;293:810-6.
 15. Grossman HB, Soloway M, Messing E, Katz G, Stein B, Kassabian V, Yu Shen, PhD. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2006;295:299-305.
 16. Vriesema LJ, Atsma F, Kiemeney LALM, Peelen WP, Witjes JA. Schalken, Diagnostic efficacy of the Immunocyt test to detect superficial bladder cancer recurrence. *Urology* 2001;58:367-1.

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserleri

36

Murat Bozlu

Giriş

Ürotelyal kanserlerin % 90'ı mesane kaynaklıdır. Yeni tanı konulan mesane kanserlerinin yaklaşık % 70-75'i kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK)'dir. KİOMK tanısı konulan hastaların % 70-75'i mukozayla sınırlı papiller egzofitik (Ta), % 20-25'i submukozayla sınırlı (T1) ve %5-10'u yüksek dereceli flat lezyonlardır (insitu karsinom, CİS). Günümüzde bu tümörlerin hemen hepsinin tanısı ve tedavisi transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) ile yapılmaktadır.

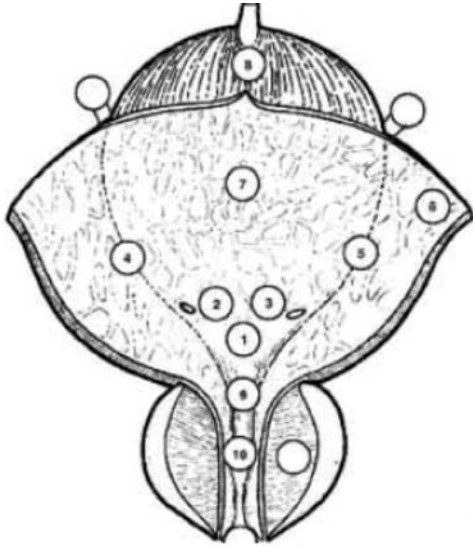
Tanı

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. 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. KİOMK hastalarında sitolojinin duyarlılığının istenen düzeyde olmaması nedeniyle idrarda değişik belirteçler çalışılmasına rağmen; tanı ve takipte kılavuzlar tarafından rutin önerilen özel bir belirteç mevcut değildir. Yapılan çalışmalar mikrosatelit analizleri, Immunocyt/uCyt, NMP22 ve Urovizyon (FISH) testlerinin duyarlılığının yüksek olduğunu göstermektedir. Günümüzde tanı için sistoskopi-nin 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).

Tedavi

TUR-TM. KİOMK'de temel tedavi TUR-TM'dir. Buna ek olarak intravezikal kemoterapi veya immüno-



- | | |
|-----------------------|-----------------|
| 1. Trigon | 6. Ön duvar |
| 2. Sağ üreter orifisi | 7. Arka duvar |
| 3. Sol üreter orifisi | 8. Kubbe |
| 4. Sağ duvar | 9. Boyun |
| 5. Sol duvar | 10. Arka üretra |

Figür 1. Mesane diyagramı.

terapi uygulanabilir. TUR-TM'de amaç tanı, evreleme ve tümörün tedavisidir. Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu anestezi altında bimanuel muayeneye yapılmasını ve invazyon derinliğinin belirlenebilmesi için detrüsrör kas örneğinin de alınmasını önermektedir. Komplet ve doğru yapılan TUR-TM iyi prognozla yakın ilişkilidir. Patoloji örneğinde detrüsrör 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 alın-

abilir. Eğer fotodinamik tanı için yeterli ekipman varsa bu olgularda uygulanabilir.

Sekonder TUR-TM. Ta ve T1 tümörlerde ilk rezeksiyondan sonra rezidüel tümör riski yüksek olabilir. Özellikle T1 tümörlerin % 33-55'inde ve yüksek dereceli Ta tümörlerin % 41.4'ünde persistan tümör gözlenebilir. İlk rezeksiyonda T1 gelen hastaların ikincil rezeksiyonunda % 4-25 kasa invaze mesane kanseri görülmektedir. İlk rezeksiyonda kas yoksa bu oran % 45'e çıkmaktadır. İlk rezeksiyonu komplet olmayanlarda, örnekte kas dokusu yoksa, tüm T1 ve tüm yüksek dereceli tümörlerde sekonder TUR önerilmektedir. Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'na göre bu işlemin ilk TUR-TM operasyonundan 2-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışma ilk ve sekonder TUR-TM arasındaki sürenin ≤ 42 gün olmasının nüks ve progresyonu azaltacağını göstermiştir.

Fulgurasyon. Karşılaştırmalı çalışma olmamakla beraber; küçük ve düşük dereceli Ta tümör hikayesi olanlarda gözlenen küçük papiller nükslerde uygulanabilir.

Bipolar Elektrokoter Rezeksiyonu. Monopolar yerine bipolar elektrokoter sistemi kullanılarak yapılan çalışmalar, obturator sinir uyarılmasına bağlı mesane perforasyonu komplikasyonlarının daha az olduğunu savunmaktadır.

Adjuvan Tedaviler

Her ne kadar KİOMK için başlangıç tedavisi olarak TUR-TM 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 tümör gelişimi gözlenirken; % 0.8-45 oranında progresyon gelişebilir. Bunun için risk grupları (Tablo 1) ve skorlar (Tablo 2) tanımlanmıştır. Bu tablolara Ta ve T1 hastalar dahil edilmiştir. 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.

TABLO 1. 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: <ul style="list-style-type: none"> • T1 tümör • G3 (yüksek dereceli) • CİS • Mültipl, nüks ve > 3 cm Ta, G1G2 tümörler

CİS: Karsinoma insitu, PUNLMP: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm

TABLO 2. Nüks ve progresyonda EORTC skorlaması

Faktör	Nüks	Progresyon
Tümör Sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör Boyutu		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
Nüks Sayısı		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
T Kategorisi		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşzamanlı CİS		
Hayır	0	0
Evet	1	6
Tümör Derecesi		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam Skor	0-17	0-23

İspanya Ürolojik Onkoloji Grubu, BCG tedavisi alan hastalarda cins, yaş, nüks durumu, tümör sayısı, T kategorisi, eşlik eden CİS ve tümör derecesi faktörlerini içeren CUETO tablosunu oluşturmuştur. Bu hasta grubuna erken intravezikal tedavi alan veya sekonder TUR-TM yapılanlar dahil edilmemiştir. Bu tabloya göre idame BCG tedavisi alan hastalarda hastalık nüksü için en önemli faktörler nüks durumu ve tümör sayısıdır. KİOMK hastalarında intravezikal tedavi için Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu önerileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

İntravezikal Kemoterapi. Sıklıkla profilaktik veya komplet rezeksiyon sonrası adjuvan amaçlı yapılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan ajan mitomisin-C, epirubisin, doksorubisin ve thiotepadır. Tek doz erken postoperatif intravezikal kemoterapiyle TUR-TM sonrası sirküle eden tümör hücrelerine ve rezeksiyon alanındaki rezidü tümörlere ablatif etkilidir (kemorezeksiyon). Tümör hücrelerinin implantasyonunu önlemek için TUR-TM sonrası ilk birkaç saat içerisinde uygulanması gerekmektedir (yaklaşık 2 saat içerisinde). Çalışmaların çoğunda ilk 24 saat uygulaması yapılmıştır. Önceki nüks sayısı az ve EORTC skoru <5 olan hastalarda tek doz erken postoperatif intravezikal kemoterapiyle nüks riski azalmaktadır. Perforasyon riski olan veya geniş rezeksiyon yapılanlarda uygulanmamalıdır.

KİOMK hastalarında prognostik faktörlere göre ek intravezikal kemoterapi gerekebilir. Süresi ve sıklığı ile ilgili değişik çalışmalar olmakla beraber, bir yıldan fazla önerilmemektedir. Yüksek riskli hastalarda mitomisin-C'nin etkinliğini artırmak için mikrodalga uyarımlı hipertermi ve elektromotiv ilaç uygulaması (EMDA) çalışmaları yapılmaktadır. İntravezikal kemoterapi sonrası nüks gözlenen hastalar intravezikal BCG tedavisinden yarar görebilir.

İntravezikal BCG. Yapılan çalışmaların çoğu orta ve yüksek risk tümürlü hastalarda intravezikal BCG uygulamasının intravezikal kemoterapiden üstün olduğunu göstermektedir. Metaanalizlere göre BCG suşları arasında etkinlik açısından fazla fark yoktur. İntravezikal kemoterapiye nazaran daha

TABLO 3. KİOMK hastalarında risk gruplarına göre tedavi önerileri

Risk grubu	Tedavi önerileri
Düşük riskli tümör	TUR-TM sonrası tek doz intravezikal kemoterapi
Orta riskli tümör	Nüks riski düşük ve EORTC skoru <5 olanlarda TUR-TM sonrası tek doz intravezikal kemoterapi. Sonrasında 1 yıllık tam doz intravezikal BCG veya optimal doz intravezikal kemoterapi
Yüksek riskli tümör	1-3 Yıl tam doz intravezikal BCG veya sistektomi
Çok Yüksek riskli tümör T1G3 ve beraberinde CİS, çok sayıda ve/veya geniş T1G3, prostatik üretrada T1G3 ile CİS, alışılmadık histoloji, lenfovasküler invazyon	Radikal sistektomi (1-3 Yıl tam doz intravezikal BCG tedavisini istemeyenlere)

çok yan etki gözlemlenebilir. BCG indüksiyon tedavisi Morales tarafından 6 hafta olarak tanımlanmıştır. Optimal etkinlik için idame BCG tedavisi gereklidir. İntravezikal BCG etkili bir tedavi olmasına rağmen; sadece risk gruplarına uygun olarak verilmelidir (Tablo 3). Özellikle CİS saptana hastalarda tek başına endoskopik rezeksiyon yeterli değildir. Bu hastalara intravezikal BCG veya radikal sistektomi önerilmektedir.

İntravezikal BCG Tedavisinde Başarısızlık. Kas invaziv tümör gelişimi, BCG refrakter tümör görülmesi ve intravezikal BCG tedavisi sonrası yüksek dereceli rekürrens görülmesi başarısızlık olarak tanımlanmaktadır. BCG refrakter tümör ifadesi şu durumlar için kullanılır:

1. Üçüncü ay kontrolünde yüksek dereceli KİOMK. Bu hastalarda tekrar BCG ile konservatif tedavi progresyon riskini artırır.

2. Hem 3. hem de 6. ay kontrollerde CİS. Üçüncü ayda görülen CİS hastalarının BCG ile tekrar tedavisinde >%50 başarı elde edilmektedir.

3. BCG tedavisi sırasında yüksek dereceli tümör

Ciddi yan etkiler nedeniyle ilaca devam edilememesi başarısızlık olarak değil *BCG İntoleransı* olarak tanımlanır.

BCG tedavisinin başarısız olduğu durumlarda tekrar BCG uygulaması yararlı olmayacağından radikal sistektomi önerilebilir. Bazı hastalarda mesane koruyucu tedavi alternatifi olarak immünote-

rapi, kemoterapi, araç yardımcı tedavi ve kombine tedaviler uygulanabilir.

KİOMK Hastalarında Radikal Sistektomi. Seçilmiş olgularda kasa invaziv tümöre progresyon olmadan radikal sistektomi uygulanabilir. TUR-TM patolojisi T1 olup radikal sistektomi yapılan hastaların % 27-51'inde kasa invaziv tümör izlenmektedir. Bazı hastaların başlangıç tanısı KİOMK olsa da, takiplerde kasa invazyon şeklinde progresyon gözlenmektedir. 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 faktörlere göre yapılır. Yüksek risk tümörlerde yıllık görünümlenme yöntemleriyle üst üriner sistem kontrolü yapılır.

Kaynaklar

1. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041> (Basında).
2. Bladder Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2016.
 3. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation *Eur Urol.* 2016;69:231-244.
 4. Goodison S, Rosser CJ, Urquidi V. Bladder cancer detection and monitoring: assessment of urine- and blood-based marker tests. *Mol Diagn Ther.* 2013;17(2):71-84.
 5. Abdulmajed MI, Sancak EB, Resorlu B, et al. What are the currently available and in development molecular markers for bladder cancer? Will they prove to be useful in the future? *Turk J Urol* 2014; 40: 228-232.
 6. Baltacı S, Bozlu M., Yıldırım A, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *BJU Int.* 2015;116: 721-726.
 7. Sylvester, RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49:466-477.
 8. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182: 2195-2203.
 9. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol,* 1976;116:180-183.
 10. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000;163:1124-1129.
 11. Zlotta A, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle invasive bladder cancer: An update. *Can Urol Assoc J* 2009;3(Suppl4):S199-205.

Kasa İnvaze Mesane Kanserleri

37

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. Etyolojisinde erkeklerde (%50-65) ve kadında (%20-30) sigara kullanımı yer almaktadır. Sigara kullanım süresi ve miktarı ile doğru orantılı olarak risk artmaktadır. Etyolojisinde ayrıca aromatik aminler gibi kimyasallar, radyoterapi, genetik faktörler, diyet, mesane şistosomiasisi, kronik idrar yolu enfeksiyonu ve cinsiyet gibi faktörler suçlanmaktadır.

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 diferansiye

Derece 2: Orta diferansiye

Derece 3: Kötü diferansiye

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 2007 TNM sınıflandırması kullanılmaktadır (**Tablo 2**). Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu invazyonunun bağımsız prognostik 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 dışlanamamaktadır.

Mesane kanseri tanısı sistoskopi ve histolojik inceleme ile kesinleştirilir. Ancak özellikle flat lezyonlar açısından sistoskopinin tanı değerinin ye-

TABLO 2. Mesane kanseri 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
T2	Tümör kasa invaze
	T2a Tümör yüzeysel kas dokusunu tutmuştur
	T2b Tümör derin kas dokusunu tutmuştur
T3	Tümör perivezikal dokuyu tutmuştur
	T3a Mikroskopik tutulum
	T3b Makroskopik 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 batin 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)
N2	Gerçek pelviste multiple lenf nodu tutulumu (hipogastrik, obturatuvar, eksternal iliak veya presakral)
N3	Ana iliak lenf nodu(lar) tutulumu
M – Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

tersiz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Sistoskopik inceleme sonucu raporlandırılırken tümör büyüklüğü, lokalizasyonu, sayısı, natürü ve mukozanın durumu belirtilmelidir. TUR sonrası taban biyopsileri mutlaka alınmalı ve patoloğa ayrı olarak gönderilmelidir. Gerekli durumlarda prostatik üretra örnekleme yapılmalıdır. Yüksek gradeli veya T1 tümörlerde ikincil TUR yapılmalı ve de tedavi yönetimine karar verilmelidir.

TEDAVİ

KİMK 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 KİMK 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 tartışılmalıdır. 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.

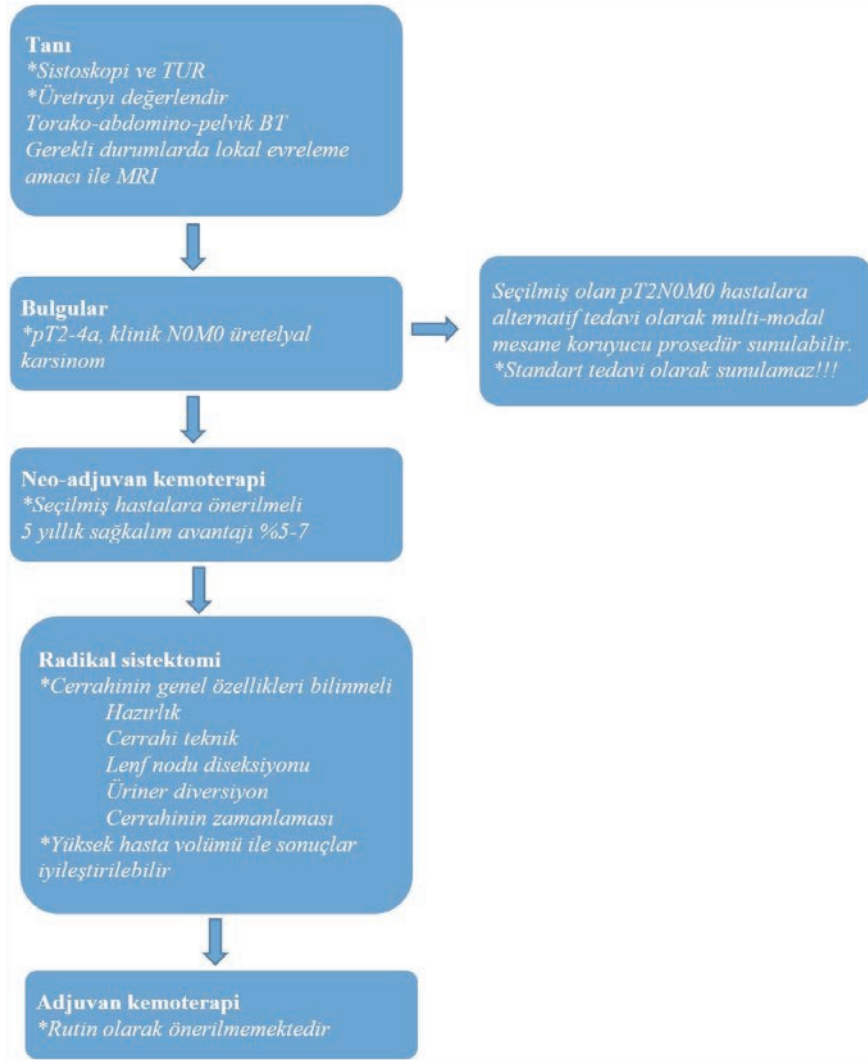
Kas invaze mesane kanserinde (KİMK) altın standart tedavi radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonudur. Tedavi sonrası 5 yıllık KSS oranı %50 civarında bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle bazı çekinceler olmakla birlikte neoadjuvan kemoterapi gündeme gelmiştir. Sistektomi sürecinin geciktirilmesi ve cerrahi kompli-

kasyon 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 bildirilmektedir. Erkeklerde standart radikal sistektomi esnasında mesane, prostat, seminal vezikül, distal ureter ve bölgesel lenf nodları çıkarılmalıdır. Kadınlarda ek olarak uterus, üretra ve komşu vajen bölümü çıkarılmalıdır. Standart lenf nodu diseksiyonunda üst sınır ureter ve ana iliak arterin çaprazladığı seviyedir. Eksternal iliak, internal iliak, obturator ve presakral lenf nodları ekzeze edilmelidir. Doğru evreleme için en az 10 lenf nodunun çıkartılması gerekliliği akılda tutulmalıdır. Ekstended (genişletilmiş) lenf nodu diseksiyonunda üst seviye aortik bifurkasyon iken, süper-extendedda 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

TABLO 3. Kasa invazive mesane kanserinde tedavi algoritması



TUR: Trans üretral rezeksiyon; BT: Bilgisayarlı tomografi; MRI: Magnetik rezonans inceleme

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 (orto-

topik 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 artırıp 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 konduite dahi erken komplikasyon (kanama, anastomoz kaçağı, barsak segmentinde kanlanma bozukluğu vb) sıklıkla görülebilenken, 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 (metotreskat, vinblastin, adriamisin, sisplatin) ve GS (gemstabin, sisplatin) karşılaştırdığında benzer etkinlikte oldukları gözlenmiştir. Ancak yan etki profilinin GS lehine daha iyi olduğu bildirilmiştir.

MESANE KORUYUCU YAKLAŞIMLAR

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 mikrometastazların tedavisi amacı ile kullanılmaktadır. Multimodal mesane koruyucu yaklaşım ile 5 yıllık hastaliksız 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. Batın cerrahi öyküsü, patolojik evre ve RT öyküsü komplikasyon oranını arttırmaktadır. 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 hastaliksız 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 HASTALIĞIN 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. Kemik metastazları bulunan hastalara bifosfonat tedavisi metastaza bağlı kemik olayını azaltmaktadır. Bir insan monoklonal antikoru olan denosumab, bifosfanatlara 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 4 ayda bir, sonrasında 3yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yıllık BT ile kontrolleri yapılmalıdır. Rutin kontrollere rağmen hastaların yarısında nüksler semptomlar sonrasında tanı alır.

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

38

Kadir Türkölmez

Giriş

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, çoğunlukla bu sıkıntılar üriner diversiyonlara bağlanmaktadır. 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. 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. 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 diver-

siyon 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 kompliance, duyu hissinin mevcut olması, kontinan ve volanter boşaltılabilen olarak yapılabilir. Uygulanacak olan diversiyon yöntemi seçildiğinde cerrahın tecrübesi 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. Üriner diversiyonların tarihinde 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.

Preoperatif Hazırlık

- Hasta Uyumu ve Eğitimi

Hastalar cerrahi öncesi düzeltililebilir 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. Lambert ve ark hipoalbuminemi olan hastalarda kansere özgü sağkalım(KÖS) ve genel sağkalım(GS) oranlarının albumin seviyeleri normal hastalara göre daha çok etkilendiğini göstermişlerdir. Uygulanacak olan erken dönem hiperalimentasyonun bu hastalarda olumlu bir etkisi gösterilememiştir. RS öncesi yapılacak hasta eğitimi ve oryantasyonu sayesinde hastalarda postoperatif dönemde erken ambulasyon ve adaptasyonun mümkün olabileceği gösterilmiştir. 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. 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. 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 etki-

lemektedir. 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. 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. 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. Net olarak cevaplanamayan konu ise uygulanacak olan bu profilaksinin ne kadar sürmesi gerektiğidir.

Barsak Segmentinin 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. 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 dengersizlikleri 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.

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 kaçığına bağlı hayat kalite problemi ve dermatolojik rahatsızlıklara yol açacaktır. NKD ile görülebilecek komplikasyonlar ateşli idrar yolu enfeksiyonları (İYE), parastomal herni, stomal darlık ve uzun dönemde KBY'dir. Bu hastalarda KBY'ye yol açabilecek nedenler ureter anastomoz darlıkları, reflü, kronik İYE, ciddi metabolik asidoz, stomal darlık ve önceden mevcut olan renal fonksiyon bozukluğudur.

İleal kondüitler Bricker tarafından 1950'de ortaya atıldığından beri en sık kullanılan üriner diversiyon haline gelmiştir. 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.

Kolon conduit ileal kondüitin kullanılmadığı durumlarda güvenli bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle RT alan hastalarda ileal kondüitlerde ciddi oranda ureter darlığı ve idrar kaçığı izlendiği için, özellikle transvers kolon kullanılarak bu işlem gerçekleştirilebilir. Komplikasyon oranları ileal kondüite benzer olsa da reflülü olmayan anastomoz bu hastalarda daha kolaydır.

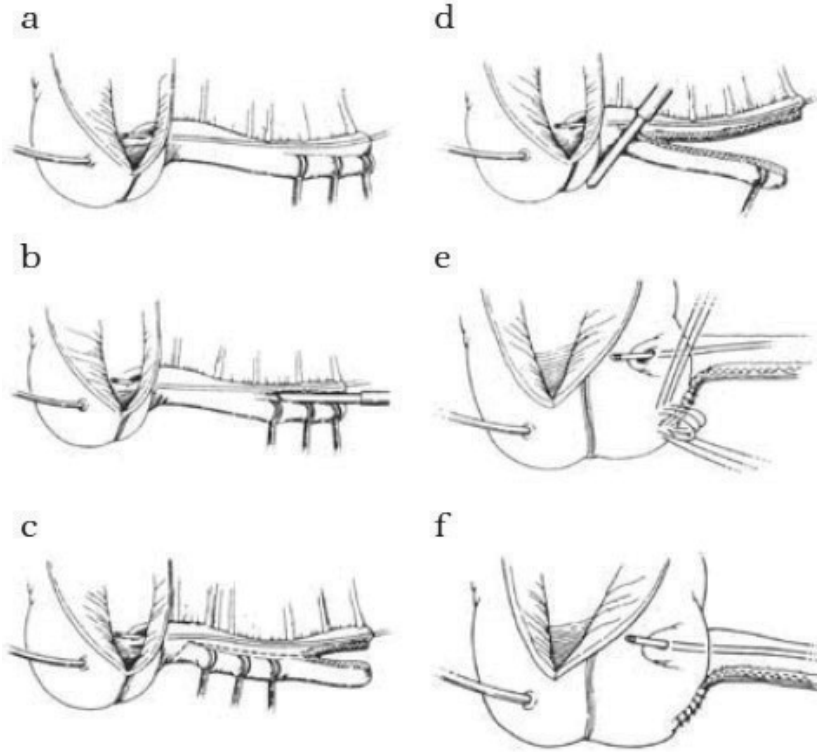
Sonuç olarak RS yapılan hastalarda NKD`lar güvenli ve kabul edilir komplikasyon oranlarına sahip bir diversiyon yöntemidir. Unutulmaması gereken, bu işlemde vücut imajının dışta bir kollektör bulunmasına bağlı olarak bozulacağıdır.

- Kontinan Kutanöz Diversiyonlar

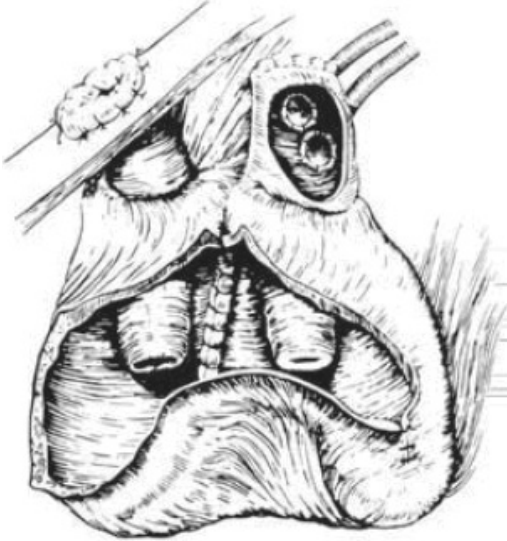
Bu işlemde bir barsak segmenti kullanılarak geniş bir internal rezervuar meydana getirilir ve cilt seviyesine kontinan bir stoma ile anastomoz gerçekleştirilir. İlk olarak 1950`li yıllarda yapılsa da erken 1980`lerde bu yöntem daha çok kullanılan bir yöntem haline almıştır. Bu işlemde özellikle stoma 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. 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.

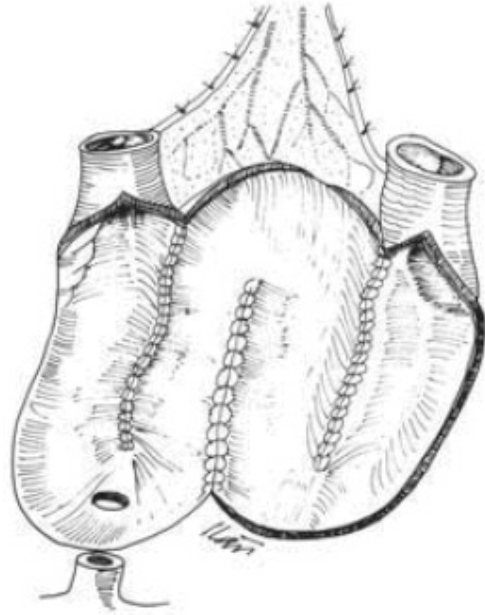
Indiana poş ilk olarak 1985 yılında tanımlanmış, zamanla modifiye edilmiştir (Şekil 1). Bu işlemde ileal segment ileo-çekal valv seviyesine kadar plike edilmekte, bu sayede kontinan bir stoma yapılmakta, detübüleriye edilen kolon ise düşük basınçlı bir rezervuar olarak kullanılmaktadır. İşlemin kolaylığının yanı sıra uzun dönemde bildirilen %98`lik bir kontinans oranında bu yöntemi cazip kılmaktadır. Blute ve ark %15 reoperasyon oranı bildirmiş, geç komplikasyon oranı ise %17 olarak tespit edilmiştir. Bu komplikasyonlar stomal darlık



Şekil 1. Tüm çıkan kolon ve 10 cm`lik ileum izole edilir. Appendektomi yapılır ve kolon antimezenterik hattan açılır. İleum çift taraftan imbrিকে 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 yardımıyla 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).

ve herni, poş taşı, inkontinans ve KBY olarak bildirilmiştir.

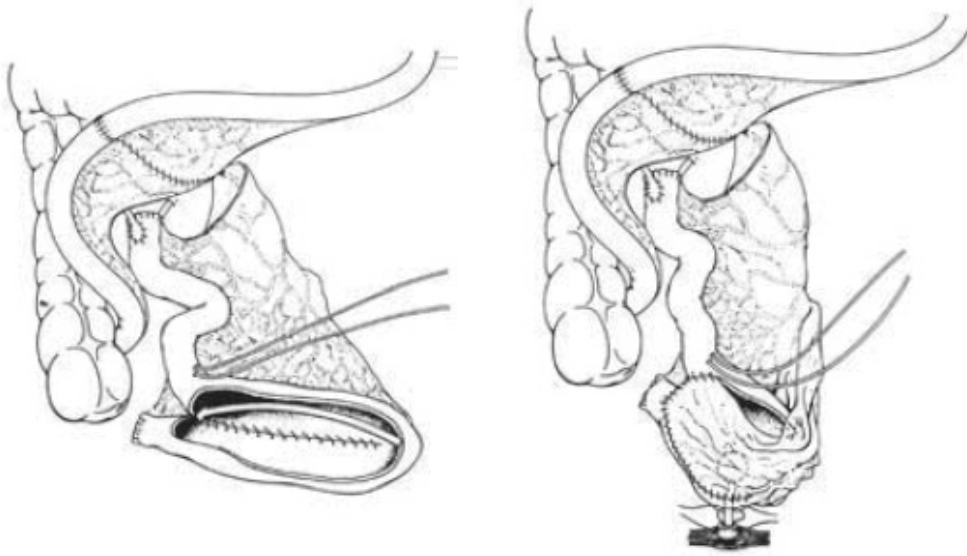
Kock poş KKD olarak kullanılan diğer bir yöntemdir (Şekil 2). İleo-çekal valv kontinan bir kateterize edilebilir stoma oluşturmak için kullanılmıştır. Bununla birlikte intusepsiyonlu nipple valv tekniği ile kontinans ve anti-reflü sağlanmıştır. Ancak yüksek komplikasyon ve reoperasyon oranları nedeniyle günümüzde çok tercih edilmemektedir.

- Kontinan Ortotopik Diversiyonlar

KKD'lerde olduğu gibi burada da yüksek kapasiteli bir rezervuar oluşturulmaktadır. Bu işlemde kontinans mekanizması eldeki mevcut eksternal üretral sfinkter (EÜS) ile sağlanmaktadır. Doğal mesaneyeye benzer bir diversiyon oluşturulurken

aynı zamanda normale yakın işeme, daha iyi bir vücut imajı ile hastalar kendini daha iyi hissetmektedir. 1980'li yıllardan itibaren birçok KOD tipi ortaya sunulmuş ancak henüz optimal bir diversiyona ulaşılmış değildir.

İlk KOD Hautmann tarafından tarif edilmiştir (Şekil 3). Bu yöntemde 60-80 cm arasındaki ileum detübülerize edilir ve W şeklinde hazırlanarak sferik bir poş oluşturacak şekilde rekonstrükte edilir. Üreterler ya direk olarak poşa ya da izoperistaltik tübülerize ileuma anastomoz edilmektedir. Bu baca modifikasyonu ile anastomoz darlıkları daha az izlenmiş ve ureteral reflü oranları azaltılmıştır. Özellikle bu işlemde bacanın diğer bir önemi ise üreterlerin gergin olmadan anastomoz



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).

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 kontinan olup %4 hastada ise temiz aralıklı kateter(TAK) gereksinimi olmuştur.

Studer tarafından tarif edilen KOD ise 60 cm ileum kullanılarak yapılmaktadır (Şekil 4). Distal 40 cm'lik kısmı detübülize edilir, U şekline getirilip sferik olacak şekilde rekonstrükte edilmektedir. Proksimal 20 cm'lik bölüm baca olarak kullanılıp, üreterler bu bölüme anastomoz edilmektedir. 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. Üretradan cerrahi esnasında gönderilecek frozen analizi ile üretral tutulum ve ileri dönem üretral rekürrens hakkında net bir bilgiye ulaşmak mümkün olacaktır. Cerrahi esnasında frozen analizinin pozitif olması ve prostat stromal tutulumu ileride yüksek oranda üretra rekürrensine

neden olacağı için KOD uygulaması bu hastalarda kontrendikedir. Birçok hasta KOD yönünde ilerlemek istese de bu yöntemde rölaf 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. Rölaf 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. İleri yaş her ne kadar bir rölaf kontrendikasyon olarak bildirilmişse de hastanın değerlendirmesinde günümüzde artık psikolojik ve fizyolojik değerlendirim daha önem kazanmıştır. Yapılan analizde yaş kontinans için bağımsız bir predictor olarak bulunmamıştır. Ancak bu hastalarda boşaltımın tam sağlanamaması ve gece inkontinansı olma ihtimali daha fazladır. Kadınlarda KOD ile özellikle retansiyon ihtimali artmaktadır. Kadınların kendi kendini kateterizasyon ihtiyacı %20-40 arasında bildirilmektedir. Sonuç olarak diversiyon seçiminde KKD ve KOD arasında üretral anomali ve tümöral tutulum açısından fark bulunmamakta, bu durumlarda tercih KKD lehine olmalıdır.

Barsak ve Üretero-intestinal Anastomozları

Barsak anastomozu üriner diversiyonlar için kritik bir aşama olup postoperatif anastomoz kaçığı ciddi morbidite ve mortaliteye dahi yol açabil-

mektedir. Güncel olarak bu komplikasyonun görülme oranı %1 olarak bildirilmektedir. 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.

Üretero-intestinal anastomozların başarısı yumuşak doku disseksiyonu, termal enerjinin ureter yakınında kullanılmaması, adventisya tabakasının korunması ve cerrahi tecrübeye bağlıdır. Üreter stentleri bu hastalarda anastomoz sırasında kullanılmakta, birçok çalışma ureter kaçığı ve darlığını azalttığını göstermişse de bu görüşün karşısında bulunan görüşlerde mevcuttur. 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. 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 kaçığı stomanın uygun olmayan alana yapılması veya eksternal torbanın iyi yerleştirilememesine bağlı olabilir. Bu problemin üstesinden cerrahi öncesi ve sonrası enterostomal terapi ve doğru cerrahi teknik ile gelinebilir. KKD için ise durum biraz daha farklıdır. Indiana poş uygulanan olgularda inkontinans riski düşük olsa da kateterizasyon zorluğu ile sık karşılaşılabilmekte ve %15-20 hasta komplikasyonlar nedeniyle yeniden opere edilebilmektedir. 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 art-

ması 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. Üretilen fazla mukus bu hastalarda üretrayı tıkayarak poşun boşaltımını zorlaştırabilir.

RS uygulanan hastalarda hayat kalitesini değerlendirmek için elimizde optimal bir yöntem yoktur. İdrar kaçığının olması hayat kalitesini olumsuz etkileyeceği için beklenen kontinan diversiyon hastalarında hayat tarzlarının daha az etkileneceği ve sağlığa bağlı tatminin daha iyi olacağı yönündedir. Ancak NKD ve KOD'u karşılaştıran birçok çalışma hayat kalitesi açısından bu iki yöntemi benzer bulmuştur. 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. Diğer bir çalışmada ise KOD uygulanan hastaların %97'sinin aynı diversiyonu önermeye devam edeceği, NKD için ise bu oranın sadece %36 olduğu bildirilmiştir.

Sonuç

RS, bilateral lenf nodu disseksiyonu ve üriner diversiyon ile ciddi komplikasyon oranlarına sahip kompleks bir işlemdir. Birçok diversiyon yöntemi bulunsa da ileal conduit, Indiana poş ve KOD'lar en çok kullanılan diversiyonlardır. Postoperatif dönemde morbiditenin üstesinden gelmek için barsak ve üretero-intestinal anastomozlar son derece dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

Kaynaklar

- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*;19(3):666, 2001
- Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int*;92(1):12. 2003
- Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol*;169(1):101. 2003
- Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*;55(1):164. 2009
- Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of populationbased data. *Urology*. 68(1):58. 2006;
- Hemal AK, Abol-Enein H, Tewari A, et al. Robotic radical cystectomy and urinary diversion in the management of bladder cancer. *Urol Clin North Am*;31(4):719. 2004
- Wang GJ, Barocas DA, Raman JD, et al. Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. *BJU Int*;101(1):89. 2008
- Guru KA, Kim HL, Piacente PM, et al. Robotassisted radical cystectomy and pelvic lymph node dissection: initial experience at Roswell Park Cancer Institute. *Urology*;69(3):469. 2007
- Dasgupta P, Rimington P, Murphy D, et al. Robotically assisted radical cystectomy. *BJU Int*;101(12):1489. 2008
- Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al. Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol*. 64(1):52. 2013
- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*;349:2117–27,2003
- Whitmore WF, Marshall VF. Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. *J Urol*;87:853–68, 1962
- Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*;185:90–6. 2011
- Lambert JW, Ingham M, Gibbs BB, et al. Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology*;81(3):587–92. 2013
- Terry WJ, Bueschen AJ. Complications of radical cystectomy and correlation with nutritional assessment. *Urology*;27:229–32. 1986
- Koch MO, Seckin B, Smith Jr JA. Impact of a collaborative care approach to radical cystectomy and urinary reconstruction. *J Urol*;154:996–1001. 1995
- Large MC, Kiriluk KJ, DeCastro JG, et al. The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. *J Urol*;188:1801–5. 2012
- Hashad MM, Atta M, Elabbady A, et al. Safety of no bowel preparation before ileal urinary diversion. *BJU Int*;110:1109–13. 2012

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, Bihle R, et al. The cecoileal continent urinary reservoir. *World J Urol*;3:185. 1985.
30. Rowland RG, Kropp BP. Evolution of the Indiana continent urinary reservoir. *J Urol*;152:2247–51. 1994.
31. Bihle 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, Depettriconi 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

39

Kemal Ener • Serkan Altınova

Giriş

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri, tüm üroteliyal kanserlerin göreceli olarak daha az bir kısmını oluşturan ve bazı coğrafi bölgelerde endemik olarak daha sık görülebilen bir kanserdir. Genetik sendromlar ve çevresel faktörler ile ilişkisi gösterilmiş olan bu hastalık, ileri yaştaki hastaları daha çok etkilemektedir. Kanserin lokalizasyonundan bağımsız olarak, radikal nefroüreterektomi (RNÜ) ve mesane güdük eksizyonu halen altın standart tedavidir.

Bu bölümde, saldırgan seyirli bir kanser olan üst üriner sistem ÜK; epidemiyoloji, risk faktörleri, histolojik tipleri, evrelendirme, tanı, prognostik faktörler, moleküler belirteçler, tedavi ve izlem başlıkları altında güncel literatür bilgileri eşliğinde okuyucu ile paylaşılacaktır.

A) Epidemiyoloji

Üroteliyal kanserler, prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sıklıkta görülen kanserlerdir. Mesane ve üretrada görülebildikleri gibi, üst üriner sistemi oluşturan piyelokalisyel sistem ve üreterde de görülebilmektedir. Üroteliyal kanserlerin yaklaşık olarak %90-95'ini mesane

kanseri oluştururken, %5-10 kadarını ise üst üriner sistem üroteliyal kanserleri oluşturmaktadır. Batı toplumlarında üst üriner sistem üroteliyal kanserlerinin yıllık insidansı 2/100.000'dir. Piyelokalisyel kanserler, üreter kanserlerine göre iki kat daha fazla görülür. Olguların yaklaşık olarak %7'sinde mesane kanseri birlikteliği eşlik etmektedir. Üst üriner sistem üroteliyal kanserleri olan hastalarda yaklaşık %22-47 oranında hastalık mesanede rekürrens gösterir iken, %2-6 oranında kontralateral üst üriner sistemde rekürrens izlenmektedir. Tanı anında mesane kanserlerinin %15-25'i invaziv iken, üst üriner sistem üroteliyal kanserlerinin %60'ı invazivdir. Hastalık, 70 ve 80'li yaşlarda pik insidans gösterir ve erkeklerde, kadınlara göre 3 kat daha fazla görülür. Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde, herediter non-polipozis kolorektal karsinoma (HNPCK) ile ilişkili olan, ailesel/herediter olgular da bildirilmiştir. Üst üriner sistemin üroteliyal kanseri saptanan 60 yaş altındaki hastalarda, HNPCK yönünden bir araştırma yapılabilir. Altmış yaşın altında olan hastalarda, HNPCK-ilişkili kanser öyküsü varlığı, 50 yaşın altındaki birinci derece akrabasında HNPCK-ilişkili kanser olması veya 2 tane birinci derece akrabasında HNPCK-ilişkili kanser olması, herediter üst

üriner sistemin üroteliyal kanserleri şüphesini doğurmaktadır. Bu hastaların, herediter kanser yönünden deoksiribonükleer asit analizi yapılmalı ve diğer HNPCK-ilişkili kanserlerin varlığı araştırılmalıdır. Bu hastalara yakın takip ve genetik danışmanlık önerilmelidir.

B) Risk Faktörleri

Birçok çevresel faktör Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin gelişmesine yol açmaktadır. Bunlardan bazıları mesane kanseri ile aynı faktörler olup, bazıları da Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri için daha spesifiktir. Tütün ve mesleki maruziyet, halen bu kanserlerin gelişiminde yer alan, ana ekzojen risk faktörleridir. Tütün maruziyeti, Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin gelişmesindeki relatif riski 2.5'dan 7'ye yükseltmektedir. Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri; amino kanserler, aromatik aminlere mesleki olarak maruziyet ile ilişkilidir. Bu aromatik hidrokarbonlar, bir çok sanayide kullanılmaktadır (Örneğin: Boya, tekstil, lastik, kimya, petrokimya ve kömür). Benzidin ve beta naftilamin gibi kimyasal maddelerin kanser yapıcı özelliklerinden sorumludurlar. Bu iki kimyasalın endüstrileşmiş ülkelerde 1960'lardan beri kullanımı yasaklanmıştır. Birçok olguda, Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri, mesanedeki bir amino kansere ikincil olarak gelişmiştir. Bu kanserin gelişimi için ortalama maruziyet süresi yaklaşık 7 yıl olup, latens süresi, maruziyetin sona ermesinden sonra yaklaşık 20 yıldır. Aromatik aminlere maruziyetten sonra üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin gelişme riski 8.3 kat daha fazladır. Fenasetin kullanımına bağlı Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin gelişimi, ilacın 1970'lerde yasaklanmasından sonra hemen hemen hiç olmamıştır. Balkan endemik nefropatisi insidansı azalmış olmasına rağmen, aristoloşik asit ve şifalı otların tüketilmesinin, bu nefropatinin oluşmasında rolü olabileceği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra, Tayvan'da, özellikle ülkenin güneybatı kısmında, yüksek bir üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri görülme insidansı olduğu ve bunun, bölgedeki kanserlerin %20-25'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda, Üst üriner

sistemin üroteliyal kanserleri ile birlikte kara ayak hastalığı ve arsenik maruziyetinin ilişkisi halen aydınlatılmış değildir.

C) Histolojik tipler

Üroepitelyal kanserlerin %95'ten fazlası üroteliyumdan gelişerek, üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri veya mesane kanserini oluştururlar. Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri ile ilişkili, çoğunlukla üroteliyal böbrek kanserlerinde izlenen çeşitli morfolojik varyantlar tanımlanmıştır. Bu varyantlar daima yüksek dereceli olup, mikropapiller, şeffaf hücreli, nöroendokrin ve lenfoepitelyal varyantlar olarak görülmektedir. Toplayıcı kanal kanseri, ortak embriyolojik kökenden dolayı üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri ile benzer özelliklere sahiptir. Saf non-üroteliyal histolojiye sahip üst üriner sistem in kanserleri istisnadır, ancak olguların yaklaşık olarak %25'inde bir varyant görülebilmektedir. Üst üriner sistemin skuamöz hücreli kanserleri, piyelokalisyel kanserlerin %10'dan azını oluşturur ve üreter de daha az bulunmaktadır. Üriner sistemin skuamöz hücreli kanserleri, üriner sistem taşlarından kaynaklanan kronik inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar ile ilişkilidir. Diğer histolojik alt tipler, adenokarsinomlar (%1'den az), küçük hücreli karsinomlar ve sarkomlar'dır. Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin sınıflama ve morfolojisi, mesane kanserleri ile aynıdır. Non-invaziv papiller kanserler (düşük malign potansiyelli düşük dereceli papiller üroteliyal kanserler, yüksek dereceli papiller üroteliyal kanserler), düz lezyonlar (karsinoma insitu [CIS]) ve invaziv kanserler şeklinde bir ayırım yapmak mümkündür. Mesanede tanımlanan üroteliyal kanserlerin tüm varyantları aynı zamanda üst üriner sistemde görülebilir. Evrelemede kullanılan TNM sınıflamasına göre dikkate alınması gereken bölgesel lenf nodları, hiler, abdominal paraaortik ve parakaval nodlar, üreter için ise intrapelvik nodlardır. Lateralite, N sınıflamasını etkilememektedir. Mikroskopik renal parankimal infiltrasyon (pT3a) ile makroskopik peripelvik yağ dokusu infiltrasyonu veya invazyonunun (pT3b) ayırımı ile ilgili bir alt sınıflama bulunmaktadır. pT3b üst

üriner sistem ÜK'ları daha agresif patolojik özelliklere ve yüksek rekürrens riskine sahiptir.

D) Evrelendirme

Geçmiş yıllardan 2004 yılına kadar en sık kullanılan sınıflama, bu hastalığı üç dereceye ayıran Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün sınıflaması (Derece 1, 2 ve 3) idi. Son yıllarda moleküler biyolojik verilerin elde edilmesi, farklı kanser grupları arasında daha ayrıntılı bir ayırım yapılmasını sağlayan ve bu kanserlerin büyüme potansiyelini daha iyi yansıtan yeni bir sınıflama geliştirildi. DSÖ'nün 2004 sınıflaması, histolojik verilere dayanarak non-invaziv kanserleri üç gruba ayırmaktadır: *Düşük malign potansiyelli papiller üroteliyal neoplazi, düşük dereceli karsinom, yüksek dereceli kanser*. Üst üriner sistemde hemen hemen düşük malign potansiyelli kanser bulunmamaktadır. TNM evrelemesi Tablo 1'de özetlenmiştir.

E) Tanı

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin tanısı tesadüfen konabileceği gibi, semptomların araştırılması sırasında da konulabilmektedir. Semptomlar genellikle sınırlıdır. Bu kanserlerin en sık semptomu makroskopik veya mikroskopik hematüri'dir (%70-80). Lomber ağrıya hastaların yaklaşık %20-40'ında rastlanır iken, lomber kitleye %10-20'sinde rastlanır. Ancak, anoreksi, kilo kaybı, kırıklık, yorgunluk, ateş, gece terlemesi veya öksürük gibi sistemik semptomlar daha titiz bir değerlendirmeyi gerektirir.

• Görüntüleme

Bu kanserin tanısında özellikle yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde, bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak, tanıda en yüksek doğruluk oranı ile intravenöz ekskretuar ürografi ve ultrasonografi'nin yerini almıştır. Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin tanısında kullanılan tekniğe bağlı olarak, BT ürografi'nin duyarlılığı 0,67-1, özgüllüğü ise 0,93-0,99 arasında değişmektedir. Optimum sonuç alınabilmesi için, kullanılan tekniğe dikkat edilmesi

TABLO 1. TNM sınıflaması

TNM
TX: Primer kanser değerlendirilemiyor
T0: Primer kansere ait kanıt yok <i>Ta Non invaziv papiller karsinom</i> <i>Tis CIS</i>
T1: Kanser sub epitelyal bağ dokusunu invaze etmekte
T2: Kanser kas dokusunu invaze etmekte
T3: (renal pelvis) kanser, kas tabakasının ötesinde peripelvik yağ veya renal parankim kanseri (üreter) kas tabakasının ötesinde periüreterik yağ dokusunu invaze etmekte
T4: Kanser, komşu organ veya böbrekten geçerek perinefrik yağ dokusunu invaze etmekte
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: En geniş çapı ≤ 2 cm olan tek bir lenf nodu tutulumu
N2: En geniş çapı >2 cm fakat <5 cm olan tek bir lenf nodu tutulumu veya <5 cm olan multiple lenf nodu tutulumu
N3: En geniş çapı >5 cm olan tek bir lenf nodu tutulumu
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var

önemlidir. Üriner sistemin BT Ürografi'si, genellikle, intravenöz yol ile kontrast maddenin verilmesini takiben 15 dakika sonra ekskretuar fazda en az bir görüntü elde edilmesini sağlar. İnce kesitlerin hızlı elde edilmesi tanıda çoklu planda izlenebilen yüksek çözünürlüklü izotopik görüntüler elde edilmesini sağlar. Düz lezyonlar, kitle veya üroteliyal kalınlaşma yapılmadıkça tespit edilemezler. BT ürografi, aynı zamanda, Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin bir belirtisi olabilen pelvis veya üreter duvar kalınlaşmasının tespit edilmesini sağlar. Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin varlığında görüntülemeye hidronefroz tespit edilmesi, ilerlemiş patolojik evre veya kötü onkolojik sonuç ile ilişkili bulunmuştur. Radyasyon veya iyodinize kontrast madde verilmesinin kontrendike olduğu hastalarda, manyetik rezonans inceleme (MRI) ürografi yapılabilir. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra iki cm'nin altındaki kanserlerde MRI ürografi'nin duyarlılığı %75'tir. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dk'nın altında) sistemik nefrojenik

fibrozis riski nedeni ile gadolinium bazlı kontrast madde ile yapılan MRİ ürografi kontrendikedir. Daha yüksek doğruluk sağlaması, daha düşük maliyet ve daha iyi hasta toleransı nedeniyle, üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde, genellikle BT Ürografi, MRİ ürografi'ye tercih edilmektedir.

• **Sistoskopi ve sitoloji**

Mesane sistoskopi bulguları normal ve mesane veya prostatik üretra da CIS varlığı büyük oranda ekarte edilmiş ise (Örneğin: Fotodinamik yöntem ile şüpheli lezyondan biyopsi alınarak), pozitif idrar sitolojisi'nin varlığı üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin varlığını destekler. Mesane yıkama suyu sitolojisi, yüksek dereceli lezyonlarda bile, mesane kanserine göre üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde daha az duyarlıdır ve tercihen insitu uygulanmalıdır (Örneğin: Böbrek kavitesinde). Retrograd üreteropiyelografi (üreter kateteri ile ve üreteroskopi esnasında) bu kanserlerin ekartasyonunda, halen bir seçenektir. Ancak, böbrek kavitesinden ve üreter lümeninden idrar sitolojisi alınması işlemi, retrograd piyelografi için yüksek miktarda kontrast madde verilmesinden önce yapılmalı ve sitolojik örneklerin bozulması önlenmelidir. Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerini düşündüren moleküler anormallikleri ortaya koyan, floresans insitu hibridizasyon (FISH) yönteminin duyarlılığı, mesane kanseri ile aynıdır. Ancak, düşük dereceli rekürren hastalık nedeni ile izlem ve minimal invaziv tedaviye yönelen hastaların çokluğu sebebi ile yöntemin yararı kısıtlanmaktadır. Buna ek olarak, FISH yönteminin üst bu kanserin izlemindeki değeri kısıtlı görünmektedir.

• **Tanısal üreteroskopi**

Üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin görüntülemesi ve biyopsi alınmasında, bükülebilir üreteroskopi %95'e ulaşan başarı ile kullanılmaktadır. Alınan örneklerin boyutundan bağımsız olarak, bu tür üreteroskopik biyopsiler, olguların %90'ında kanserin derecesini daha düşük, yani yanlış negatif olarak tanımlayabilir. Düşük evreleme, tanısal biyopsiden kaynaklanabilir ve eğer, böbrek koruyucu tedaviler tercih edilmiş ise, sıkı

bir takibi gerekli kılar. Üreteroskopi, aynı zamanda, insitu olarak selektif sitolojik örnekleme yapılabilmesini sağlar. Bükülebilir üreteroskopi, özellikle tanıda şüphe var ise, konservatif tedavi seçilmiş ise veya soliter böbreği olan hastalarda yararlıdır. Eğer mümkün ise, herhangi bir üst üriner sistemin üroteliyal kanseri hastasında preoperatif değerlendirmede, üreteroskopi ve biyopsi yapılmalıdır. Üreteroskopik biyopsi derecesi hidronefroz gibi tanısal görüntüleme bulguları ile idrar sitolojisi bulgularının kombine edilmesi, RNÜ veya endoskopik tedavi kararının verilmesine yardım eder. Bükülebilir üreteroskopideki teknik gelişmeler ve yeni görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, düz lezyonların tanısını kolaylaştırır.

F) Prognostik faktörler

Kas tabakasını invaze eden üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri çoğunlukla kötü prognoza sahiptir. Beş yıllık sağkalım oranı, pT2/pT3 için %50'nin altında, pT4 için ise %10'un altındadır. Bu bölümde, tanımlanmış prognostik faktörler özetle anlatılmaktadır.

• **Kanserin evresi ve derecesi**

Son sınıflamalara göre en iyi bilinen prognostik faktörler, kanserin evresi ve derecesidir. Ekstranodal yayılım, üst üriner sistemin üroteliyal kanseri ve pozitif lenf nodu metastazı olan hastalarda, klinik sonuçlara etkisi olan güçlü bir prediktördür.

• **Yaş ve cinsiyet**

Cinsiyet, artık üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde mortaliteyi etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Ancak yaş halen bağımsız bir risk faktörüdür. Çünkü, ileri yaşta yapılan RNÜ ameliyatı, kansere özgü sağ kalımı azaltmaktadır. Bununla birlikte, tek başına kronolojik yaş, yaşam beklentisi az olsa da tedavi edilebilir üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri için kontrendikasyon oluşturmaz. İleri yaştaki hastaların önemli bir kısmı halen RNÜ ile tedavi edilebilmektedir. Bu da, kronolojik yaşın tek başına, ileri yaştaki üst üriner sistemin üroteliyal kanseri

olan hastalar için yetersiz bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır.

- **Etnik köken**

Beyaz ırk ve Japon hastalarda görülen kanserlerin, klinik ve patolojik özellikleri arasında fark bulunmamaktadır. Ancak, ırk ve etnik köken, sağ kalım açısından bağımsız risk faktörleri değildir.

- **Kanserin yerleşim yeri**

Son bulgulara göre, kanserin ilk yerleşim yeri prognostik bir faktördür. Kanserin üreteral yerleşimli ve multifokal oluşu, renal pelvis yerleşimine göre daha kötü bir prognozu gösterir.

- **Tütün tüketimi**

Yoğun sigara tüketimi (uzun süre maruziyet) ve tanı anında kullanıyor olmak, kötü onkolojik sonuç riskini artırmaktadır.

- **Lenfovasküler invazyon**

Lenfovasküler invazyon, hastaların yaklaşık %20 'sinde görülür ve sağ kalımın bağımsız bir prediktördür. Lenfovasküler invazyon, tüm RNÜ spesimenlerinde raporlanmalıdır.

- **Cerrahi sınır**

RNÜ'den sonra cerrahi sınır tutulumu olması, metastaz gelişimi için önemli bir faktördür. Patologlar; üreter, mesane güdüğü ve tümör evresi T2'den ileri ise, kanserin çevresinde cerrahi sınır tutulumunu incelemeli ve raporlamalıdır.

- **Diğer faktörler**

RNÜ yapılan hastalarda yaygın kanser nekrozu varlığı, klinik sonuçlar açısından bağımsız bir prediktördür. Yaygın nekroz, kanserin %10'undan daha fazlası olarak tanımlanmaktadır. RNÜ sonrası üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin yapısı (papiller veya sesil oluşu), prognoz ile ilişkilidir. Sesil büyüme paterni, en kötü sonuçlar ile birliktelik gösterir. Organa sınırlı üst üriner sistemin üroteli-

yal kanserleri ile CIS birlikteliği, rekürrens oranını ve kansere özgü mortalite riskini artırmaktadır. Alt üriner sistemin üroteliyal kanserleri ilw benzer şekilde, CIS birlikteliği organa sınırlı hastalıkta, kötü sonuçlar açısından bağımsız bir prediktördür. Hastada, önceden CIS bulunması, rekürrens ve hastalığa bağlı ölüm riskini artırmaktadır. Amerikan Anesteziyologlar Derneği Skoru (ASA) da RNÜ sonrası kansere bağlı sağ kalım ile korelasyon göstermektedir. Ancak Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, sadece genel sağ kalım ile ilişkilidir. Obezite ve yüksek vücut kitle indeksi, üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri olan hastalarda, kansere bağlı sonuçları olumsuz yönde etkilemektedir.

G) Moleküler Belirteçler

Bazı araştırmacılar, üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin özellikleri ve karsinogenez yolları üzerinde çalışmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, hücre adezyonu (E-cadherin ve CD24), hücre farklılaşması (epidermal büyüme faktörü reseptörü), anjiyogenez (hipoksiye duyarlı faktör -1α ve metalloproteinazlar), hücre proliferasyonu (Ki-67), epiteliyal mezenkimal transizyon, mitoz (Aurora-A), apoptozis (Bcl-2 ve survivin), vasküler invazyon (RON), c-met proteini gibi hücrel süreçler ile ilgili olan doku temelli belirteçler üzerinde çalışılmıştır. Ancak bu çalışmaların zayıf yönü, hastalığın az görülmesi nedeni ile retrospektif olmaları ve az sayıda hasta içermeleridir. Mikrosatellit instabilitesi (MSI), kanser prognozunda kullanılan bağımsız bir moleküler belirteçtir. MSI, germ line mutasyonları saptayarak, olası herediter kanserlerin tespit edilmesine olanak sağlayabilir. Bu belirteçlerin hiç biri, günlük klinik kararları almada yeterli klinik ve istatistiksel kriterleri sağlamamaktadır.

H) Tedavi

- **Lokalize hastalık**

- **RNÜ**

Kanserin lokalizasyonundan bağımsız olarak, RNÜ ve mesane güdük eksizyonu operasyonu,

üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde altın standart tedavidir. RNÜ sırasında onkolojik prensiplere uyularak, kanser rezeksiyonu yapılrken üriner sisteme girilmemeli ve kanser hücreleri ekimi olmamasına dikkat edilmelidir. Distal üreter ve orifis üriner sistemin bir parçasıdır ve rekürrens gelişmesi riskinden dolayı rezeke edilmelidir. Proksimal üreter çıkarıldıktan sonra, takip sırasında distal üreter ulaşılması veya görüntülenmesi hemen hemen imkansızlaşır. RNÜ sonrasında sağ kalımı değerlendiren çalışmalar, mesane güdüğü ve distal üreterin çıkarılmasının yararlı olduğunu bildirmişlerdir. Cerrahi yöntemlere baktığımızda, 1952'de pluck tekniğinin, 1995'te distal üretere endoskopik yaklaşımın tarif edildiğini, takiben distal üreter rezeksiyonunu kolaylaştıran, intramural üreterin transüretral rezeksiyonu ve intus-sepsiyon tekniği gibi, çeşitli alternatif tekniklerin tanımlandığını görmekteyiz. Tanıdan sonra, kanserin çıkarılmasında bir gecikme olursa, hastalık progresyon gösterebilir. Bu eşik sürenin, 45 gün-3 ay arasında olduğu belirtilse de halen tartışmalı bir konudur.

RNÜ'de lenf nodu diseksiyonu (LND), terapötik amaçlı olup, hastalığın doğru evrelendirilmesini de sağlar. Ancak, LND'unun anatomik bölgeleri henüz tam olarak net bir şekilde tanımlanmamıştır. LND'unun hastanın sağkalımı üzerindeki etkisinin, diseke edilen lenf nodu sayısına göre daha fazla olduğu düşünülmektedir. LND, TaT1 evre kanserlerde gerekli değildir. Çünkü pT1 kanserlerde %2.2, pT2-4 kanserlerde ise %16 oranında lenf nodu tutulumu olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Buna ilaveten, pT sınıflamasına göre, lenf nodu pozitif hastalık olasılığında devam eden bir artış olduğu gösterilmiştir. Ancak bu veriler retrospektiftir ve sonuçta lenf nodu pozitifliğinin gerçek oranlarının doğru olarak raporlanmadığı olasılığı öne çıkmaktadır. Henüz, LND endikasyonlarını veya genişliğini tam olarak standardize etmek mümkün değildir. Ancak, lenfatik drenaja göre şu şekilde yapılabilir: Üreteropelvik kanserlerde üreterin medialinde yer alan lenfatiklerin diseksiyonu, proksimal üreter ve renal pelvis kanserlerinde ise retroperitoneal lenf nodlarının diseksiyonu yapılmalıdır

(sağ tarafta vena kava sınırına, sol tarafta aorta sınırına kadar). Laparoskopik RNÜ'nin güvenilirliği konusunda henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Pnömoperitonyum oluşturulan alanda büyük kanserlere yapılan manipülasyon sonucunda retroperitoneal metastatik yayılım ve trokar içinden yayılım olduğu bildirilmiştir. Pnömoperitonyum oluşturularak yapılan ameliyatta kanser hücreleri ekimi olasılığı arttığından, bazı tedbirler alınmalıdır. Üriner sistem içerisine girişten kaçınılmalıdır, enstrümanların kanser ile direkt temasından kaçınılmalıdır, laparoskopik RNÜ kapalı bir sistem içerisinde yapılmalı, kanserin morselasyonundan kaçınılmalı ve kanseri çıkarmak için endoskopik torba kullanılmalıdır, böbrek ve üreter mesane güdüğü ile beraber tamamen çıkarılmalıdır. İn-vaziv veya büyük kanserler (T3/T4 ve/veya N+/M+)'de laparoskopik RNÜ aksi ispatlanmadıkça kontrendikedir.

Son veriler, laparoskopik veya açık RNÜ sonrası eşit onkolojik sonuçlar yönünde bir eğilim olduğunu göstermektedir. Laparoskopik yaklaşım, açık cerrahiye sadece fonksiyonel sonuçlar yönünden üstün görünmektedir. Non invaziv Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde laparoskopik RNÜ'nin açık yöntemle göre daha başarısız bir yöntem olmadığını ortaya koyan sadece bir tane 80 hastalık randomize prospektif çalışma bulunmaktadır. Bununla beraber, son 3 dekatta cerrahi ve evrelemede iyileştirmelere rağmen, RNÜ sonrası onkolojik sonuçlarda anlamlı bir değişiklik olmadığı da gösterilmiştir.

- Konservatif cerrahi

Düşük riskli Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri için yapılan konservatif cerrahiler, renal ünitenin korunmasını sağladığı gibi açık radikal cerrahinin getirdiği morbiditeden de hastayı korur. Üst üriner sistem ÜK'unun konservatif olarak yönetilmesi zorunlu olgularda (böbrek yetmezliği veya soliter fonksiyonel böbrek) veya elektif olgularda (kontralateral böbrek fonksiyonel olduğunda) düşük evreli düşük dereceli kanserler için düşünülebilir. Cerrahi tekniğin seçimi, teknik açıdan kısıtlamalara, kanserin anatomik yerine ve cerrahın tecrübesine dayanır.

- Üreteroskopi

Aşağıda belirtilen şekilde dikkatlice seçilmiş vakalarda endoskopik ablasyon uygulanabilir:

- Rijid üreteroskoptan ziyade, bükülebilir üreteroskop, lazer kaynağı ve biyopsi için pens olması gerekir.
- Yakın takip açısından hastanın bilgilendirilmesi gerekir.
- Kanserin komplet rezeksiyonu özellikle önerilmektedir.

Buna rağmen sadece endoskopik yaklaşımda, kanserin düşük evreleme ve düşük derecelendirme riski bulunmaktadır.

- Segmental rezeksiyon

Geniş sınırlarla segmental üreteral rezeksiyon yapılması, ipsilateral böbreği korur iken, tam bir evreleme ve derecelendirme yapılmasını sağlar. Endoskopik yol ile tam olarak çıkarılamayan (büyük boyut veya çoklu kanser) proksimal veya orta üreterin non invaziv düşük dereceli kanserlerinde ve böbrek fonksiyonunun korunmasının amaçlanarak, böbrek koruyucu cerrahi yapılan yüksek dereceli veya invaziv kanserlerde üreteroüretostomi operasyonu endikedir. Mümkünse proksimal üreterin veya orta üreterin yüksek dereceli kanserlerine, RNÜ ile birlikte mesane güdük eksizyonu yapılmalıdır. Distal üreterin düşük dereceli non invaziv kanserleri, endoskopik yol ile tam olarak çıkarılamıyor ise (boyut veya çoklu tümör nedeni ile) ve yüksek dereceli lokal olarak invaze kanserlerde, tam distal üreterektomi ve neosistostomi endikedir. Üreteroüretostomi ve distal üreterektomi ile beraber neosistostomi operasyonlarının her ikisinde de işlem sırasında kanseri çevreleyen dokuda invazyon olmadığından emin olmak gerekmektedir. İliyak ve lumbal üreterin segmental rezeksiyonunda, distal üreterin rezeksiyonuna göre başarısızlık oranı daha fazladır. Renal pelvis ve kaliks kanserlerinin açık rezeksiyonu hemen hemen yapılmamaktadır. Piyelokaliksiyel kanserlerin rezeksiyonu teknik olarak zordur ve üreter kanserlerine göre rekürrens oranı daha fazladır.

- Perkütan girişim

Perkütan yaklaşım, renal kavitelerdeki düşük dereceli veya non invaziv Üst üriner sistemin üro-

teliyal kanserlerinde uygulanabilir. Bu seçenek, alt kaliksiyel sistemde yer alan ve üreteroskopi ile girilemeyen veya müdahale imkanı zor olan düşük dereceli kanserlerde önerilebilir. Teorik olarak, iğne traktında ve perforasyon oluştuğunda, kanser hücrelerinin ekilimi gelişebilir. Bununla beraber, bu yöntem, son zamanlarda üreterorenoskopların distal uç defleksiyonundaki gelişmeler nedeni ile giderek bırakılmıştır.

- Adjuvan topikal ajanlar

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin konservatif tedavisinden sonra veya CIS tedavisinde, 20 cm'de açık olan üç valv sistemli perkütan nefrostomi'den (kanserin tam eradikasyonundan sonra) Basil Calmette Guerin aşısının veya Mitomisin-C'nin antegrad yol ile verilmesi yararlı bir yöntemdir. Üreter kateteri aracılığı ile retrograd instilasyon veya double J stent vasıtası ile reflü oluşturulması da uygulanabilir. Üreterin tıkanma olasılığı ve ardından gelişecek instilasyon/perfüzyon sırasındaki piyelovenöz geçiş nedeni ile bu yöntem tehlikeli olabilir. Mesane kanseri ile karşılaştırma yapan çalışmalarda, orta dönemdeki sonuçlar benzer şekildedir, ancak bu sonuçları uzun dönemde elde edilecek sonuçlar ile doğrulanması gerekmektedir. Toplam 144 hastadan oluşan prospektif randomize bir çalışmada, postoperatif tek doz intravezikal Mitomisin-C verilmesinin, RNÜ'den sonraki bir yıl içerisinde mesane kanseri gelişmesi riskini azalttığı gösterilmiştir.

• İlerlemiş hastalık

- Nefroüretrektomi

Metastatik hastalıkta, RNÜ'nin hiç bir yararı yoktur. Ancak bu hastalarda palyatif bir seçenek olarak düşünülebilir.

- Kemoterapi

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde, mesane kanserinde olduğu gibi pilatinyum temelli kemoterapi ile benzer sonuçlar beklenmektedir. Çeşitli pilatinyum temelli kemoterapi rejimleri önerilmiştir. Ancak, cerrahi sonrasında böbrek fonksiyon bozukluğu oluşan hastalara pilatinyum'dan kaynaklanan kemoterapiye bağ-

lı olarak nefrotoksisite eklenince, bu hastalarda azalmış sağ kalım beklenebilmektedir. Buna ek olarak, radikal cerrahiden sonra, komorbidite ve bozulmuş böbrek fonksiyonu nedeni ile hastaların bir kısmı bu tedaviyi alamamaktadır. Mesane kanseri için tanımlandığının aksine, Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin tedavisinde, neoadjuvan kemoterapinin, şimdiye kadar yayınlanan tek çalışmada etkili olmadığı gösterilmiştir. Her ne kadar adjuvan kemoterapinin %50'ye kadar ulaşan rekürrensizlik sağladığı gösterilmişse de, açık bir şekilde sağ kalıma bir etkisi bulunmamaktadır.

- Radyoterapi

Adjuvan radyoterapi, hastalığın lokal kontrolünü sağlayabilmektedir. Sisplatin ile kombine edildiğinde, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım süresini uzatabilmektedir.

I) İzlem

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde cerrahi sonrasında sık aralıklar ile izlem, metakron mesane kanseri, lokal rekürrens ve uzak metastazları (invaziv kanser olgularında) tespit etmek için zorunludur. RNÜ ameliyatı yapıldığında lokal rekürrens nadir iken, uzak metastaz riski daha önce belirtilen risk faktörleri ile doğrudan ilişkilidir. Literatürde, Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin tedavisinden sonra mesanede görülen rekürrens oranı %22 ile %47 arasında değişmektedir. Bu nedenle tüm olgularda, mesane de kontrol edilmelidir. İzlem protokolü en az beş yıl sistoskopi ve idrar sitolojisine dayanmaktadır. Mesane rekürrensi, uzak rekürrens olarak değerlendirilmemelidir. Konservatif tedavi uygulandığında, yüksek rekürrens riski nedeni ile ipsilateral üst üriner sistem dikkatlice takip edilmelidir. Endoskopik teknoloji-deki önemli gelişmelere karşın, konservatif tedavi uygulanan hastaların takibi zor olup, sık ve tekrarlı endoskopik girişim gerekmektedir.

Sonuç

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri agresif bir kanser türüdür. Tanıda, BT ürografi ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Tedavide ana prensipler, onkolojik olarak hastalığı kontrol altına almanın yanı sıra, böbrek fonksiyonlarının mümkün olduğunca korunmasıdır. Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin standart tedavisi, böbrek, üreter ve mesane güdüğünün çıkarıldığı RNÜ ameliyatı olup, LND'nun genişliği ve önemi henüz standardize edilmemiştir.

Erken evre hastalıkta, etkin tedaviyle sağ kalım oranları yüksek iken, evre pT2/pT3 için 5 yıllık izlemde %50'nin altındadır. Mesane kanseri için tanımlandığının aksine, Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin tedavisinde, neoadjuvan kemoterapinin etkili olduğunu gösteren yeterli kanıt halen bulunmamaktadır. Bu kanserlerin tedavisinden sonra, mesanede rekürrens oranı yüksek olduğu için, hastaların sistoskopi ile yakın takibi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
2. 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(1):141-5.
3. Xylinas E, Rink M, Margulis V, Karakiewicz PI, Bensalah K, Shariat SF; Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Histologic variants of upper tract urothelial carcinoma do not affect response to adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy. *Eur Urol.* 2012;62(1):1069-70
4. Rink M, Robinson BD, Green DA, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2012;188(2):398-404.
5. Roscigno M, Cha EK, Rink M, 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(5):674-81.
6. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol.* 2012;9(4):218-26.
7. Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol.* 2013;31(8):1696-700.
8. Clements T, Messer JC, Terrell JD, 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(4):398-402.

9. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol*. 2012;62(1):100-14.
10. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2012;187(3):845-51.
11. Rink M, Xylinas E, Margulis V, et al; Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2013;63(6):1082-90.
12. Godfrey MS, Badalato GM, Hruby GW, et al. Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. *BJU Int* 2012;110:798-803.
13. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3613-20.
14. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf Jr JS, et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2012;30:252-8.
15. Scarpini S, Roupert M, Renard-Penna R, et al. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Urol Oncol* 2012;30:182-7.
16. Sundi D, Svatek RS, Margulis V, et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. *Urol Oncol* 2012;30:266-72.
17. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, et al. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol* 2012;26:566-73.
18. Ni S, Tao W, Chen Q, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2012;61:1142-53.
19. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 2009;56:520-6.
20. Adibi M, Youssef R, Shariat SF, et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. *Int J Urol* 2012;19:160-6.
21. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al. Uretroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012;110:614-28.
22. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, 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;110:1134-41.
23. O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. 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;60:703-10.
24. Audenet F, Yates D, Cussenot O, et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol*. 2013;31(4):407-13.
25. Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:3127-34.

Renal Tümörlerde Tanı, Sınıflandırma ve Evreleme

40

Ufuk Öztürk • Hasan Bakırtaş

Direkt üriner sistem grafisi ve intravenöz ürografi döneminde böbrek tümörlerine çoğunlukla ilerlemiş evrede tanı konulurken, son 3-4 dekatta görüntüleme yöntemlerinde baş döndürücü gelişmeler olmuştur. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) gibi yöntemlerin rutin kullanıma girmesiyle böbrek kitlelerinin tanısı ve ayrımı oldukça kolaylaşmıştır. Buna bağlı olarak günümüzde renal hücreli kanserlerin (RHK) yarısından çoğu başka nedenlerle yapılan görüntüleme sonucunda rastantısal olarak saptanmaktadır. Yine aynı nedenle kötü huylu böbrek tümörlerine çok daha erken dönemde tanı konularak, nefron koruyucu cerrahi yöntemlerle hastalığa bağlı organ kaybı önemli oranda azalmıştır.

Renal kitleler 1994'te Barbaric'in tarif ettiği gibi patolojik özelliklerine göre malign, benign ve inflamatuvar olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Bir diğer sınıflama ise radyolojik görüntülemeledeki karakterlerine göre yapılmıştır. Buna göre renal kitleler basit kistik, kompleks kistik, yağ içerikli tümörler ve renal hücreli kanserleri de içeren diğer lezyonlar şeklinde sınıflandırılır (Tablo 2).

TABLO 1. Barbaric tarafından tanımlanan patolojik özelliklerine göre renal kitlelerin sınıflandırılması.

Malign

Renal hücreli karsinom (RHK)
Ürotelyum temelli kanserler
Sarkomlar
Wilms tümörü
Primitif nöroendokrin tümörler
Lenfoma
Lösemi
Metastatik tümörler
Komşu neoplazilerin invazyonları

Benign

Basit kistler
Anjiomiyolipom
Onkositom
Renal adenoma
Metanefrik adenoma
Mixt epitelyal-stromal tümör
Leiomyom
Fibrom
Hemanjiyom
Anevrizma
Psödötümör

İnflamatuvar

Apse
Fokal piyelonefrit
Ksantogranülatöz pyelonefrit
Enfekte renal kist
Tüberküloz
Romatik granülom

TABLO 2. Renal kitlelerin radyolojik özelliklerine göre sınıflandırılması.

Basit Kistik	Kompleks kistik	Yağ içeren tümörler	Diğer
Kist	Kistik nefrom	Anjiomiyolipom	RHK
Multipl kist	Kistik RHK	Lipom	Sarkom
Peripelvik kist	Hemorajik kist	Liposarkom	Lenfoma, Lösemi
Kaliks divertikülü	Enfekte kist		Metastaz
Hidronefroz	Apse		Ksanto-granüloamatöz pyelonefrit
	Septalı kist		Renal adenoma
	Hidrokaliks		Metanefrik adenoma
	Kistik Wilms tümörü		Wilms tümörü
	Anevrizma		Onkositom
	Tüberküloz		Leiomiyom
	Mixt Epitelyal Stromal Tümör		Fibrom
			Hemanjiyom
			Primitif Nöroendokrin Tümör

RENAL HÜCRELİ KANSERLER

Renal hücreli kanserler tüm adult malignitelerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır. Dünyada yılda 100.000 kişide 12 yeni RHK olgusu geliştiği gösterilmiştir ve Avrupa ve Kuzey Amerika'da Afrika ve Güney Amerika gibi bölgelere göre daha sık görülmektedir. Bunun nedenleri görüntüleme yöntemlerinin daha yaygın kullanılması ve obezite, sigara ve hipertansiyon gibi modifiye edilebilir risk faktörlerinin yoğunluğu olabilir. Ayrıca ABD'de yaşayan Afrikalı-Amerikalılarda, Amerika ve Alaska yerlilerinde de insidansın daha yüksek olduğu bulunmuştur. Dünyada en yüksek insidansa Çek Cumhuriyeti'nde rastlanırken, çoğu Asya ve Afrika popülasyonunda RHK' un daha düşük oranda gözleendiği bilinmektedir. Diğer yandan popülasyon temelli çalışmalar hastalığın düşük sosyo-ekonomik şartlar varlığında daha yüksek insidansa sahip olduğunu göstermiştir.

Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı 2013 verilerine göre, tüm tümörler arasında, böbrek tümörlerine erkeklerde yedinci (% 2.7), çocuklarda dokuzuncu (%3) sırada rastlanırken, kadınlarda daha nadir olup, ilk 10 malignite içinde yer almamaktadır.

Renal kaynaklı malignitelerin yaklaşık olarak % 80-85'ini RHK, % 10-15'ini üretelyal tümörler ve çok az kısmını da diğer maligniteler oluşturur. Hastalık erkeklerde kadınlara göre iki kat sık

görülmede ve olguların yarısından çoğu 55-74 yaş aralığında tanı almaktadır. Beş yıllık sağkalım oranı böbrekte sınırlı olgularda % 92, lenf nodu tutulumunda % 65, metastatik hastalıkta ise %12 olarak tespit edilmiştir.

Sporadik RHK etiolojisinde sigara, obezite ve hipertansiyonun önemli bir yeri vardır. Sigara en önemli çevresel risk faktörü olup, görülme riskini 1.4-2.5 kat arttırır. Nitekim RHK gözlenen erkeklerin %20-30'u, kadınların ise %10-20'sinde sigara kullanımı saptanmıştır. Üstelik Sweeney'in yaptığı bir araştırmada sigara kullanımı varlığında görülen RHK'da patolojide yüksek derece görülmesi, lenf nodları tutulumu ve metastatik olma eğiliminin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sigara oksidatif stresi indüklemekte ve içerdiği serbest radikallerle DNA hasarına yol açmaktadır. Nicotine-derived nitrosamine ketone (NNK) sigarada bulunan önemli bir karsinogenik nitrozamindir. Ayrıca nikotin anjiyogenetik özelliğe sahiptir ve tümör büyümesini stimüle eder.

Obezitenin RHK riskinin arttırdığı birçok araştırmada gösterilmiştir. Bu etkiden yağ dokusundan salgılanan leptin ve interlökin-6 gibi adipokinler ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 gibi mediatörler sorumlu tutulurken, tümör gelişimini önleyen adipnektin obezlerde düşük bulunmuştur.

Avrupa'da yapılan bir kohort çalışmasında hipertansiyon varlığında RHK riskinin 2-3 kat arttığı

gösterilmiş ve bu ilişki diğer çalışmalarla da teyit edilmiştir. Mekanizma kesin olarak bilinmemekle beraber hipoksi indükleyici faktör (HIF) ve artmış lipid peroksidasyonu ile indüklenen hücre büyümesi ve anjioneogenezis sorumlu tutulmaktadır.

İyi bilinen bu faktörlerin dışında kazanılmış kistik hastalık, analjezikler, diabetes mellitus, aromatik hidrokarbonlar, retroperitoneal radyasyon tedavisi de daha zayıf ilişkili olarak etiyolojide suçlanan faktörlerdir. Ailede RHK bulunması ise riski iki kat arttırmaktadır ve tümör supresör genlerde ve onkogenlerde mutasyonlar ile ilişkili olarak tüm olguların % 4'ü kalıtsal geçiş göstermektedir. Kalıtsal böbrek tümörleri genellikle daha erken yaşlarda, multipl ve bilateral olarak kendini gösterir. RHK gelişiminde ailesel yatkınlık gözlenen durumlar düşünüldüğünde akla ilk gelen patolojilerden biri Von Hippel-Lindau (VHL) Hastalığıdır. Üç numaralı kromozom üzerindeki bir tümör supresör gen mutasyonuna bağlı olarak gelişen bu sendromda, berrak hücreli renal kansere göz ve santral sinir sistemindeki vasküler tümörler, feokromositoma ve pankreas kisti gibi patolojiler eşlik edebilir. Dokuz ve 16 no'lu kromozomlarda mutasyonlar sonucu gelişen **tuberoskleroz (TS)** otozomal dominant geçiş gösterir ve anjiomiyolipom, böbrek kistleri, solid organ hamartomları ve epilepsi ile karakterize bir hastalıktır. **Birt-Hogg-Dubé** sendromu da otozomal dominant geçiş gösterir ve böbrek kanserine akciğer ve böbrek kistleri, medüller tiroid kanseri ve benign cilt tümörleri ile eşlik eder. Diğer böbrek tümörleri ile ilişkili genetik patolojiler arasında herediter papiller RHK, herediter leiomyomatosis, non-polipozis kolorektal kanser sendromu, ailesel non-sendromik RHK, yapısal 3. kromozom translokasyonu, hiperparatiroidizm- mandibula tümörü sendromu sayılabilir.

2004 WHO sınıflamasına göre RHK'ler geniş bir histopatolojik spektrumda tanımlanmıştır daha sonra ISUP Vancouver sınıflamasında modifiye edilmiştir. Sitogenetik ve genetik analizlerle temel olarak berrak, papiller (tip 1-2) ve kromofob hücreli olmak üzere 3 temel RHK tipi tanımlanmıştır. Berrak hücreli subtıp RHK'ların % 80-90'ını oluşturur. Papiller tip 1'e göre tip 2 daha agre-

siftir ve prognozu daha kötüdür. Kromofob tip RHK'ların %5'ini oluşturur ve prognoz açısından en iyi subtıp olarak tanımlanmıştır. İmmunoterpiye en iyi cevap veren berrak hücreli RHK'dur. Daha nadir görülen toplayıcı kanal karsinomu en kötü prognoza sahip RHK subtipidir ve hızlı bir şekilde metastatik olurlar. Medüller karsinomda oldukça kötü prognoza sahip ve nadir görülen bir diğer RHK subtipidir.

Histolojik tanıda RHK subtipinin belirtilmesinin yanı sıra nükleer grade, sarkomatoid özellikler, vasküler invazyon, nekroz ve toplayıcı sistem ve perirenal yağ doku invazyonu belirtilmelidir. Derecelendirmede Fuhrman sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. ISUP tarafından Fuhrman sisteminin yerine nukleolusun şekli ve büyüklüğüne dayanan daha basit bir yöntem önerilmiştir.

Anjiomiyolipom (AML)kadınlarda 4 kat daha sık görülen, yağ dokusu, kas hücresi ve kalın kan damarlarından oluşan benign mezanşimal tümörlerdir. BT sırasında -20 ve altındaki HU değerleri tanı için tipiktir. Anjiomiyolipom TS'da da görülebilir ki o zaman daha büyük, multipl, bilateral ve kanamaya eğilimlidir. Yılda 0.088 cm büyüyen bu lezyonlar minimal morbiditeye sahiptir. Retroperitona veya toplayıcı sisteme kanayabilir. Tümörün büyüklüğü ve TS kanama için risk oluşturur. Ağrı, kanama ve malignite şüphesi başlıca girişim endikasyonlarını oluşturmaktadır. Aktif izlem çoğu hasta için uygun bir seçenek iken AML tedavisinde selektif arteriyel embolizasyon kullanımı da giderek yaygınlaşmıştır. Tanı anında semptomatik ve 4 cm'den büyük olgular, doğurganlık çağındaki kadınlar ve olası bir kanama durumunda acil servise yetişemeyecek hastalarda tedavi önerilmektedir. Parsiyel nefrektomi, radyofrekans ablasyon diğer tedavi seçeneklerini oluşturur. Ayrıca Bissler ve ark. tarafından yapılan çalışmada Everolimus kullanımının da tümör hacminde küçülmeye yol açtığı gösterilmiştir.

Onkositomlar tüm renal parankimal tümörlerin %3-7'sini oluşturur ve tanısı için spesifik bir yöntem olmadığı için genellikle RHK ön tanısı ile yapılan nefrektomi sonrası patoloji spesmeninin incelenmesiyle anlaşılırlar. Genellikle asemptomatik olma eğilimindedirler.

TABLO 3. Paraneoplastik Sendromlar
Sedimentasyon hızında artış
Hipertansiyon
Anemi
Kaşeksi, kilo kaybı
Karaciğer fonksiyonlarında bozulma
Hiperkalsemi, polisitemi
Nöromiyopati
Yüksek ateş

TANI

Semptomlar

Çoğu olgu hastalığın ileri dönemlerine kadar asemptomatiktir ve hastaların yarısından çoğunda non-spesifik yakınmalar için yapılan görüntüleme yöntemleri sonucunda rastlantısal olarak tanı koyulur. Ağrı, kitle ve hematüri triadı olguların sadece hastaların % 6-10'unda görülür. Nadiren metastaza bağlı kemik ağrısı, öksürük gibi atipik bulgularla başka kliniklere başvururlar. Semptomatik RHK olgularının %30'unda paraneoplastik sendromlar bulunabilir. Paraneoplastik sendrom bulguları tablo 3'te verilmiştir.

Fizik Muayene

Renal hücreli kanserlerde fizik muayenenin yeri sınırlıdır. Bununla birlikte özellikle ilerlemiş hastalıkta aşağıdaki bulgulara rastlanabilir.

- Palpable kitle
- Servikal lenfadenopati
- Varikozel
- Alt ekstermitede ödem

Bu durumda ivedilikle görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

Laboratuvar Bulguları

RHK olgularında yapılması önerilen laboratuvar parametreleri aşağıda sıralanmıştır;

- Tam kan sayımı ve sedimentasyon hızı
- Serum kreatinin seviyesi, glomerüler filtrasyon hızı

Karaciğer fonksiyon testleri
Alkalin fosfataz, Laktat dehidrogenaz
Tam idrar analizi
Serum kalsiyum seviyesi
Koagülasyon testleri
Sitoloji (özellikle toplayıcı sistem tutulumunda ürotelial kanserle ayırımında)

Bunların yanı sıra, gelecekte böbrek yetmezliği riski olan hastalarda, separe renal fonksiyonu belirlemek amacıyla renal sintigrafi yapılması tedavi planlamasına katkıda bulunabilir.

Görüntüleme Yöntemleri

Wilhelm Conrad Röntgen'in X ışınlarını bulmasından 5 ay sonra 1896 yılında Glasgow'da Macintyre ve Glasy büyük bir böbrek taşı görüntüleyip cerrahi olarak çıkardılar. Bu zamana kadar üriner sistemin görüntülenmesi sadece sistoskopik olarak mesanenin incelenmesinden oluşmaktaydı. Bunu enstrümental piyelografi denilen sistoskopi yardımıyla üreterlerin ve toplayıcı sistemin kontrast madde ile doldurulmasından oluşan ancak verdiği bilgi kalıksiyel distorsiyon ve renal toplayıcı sistemde dolma defekti ile sınırlı olan yöntem izledi. Daha sonra teknolojik gelişmelere paralel olarak intravenöz ürografi, USG, BT ve MRG gibi tekniklerin böbreklerin görüntülenmesi için kullanıma girdiği bilinmektedir. Günümüzde IU'nin RHK değerlendirilmesinde verdiği bilgi oldukça sınırlıdır, sensitivite ve spesifitesi düşüktür. USG non-invaziv, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir yöntem olarak özellikle kistik-solid kitlelerin ayırımında önemli bir yeri vardır. Ancak basit kistler dışındaki renal kitlelerin değerlendirilmesi için BT ve MRG gibi ileri tetkikler önerilmektedir. BT ve MRG'de intravenöz kontrast madde verilmeden önce ve sonra seri kesitler alınarak kitlenin kontrast tutup tutmadığı değerlendirilir. BT'de kitle dansitesi Hounsfield Ünitesi (HU) cinsinden hesaplanarak, prekontrast değerlere göre 15 HU üzerindeki artış malignite açısından anlamlı olarak kabul edilmektedir. -20 HU altındaki negatif dansitedeki lezyonlar ise anjiyomiyolipom (AML) olarak değerlendirilmektedir. Eğer ultrasonografide tespit edilen kist düzgün sınırlı, kenarları keskin, yuvar-

TABLO 4. Kistik renal kitleler için Bosniak sınıflaması.

Kategori I	İnce duvarlı basit benign kist. Septa, kalsifikasyon veya solid doku yok. Suyla aynı dansitede ve kontrast tutulumu yok
Kategori II	İnce septalı benign kistlerdir. Septa veya duvarında hafif kalsifikasyon olabilir. 3cm'den küçük, yüksek atenuasyonlu üniform lezyonlardır. <kontrast tutulumu olmayan keskin sınırlı lezyonlardır.
Kategori IIF	Kategori II'den daha kalın olan ince septa içerir. Kistnoduler veya belirgin kalsifikasyon içerebilir ancak kontrast tutulumu yoktur. Yumuşak doku elemanları içermez. Genellikle düzgün sınırlı, ≥ 3 cm lezyonlardır. "F" İngilizce "follow" kelimesini ifade etmektedir ve bu kategorideki olgulara takip önerilmektedir.
Kategori III	Kalın, irregüler septa ve kontrast tutan, daha kompleks lezyonlar olup, olguların %50'den fazlası malign olabilmektedir. Cerrahi veya aktif izlem gerektiren olgulardır.
Kategori IV	Bunlar kistik malign lezyonlardır, kategori III'e ilave olarak kontrast tutan yumuşak doku komponenti içerirler. Çoğu maligndir. Mutlak cerrahi gerektirirler.

lak veya hafif oval ve internal eko yok ise basit kist olarak tanımlanır. Bu kriterlerin yokluğu, irregüler kenar ve septa olması durumlarında BT gibi daha ayrıntılı tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Böbrek kistleri için ortak bir dil kullanmak adına Bosniak tarafından 1986 yılında tarif edilen BT temelli sınıflama tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre aslında 4 tip olan kistlere 1990 yılında bir kategori daha eklenmiştir (Tip IIF). Günümüzde kullanılan güncel Bosniak sınıflaması tablo 4'te verilmiştir.

RHK değerlendirmesinde BT ve MRG oldukça güvenilir olmakla birlikte, onkositom ve yağdan fakir anjomyolipomu malign böbrek tümörlerinden ayırmada yetersiz kalabilecekleri unutulmamalıdır. BT bize primer tümörün yayılımı, diğer böbreğin fonksiyonu ve morfolojisi, lenf nodlarının durumu, renal ven ve/veya vena kava tutulumu hakkında bilgi verir, Olguların %10-20'sinde BT kesin tanıya yardımcı olamadığından ilave görüntüleme yöntemlerine, biyopsi veya cerrahi uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Kontrastlı BT-anjiyografi tanıdan ziyade vasküler dallanmayla ilgili detaylı bilgiye ihtiyaç duyulan olgularda başvurduğumuz bir yöntemdir.

MRG ise BT'ye alternatif bir yöntemdir ve kontrast madde allerjisi olanlarda ve gebelerde eğer böbrek yetmezliği yoksa kullanılabilir. Eğer BT değerlendirmesi tatminkar bir sonuç vermemişse MRG bazı ek bilgiler sağlayabilir. MRG lokal yayılımı, venöz / vena kava tutulumunu ve

trombüs yayılımını BT'den daha iyi değerlendirir. Ayrıca difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı ileri MRG yöntemleri renal tutulumu BT'den daha iyi değerlendirmektedir. Yine kalıtsal böbrek tümürlü olgularda tekrarlayan çekimlere ihtiyaç duyulması nedeniyle radyasyon maruziyetini azaltmaya yönelik olarak MRG BT'ye tercih edilmelidir.

Böbrek kanserlerinin tanı ve takibinde pozitron emisyon tomografinin (PET-BT) yeri değerlendirme aşamasındadır ve bugün için önerilmemektedir.

Toraks BT akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde en doğru yöntem olmasına rağmen özellikle küçük tümörler olmak üzere rutinde konvansiyonel akciğer grafisi yeterlidir. Benzer şekilde kemik ve başağrısı gibi semptomlar veya spesifik laboratuvar bulguları olmadıkça kemik sintigrafisi ve beyin tomografisi önerilmez.

Renal Biyopsiler

Perkütan böbrek biyopsileri sonucu ne olursa olsun hastaya yaklaşımı değiştirmeyeceği düşüncesi ve tanısal değerinin düşük olduğu inancı ile uzun zaman ikinci planda kalmış yöntemdir. Günümüzde şu endikasyonlarda kullanım alanı bulabilmektedir:

- Radyolojik olarak tam karar verilemeyen olgular,
- Aktif izlem düşünülen küçük renal kitleler,
- Ablatif tedavi öncesi histolojiyi belirlemek amaçlı,

- Metastatik hastalarda medikal veya cerrahi tedavinin en uygun formunu belirlemek için,
- Multipl kitlelerin metastatik mi primer mi olduğunu anlamak için,
- <3 cm, homojen, MRG T2 kesitlerde hipointens ve kontrast tutan lezyonlar (Papiller RHK? Yağdan fakir AML?)

Deneyimli merkezlerde %78-97 oranda tanı koydurucu olabilen biyopsi işleminin patolojik dereceyi bulabilme ihtimali ise % 43-75 civarındadır. Ancak %22.6'ya ulaşan karar vermede yetersizlik söz konusudur. Bu durumda eğer radyolojik şüphe devam ediyorsa yeniden biyopsi yapılabilir veya cerrahiye başvurulabilir.

Biyopsilerde derece belirlemek oldukça tartışmalıdır ve doğruluk oranı çeşitli merkezlerde % 62.5-87 arasında değişmektedir. Bu nedenle sadece düşük ve yüksek derece belirtilmek suretiyle daha basit derecelendirme yapılır.

BT veya USG eşliğinde uygulanabilen bu işlem kor biyopsi ya da ince iğne aspirasyon biyopsisi şeklinde veya ikisinin kombinasyonu olarak da yapılabilmektedir. Kor biyopsinin tanıda ve subtip ayırımında daha üstün bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

İdeal biyopsi sayı ve lokasyonu tam olarak tanımlanmamakla birlikte 2 adet iyi örnek alınması ve nekrotik alanlardan kaçınılarak peripherel bölgelere yönelmesi önerilmektedir. Solid alan içermeyen kistik kitlelerde biyopsi önerilmez. Kompleks lezyonlarda kor ve ince iğne aspirasyon biyopsilerinin kombine edilmesi tanı olasılığını artırır.

Koaksiyal kanül tekniğinde kılıf kullanıldığı için daha fazla örnek alınmasına imkan sağlanır ve tümör ekimi açısından daha güvenilir olduğu düşünülmektedir. Düzeltilemeyen kanama diyatezi, kontrolsüz hipertansiyon, aktif renal/perirenal enfeksiyon varlığı gibi durumlarda kontrendike olan bu işlemde major komplikasyonlar sık görülmez. Kanama çoğunlukla perinefrik alana ve minimal miktarda olmaktadır. Gerota fasiyası bu kanamaları çoğunlukla tamponize etmektedir ve transfüzyon ihtiyacı %1'den azdır. Diğer nadir komplikasyonlar ise komşu organ yaralanması, enfeksiyon ve pnömotoraks olarak sayılabilir. En

korkulan komplikasyon trakta tumor ekimi olmakla birlikte bu çok nadir görülür ve literatürde olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir.

EVRELEME

Günümüzde TNM sınıflaması kullanılmaktadır.

T : Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait bir delil yok

T1: Tümör < 7 cm ve böbrekte sınırlı

T1a: Tümör < 4 cm

T1b: 4 cm < Tümör < 7 cm

T2: Tümör > 7 cm ve böbrekte sınırlı

T2a: 7 cm < Tümör < 10 cm

T2b: Tümör > 10 cm

T3: Tümör majör venlere ve perinefrik yağ planlarına uzanım göstermekte ama gerota dışına çıkmamış ve aynı taraf adrenal invaze etmemiş.

T4: Tümör gerotanın dışına çıkmış (aynı taraf adrenal tutulumu burada değerlendirilmektedir).

N: Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf tutulumu değerlendirilememiş

N0: Bölgesel lenf tutulumu yok

N1: Bölgesel lenf tutulumu var.

M: Metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var.

Hastalığın evrelemesi ise şu şekildedir;

Evre I: T1 N0 M0

Evre II: T2 N0 M0

Evre III: T3 N0 M0

Evre IV: T4 veya N1 veya M1

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

RHK prognostik faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler faktörler olarak sınıflandırılabilir.

Anatomik faktörler tümör çapı, venöz invazyon, kapsül invazyonu, adrenal tutulumu, lenf nodu veya uzak organ metastazı olarak sıralanabilir.

Klinik faktörler arasında hastanın performans durumu, lokalize semptomlar, anemi, kaşeksi,

trombosit sayısı vardır. **Histolojik** faktörler tümörün patolojik derecesi (Fuhrman derecesi), sarkomatoid özellik, mikrovasküler invazyon, toplayıcı sistem tutulumu gibi parametrelerin yanı sıra RHK subtipini içermektedir. RHK başlıca üç tip olabilmektedir. Olguların % 80-90'ı berrak hücreli, %10-15'i papiller hücreli, az bir grubu da (%5) kromofob hücreli karsinomdur. Hastalığa özgü sağkalım açısından en iyi prognoza kromofob tip sahipken, en kötü prognoz berrak hücreli karsinomdadır. Araştırılan çeşitli moleküler faktörler arasında Karbonik anhidraz IX, vasküler endotelial büyüme faktörü, hipoksi indükleyici faktör, Ki67 (proliferasyon faktörü), p53, p21, PTEN, E-kadherin, C reaktif protein, osteopontin, CD44 gibi bazı proliferasyon ve hücre döngüsü ile ilgili moleküler belirteçler sayılabilir. Bununla birlikte bu moleküler belirteçlerin hiçbiri prognozu belirlemede yeterli doğrulukta bir öngörüye sahip değildir. Bu nedenle rutin kullanımları önerilmez. Tüm bu sayılan faktörler rağmen hastalığın patolojik evresinin en önemli prognostik faktör olduğu unutulmamalıdır.

NOMOGRAMLAR

Postoperatif prognostik sistemler bağımsız prognostik faktörlerden geliştirilmiş ve valide edilmiştir. Bu nomogramların bazıları lokalize hastalık, bazıları da metastatik hastalığa yöneliktir. Lokalize hastalığa ait nomogramlar nefrektomi öncesi veya sonrası olarak ayrılabilir.

Nefrektomi öncesi modeller: Geliştirilen ilk modellerden biri Johns Hopkins Üniversitesi'nde geliştirilen ve nüks olasılığını veren model olup, takiben Avrupa'da metastaz ihtimalini veren bir model geliştirdiğini 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 uzaklık, 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.

Nefrektomi sonrası modeller: Bu modellerle ise daha çok TNM evresi, tümör büyüklüğü, Fuhrman derecesi gibi özellikler kullanılarak nüksüz sağ kalım öngörülmektedir. Burada Kattan tarafından geliştirilen modelin yanı sıra Kaliforniya Üniversitesi ve Mayo Klinik tarafından geliştirilen nomogramlar yer almaktadır.

Metastatik Hastalık için öngörü modelleri: Bu grup hastalarda ise sağkalımı öngörmeye yönelik Motzer, Leibovich ve Kim ve ark. tarafından geliştirilen bazı modeller bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Barbaric ZL: Principles of genitourinary radiology. New York: Thieme Medical, 1994
2. Malignant Renal Tumors. Steven C. Campbell MD, PhD and Brian R. Lane MD, PhD Campbell-Walsh Urology, 2012;57, 1314-1364.e14
3. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011 Oct;60(4):615-21
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
5. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001
6. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. Eur Urol. 2014;65:1095-106
7. Mellempgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark: I. Role of socioeconomic status, tobacco use, beverages, and family history. Cancer Causes Control. 1994;5:105-113
8. Aarts MJ, van der Aa MA, Coebergh JW, Louwman WJ. Reduction of socioeconomic inequality in cancer incidence in the South of the Netherlands during 1996-2008. Eur J Cancer. 2010;46:2633-646
9. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf
10. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004;93:88-96.
11. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015

12. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:975-87
13. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol.* 2008;167(4):438-46
14. Coughlin SS, Neaton JD, Randall B, Sengupta A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer.* 1997;79:2171-77
15. Haase VH. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69:1302-7
16. Habib SL. Tuberous sclerosis complex and DNA repair. *Adv Exp Med Biol.* 2010;685:84-94. Review.
17. Luijten MN, Basten SG, Claessens T, Vernooij M, Scott CL, Janssen R, Easton JA, Kamps MA, Vreeburg M, Broers JL, van Geel M, Menko FH, Harbottle RP, Nookala RK, Tee AR, Land SC, Giles RH, Coull BJ, van Steensel MA. Birt-Hogg-Dube syndrome is a novel ciliopathy. *Hum Mol Genet.* 2013 Nov 1;22(21):4383-97
18. EAU Guideline on Renal Cell Carcinoma, 2016.
19. Mues AC, Palacios JM, Haramis G, Casazza C, Badani K et al. Contemporary Experience in the Management of Angiomyolipoma. *J of Endourol.* 2010, 24(11): 1883-1886.
20. Ouzaid, I, Autorino R, Fatica R et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int.* 2014. 114: 412-7
21. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016. 31: 111-8
22. Badmus TA, Adesunkanmi AR, Agbakwuru CA, Salako AA, Uhumwagho O, Eziyi AK. Giant renal oncocytoma masquerading as infiltrating renal cell carcinoma: case report and literature review. *Cent Afr J Med* 2006;52(1-2):16-9
23. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas D et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol.* 2003. 170: 1742-6
24. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996;14:216-22.
25. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2010. 28: 253-61
26. Uppot RN, Harisinghani MG, Gervais DA. Imaging-guided percutaneous renal biopsy: rationale and approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Jun;194(6):1443-9
27. Eshed I, Elias S, Sidi AA. Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses. *Clin Radiol* 2004; 59:262-7
28. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009. 255
29. Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T, et al. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* 2001; 58:141-5
30. Cindolo L, de la Taille A, Messina G, et al. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic cell carcinoma. *BJU Int* 2003; 92:901-5
31. Yaycioglu O, Eskicorapci S, Karabulut E, Soyupak B, Gogus C, Divrik T, Turkeri L, Yazici S, Ozen H; Society of Urooncology Study Group for Kidney Cancer Prognosis. A preoperative prognostic model predicting recurrence-free survival for patients with kidney cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Jan;43(1):63-8
32. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009; 182: 844-53
33. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro 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. *Eur Urol.* 2009; 56: 786-93
34. Simmons Mn, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using C index method. *J Urol* 2010; 183: 1708-13
35. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166:63-7
36. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19:1649-57
37. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002; 168:2395-400
38. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2530-40
39. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* 2005; 174:1759-63
40. Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5464-71

Lokalize ve Lokal İleri Böbrek Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları

41

Sedat Soyupek • Taylan Oksay

Giriş

Renal hücreli karsinomun (RHK) açık radikal nefrektomi (ARN) ile tedavisi, 1969 yılında üroloji pratiğine girmiş ve böbrek tümörü cerrahisinde altın standart tedavi yöntemi olmuştur. Organa sınırlı RHK'da, 5 yıllık sağ kalım oranları %75-95'lerde olan bu cerrahi yönteminin organın total kaybı, geniş insizyon, uzun yatış süresi, postoperatif ağrı da artış gibi dezavantajları da vardır. Organ kaybı olmaması için uygun vakalarda parsiyel nefrektomi yöntemi 1990'larda uygulanmaya başlanmıştır. Açık cerrahinin morbiditesini azaltmak için de laparoskopik ve robotik yöntemler günümüzde lokalize ve lokal ileri evre tümör cerrahisinde uygulanmaktadır. Cerrahi kaldırılmayacak morbiditeleri olan hastalarda ise radyofrekans ablasyon, kriyo (dondurma) veya anjiyoembolizasyon gibi minimal invaziv yaklaşımlar uygulanabilir. Seçilmiş hasta grubunda aktif izlem de bir seçenektir.

Radikal Nefrektomi

1969'da Robson tarafından tanımlanan açık radikal nefrektomi (ARN) yönteminde gerota fasyası açılmadan böbrek ve sürrenal, ureter üst ucu ile anblok çıkarılmaktadır. ARN'nin büyük insizyon ve ağrı gibi dezavantajlarının olmadığı laparos-

kopik yöntem 1991'den sonra kullanılmaya başlanmış, hem radikal nefrektomi (laparoskopik-LRN, robotik-RRN) hem de parsiyel nefrektomi (laparoskopik-LPN, robotik RPN) günümüzde laparoskopik ve robotik yöntemlerle yapılmaktadır.

Radikal nefrektomi de cerrahi prensipler açık laparoskopik ya da robotik yöntemde değişmektedir. Erken vasküler kontrolü takiben gerota fasyası açılmadan anblok kitle eksizyonu yapılır. Adrenalektomi her vakada RN'ye eklenmez. Önceden standart olarak üst pol tümörlerindeki RN'ye adrenalektomi eklenmesi önerilirken günümüzdeki yaklaşım böyle değildir. Preoperatif görüntüleme adrenal tutulumuna dair bulgular varsa veya intraoperatif olarak tutulumdan şüphelenildiğinde sağkalım avantajı olduğu için adrenalektomi yapılmalıdır. Parsiyel veya radikal nefrektomi vakalarında klinik olarak adrenal tutulumundan şüphelenilen durumlarda adrenalektomi yapılması EAU kılavuzunda önerilmiştir.

Lenfadenektomi lokalize böbrek tümörlü hastalarda standart yapılması gereken bir işlem değildir ve bu işlemin gerekliliği halen tartışmalıdır. Klinik olarak lenf nodu büyümesi tespit edilen hastaların patoloji spesmenlerinde metastatik nodal tutulum oranı %20'den daha azdır. Büyümüş lenf nodları preoperatif tomografi veya MR ile ya

da intraoperatif palpasyon ile tanınmaktadır. Buna rağmen mikrometastazlar bu yöntemlerle tanınmaz. Genişletilmiş lenfadenektominin sağkalım avantajı sağladığını bildiren yayınlar mevcut olmakla birlikte klinik nodal tutulumu olmayan hastalarda lokal ya da genişletilmiş lenfadenektomi, RN vakalarında fazladan yapılmış tedavi anlamına gelmektedir ve cerrahiye ek morbidite getirmektedir. T1 evresindeki tümörlerde metastatik lenf nodu varlığı ihtimali %4 olarak bulunmuştur. Lenfadenektomi gerekliliği, tekniği (lokalize/genişletilmiş), sentinel lenfadenektomi, nodal tutulumun preoperatif nomogramla tahmini gibi konular halen araştırılmaktadır. EAU kılavuzunda klinik olarak nodal tutulum şüphesi bulunmadığı sürece, sağ kalım artışı gösterilmediği için lokalize RHK vakalarında lenfadenektomi önerilmemektedir. RHK'da büyümüş lenf nodunun çıkarılması evreleme anlamında faydalıdır.

Laparoskopik ve robotik RN

Daha küçük insizyon, daha az ağrı ve çabuk iyileşme süresi gibi avantajlar laparoskopik nefrektominin ilk yapıldığı 1991 yılından sonra LRN ameliyatını da hızla popülerleştirmiştir. Günümüzde T1,T2 tümörlerde cerrahın deneyimi, tümörün lokalizasyonu vb faktörlere bağlı olarak RN için operabl tümör çapı üst limitleri yukarılara çıkmıştır. Sütürasyon tekniklerindeki gelişime ve artan tecrübeye bağlı olarak sadece lokalize tümörler değil, renal ven ve vena kavada tümörü olan T3 vakalarda bu yöntemlerle opere edilmektedir.

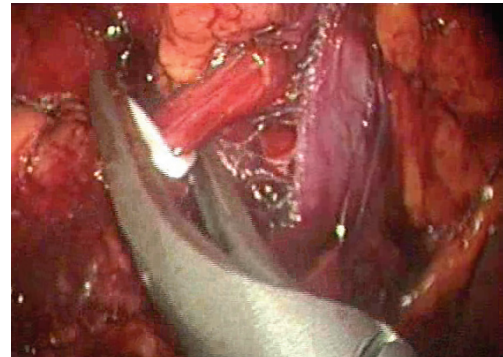
Laparoskopik yöntemin renal cerrahide kullanılması ile nefrektomi dahil birçok operasyon bu yöntemle yapılmaya başlandı. Transperitoneal, retroperitoneal, el yardımcı, tek delik (single port) kullanılan yöntem, doğal orifis kullanılan yöntem (NOTES) ve bunların robotla kombine edilmesiyle yapılan robotik laparoskopik yöntemler hızla gelişti ve güncel pratikte kullanıma girdi. Lokalize, lokal ileri evre böbrek tümörünün parsiyel/radikal cerrahisinde laparoskopik/robot kullanımı hızla yaygınlaşmıştır. Son dönemlerde lenfadenektomi ve T3a-b ven trombüsü olan vakalarda da laparoskopik/robot kullanımıyla başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Bu tekniklerin kendi aralarında

ve açık cerrahiyle kıyaslandığı çalışmalara literatürde rastlanmakla beraber randomize prospektif çalışmaların azlığı ya da yokluğu sebebiyle komplikasyonlar, cerrahi başarı ve hayatta kalma oranları gibi önemli parametrelere ait bilimsel değeri yüksek sonuçlara henüz ulaşılamamıştır.

LRN ile ARN karşılaştırması

LRN ile ARN'nin karşılaştırıldığı yayınlarda onkolojik sonuçlar benzer bulunmuştur. En önemli fark hasta yatış süresi, ağrı, analjezik gerekliliği konularında laparoskopinin genel avantajlarıdır. Transfüzyon gerekliliği benzer bulunsu da kan kaybı laparoskopide daha azdır. Komplikasyon oranlarında farklılık olmamakla beraber ARN operasyon süresi anlamlı oranda daha kısadır. Renal pedikülün klasik yöntemin aksine superiordan başlayarak serbestlendiği ve vasküler stapler ile erken vasküler kontrolün sağlandığı LRN tekniğinde süre avantajının laparoskopik yöntem lehine değiştiği de bildirilmiştir.

LRN retroperitoneal veya transperitoneal yöntemle yapılabilir. Bu yöntemlerdeki onkolojik sonuçlar benzerdir. Transperitoneal yöntemin daha geniş alanda çalışma, büyük kitlelerde alan daralması yaşanmaması, tümöral trombüslerin çıkarılması gibi avantajları vardır (Resim 1). Retroperitoneal yöntemde daha kısıtlı alanda çalışma gibi dezavantaj olmasına rağmen erken vaskü-



Resim 1. Laparoskopik radikal nefrektomi vaka-sında pedikül diseksiyonu sonrası renal arterin hemolok klip ile kontrolü

ler kontrol, posteriordan çalışıldığı için renal ven ekartasyonu olmaksızın renal artere kolay ulaşım, barsakların alanda olmaması ve buna bağlı trans yõteme göre barsak diseksiyonu gerekliliği ve yaralanma riski olmaması, daha kısa operasyon süresi gibi avantajlar vardır.

El yardımcı LRN'nin avantajı operasyon alanında cerrahın elinin olması dokuya dair hissin olması, pedikül diseksiyonunda ve özellikle büyük kitlelerde cerrahi kolaylaştırmasıdır. El yardımcı yöntemde operasyon süresi daha kısadır ancak geniş insizyon nedeni ile iyileşme süresinin uzaması ve daha çok ağrı gibi dezavantajları vardır. Popülaritesi günümüzde azalmıştır.

Robotik RN, 2000 yılında yapılmaya başlanan bir cerrahi tekniktir. Laparoskopik yöntemin robotik enstrümanlarla gerçekleştirildiği bu yöntemin klasik LRN ile kıyaslandığı az sayıda çalışma mevcuttur. Robotik RN'de genel operasyon süresinin daha uzun olması, maliyetinin daha fazla olması gibi dezavantajlar LRN'yi robota göre daha avantajlı kılmaktadır. Onkolojik sonuçlar ve komplikasyonlar iki yöntemde de benzer bulunmuştur. Robot kullanımı böbrek tümöründe laparoskopiyeye ek bir fayda sağlamamıştır ve fazladan maliyet ve süre gibi dezavantajları nedeniyle halen "teknik olarak fazladan tedavi" olarak gözükmektedir. EAU kılavuzunda LRN ve ARN onkolojik sonuçlarının T1-2a tümörlerde benzer olduğu belirtilmiş, T2 tümörlerde ve tümör lokalizasyonu ve pediküle yakınlık gibi nedenlerle parsiyel nefrektomi yapılamayan lokalize tümörlerde LRN yapılması önerilmiştir.

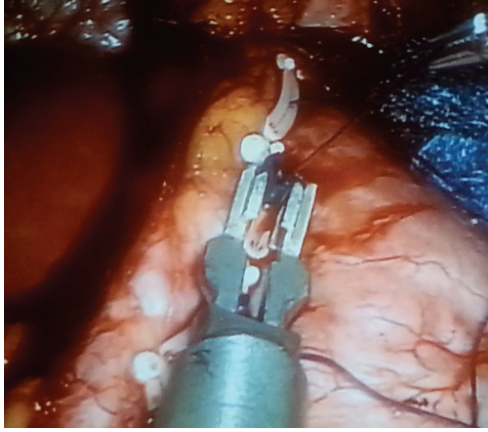
Parsiyel Nefrektomi (PN)

Radikal nefrektomi için bir dezavantajda renal fonksiyon daha doğrusu renal rezerv kaybıdır. Bu sebeple hastalar karşı böbreğin durumu ve bu böbrekte ileride gelişebilecek patolojiler açısından RN sonrasında bir kronik renal yetmezlik riski altına girerler. Yapılan çalışmalarda RN vakalarında hastaların bunun anksietesini yaşadıkları gösterilmiştir. Diabet, hipertansiyon gibi her iki böbreği etkileyen hastalıklar veya sağlam böbreğin geçirilmiş renal enfeksiyon, operasyon, tekrarlayan taş

hastalığı, renal arteryel darlık gibi risklere sahip olması RN sonrası kronik renal yetmezlik riskini artırmaktadır. Bu vakalarda PN tercih edilmelidir. Soliter böbrekli veya bilateral renal tümörlü vakalarda RN kronik renal yetmezlikle sonuçlanır. Bu vakalarda kesin olarak PN yapılmalıdır. Günümüzde T1a vakalarının tümünde, tümörün renal pediküle yakınlığı gibi PN'yi güçleştirecek teknik sorunlar haricinde; lokal rekürrens oranları, onkolojik sonuçlar ve komplikasyonların benzer bulunması nedeni ile RN yerine PN yapılması önerilmektedir. T1b vakalarda da teknik güçlük yaşanmayacaksa yine PN yapılması kılavuzlarca önerilmektedir.

PN teknik olarak böbreğin arter ve veninin geçici olarak klemplenmesini takiben tümörün bir miktar sağlam parankimle birlikte çıkarılması ve kalan kısmın sütürasyonu olarak tanımlanır. Açık, laparoskopik, robotik yöntemlerle PN yapılabilir. LPN vakaları 1991 de yayımlanmış ve ilk vakalarda açık operasyona dönüş oranları yüksek olarak bildirilmiştir. Laparoskopik RN'ye kıyasla LPN; pedikül diseksiyonu ve kontrolü, laparoskopik sütürasyonun zorluğu gibi nedenlerle öğrenme süresi daha uzun olan ve daha komplike bir operasyondur. Renal arter ve venin klemplenmesini takiben sıcak iskemi süresi dikkate alınarak hızlı tümör eksizyonu yapılmalı ve parankim sütüre edilmelidir. Zamanla laparoskopik tekniğin ilerlemesi, hemostatik ajanların kullanımı, gevşemeyi engelleyen özel sütürlerin kullanımı gibi faktörlerin devreye girmesi ile açık ameliyata dönüş oranları düşmüştür. Robotik PN'nin klasik laparoskopiden farklı olarak el bileği artikülasyonuna sahip, tremoru engelleyen robotik kolları ve 3 boyutlu görüntüleme gibi avantajları vardır. Bu nedenle PN vakalarında öğrenme süresinin kısalığı ve deneyimli olmak için daha az vakaya ihtiyaç duyulması gibi nedenlerle parsiyel nefrektomi vakalarında teknik olarak robotik cerrahinin laparoskopiyeye üstünlüğü vardır.

Açık PN ile LPN'nin sonuçları karşılaştırıldığında kansere özgü ve genel sağ kalım oranları benzer bulunmuştur. T1a tümörlerde APN ve LPN'de 5 yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerindedir. LPN'de operasyon süresi daha uzunken kan kaybının APN'ye göre daha az olduğu gösterilmiştir. GFR



Resim 2. Robotik PN'de hemolok klip kullanarak sürekli parankimal sütürasyon yapılması.

deki düşüş postoperatif erken dönemde laparoskopik grupta daha fazla olsa da uzun dönemde sonuçlar benzerdir. Retro veya transperitoneal yöntemlerde sonuçlar benzerdir. Sıcak iske mi süresi ise açık PN'de daha kısadır. Sıcak iske mi süresinin artması, postoperatif dönemde akut böbrek yetmezliği riskini de artırmaktadır. Her 1 dakikalık uzama riski 1.05 kat artırmaktadır. Artmış sıcak iske mi süresi kronik renal yetmezlik gelişme riski de taşımaktadır. Çalışmalarda sıcak iske mi süresi için belirlenen üst sınır 20-25 dakika arasındadır. Buz çamuru kullanılarak soğuk iskemik ortamda yapılan PN'de ise üst sınır 30-35 dakikaya çıkmaktadır. İske mi süresi GFR'deki düşüşle de ilişkilendirilmiş,

uzun süreli iskemide GFR düşüşünün daha fazla olduğu gösterilmiştir. İdeali en kısa sürede iske miyi sonlandırmaktır. İskeminin böbreğe etkisini azaltmak için yeni bir takım teknik yöntemlerde kullanılmaktadır. Aralıklı pedikül klempenmesi, klempin erken açılması, segmental arter klempenmesi ya da pedikül klempenmeden (non-iskemik) PN yapılmasının iskemik etkiyi azalttığı ve önlediği çalışmalarda gösterilmiştir. İleri sütür tekniklerinin (devamlı sütür, geri kayması olmayan kilitli sütür, klip kullanarak sürekli sütürasyon (resim 2)) özellikle laparoskopik/robotik vakalarda kullanımı ile sütürasyon süresi kısaltılarak iske mi süreleri azaltılmıştır.

APN ve LPN nin 7 yıllık sonuçlarının kıyaslandığı Lane ve Gill'in çalışmasında, 7 cm'den küçük tümürlü vakalarda her 2 grupta da metastazsız sağ kalım oranları %97 olarak bulunmuştur. Komplikasyonlar açısından PN vakaları değerlendirildiğinde de tümör boyutunun anlamlı olmadığı; santral yerleşimli tümör, uzun sıcak iske mi süresi, artmış intraoperatif kan kaybı ve soliter böbrek varlığı gibi faktörlerin komplikasyon oranlarını artırdığı bulunmuştur. T1b tümörlerde iske mi süresinin daha uzun olduğu ve komplikasyon ihtimalinin daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Tümöre ait cerrahi ve komplikatif risklerin objektif olarak standardize edilmesi için bir takım skorlama sistemleri kullanılmaktadır. R.E.N.A.L. nefrometri skoru, P.A.D.U.A. skoru ve Santralite indeksi bu testlerdendir (Şekil 1). Tümörün lokalizasyonu, pediküle yakınlığı, egzo-endofitik büyü-

Anatomical features*	Score
Longitudinal (polar) location	
Superior/Inferior	1
Middle	2
Exophytic rate	
>50%	1
<50%	2
Endophytic	3
Renal rim	
Lateral	1
Medial	2
Renal sinus	
Not involved	1
Involved	2
Urinary collecting system	
Not involved	1
Dislocated/infiltrated	2
Tumour size (cm)	
<4	1
4.1-7	2
>7	3

	1pt	2pts	3 pts
(R)adius (maximal diameter in cm)	≤4	>4 but <7	≥7
(E)xophytic/endophytic properties	≥50%	<50%	Entirely endophytic
(N)earness of the tumor to the collecting system or sinus (mm)	≥7	>4 but <7	≤4
(A)nterior/(P)osterior (L)ocation relative to the polar lines*	No points given. Mass assigned a descriptor of a, p, or x	Lesion crosses polar line	>50% of mass is across polar line (a) or mass crosses the axial renal midline (b) or mass is entirely between the polar lines (c)

* "a" or "b" assigned if the tumor touches the main renal artery or vein

Diagram	Score
A	a=0; y=0 c=0; r=1.8 c/r=0
B	a=1.6; y=1.2 c=2; r=2 c/r=1
C	a=3.5; y=2 c=4; r=2 c/r=2
D	a=4.6; y=2 c=5; r=3 c/r=1.7

Şekil 1. Renal tümörlerde tümör kompleksitesini belirleyen skorlama sistemleri. Sırası ile, P.A.D.U.A. skoru, R.E.N.A.L. nefrometri skoru ve Santralite indeksi

me, tümör boyutu gibi parametreler değerlendirilerek tümörün kompleksitesi belirlenmektedir. Tümör vakasına uygulanacak cerrahi ve minimal invaziv yöntemlere karar verirken bu parametrelerden faydalanılmaktadır. Komplike tümörlerde (R.E.N.A.L. nefrometri skoru >6.5, P.A.D.U.A. skoru>7.5) açık cerrahi halen ciddi bir tercihtir. Deneyimli merkezlerde T1b tümörlerde LPN ile APN arasında onkolojik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.

Robotik-Açık-Laparoskopik PN

Açık PN ile robotik PN'nin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada kan kaybı ve hastanede kalış süreleri açısından RPN daha avantajlı iken; operasyon süresi, sıcak iskemi süresi, komplikasyonlar cerrahi sınır pozitiflik oranları iki yöntemde benzer bulunmuştur.

2015 yılında Choi ve ark. yayımladığı bir meta analizde RPN ile LPN'nin sonuçları karşılaştırılmıştır. 2240 hastayı kapsayan 23 çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; açık cerrahiye dönüş, radikal cerrahiye dönüş, sıcak iskemi süresi, cerrahi sonrası GFR düşüşü, hastanede kalış süresi gibi parametreler RPN grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşükken; komplikasyonlar, cerrahi sonrası kreatinin oranları, operasyon süresi, kan kaybı ve pozitif cerrahi sınır oranları ise gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Bu konuda halen randomize prospektif çalışmaların olmaması, karşılaştırmalı çalışmalarda ise verilerin heterojenitesi gibi bilimsel yeterliliği azaltan dezavantajlar vardır. Hızlı sütürasyon avantajı robotik cerrahide sıcak iskemi süresini kısaltmaktadır.

LPN'ye ait komplikasyonların irdelendiği bir makalede peroperatif komplikasyon oranı %5, geç komplikasyon oranı ise %15 olarak bildirilmiştir. %9.5 kanama ve %4.5 oranında konservatif olarak tedavi edilebilen üriner ekstrevasyona gözlenmiştir.

Sonuç olarak parsiyel nefrektomi cerrahinin deneyimi temel alınarak laparoskopik, açık veya robotik olarak yapılabilir. Parsiyel nefrektominin endike olduğu T1 vakalarda radikal nefrektomi değil parsiyel nefrektomi yapılmalıdır. EAU kılavuzunda

da T1a tümörlerde LPN yapılması önerilmiş, T1b tümörlerde de teknik olarak uygun vakalarda cerrahi deneyimde gözönüne alınarak radikal nefrektomi yerine PN yapılması önerilmiştir. LPN cerrahi deneyim gerektiren zorluk derecesi yüksek komplike bir operasyondur.

Lokalize Renal Tümörlerde Aktif İzlem

Aktif izlem tanım olarak çapı küçük renal kitlelerin görüntüleme yöntemleri ile takip edilmesi ve klinik progresyon durumunda cerrahi uygulanması yöntemidir. İnsidental küçük renal kitlesi olan yaşlı, komorbiditeleri olan hastalarda bu yöntem tercih edilmektedir. BT, MR, US gibi görüntüleme yöntemleri ile tümör takibi yapılır. Bu konuda yapılan çalışmalarda küçük, solid, sınırları net seçilen homojen renal kitlesi olan yaşlı ve yüksek riskli hastalarda aktif izlem önerilmektedir. RN, PN ve aktif izlemin karşılaştırıldığı bir çalışmada toplam ve kansere özgü sağ kalım oranları arasında 34 aylık takipte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çok merkezli prospektif randomize "küçük renal tümör ertelenmiş girişim ve sağkalım çalışmasında" (DISSRM), <4cm renal tümörü olan 497 hasta aktif izlem ve primer tedavi gruplarına ayrılarak izlenmiş. Aktif izlemi seçen hastalar komorbiditeleri fazla, multipl, bilateral tümörlü yaşlı hastalarmış. Aİ ve tedavi gruplarında 2 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %92 ve %95; 5 yıllık sağkalım %92 ve %75 iken, 5 yıllık kansere özgü sağ kalım %99 ve %100 olarak bulunmuştur. Zhang L ve ark., 1994-2013 arasındaki literatürü değerlendirdiklerinde, küçük renal kitlelerin lineer olarak büyümesinin 0.33 cm/yıl ve Aİ sırasında metastaz ihtimalinin %2'nin altında olduğunu bildirmişlerdir. Küçük renal kitlelerin büyüme hızını kesin predikte edecek bir parametre halen bulunamamıştır. Histopatolojik özellikler büyüme hızı ile ilgilidir. Yüksek grade'li ve şeffaf hücreli küçük tümörlerin agresif büyüme potansiyeli vardır.

Küçük renal tümörlü hastaların hepsine PN yapmak aşırı tedavi ve morbidite anlamına gelmektedir. Radyolojik ve histopatolojik bulguların kesin olarak klinik ilerlemeyi predikte etme-

mesi de Aİ'nin handikapıdır. Küçük renal kitlelerin metastatik hastalığa ilerleme riskinin %2'nin altında olması nedeniyle, beklenen yaşam süresi çok uzun olmayan, yaşlı ve/veya komorbid hastalara aktif izlem önerilebilir. Aİ sırasında ne zaman hastaya müdahale edileceği ve izlem protokollerinin ne şekilde olacağı konuları halen net değildir.

Minimal İnvaziv Yöntemler (MİY)

Laparoskopik veya açık cerrahi yöntemlerin anestezi ve cerrahi morbiditelerinin olması, küçük renal tümörlerin tedavisinde komorbiditeleri olan hastalarda MİY'in kullanılmasının yolunu açmıştır. Kriyoterapi, Radyofrekans Ablasyon Tedavisi (RFA) klinik kullanımda olan yöntemlerken, yüksek yoğunluk odaklı ultrason ve mikrodalga ablasyon gibi tedaviler halen deneysel kategorisindedir. Ablatif yöntemlerin doğası gereği patolojik spesmen elde edilememektedir. Bu yüzden malignitenin doğrulanması amacıyla preoperatif olarak veya işlem sırasında kitleden biyopsi alınması önerilmektedir.

Kriyoablasyon (KA) yönteminde doku sıcaklığı -40 ve -50 derece düzeyine getirilerek hücre nekrozu yapılmaktadır. Laparoskopik veya perkütan yöntemle yapılabilse de laparoskopi daha çok tercih edilmektedir. Bu yöntemler arasında başarı veya onkolojik sonuçlar açısından fark bulunmamıştır. 4cm'den küçük tümörler, komorbiditesi olan hastalar, bilateral veya multipl tümörlü vakalar KA için uygundur. 4 cm'den büyük tümörler, hiler yerleşimli tümörler, kistik komponentli tümörler ve intrarenal yerleşimli tümörler relatif, koagülopati ise mutlak kontrendikasyondur. Perkütan ve laparoskopik yöntemle uygulanan KA vakalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda komplikasyonlar ve onkolojik sonuçlar benzer bulunmuştur. Hastanede kalış süresi perkütan yöntemde daha kısadır. Perkütan veya laparoskopik KA ile robotik, laparoskopik yada açık PN'nin karşılaştırıldığı çalışmalardaki onkolojik veriler ile ilgili farklı sonuçlar vardır. Kansere özgü ve genel sağ kalım gruplarında benzer ya da PN lehine iken, peroperatif komplikasyonlar açısından tekniklerin

birbirlerine üstünlükleri net değildir. KA yöntemine ait onkolojik sonuçların PN'ye göre üstün olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır. Lokal rekürrens riski genel olarak MİY'lerde PN'ye göre daha fazladır. Küçük renal kitlesi olan komorbid hastalarda, onkolojik sonuçlarının olumlu olması ve minör komplikasyon oranlarıyla güvenilir bir şekilde uygulanabilmesi nedeni ile KA tedavisine artan bir ilgi vardır.

Radyofrekans ablasyon (RFA) elektrik enerjisinin ısı enerjisine dönüşmesi ile doku hasarının oluşturulduğu bir yöntemdir. Yaşlı, komorbid, bilateral veya çoklu tümörü olan hastalar ya da soliter böbrekte tümörü olan hastalar RFA için uygundur. Hiler yerleşimli ve büyük boyutlu tümörlere RFA uygulanmamaktadır. KA'daki gibi tedavi edilmemiş koagülopatide uygulanmamalıdır. Laparoskopik veya perkütan olarak RFA uygulanabilmektedir. Komplikasyon ve onkolojik sonuçlar uygulama şekline göre fark etmemektedir.

RFA ile PN'nin karşılaştırıldığı çalışmalar genellikle retrospektif çalışmalardır. Genel olarak değerlendirildiğinde sağ kalım oranları benzer bulunmuştur. Komplikasyon ve transfüzyon oranları bir çalışmada açık PN yapılan grupta RFA grubuna göre daha fazla gözlenmiştir.

KA ile RFA'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda ise sağkalım oranları ve komplikasyon oranları benzer bulunmuştur. Bir metaanalizde KA'ya göre RFA'da daha fazla lokal rekürrens olduğu saptanmış ve bu nedenle yeniden tedavi oranlarının RFA grubunda daha fazla olduğu tespitinde bulunulmuştur. Güncel literatür değerlendirildiğinde; KA ve RFA'nın onkolojik sonuçlar ve morbidite açısından karşılaştırılması için eldeki verilerle kesin sonuçlara ulaşmak mümkün değildir. Minimal invaziv tedavilerde PN'ye kıyasla daha fazla lokal rekürrens olduğu düşük kalitede bazı çalışmalarda ileri sürülmüştür. Yaşlı komorbid, küçük renal tümörü olan ve hayat beklentisi fazla olmayan hastalarda RFA, KA veya Aİ yöntemlerinden biri tercih edilebilir. Eldeki verilerin bilimsel kanıt düzeyinin yetersizliği nedeniyle bu tekniklerin kullanımı ile ilgili kılavuzlarda net bir tavsiye bulunmamaktadır. Uzun dönemli rando-

mize prospektif çalışmaların yapılması ile bu yöntemlerin sonuçları daha doğru değerlendirilebilir. Son dönemlerde RFA'nın etkinliğini artırmak için çok elektrotlu değişken akımlı RFA, bipolar ve multipolar RFA gibi teknik özelliklerin daha iyileştirildiği yöntemler uygulanmaktadır. RFA ve KA yöntemleri teknolojiadaki gelişmelere paralel etkinlikleri artan yöntemlerdir.

HIFU: Yüksek Yoğunluk Odaklı Ultrason tedavisi, ultrason dalgalarının tümör dokusunda odaklanması ve termal ablasyon mekanizması ile etkinlik gösterir. Diğer yöntemlerden farklı olarak tümöre penetre olacak bir prob gereksinimi olmadan da uygulanabilmesi non invazivlik açısından önemlidir. Böbreğin solunumla mobilitesi, perirenal akustik gölgelenme gibi teknik sorunları olsa da ABD de kullanım onayı almış bir yöntemdir. Etkinliği ile ilgili daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak MİY'ler, endofitik, anterior lokalizasyonlu, renal hilusa yakın kitlelerde bile artan teknoloji ile kullanım alanı bulmuşlardır. Deneşimin ve teknolojinin iyileşmesi ile gelecekte bu yöntemlerin kullanımı daha da artacaktır.

Lokal İleri Evre Böbrek Tümörlerinde Tedavi

RHK vakalarının tanı anında yaklaşık %25'i evre 2 ve 3, yaklaşık %20'si ise evre 4 tür. Lokal ileri evre renal tümör tanımına tümörün adrenal invazyonu yaptığı, majör venleri invaze ettiği, perirenal yağ dokuya uzandığı ve gerota fasyasını aştığı durumlar dahil edilmektedir. Bu evredeki standart tedavi yöntemi cerrahidir. Radikal rezeksiyon ile tümöral kitle tamamen çıkarılsa da evre 2-3 hastalıkta cerrahi sonrasında lokal nüks oranları 5 yıllık takipte %30-40'lara kadar çıkmaktadır. Komorbiditeler nedeni ile cerrahi tedavi uygulanamayan veya anrezektabl tümörlü ağır ve hematüri gibi semptomatik hasta grubunda anjiyoembolizasyon tedavisi uygulanabilir. Lokal ileri evre renal tümörlerde sürrenal ve lenf nodu tutulumu ihtimali de artmaktadır. Bu evrede nodal tutulum, adrenal tutulumu, vena cava tutulumu vakaları ayrı ayrı irdelenecektir.

Lokal İleri Renal Hücreli Karsinomda Lenf Nodu Diseksiyonu (LND)

T1a tümörlerde %4 olan nodal tutulum oranı T3 vakalarda %40'lara çıkmaktadır. Nodal tutulumun olması kötü prognostik özellik göstermektedir. 5 yıllık sağkalım oranı nodal tutulumda %5-30 oranlarındadır. Kısıtlı hiler lenfadenektomide nodal tutulum %5-9 iken genişletilmiş lenfadenektomide tutulum %38'lere çıkmaktadır. Nodal tutulum oranı çıkarılan lenf nodu sayısı ile ilgilidir ve en az 12 lenf nodu çıkarılması halinde doğru evreleme yapılabilmektedir. Bekeme ve ark. Lokal ileri RHK da RN ile RN+genişletilmiş lenfadenektomi gruplarını karşılaştırdıklarında 5 yıllık sağ kalımın ikinci grupta %15 daha iyi olduğunu bulmuşlardır.

RHK'da lenfadenektomi; metastatik lenf nodunun vücuttan uzaklaştırılması, metastatik olmasa da lenf nodunun çıkarılması ile tümörün yayılım yolunun ortadan kaldırılması gibi faktörlerle fayda sağlayabilir. T4 vakalarda da genişletilmiş lenfadenektominin sağkalıma faydası olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bu bulgulara rağmen EAU kılavuz kitapta klinik olarak nodal tutulumu olan hastalarda, genişletilmiş lenfadenektominin sağkalım avantajı ile ilgili yeterli kanıt olmadığı belirtilmiş ve lokalize RHK vakalarında olduğu gibi evreleme anlamında ve lokal kontrol amaçlı yapılabileceği belirtilmiştir.

Lokal ileri rezeke edilemeyen tümörü olan RHK vakalarında hastanın böğür ağrısı ve hematüri gibi semptomları varsa anjiyoembolizasyon denenebilir. Neoadjuvan olarak tümör kitlesinin küçültülmesi amaçlı hedefe yönelik tedavilerin kullanılması halen araştırılan bir konudur.

Adrenalektomi

Metastatik RHK vakalarında %20-25 oranında adrenal tutulum vardır. Görüntülemeye şüpheli adrenal tutulumu olması, renal venin adrenal ven seviyesinde tutulumu, üst polde 7 cm'den büyük tümör varlığı adrenal tutulum ihtimalini artırmaktadır. Adrenal tutulumun olduğu durumlarda adrenalektominin sağ kalıma faydası olduğunu bildiren yayınlar vardır. Lokal ileri evre RHK'da rutin

adrenalektominin onkolojik sonuçlarda ek bir fayda sağlamadığı bir meta analizde gösterilmiştir.

Venöz Trombüs Tedavisi

RHK vakalarının %4-10'unda renal ven veya inferior vena kavada (IVC) venöz trombüs bulunmaktadır. Trombüs varlığı olumsuz bir prognostik faktördür. Venöz trombüsü olan RHK vakalarındaki klasik tedavi yöntemi agresif tümör eksizyonu ve trombektomidir ancak cerrahi yaklaşımın ne olacağı ile ilgili kesinlik bulunmamaktadır. Bu işlemler yapılırken hemodinamik stabilitenin sağlanması, kan kaybının minimize edilmesi ve organların iskemisinden kaçınılması gerekir. Preoperatif dönemde İVC filtresi kullanımı ve tümör embolizasyonu yapıp yapılmayacağı; IVC'ya cerrahi olarak ulaşım yöntemleri, özel cerrahi manevraların (karaciğer mobilizasyonu, aortik klempleme, Pringle manevrası) uygulanması, vasküler kontrol için dolaşımın by-pass edilmesi prosedürleri (venövenöz veya kardiyopulmoner by-pass) veya derin hipotermik dolaşım arrestisi gibi yöntemlerin hangi vakalarda uygulanacağı, perioperatif stratejilerin (örneğin antikoagülan kullanımı) ne olacağına ait literatürde farklı yaklaşımlar ve sonuçlar bulunmaktadır. Genel olarak tümör trombüsüne yaklaşımı belirleyen ana faktör trombüsün seviyesi ve vena kavanın oklüzyon derecesidir. EAU kılavuzunda nonmetastatik IVC trombüsü olan renal tümörlerde komplet tümör eksizyonu ve trombektomi yapılması önerilmektedir. Başarılı cerrahi ile trombüslü vakaların yarısında onkolojik kontrol sağlanmaktadır. IVC tümör trombüsü olan vakalarda cerrahi sonrasında 5 yıllık sağ kalım %25-65 arasındadır. Postoperatif dönemde adjuvan amaçlı hedefe yönelik tedaviler bu vakalarda sağ kalımı artırmak amacıyla bazı kliniklerde yapılmaktadır ancak sonuçlar henüz yorum yapmak için yeterli değildir.

Adjuvan Tedaviler

Nüks açısından riskli hastalarda nüks oranının azaltılması ve sağ kalımın artırılması, RHK tedavisinde cerrahi sonrası dönemde adjuvan tedavileri gündeme getirmiştir. Cerrahi rezeksiyonu

kolaylaştırmak için tümör boyut ve evresinde azalma sağlanması, sağ kalım sürelerinin artırılması, metastazların küçültülmesi ya da yok edilmesi gibi amaçlarla bu hasta grubunda neoadjuvan hedefe yönelik tedaviler de denenmiştir. Hedefe yönelik tedavilerin metastatik RCC'de immünoterapiye avantaj sağlaması lokal ileri evre metastatik olmayan RHK'da da kullanımının yolunu açmıştır.

Adjuvan tedavi: T evresi, lenf nodu tutulumu, grade, histopatolojik tip, sarkomatoid farklılaşma, nekroz varlığı, kötü performans skoru gibi parametreler RHK vakalarında prognozla ilişkili bulunmuştur. Bu parametrelerin dahil edildiği nomogramlarla nüks açısından yüksek riskli hasta grupları ortaya konulmuş ve bu gruplarda adjuvan hedefe yönelik tedavilerle nüks ve sağ kalım avantajı elde edilmeye çalışılmıştır. İleri T evresi, nükleer grade artışı, clear hücreli tm, nodal tutulum, tümör trombüsü olması, nekroz varlığı ve sarkomatoid farklılaşma durumları kötü prognoz özellikleridir. Sağ kalım oranları kötü prognoz kriterli hastalarda kısılmakta ve nüks oranları bu grupta artmaktadır. Bu grup hastalarda metastatik hastalıkta kullanılan hedefe yönelik tedavilerin başarılı olduğu sonucundan yola çıkarak adjuvan tedaviler denenmektedir. Adjuvan tümör aşısı, İslı şok protein-peptit kompleks-96 (vitespen) , karbonhidraz IX antikoru olan girentuximab (CAIX) ile yapılan çalışmalarda sağ kalım avantajı net olarak gösterilememiştir. Adjuvan sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib and everolimusla yapılan çalışmalar halen sürmektedir. Günümüzde adjuvan VEGF ve mTOR inhibitörlerinin kullanımına dair veri olmamakla birlikte adjuvan sunitinib ve sorafenibin plasebo ile kıyaslandığı devam eden bir çalışmadaki ara veriler değerlendirildiğinde (ASSURE çalışması) hastalısız ve tüm sağkalıma bu ilaçların etkisi olmadığı gözlenmiştir. EAU kılavuzunda adjuvan sunitinib ve sorafenibin nefrektomi sonrasında sağ kalımlara etkisi olmadığı için verilmemesi gerektiği belirtilmiştir. Cerrahi sonrası adjuvan tedavinin kullanım alanının kontrollü klinik çalışmalarla sınırlı olması gerektiği vurgulanmıştır.

Neoadjuvan Tedavi: Metastaz yapmamış lokal ileri RHK da neoadjuvan tedavinin sağ kalıma katkısına dair kanıt düzeyi yüksek veriler bulunmamaktadır. Literatürdeki veriler değerlendirildiğinde bu tedavinin kullanım amacı tümör boyutlarında azalma ve böylece operabl hasta sayısını artırma şeklindedir. EAU kılavuzu bu amaçla neoadjuvan tedavinin kullanılmasını deneysel olarak nitelemiş ve kontrollü klinik çalışmalar dışında uygulanması önerilmemiştir. Bugünkü veriler eşliğinde lokalize ve lokal ileri evre RHK vakalarında adjuvan ve neoadjuvan tedaviler halen deneysel kabul edilmektedir ve rutin klinik kullanıma girmemiştir. Süren çalışmaların sonucuna göre bu tedavilerin durumu netleşecektir.

RCC Radyoterapi

RHK'da RN veya PN ile organa sınırlı hastalıkta yüksek başarı ve düşük lokal rekürrens oranları mevcuttur. Bu nedenle cerrahi tedavi küratif olan tek tedavi yöntemidir. Ancak yüksek grade ve evreli, nodal tutulumu olan, cerrahi sınır pozitifliği durumlarında lokal rekürrens ve uzak metastaz riskleri artmaktadır. Böyle vakalarda radyoterapinin adjuvan olarak faydalı olduğunu gösteren retrospektif çalışmalar vardır. Bununla birlikte preoperatif dönemde yapılan radyoterapinin rezeke edilmesi mümkün olmayan çok büyük renal kitlelerde fibrozis ile küçülme, kapsül kalınlaşması ve vasküler sklerozis yaratarak tümörün daha kolay çıkarılmasını sağladığı iddia edilmiştir. Radyoterapi teknolojisinin ve tekniğinin artması, intraoperatif RT, sterotaktik RT gibi yöntemlerin kullanılmasına rağmen bahsedilen teknik avantajlar ve özellikle sağkalım oranları açısından RT'nin faydası net değildir. RHK vakalarında RT halen beyin, kemik ve yumuşak doku metastazlarının tedavisinde veya inoperabl kitlelerin yaratıldığı bası etkisi, kanama ve ağrı gibi semptomların giderilmesinde palyatif amaçlı kullanılmaktadır.

Kaynaklar

1. EAU guidelines on Renal Cell Carcinoma. Limited Update March 2016.
2. Blom, J.H., et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of Eu-

- ropean Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*, 2009; 55: 28-34.
3. Gratzke, C., 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: 470-5.
4. Tunc L, Canda AE, Polat F, Onaran M, Atkin S, Biri H, Bozkirli I. Direct upper kidney pole access and early ligation of renal pedicle significantly facilitates transperitoneal laparoscopic nephrectomy procedures: Tunc technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2011;21(6):453-7.
5. Lane, B.R., et al. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol*, 2010; 183: 473-9.
6. Masson-Lecomte, A., et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol*, 2013; 31(6): 924-9.
7. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 May;67(5):891-901
8. Ramani AP, Desai MM, Steinberg AP, et al. Complications of laparoscopic partial nephrectomy in 200 cases. *The Journal of urology* 2005;173:42-47.
9. Patel, N., et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int*, 2012; 110: 1270-5.
10. Pierorazio, P.M., et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol*, 2015. 68: 408-15.
11. Zhang L, Li XS1, Zhou LQ. Natural history of small renal masses. *Chin Med J (Engl)*. 2015 May 5;128(9):1232-7.
12. Sisul, D.M., et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology*, 2013; 81: 775-80.
13. Arnoux, V., et al. Perioperative outcomes and mid-term results of radiofrequency ablation and partial nephrectomy in indications of renal tumor treatment and imperative nephron-sparing procedure. *Prog Urol*, 2013; 23: 99-104.
14. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer*. 2008;113:2671-8.
15. Philips CK, Taneja SS. The role of lymphadenectomy in surgical management of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22:214-222.

16. Sigel A, Chlepas S, Schrott G, Hermanek P. Surgery of the kidney tumor. *Chirug* 1981;52: 545-553.
17. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;64: 799-810.
18. Capitanio U, Matloob R, Suardi N, et al. The extent of lymphadenectomy does affect cancer specific survival in pathologically confirmed T4 renal cell carcinoma. *Urologia* 2012;79: 109-115
19. Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol* 2011;60: 458-464
20. Haas, N.B., et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *ASCO Meeting Abstracts*. 33: 403.

Metastatik Böbrek Tumoründe Tedavi Yaklaşımları

42

Taylan Oksay • Sedat Soyupek

Giriş

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 da, %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. 2005 yılından beri hedef tedaviler RHK patogeneziindeki 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 yö-

nelik tedaviler (HYT) daha önce kullanılan immünoteraplere göre genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve cevap oranları açısından üstünlükleri gösterilmiştir. İnterlokın-2 (IL-2) ve interferon alfa (IFN- α)'nın kullanıldığı immünoterapide yanıt oranları %10-15'i geçmemekteydi. IFN- α veya IL-2 bazlı sitokin tedavilerinde ciddi yan etkilerle birlikte, objektif cevap oranları ise sadece %15-30 arasındaydı.

Metastatik Renal Hücreli Karsinomda Lokal Tedavi Seçenekleri

Sitoredüktif Nefrektomi

Tarihsel süreç içinde mRHK tedavisinde cerrahinin rolü birçok değişim geçirmiştir. Başlangıçta metastatik hasta grubunda nefrektomi ağrı palyasyonu, hematüri tedavisi ve paraneoplastik sendromları engelleme amacıyla yapılmaktaydı. Bazı yayınlarda radikal nefrektomi sonrasında spontan metastaz regresyonu bildirilse de bu fenomen olguların %2'sinden azında saptanmıştır. 1970'lerde mRHK' de palyatif nefrektomi ile ortalama 6 aylık sağkalım ve nefrektomi ile %6'lık mortalite oranları bildirilmiş, dolayısıyla nefrektomi gerekmedikçe önerilmemiştir.

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 potensiyeli olan tümörün azaltılması sayılabilir. Bunun yanında günümüzdeki standart tedavilere eklenebilir diğer avantajları da vardır. Bunlar sistemik tedaviler sırasındaki komp-

likasyonların 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)'ün 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 perioperatif 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. Ricley 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 yapılabileceği 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 tecrübeleri ellerde laparoskopik SN yanında venöz trombuslarında 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. Çalışmanın erken sonuçlarının 2015 yılında alınması ve 2016 yılında tamamlanması bekleniyor. 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 erken ve geç nefrektominin 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 açısından 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. 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 en sık yaygın Memorial Sloan Kettering Kanseri merkezi (MSKCC) kriterleri kullanılır. Merkez, kriterleri immünoterapi (IFN) almış 463 mRHK hastasının verilerine dayanarak oluşturmuştur. 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.

mRHK sistemik tedavisinde kemoterapinin yeri yoktur. Tedavi seçenekleri arasında İmmünoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler sayılabilir.

İmmünoterapi

2005 yıllarının sonlarına doğru mRHK tedavisi sitokin tedavisi ile sınırlıydı. mRHK için Interferon 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 metastazi 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 alınabilmiştir. Bunun yanında yüksek doz IL-2 tedavisinin hipotansiyon, kapiller kaçış sendromu gibi ciddi yan etkileri nedeniyle iyi seçilmiş hasta gruplarında kullanılabilmektedir. Daha yakın zamanda sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4) ve programlı ölüm-1 (PD-1) reseptörleri ve ligandları (PD-L1) gibi "checkpoint" 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 everolimus 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. Günümüzde mRHK tedavisinde kullanılmak üzere onay almış birçok hedefe yönelik ilaç bulunmaktadır;

- sorafenib (Nexavar®);
- sunitinib (Sutent®);
- bevacizumab (Avastin®) + IFN-α;
- pazopanib (Votrient®);
- temsirolimus (Torisel®);
- everolimus (Afinitor®);
- axitinib (Inlyta®).

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

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-angiogenetik aktivitesi olan bir oral tirozinkinaz inhibitörüdür. İlk basamak monoterapi olarak IFNα 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, IFNα kolunda 21,8 ay olmuştur.

Pazopanib: Pazopanib VEGFR, PDGFR ve c-Kit'i inhibe eden oral bir angiogenез inhibitörüdür. Tedavide onaylanmasında rol oynayan bir çalış-

mada 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 populasyonda 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 bakımından Axitinib, Sorafenib ile karşılaştırıldığında artmış hipertansiyon (%16) ve hipotiroidi ve daha az el-ayak sendromu ile birlikte göstermiştir. Çalışmanın ikinci sonlanım noktası olarak OS açısından sonuç analizde Axitinib ve Sorafenib arasında bir fark gözlenmemiştir.

Dolaşımdaki VEGF'e Karşı Monoklonal Antikorlar

Bevacizumab: Çok merkezli faz III çalışması olan AVOREN çalışmasında Bevacizumab IFNα kom-

binasyonu, 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, toksite 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 translasyonu artışı olur. Aynı zamanda mTOR aktivasyonu hipoksi induced faktör- 1 α (HIF-1 α) translasyonu 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 gözlenmesede, sorafenidin belirgin OS fay-

dası gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre Temsirolimus VEGF tirozin kinazdan fayda görmemiş hastalarda önerilmemektedir.

Everolimus: Spesifik bir oral mTOR inhibitörüdür ve VEGF refraktör 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 şekilde randomize edilmiştir. İlk değerlendirilmede 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 advers olaylar 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 yapma potansiyelleri vardır. Hafif (grade I) değişiklikler için, topikal kortikosteroidler ve nemlendiriciler yararlı olabilirken; grade II değişiklikler için tirosin 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 yön-

TABLO 1. mRHK için Avrupa Üroloji Birliğinin 2015 yılına ait kanıta 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 <i>PFS'e göre:</i> cabozantinib axitinib sorafenib everolimus	2a 2a 2a 2a 2a	VEGF tedavisi sonrası: nivolumab cabozantinib everolimus VEGF ve mTOR tedavisi sonrası: sorafenib VEGF ve Nivolumab sonrası: cabozantinib axitinib everolimus	2a 2a 2a 1b 4 4 4	Herhangi bir hedef tedavi	4
Şeffaf Hücreli*	Kötü ve çoklu organ metastazı	temsirolimus	1b	Herhangi bir hedef tedavi	4				
Şeffaf Hücreli dışı	Tümü	sunitinib everolimus temsirolimus	2a 2b 2b	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; Everolimus, günde aral 10 mg.

temi haline gelmiştir. Bu tedavilerle ilgili Avrupa Üroloji Derneğinin kanıta dayalı önerilerini içeren tedavi algoritması Tablo 1'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.

7. 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.
8. Bukowski RM: Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 2011, 9(2): 148-154.
9. 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.
10. 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.
11. Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol.* 1978, 120(2): 148-152.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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*. 2001;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: Metastectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2011, 185(2): 439-444.
39. Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer Who Have No Evidence of Disease After Surgery (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01575548>)
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Motzer RJ(1), 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
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Hudes, G. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 2271.
49. 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
50. 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
51. Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214). 2015.
52. Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025). 2015.
53. Patel, P.H., et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12: 7215.
54. 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.
55. Patard, J.J., et al. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 633
56. 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.
57. 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
58. 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.
59. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-731

60. 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
61. 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)
62. 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
63. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2517.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Larkin, J.M., et al. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006. 60: 216.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2016 Limited Update, March 2016, p37.

Prostat Kanseri: Epidemiyoloji ve Etyoloji

43

Bülent Altunoluk

EPİDEMİYOLOJİ

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde en sık izlenen ve akciğer kanserinden sonra en sık ölüme sebebiyet veren kanserdir. Özellikle yaşlı erkek nüfusa daha fazla sahip olan gelişmiş ülkelerde daha büyük bir sağlık sorunudur. İnsidans ülke ve etnik nüfusa göre değişkenlik göstermekte ve bu yüzden hastalık oranları 100 kattan fazla farklılık arz edebilmektedir. Prostat kanseri insidansının en düşük olduğu ülkelerin Çin, Japonya gibi Asya ülkeleri olduğu bilinmektedir (100.000 kişide 1,9 vaka). En yüksek insidans ise İskandinavya ülkeleri ve Kuzey Amerika, özellikle Afro-Amerikalılar'da görülmektedir (100.000 kişide 249 vaka). ABD'de yaşayan siyah derili erkeklerde prostat kanseri insidansının ve mortalitesinin beyazlara göre daha yüksek olduğu ve bunlarda metastatik hastalığın daha fazla olduğu bilinmektedir. ABD'de her yıl yaklaşık 250.000 erkekte prostat kanseri teşhis edileceği ve yaklaşık 30.000 erkeğin bu hastalıktan öleceği beklenmektedir. ABD'de yaşam boyu prostat kanseri teşhis edilme riski % 16,7 iken prostat kanserinden ölme riski % 2,5 olarak tespit edilmiştir.

Latent prostat kanseri insidansı kabaca ırklar ve ülkeler arasında eşit olduğu halde klinik prostat kanseri belirgin farklılıklar göstermektedir. Başka ülkelere göç etmeleri nedeniyle hayvansal

yağ ile beslenmeleri artan kişilerde (Japonya'dan ABD'ye göç gibi) klinik prostat kanseri insidansının artması, diyetteki hayvansal yağların prostat kanserinin oluşumunda değil de oluşmuş olan prostat kanserinin ilerlemesinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca Afrika'da ve Asya'da yaşayan erkeklerin prostat kanseri insidansı ABD'de yaşayan Afrikalı ve Asyalı erkeklerinkinden çok daha düşüktür. Bu bulgular latent PCa'nın klinik kansere dönüşmesinde özellikle diyet olmak üzere yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin etkili olabileceğini göstermektedir.

Prostat spesifik antijenin prostat kanseri tanısında 1980'lerin sonundan itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlamasından sonra prostat kanseri tanısında yıllık yaklaşık % 1,7 gibi bir artış olmuştur. Bu zaman zarfında artış daha ziyade lokalize prostat kanserlerinde olmuş ve metastatik prostat kanseri insidansında ise azalma meydana gelmiştir.

50 yaşındaki bir erkeğin yaşamı boyunca latent prostat kanserine yakalanma riski % 40, manifest prostat kanseri (klinik olarak belirti veren) teşhis edilme riski % 9,5 ve bu kanserden ölme riski ise % 2,9 olarak hesaplanmaktadır. Bu da göstermektedir ki prostat kanserlerinin büyük çoğunluğu oldukça selim ve yavaş seyirli olmakla birlikte

bunların yaklaşık % 20'si klinik olarak tespit edilebilmekte ve % 6'sı ölümcül olmaktadır.

Birçok organ kanserinde belirli bir yaşta insidans pik yapmaktadır. Halbuki prostat kanserinde belirli yaş aralığında insidansın artmasından ziyade, insidansın yaşın artışına paralel bir yükselme vardır. Özellikle 50 yaşından sonra insidans neredeyse katlanarak artmaktadır. 40 yaşın altında prostat kanseri gelişmiş olması riski 1 / 10.000, 40 – 59 yaş arasında 1 / 103 ve 60 – 79 yaş arasında 1 / 8 olarak hesaplanmıştır.

Prostat kanseri genç erkeklerde çok nadirdir. Tüm vakaların sadece %2'si 50 yaşın altında tanı alır. Tanı konulması sırasında medyan yaş 68'dir. Dördüncü dekatta ki erkeklerin % 30' u, altıncı dekatta ki erkeklerin % 50' si ve 85 yaş üstü erkeklerin yaklaşık % 75' inin otopsilerinde mikroskopik lezyonlar saptanmıştır.

ETYOLOJİ

Prostat kanseri etyopatogenezinde rol alan nedenler tam olarak aydınlatılamamakla beraber mevcut bulgular genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, prostat kanserinin doğasını daha anlaşılır hale getirmiş ve bazı risk faktörlerinin ortaya çıkarılmasını sağlamıştır.

Ailesel yatkınlık ve genetik

Prostat kanseri riskinin ailevi olarak arttığı, babası ya da erkek kardeşlerinde prostat kanseri olanların bu kansere yakalanma risklerinin yükseldiği gösterilmiştir. Erkeğin bir tane birinci derece akrabasında PCa varsa kendisinin PCa'ya yakalanma riski en az 2 kat, iki ya da daha fazla birinci derece akrabasında varsa bu risk 5–11 kat artmaktadır. Ayrıca, prostat kanserinin teşhis edilme yaşı küçüldükçe kardeşlerde ya da aile bireylerinde prostat kanserine yakalanma riskinin de arttığı gösterilmiştir. Bu relatif risk, 70 yaşında prostat kanserine yakalanmış olan bir aile yakını olan erkekte 4 kat artmaktayken, 50 yaş için ise 7 kat olarak hesaplanmıştır. Meme ya da kolon kanserine yakalanmış akrabası olan kişilerin prostat kanseri

riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Prostat kanserli hastaların çok küçük bir oranı (%9) gerçek herediter PCa'dır. Herediter PCa diyebilmemiz için; 3 veya daha fazla akraba etkilenmiş olmalı ya da en az 2 akraba erken yaşlarda (<55 yaş) etkilenmelidir. Herediter PCa'lı hastalar, kalıtsal PCa olmayan hastalara göre daha erken yaşta (6–7 yıl daha erken) kanser tanısı almakta fakat diğer yönlerden fark bulunmamaktadır.

Prostat kanserinin oluşumuna yol açtığı öne sürülen birçok gen rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda RNasel (HPC1, herediter prostat kanser 1 bölgesi), ELAC2 (HPC2 bölgesi) ve MSR1 gibi bir dizi muhtemel prostat kanserine yatkın genler belirlenmiştir. Bunlar arasında en bilineni otozomal dominant geçiş gösteren HPC1 genidir. Prostat kanseri poligenik bir hastalıktır, henüz bir veya birkaç genden meydana gelen değişikliklerle ilgili bazı herediter formları tanımlanmıştır ve sebep olabilecek diğer faktörler araştırılmaktadır.

Sonuç olarak ailede prostat kanseri öyküsü olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm yaygın kanserler arasında olası en güçlü risktir. Bu risk grubuna giren hastaların, normal popülasyona göre daha erken yaşta ve sık aralıklarla PSA taraması yaptırmaları önerilmektedir.

Enflamasyon ve enfeksiyon

Kronik enflamasyonun hücresel proliferasyon oluşturarak karaciğer, kolon, mesane ve mide gibi organlarda kansere yol açtığı bilinmektedir. Benzer bir ilişkinin prostat kanseri ile kronik prostat enflamasyonu arasında olabileceği bildirilmiştir. Kronik inflamatuvar süreçte prostat dokusunda histolojik olarak görülen en yaygın bulgu proliferatif inflamatuvar atrofi (PİA)'dir. Bu hücreler yüksek proliferasyon yeteneğine sahiptir ve bazen Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PİN)'ye dönüşebilmektedir. PİA lezyonlarında oksidatif hasar, enfeksiyon, hipoksi ve otoimmüniteye sekonder oluşmuş hücre hasarının mutasyona, hızlı hücre bölünmesine, hiperproliferatif bir lezyona ve sonunda prostat kanserine dönüşebileceği öne sürülmektedir.

Kanser gelişimi ile enflamasyon arasındaki bu yakın ilişki nedeni ile prostatit ve PCa gelişimi arasındaki olası ilişki göz ardı edilmemelidir. Şayet PCa ile enflamasyon arasındaki ilişki net ise, kemopreventif ajan olarak antiinflamatuvar ve antioksidanların kullanılması gündeme gelebilecektir.

Diyet

Diyet faktörlerinin PCa gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Çevresel faktörler ve göçmenler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar PCa gelişiminde diyetin önemini ortaya koymuştur. Japonya' da düşük PCa riski taşıyan erkeklerin göç ettikleri Amerika' da risk oranlarının Amerikalı erkeklerin seviyesine yükseldiği görülmüştür.

Batı yaşam tarzı ve özellikle yüksek oranda hayvansal yağ ve kırmızı etin tüketimi ile PCa insidans ve mortalitesi arasında doğru orantılı bir artış tespit edilmiştir. Bu relatif risk artışının yaklaşık 2 kat olduğu hesaplanmıştır.

Obezite

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar vücut kitle indeksiyle PCa arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Yüksek vücut kitle indeksi ile PCa mortalitesi arasında yakın ilişki bulunmuştur. VKİ, 35–40 arasında olan erkeklerin obez olmayanlara göre % 34 daha fazla oranda prostat kanserinden öldüğü saptanmıştır.

Vazektomi

Vazektomi ile PCa arasındaki ilişki tartışmalı olmakla birlikte literatürde vazektominin PCa riskini arttırdığı gösterilmiştir. Vazektomi sonrası her 10 yıl için riskin %10 artmasından dolayı erken yaşta vazektomi olan erkeklerde riskin daha çok olduğu belirtilmiştir. Bunun aksine bu iki durumun birbirinden bağımsız olduğu da rapor edilmektedir.

Sigara

Sigara içimi ile maruz kalınan kadmiyum miktarı artar, artan kadmiyum dolaşımdaki androjen seviyelerini yükseltip, ciddi oksidatif strese yol

açarak PCa için bir risk faktörü olabilir. Sigaranın özellikle genlerde delesyon, DNA hasarı ve hipermetilasyon yoluyla kansere yol açabileceği bildirilse de altta yatan mekanizma net olarak açıklanamamıştır.

Meslek

Böcek ilaçlarına maruz kalan çiftçilerde, petrol endüstrisinde çalışanlarda ve yüksek elektromanyetik alana maruz kalanlarda PCa için artmış risk tespit edilmiştir.

Androjenler

Normal prostat epitelinin büyümesi ve farklılaşması androjen kontrolünde olduğu için PCa gelişiminde hormonal faktörler önemli rol oynamaktadır.

Puberteden önce hadım edilenlerde ve konjenital enzim anomalisi olanlarda prostat kanserinin gelişmediği bilinmektedir. Karaciğer sirozlu hastalarda meydana gelen hiperöstrojenemi' ye bağlı olarak bu hastalarda PCa insidansı daha düşüktür.

5 alfa redüktaz tarafından testosterondan dönüştürülen dihidrotestosteron (DHT) prostatın primer androjenidir. DHT intrastoplazmik androjen reseptörüne testosterondan daha fazla afinite gösterir ve DHT androjen reseptörüne bağlanınca nükleusta steroid-reseptör kompleksinin translokasyonunu ve androjen yanıt elemanlarının aktivasyonunu artırır. 5 alfa-redüktaz tip 1 daha çok deri, karaciğer ve daha az oranda prostatta bulunurken; 5 alfa-redüktaz tip 2 daha çok prostat ve diğer genital organlarda bulunur. Erkeklerde prostat ve dış genitalyanın normal gelişimi için fonksiyonel 5 alfa-redüktaz tip 2 gereklidir ve prostatın DHT'a maruz kalmadığı durumlarda PCa gelişmez. Ayrıca enzim aktivite eksikliği, testosteron eksikliği, cerrahi kastrasyon sonrası erkeklerde görülen atrofik prostat gibi durumlar PCa için koruyucu olabileceğinin kanıtıdır.

5 alfa redüktaz inhibitörleri BPH' ın gerilemesinde etkili olduğu gibi PCa gelişimini de azaltmaktadır. Ancak 5 alfa redüktaz inhibitörü tedavisi alırken veya sonrasında PCa gelişen hastalarda tümörün daha agresif olduğu saptanmıştır.

Prostat kanserinin gelişimi için prostatın androjenlere maruziyet önkoşul olmakla birlikte, karsinogenesis zemini için gerekli olan androjene maruziyet süresi ve miktarı bilinmemektedir.

D vitamini ve kalsiyum

D vitamini ve prostat kanserinin ilişkili olduğunu düşündüren birçok çalışma ve epidemiyolojik gözlem bulunmaktadır:

- Kuzey ülkelerinde yaşayanlar daha az güneş ışığına maruz kaldığından buralarda yaşayanlarda prostat kanserinin mortalitesi daha yüksektir.
- PCa insidansı yüksek olan Afro-Amerikalıların ciltlerindeki melanin pigmenti ultraviyole ışığı bloke etmekte ve dolayısıyla D vitamini sentezini inhibe etmektedir.
- Zengin D vitamini kaynağı olan balıkla bolca beslenen Japonlarda PCa insidansı daha düşük oranlardadır.
- Yüksek oranda kalsiyum tüketimi D vitamini sentezini bozmakta ve bu da PCa riskini arttırmaktadır.

PROSTAT KANSERİNİ ÖNLEME

Prostat kanserini doğal veya kimyasal ajanlarla önleme ya da riskini azaltma amacıyla yapılan primer kemoprevensiyon, hali hazırda var olmayan, gelecekte ortaya çıkması olası bir hastalığın ilaçla önlenmesi, bu sayede hastalığa bağlı mortaliteyi ve tedavi sebebiyle oluşabilecek yan etkileri azaltmayı amaçlayan, karsinogenezi moleküler düzeyde durdurmayı hedefleyen bir teoridir.

PCa insidansının yüksek olması ve tedavi yöntemlerinin morbidite ve maliyetlerinin fazla olması prostat kanserini önleme çalışmalarını popüler hale getirmiştir. Prostat karsinogenezisi oldukça karmaşıktır. Bununla ilgili mekanizmalar ortaya kondukcça PCa'yı önlemede değişik ajanların faydalı olabileceği fikri ortaya atılacaktır.

PCa, kanserden önleme çalışmaları için ideal bir adaydır. Çünkü;

- Yüksek prevalansa sahiptir

- Uzun latens dönemi vardır
- Endokrin bağımlı bir kanserdir
- PSA gibi bir tümör marker'ı vardır
- Prostatik intraepitelyal neoplazi gibi prekürsör bir lezyonu vardır.

Gelişmiş olan bir tümörü tespit etmek için yapılacak olan düzenli PSA tahlillerinin yanı sıra PCa'nın gelişimini önlemek ana hedef olmalıdır. Bu nedenden dolayı PCa gelişimini önlemek için öncelikle etiyolojik hedeflere yönelik korunma yapılmalıdır.

Anti-enflamatuvar ilaçlar

PCa'nın gelişiminde önemli bir yeri olan enflamasyonun mutlaka tedavi edilmesi gerekir. Çünkü enflamasyon varlığında oksidatif salınım ürünleri nedeniyle DNA'da mutasyonlar gerçekleşmektedir. PCa'dan korunmada aspirin ve NSAİİ (Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç) kullanılması ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. NSAİİ kullanımının PCa gelişme olasılığını %55 oranlarında azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca latent PCa'nın klinik kansere progresyonunu önlediği veya geciktirdiği de rapor edilmiştir. Bu etkinin siklooksijenaz-2 (COX-2) enzim inhibisyonu yolu ile gerçekleştiği anlaşılmıştır.

COX-2 geninin PCa hücrelerinde aşırı ekspres olduğu ve malign prostat dokularındaki prostaglandin miktarının benign prostat hiperplazisi (BPH) dokusuna oranla daha fazla miktarda olduğu gösterilmiştir. PCa ve PIN'de COX-2 ve PGE2 düzeylerinin BPH'lı dokulara oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. İn vitro NSAİİ'lerin PCa hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve apoptozisi indüklediği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; NSAİİ'lerin birçok kanser tipi için koruyucu etkiye sahip olduğunu gösteren klinik çalışmaların bulunması, PCa riskini azaltmada NSAİİ'lerin kullanılma gerekçesini açıklamaktadır.

Kronik inflamasyon sonucu oluşan serbest oksijen radikallerini azaltmak amacıyla kullanılan antioksidanların, PCa'yı önlemek için de kullanılması düşünülmüştür. Bu amaçla kullanılan vitamin E'nin lipid peroksidasyonunda azalmaya neden ol-

duğu ve kanser hücrelerinin büyümesini önlediği gösterilmiştir.

5-Alfa Redüktaz (5αR) İnhibitörleri

Finasteridin prostat kanserini önlemeye yönelik etkisini araştıran ilk randomize klinik çalışma "The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)"dir. Finasteridin intraprostatik DHT düzeyini düşürerek PCa' yı önleyeceği düşünüldükten sonra PCPT çalışması ortaya konmuştur. Bu çalışma 1993 ve 2003 yılları arasında 18,882 erkek üzerinde gerçekleştirilmiş ve günde 5 mg finasterid kullanımının PCa üzerine olan etkilerinin sonuçları şu şekilde özetlenmiştir;

1. PCa prevalansı plasebo grubunda %24,4; finasterid grubunda ise %18,4 idi. (%24,8 azalma saptandı)
2. Gleason skoru 7-10 olan kanserler finasterid grubunda %6,4 iken plasebo grubunda %5,1'de kaldı.
3. Finasterid grubunda seksüel yan etkiler daha fazla izlendi.
4. Finasterid grubunda üriner semptomlarda azalma görüldü.
5. Finasterid grubunda çalışma sonunda prostat hacmi plasebo grubuna göre %25 daha küçük bulundu.

PCPT çalışmasının sonucunda özetle finasteridin PCa gelişme riskini düşürdüğü ancak yüksek dereceli kanser saptanması olasılığını arttırdığı görülmüştür. Sonuç olarak; PCa gelişiminin önlenmesini isteyen ve alt üriner sistem semptomları olan riskli bireylere, ilacın yan etkileri de anlatılarak finasterid önerilebilir.

PCPT çalışmasından sonra Tip 1 ve Tip 2 5αR'ı inhibe eden Dutasterid ile multisentrik REDUCE çalışması planlanmıştır. 42 ülke, 250 merkezden 8.200 hasta çalışmaya alınmış. REDUCE çalışması, günlük 0,5 mg dutasteridin PCa' yı önlemede etkinliğini değerlendiren 4 yıllık uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışma dutasteridin biyopsi ile yakalanabilir PCa riskini azaltacağı hipotezinden yola çıkılarak ortaya konmuştur. Bu çalışmanın sonucunda dutasterid;

- Biyopsi ile saptanabilir PCa' yı %23 azaltmıştır.
- 4 yılda yüksek dereceli tümörlerde önemli artışa neden olmamıştır.
- BPH semptomlarını olumlu etkilemiştir.
- İyi tolere edilmiştir.

PCPT ve REDUCE çalışmaları 5αR inhibitörlerinin PCa gelişme riskini azaltmada kullanılabileceğini gösteren birbiri ile uyumlu iki çalışmadır. Minimal toksisite ile hem PCa riski azalmakta hem de BPH'a bağlı belirtilerde düzelme sağlanmaktadır. Ama yaygın kullanımının getireceği maliyet ve yan etkileri göz ardı edilmemelidir. Yüksek riskli kişilerde iyi bir bilgilendirme sonrasında kullanılması daha akılcı gibi görünmektedir.

Selenyum ve Vitamin E

Selenyum, Vitamin E veya her ikisinin kombine kullanımının PCa' yı önleme üzerindeki etkinliğini gösteren SELECT çalışması yürütülmüştür. Hastalar selenyum, vitamin E ve her ikisinin kombine verildiği ve plasebo olmak üzere dört gruba randomize edilmişlerdir. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü 35,553 kişiyle yapılan çalışmada selenyum, vitamin E ve kombine kullanımın prostat kanseri gelişimi üzerine anlamlı etkileri olmadığı gösterilmiştir.

Likopen

Domates ve domates ürünleri; folat, potasyum, Vitamin C ve karotenoidlerden zengindir. Likopen domates ve domates ürünlerindeki en bol karotenoiddir ve kırmızı renkten sorumludur. Likopen potent bir antioksidandır ve aynı zamanda antikarsinojenik özellikleri de vardır. Likopen'in lipofilik özelliği çok fazla olduğundan biyoyararlanımı; domates püresi, sosu veya pizza gibi yağlı ürünlerle pişirilip tüketildiğinde artar.

Likopen ve domates ürünleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışmada haftalık 1,5 porsiyondan daha az yiyenler ile 10 porsiyondan daha fazla yiyen erkekler arasında karşılaştırma yapmışlar ve PCa gelişme riskinin %35 azaldığını göstermişlerdir. Bu etkinin, primer olarak doma-

teste bulunan likopen ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bir başka çalışmada PCa olmayan 246 erkekle, PCa olan 320 erkeğin diyet alışkanlıkları kıyaslanmıştır. PCa olan olgularda pişirilmiş domatesin anlamlı şekilde daha az tüketildiği kaydedilmiştir. Araştırmacılar ayda 8 defadan 16'ya kadar artan pişmiş domates tüketiminin, %15 düzeyinde azalmış PCa riski ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Literatürdeki çalışmaların çoğunda domates tüketimi ile kanser riskinin azaldığı gösterilse de arada ilişki olmadığını bildiren yazılarda mevcuttur. Çelişkili sonuçlar olsa da likopenin antikanser etkisi, düşük maliyeti, kolay ulaşılabilirliği ve sistematik yan etkilerinin olmaması nedeniyle kullanımı önerilebilir.

Diyet

Hayvansal yağdan ve kırmızı etten zengin beslenen erkeklerde PCa riskinin arttığı bilinmektedir. Beslenmede olabildiğince yağ oranı düşük besinlerin alınması ve mümkün olduğunca hayvansal yağlar yerine bitkisel kökenli yağların kullanılması tavsiye edilmelidir.

Soya

İzoflavonlardan zengin olan soya, PCa görülme sıklığının düşük olduğu Asya toplumunun diyetinde bolca bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda antiproliferatif etki, büyüme faktörlerinin modülasyonu ve anti-anjiogenik etki ile antineoplastik özelliği olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, soya içeren ürünlerin PCa' dan korumada ve hastalık progresyonunu önlemede etkili olabileceği söylenebilir.

Yeşil Çay

Yeşil çay tüketiminin fazla olduğu Asya toplumlarında yapılan incelemelerde PCa insidansının düşük olması, yeşil çayın koruyucu etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Yeşil çayda bulunan antioksidan etkili polifenolik bileşikler aynı za-

manda apoptozu indükleme, hücre büyüme inhibisyonu ve hücre siklusu disregülasyonu yaparak tümör büyümesini ve metastaz riskini belirgin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir.

Prostat kanseri aşısı

İmmunolojinin gelişmesi ile beraber birçok kanser türünde olduğu gibi PCa için de aşı denemeleri mevcuttur. İçerisine "prostat spesifik membran antijen" (PSMA-DCVax-Prostate vaccine) veya "prostatik asit fosfataz GMCSF fuzyon protein" (Provenge) eklenmiş bu aşılardan sağ kalımı artırıcı etkisi olacağı düşünülmektedir. GVAX ve Onyvax-P gibi prostat kanseri hücre dizileri içeren aşılardan PSA velositesini düşürdüğünü göstermeye yönelik faz III çalışmalar halen devam etmektedir. "Pox virus-tabanlı rekombinant aşılardan (PROSTVAC) tümörle ilgili antijenlerin ekspresyonunu indükleyerek ve T hücre stimülasyonu yaparak etki gösterir. Ancak bu aşılarda etkinliği ve uzun dönem güvenilirliği için halen zamana ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak

PCa' yı önleme çalışmaları erkeklerde kanserin ilk oluşumunu durdurmak ve ilerlemesini önlemek adına ümit vericidir. PCa ile diyet arasındaki bağlantıyı araştıran çok sayıda çalışmalar yapılmaktadır ve konuyla ilgili bilgiler gün geçtikçe artmaktadır. Aradaki ilişkiyi net olarak açıklayabilecek geniş çaplı klinik çalışma henüz yoktur. Prostat karsinogenezisi ile ilgili mekanizmalar açıklığa kavuşturulmuş PCa' yı önlemede faydalı olabilecek değişik ajanların geliştirileceğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2015: 1-137
2. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the

- European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2013 Oct 8. pii: S0959-8049(13)00842-3. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.002.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 60:277-300, 2010.
 4. Leach R, Pollock B, Basler J, Troyer D, Naylor S, Thompson IM. Chemoprevention of prostate cancer: focus on key opportunities and clinical trials. *Urol Clin N Am* 30: 227-37, 2003.
 5. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* Nov;20(5):680-8, 1977.
 6. Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? *Epidemiol Rev* 23(1): 3-13, 2001.
 7. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brauer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol*. 158(4): 1427-30, 1997.
 8. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer Statistics, 1995. *Cancer J Clin*. 45: 8-30, 1995.
 9. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. Mar 8;361(9360):859-64, 2003.
 10. Jansson KF, Akre O, Garmo H, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol* Oct;62(4):656-61, 2012.
 11. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* Apr;30(2):143-8, 2012.
 12. Carter HB, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 150: 797-802, 1993.
 13. Steinberg GD, Carte BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17(4):337-47, 1990.
 14. Klein EA, Silverman R. Inflammation, infection, and prostate cancer. *Curr Opin Urol*. May;18(3): 315-9, 2008.
 15. Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol*. Jan;161(1):152-5, 1999.
 16. Rautalahti M, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Heinonen OP. Beta-carotene did not work: aftermath of the ATBC study. *Cancer Lett* 114: 235-6, 1997.
 17. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. Apr 24;348(17):1625-38, 2003.
 18. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. Nov 15;101:2371-490, 2004. Review.
 19. Russell PJ, Bennett S, Stricker P. Growth factor involvement in progression of prostate cancer. *Clin Chem* 44: 705-23, 1998.
 20. Ho SM, Lee MT, Lam HM, Leung YK. Estrogens and prostate cancer: etiology, mediators, prevention, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Sep;40(3):591-614, 2011.
 21. Azzouni F, Mohler J. Role of 5 α -reductase inhibitors in prostate cancer prevention and treatment. *Urology*. Jun;79(6):1197-205, 2012.
 22. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Lieber MM, Jacobsen SJ. A population-based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer. *Mayo Clin Proc*. Mar;77(3):219-25, 2002.
 23. Wang W, Bergh A, Damber JE. Cyclooxygenase-2 expression correlates with local chronic inflammation and tumor neovascularization in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 11:3250-5, 2005.
 24. Denkert C, Thoma A, Niesporek S, Weichert W, Koch I, Noske A, et al. Verexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate carcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia association with increased expression of Polo-like kinase-1. *Prostate* 67:361-8, 2007.
 25. Liu XH, Yao S, Kirschenbaum A, Levine AC. NS398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, induces apoptosis and downregulates bcl-2 expression in LNCaP cells. *Cancer Res* 58:4245-9, 1998.
 26. Klein EA, Thompson IM. Chemoprevention of prostate cancer: an updated view. *World J Urol*. Apr;30(2):189-94, 2012.
 27. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349: 215-24, 2003.
 28. Musquera M, Fleshner NE, Finelli A, Zlotta AR. The REDUCE trial: chemoprevention in prostate cancer using a dual 5 α reductase inhibitor, dutasteride. *Expert Rev Anticancer Ther*. Jul; 8(7):1073-9, 2008.
 29. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J Urol*, 166: 1311-5, 2001.
 30. Agarwal A, Shen H, Agarwal S, Rao AV. Lycopene content of tomato products: its stability, bioavailability and in vivo antioxidant properties. *J Med Food* 4:9-15, 2001.
 31. Gartner C, Stahl W, Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 66:116-22, 1997.

32. Tzonou A, Signorello LB, Laggiou P, Wu J, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 80:704-8, 1999.
33. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:1767-76, 1995.
34. Sugiyama Y, Masumori N, Fukuta F, et al. Influence of isoflavone intake and equol-producing intestinal flora on prostate cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 14:1-4, 2013.
35. Pashka AG, Butler R, Young CY. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by green tea component, epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Lett* 130:1-7, 1998.
36. Trassoff CP, Arlen PM, Gulley JL. Therapeutic vaccines for prostate cancer. *Oncologist* 11:451-62, 2006.

Prostat Kanseri Tarama, Tanı ve Evreleme

44

Murat Yavuz Koparal • Fazlı Polat

TARAMA

Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2016 yılı verilerine göre prostat kanseri (PKa), erkeklerde dünya genelinde akciğer kanserinin ardından ikinci sırada en sık tanı alan iç organ malignitesi olup kansere bağlı ölümlerde ise beşinci sırada yer almaktadır. Ülkemiz verilerine bakıldığında prostat kanseri tanı aşamasında dünya verileriyle paralel olarak akciğer kanserinin ardından ikinci sırada yer alsa da, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinin ardından ikinci sırada yer almaktadır. Çok sayıda vaka klinik olarak sessiz olup, otopsi serilerinde yaşla birlikte artmakla birlikte %30-60 prostat kanseri olgusu bildirilmiştir. Otopsi verileri prostat kanserinin sıklıkla yavaş ilerlediğini ve prostat kanseri olan çoğu erkeğin hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan başka sebeplere bağlı öldüğünü desteklemektedir.

Prostat spesifik antijenin (PSA) 1990'lı yılların başında tarama amacıyla kullanımıyla birlikte prostat kanseri tanısında bir devrim gerçekleştirilerek özellikle lokalize prostat kanserleri olmak üzere prostat kanseri tanısında dramatik bir artış meydana gelmiş; bu da radikal prostatektomi ve definitif radyoterapi gibi agresif tedavi oranlarında anlamlı bir artışa sebep olmuştur.

Prostat kanser taraması, tek başına serum PSA ölçümüyle veya dijital rektal muayane (DRM) ile kombine edilerek prostat kanserinin erken evrede teşhis edilerek kansere bağlı mortalite ve morbidite oranlarını azaltmayı amaçlamaktadır. Prostat kanseri taramasının toplum tabanlı mı, yoksa seçilmiş erkeklerde oportünistik olarak mı yapılması gerektiği üroloji pratiğinin tartışmalı konularından birini oluşturmaktaydı. Toplum tabanlı tarama belirli bir yaş üzerindeki sağlıklı erkek popülasyonunun tamamının taranmasını içerirken; oportünistik tarama herhangi bir üriner semptomla veya kontrol amaçlı hekime başvuran ya da prostat kanseri açısından risk faktörü taşıyan (siyah ırk, ailede <65 yaş PKa öyküsü, bilinen BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu) bireylerin taranmasını amaçlamaktadır. Oportünistik tarama yapıldığında ileri evre prostat kanseri olan önemli sayıda hastanın atlanabileceği belirtilirken öte yandan toplum tabanlı tarama yapıldığında aşırı tanı ve tedavi ile ilgili risk ve komplikasyonların artışına sebep olabileceği endişesi öne çıkmaktadır.

Prostat kanseri taraması ile yapılmış çok sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmakla birlikte European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) ve Prostate, Lung,

Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) çalışmaları prostat kanser taraması ile ilgili referans çalışmalar olarak öne çıkmaktadır. ERSPC çalışmasına 7 Avrupa ülkesinden 50-74 yaşları arasında 182.160 erkek dahil edilmiştir. Çalışmanın kor grubu 55-69 yaşları arasındaki 162.243 erkek olarak belirlenmiştir. 2014 yılı güncellenmiş verilerine göre 13 yıllık takipte prostat kanseri mortalitesi tarama grubunda %21 daha az saptanmış ve bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Genel ölüm oranlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tarama grubunda prostat kanseri tanısının anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir. PLCO çalışmasına ise Amerika Birleşik Devletleri'nden 76.693 erkek dahil edilmiştir. 2016 yılı güncellenmiş verilerine göre, ERSPC çalışmasının aksine bu çalışmada tarama grubunda 7 yıllık takipte prostat kanserine bağlı mortalite oranlarında anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. Prostat kanseri tanısı yine tarama grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Yapılan meta-analiz çalışmaları da toplum tabanlı taramanın prostat kanserine bağlı ölümlerde azalmaya neden olmadığını, özellikle düşük riskli olmak üzere prostat kanseri tanısında anlamlı artışa yol açarak aşırı tedavi ve erektil disfonksiyon, üriner inkontinans gibi zararlı etkilerde artışa neden olduğunu göstermiştir. ERSPC çalışmasında, diğer çalışmalarda görülmeyen tarama grubundaki prostat kanseri spesifik mortalite oranlarındaki azalma tarama ve kontrol grubundaki yüksek

riskli prostat kanserlerinin aldıkları tedavilerin heterojenitesi ile açıklanmıştır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda tarama grubunda prostat kanseri tanı oranlarındaki anlamlı artışa rağmen prostat kanseri mortalite oranlarında düşüş olmaması (ERSPC dışında), tarama ile tanı alan prostat kanserlerinin çoğunlukla lokalize, düşük riskli prostat kanseri olması ve prostat kanserinin yavaş ilerleyen bir davranışı olduğu düşünüldüğünde takip süresinin yetersizliği ile açıklanmıştır.

Literatüre bakıldığında taramaların hangi sıklıkta yapılacağı ve taramaların ne zaman sonlandırılacağı ile ilgili tam bir fikir birliği bulunmamakla birlikte taramaların 2 veya 4 yıllık aralıklarla yapılabileceği ; hastanın serum PSA değeri ve hastadan beklenen yaşam süresi birlikte değerlendirilerek taramanın sonlandırılabilmesi belirtilmiştir.

Ürolojik ve onkolojik kılavuzlar incelendiğinde, literatür bilgilerini de destekler nitelikte toplum tabanlı tarama yerine oportünistik tarama önerilmektedir. European Association of Urology (EAU) kılavuzunda, en az 10-15 yıllık yaşam beklentisi olup risk grubunda olan hastalara 2 yıllık aralıklarla tarama yapılması önerilmiş, taramanın sonlanım zamanını da hastanın yaşam beklentisine ve hastanın performansına göre belirlenmesi önerilmiştir. American Urological Association (AUA) kılavuzunda yaşa bağlı risk değerlendirilmesi yapılarak tarama kararı verilmesi ve bazal PSA değerine göre tarama aralıklarının belirlenmesi önerilmiştir. NCCN (National Comprehensive Can-

TABLO 1. Prostat kanser taramasında güncel kılavuzların önerileri.

	İLK PSA ÖLÇÜMÜ NE ZAMAN YAPALIM ?	KİMLERE, HANGİ ARALIKLARLA DEVAM EDELİM ?	NE ZAMAN SONLANDIRALIM ?
EAU	<ul style="list-style-type: none"> 50 yaş 45 yaş aile öyküsü pozitif veya siyah ırk 	<ul style="list-style-type: none"> 40 yaş PSA > 1 ng/ml 60 yaş PSA > 2ng/ml ise 2 yılda bir Risk grubunda değilse 8 yıl ertele 	<ul style="list-style-type: none"> Yaşam beklentisi < 15 yıl ve performansı kötü hastalarda sonlandırabilir
AUA	<ul style="list-style-type: none"> 55 yaş 40-54 yaş aile öyküsü pozitif veya siyah ırk 	<ul style="list-style-type: none"> Taramaya devam etmek isteyenlerde 2 yılda bir >60 yaş PSA < 1ng/ml ise aralık açılabilir (4 yıl) 	<ul style="list-style-type: none"> Yaşam beklentisi <10-15 yıl veya 70-75 yaş PSA < 3ng/ml veya >75 yaş üstü
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> 45 -75 yaş arası sağlıklı erkekler 	<ul style="list-style-type: none"> PSA < 1ng/ml ise 2-4 yılda bir PSA 1-3ng/ml ise 1-2 yılda bir 	<ul style="list-style-type: none"> Yaşam beklentisi olmayan > 75 yaş

cer Network) kılavuzunda prostat kanseri riski, yaş ve hastanın genel sağlık durumu dikkate alınarak hasta ve hekimin ortak karar alması önerilmektedir (**Tablo 1**). European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzu, aşırı tanı ve tedaviye neden olduğu için toplum tabanlı ve > 70 yaş asemptomatik erkeklerde taramayı önermemektedir.

Güncel literatür verilerinin de işaret ettiği gibi prostat kanserinde toplum tabanlı tarama kansere bağlı mortaliteyi azaltmamakta ve hastaların aşırı tanı ve tedavi alarak tedavi ile ilişkili zararlı etkilerin artışına sebep olmaktadır. Bu nedenle prostat kanseri açısından artmış risk grubunda olan erkeklere serum PSA testi ile oportünistik tarama yapılması uygun gözükmemektedir. Tek başına dijital rektal muayenenin tarama aşamasında kansere bağlı mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair bir veri bulunmamaktadır Ülkemizde Sağlık Bakanlığı da birinci basamak sağlık hizmetlerinde toplum tabanlı prostat kanseri taraması önermemektedir.

TANI

Prostat kanserinde tanı, yüksek serum PSA ve/veya anormal DRM bulgusu olan hastalara transrektal veya transperineal yolla biyopsi yapılmasıyla histopatolojik olarak konur. Benign prostat hiperplazisinde (BPH) tedavi olarak uygulanan transüretral prostatektomi (TUR-P) ve transvezikal prostatektomi (TV-P) sonrasında da insidental olarak prostat kanseri saptanabilir.

Dijital Rektal Muayene

Prostat kanserinin çoğunlukla prostatın periferik zonunda yerleşimli olması ve >0.2 ml hacime ulaştığında kanser dokusunun palpe edilebilmesi nedeniyle DRM prostat kanser tanısında önemli bir yere sahiptir. Nodül, endurasyon, sertlik, asimetri saptanması şüpheli muayene bulguları arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda anormal DRM bulgusu, yüksek Gleason (Gle) skoru ve ileri evre kanserle ilişkili bulunmuştur. Her ne kadar anormal DRM bulgusu tek başına biyopsi endikasyonu oluştursa da, tarama aşamasında DRM ile saptanan kanserlerde mortalite ve morbidite oranları-

nın azaldığına dair randomize kontrollü çalışma verisi bulunmamaktadır.

Prostat Spesifik Antijen

PSA, prostat epitel hücrelerinden salgılanan ve human kallikrein-3 (hk3) olarak da bilinen glikopeptid yapıda bir serin proteazdır. Dolayışmadaki PSA'nın %65-95'ini kompleks PSA (kPSA), %5-35'ini ise katalitik olarak aktif olan serbest PSA (sPSA) oluşturur. 1980'li yılların başında serum PSA ölçümünün kullanıma girmesi ile prostat kanseri tanı ve takibinde yeni bir sayfa açılmıştır. PSA kanser spesifik değil organ spesifik bir moleküldür bu da prostat kanseri tanısında kesin bir kestirim değerinin olmamasına ve özgüllüğünün düşük olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle prostat kanser tanısında PSA'nın farklı formlarını, PSA kinetiklerini ve PSA dışındaki birtakım serum/ idrar biyobelirteçlerini içeren çok değişkenli tanısal yaklaşımın gerekli olduğu vurgulanmaya başlanmıştır.

PSA yarı ömrü yaklaşık 2.2 gündür ve organ spesifik bir molekül olduğundan bir çok sebep geçici ve kalıcı serum PSA yüksekliğine neden olabilmektedir. Serum PSA düzeyi değerlendirilirken bu sebepler mutlaka irdelenmelidir.

Benign Prostat Hiperplazisi

Özellikle büyük hacimli prostatlarda kalıcı serum PSA yüksekliği görülebilmektedir. PSA dansitesi BPH – PKa ayırımında tanıya yardımcı olarak kullanılabilir.

Dijital Rektal Muayene

Geçici olarak minimal bir serum PSA yüksekliğine (0.26 – 0.46 ng/ml) yol açabilir, bu yüzden rektal muayeneyi takiben serum PSA ölçümünün sakıncası yoktur.

Ejakulasyon

Ejakulasyon sonrası serum PSA düzeyi 0.8ng/ml kadar yükselebilir ve normale dönmesi 48 saati bulabilir. Bu yüzden seksüel aktivite mutlaka sor-

gulanarak en az 48 saat sonra PSA ölçümü yapılmalıdır.

Bakteriyel Prostatit

Bakteriyel prostatite bağlı serum PSA düzeyi oldukça yükselebilir ve tedaviyi takiben semptomlar geçtikten sonra normale dönmesi 6 ile 8 haftayı bulabilir. Asemptomatik prostatik inflamasyon / kronik prostatite bağlı serum PSA yükselebilir ancak bu tanımlar klinik değil histopatolojik olduğundan ancak biyopsi ile saptanabilirler.

Prostat Biyopsisi ve TUR-P

Yapılan çalışmalarda serum PSA düzeyinin biyopsi sonrası ortalama 7.9ng/ml ve TUR-P sonrası ortalama 5.9 ng/ml yükseldiği ve ortalama 3 hafta yüksek kaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu işlemlerden sonra tekrar PSA düzeyi ölçümü için en az 6 hafta beklenmesi gerekmektedir.

Akut Üriner Retansiyon

Akut üriner retansiyona bağlı serum PSA düzeyi yükselmekte ancak retansiyonun çözülmesiyle PSA düzeyi de gerilemektedir. Yeni PSA düzeyi bakılacaksa en az 2 hafta beklenmelidir. Bunların yanında üretral kateterizasyon, sistoskopi, transrektal girişimler, prostat masajı, perineal travmanın da geçici serum PSA yüksekliğine sebep olabileceği unutulmamalıdır.

BPH tedavisinde kullanılan dutasterid ve finasterid gibi 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin 6 aylık kullanımda serum PSA düzeyini ortalama %50 (%20-%80) azalttığı bilinmektedir. Prostat Cancer Prevention Trial (PCPT) sonuç bölümünde, ilk 2 yıllık finasterid terapisi esnasında ölçülen serum PSA düzeyinin 2 ile çarpılarak; daha uzun kullanımlarda 2.5 ile çarpılarak düzeltilmiş serum PSA düzeyinin belirlenmesi önerilmektedir.

Serum PSA düzeyi yüksekliği tek başına prostat biyopsi endikasyonu oluşturmaktadır. PSA'nın kullanıma girdiği 1980'li yıllarda yapılan toplum tabanlı çalışmalarda 40 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık %97 'sinin serum PSA düzeyi 4.0ng/ml ve altında saptanmış ve serum PSA referans aralığı

TABLO 2. Düşük (<4ng/ml) PSA değerlerinde PKA riski.

Serum PSA düzeyi (ng/ml)	Prostat Kanseri Riski (%)
0.0 - 0.5	6.6
0.6 - 1.0	10.1
1.1 - 2.0	17.0
2.1 - 3.0	23.9
3.1 - 4.0	26.9

0-4ng/ml olarak belirlenmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda normal kabul edilen serum PSA referans aralıklarında dahi prostat kanseri olabileceği saptanmıştır. (**Tablo 2**) Bu yüzden prostat kanseri tanısında kullanılan kesin bir serum PSA kestirim değeri bulunmamaktadır.

Prostat kanseri taraması ile ilgili belli başlı randomize kontrollü çalışmalarda serum PSA kestirim değeri 4.0ng/ml olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda serum PSA >4 ng/ml olduğunda pozitif prediktif değer (PPD) yaklaşık %30, 4 -10 ng/ml olduğunda PPD yaklaşık %25 ve >10 ng/ml düzeyinde PPD'nin %42 - 64'lere çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca kestirim değeri azaldıkça testin duyarlılığı arttığı ancak özgüllüğün azalarak gereksiz biyopsilere neden olduğu saptanmıştır. Bunların yanında prostat kanseri tanısında yaşa bağlı, ırka bağlı çeşitli serum PSA düzeyleri tanımlanmış ancak rutin kullanımına dair kanıt düzeyi yüksek veriler bulunmamaktadır. (**Tablo 3**)

Gri zon olarak da tanımlanan serum PSA düzeyinin 4-10 ng /ml olduğu aralıkta tanı alan prostat kanserlerinin yaklaşık %75'i organa sınırlı ve potansiyel küratiftir. Organ sınırlı kanserlerin

TABLO 3. Yaşa bağlı belirlenmiş PSA referans aralıkları

Yaş	PSA aralığı (ng/ml)
40-49	0-2.5
50-59	0-3.5
60-69	0-4.5
70-79	0-6.5

de yaklaşık yarısı serum PSA > 10ng/ml iken tanı almaktadır. Bu durum küratif kanserleri saptamak adına gereksiz biyopsilere neden olan tanısız bir ikileme sebep olmaktadır. Bu nedenle tanısız performansı arttırarak gereksiz biyopsileri önlemek adına PSA düzeyi <10 ng/ml altında olan erkeklerde çok değişkenli tanısız yaklaşımlar ortaya konulmuştur.

PSA DENSİTESİ

PSA düzeyinin transrektal ultrasonografi ile ölçülen prostat volümüne oranlanmasıyla elde edilen bir değerdir. Daha yüksek PSA densitesinin klinik anlamlı prostat kanseri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür ancak tanıda aşamasında rutin kullanılmasını destekleyecek kanıt düzeyi yüksek veri bulunmamaktadır.

PSA KİNETİKLERİ

PSA velositesi, PSA düzeyindeki yıllık artış olarak tanımlanırken; ikilenme zamanı eksponansiyel artış olarak tanımlanmıştır. Prostat kanseri olan erkeklerdeki PSA artış hızının sağlıklı populasyona göre daha hızlı olduğu bilinmektedir ancak artış hızının tanıdaki rolü tartışmalıdır. Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) verilerinde, biyopsi yapılan 5519 erkekte PSA artış hızının tek başına PSA ölçümüne göre ek tanısız fayda sağlamadığı ancak normal DRM ve PSA < 4ng/ml iken yıllık 0.35 ng/ml artışın tanısız fayda sağladığı belirtilmiştir. Öte yandan PSA kestirim değeri altında iken PSA artış hızına göre davranmanın gereksiz biyopsileri de arttırabileceği vurgulanmıştır. 12 çalışmayı içeren sistematik derlemede biyopsi kararı vermede PSA artış hızının kullanımını destekleyen kanıt bulunamamıştır.

PSA İZOFORMLARI

Serbets PSA

sPSA dolaşımdaki katalitik olarak aktif molekül olup dolaşımdaki total PSA'nın yaklaşık %5-35'ini oluşturmaktadır. Prostat kanseri olan hastalarda s/t PSA oranının düştüğü gösterilmiştir. Serum PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasındaki erkek-

lerde yapılan bir çalışmada s/t oranı %10 iken prostat kanseri saptama oranı %56 iken ; s/t oranı %25'lere çıktığında prostat kanseri saptama oranı %8 olarak bildirilmiştir. Yapılan meta-analizler de bu rakamları desteklemekte ve çok düşük s/t PSA değerlerinin klinik olarak yardımcı olabileceği belirtilmiştir. sPSA değerinin kanın taşınma, ölçüm ve BPH gibi klinik durumlardan etkilenebileceği unutulmamalıdır.

[-2]ProPSA

p2PSA olarak da bilinen molekül bir PSA proenzimidir. Prostate Health Index (PHI) skoru serbest PSA (sPSA), total PSA (tPSA) ve p2PSA kullanılarak yapılan bir hesaplama. 2013 yılında yayınlanan bir meta-analizde PHI skoru yüksekliğinin, tümörün agresivitesi ile korele olduğu ve PSA 2-10ng/ml iken tanının doğruluğunu arttırdığı belirtilmiştir.

4 Kallikrein Testi (4KSkoru)

4KSkoru ; tPSA, sPSA, intact PSA ve human-kallikrein ilişkili peptidaz-2 kullanılarak elde edilen PHI benzeri bir skorlama sistemi olup ≥ 7 Gleason skoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

BİYOBELİRTEÇLER

Prostat Kanseri Antijen 3 (PCA3)

PCA3 prostat kanseri dokusunda yüksek oranda ekspresyona sahip ve prostatik masaj sonrası idrar örneğinde tespit edilen mRNA yapısında bir biyobelirteçtir. PCA3 skoru, idrardaki PCA3 mRNA / PSA mRNA ifade etmektedir. 2010 yılında yapılmış bir sistematik derlemede PSA 2.5 -10 ng /ml arasında iken PCA3 kullanımının tanısız duyarlılığı ve özgüllüğü arttırdığı belirtilse de rutin kullanımını destekleyecek kanıt düzeyi yüksek çalışma bulunmamaktadır.

ConfirmMDx

ConfirmMDx biyopsideki benign prostat dokusunda yapılan doku bazlı genetik incelemedir. Yapılmış bazı çalışmalarda prostat kanseri saptama

mada prediktif olabileceği belirtilse de rutin kullanımını destekleyecek kanıt düzeyi yüksek çalışma bulunmamaktadır.

EAU kılavuzunda PHI, PCA3, 4KSkorunu içeren testler tanı aşamasında kanıt düzeyi düşük olarak değerlendirilmekte ve kullanımları zayıf bir öneri olarak yer almaktadır. NCCN kılavuzunda ise PHI, PCA3, 4KSkoru, Confirm MDx testi tanı ve negatif biyopsi sonrası tekrarlayan biyopsi kararını verme aşamasında kullanımı önerilmektedir. PCA3 ve PHI testinin negatif ilk biyopsi sonrası tekrarlayan biyopsi öncesi kullanımında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı bulunmakta ancak 4KSkor ve Confirm MDX testinin FDA onayı bulunmamaktadır.

Bunların dışında prostat kanseri tanı ve takibinde kullanılmak üzere üzerinde çalışılan onlarca serum, idrar ve doku biyobelirteci bulunmaktadır ancak bunların klinik kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

PROSTAT BIYOPSİSİ

İlk Biyopsi

Prostat kanseri tanısı ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapılarak konmaktadır. Çoğunlukla uygulanan transrektal yol klasik yaklaşım haline gelmişken transperineal yol da tercih edilebilmektedir. Prostat biyopsisinin prostat kanseri primer tanısında, tek başına PSA yüksekliği ve tek başına anormal DRM olmak üzere iki kesin endikasyonu bulunmaktadır.

Biyopsi kararını vermeden önce özellikle de sınırda PSA yüksekliği saptanan hastalarda mutlaka birkaç hafta sonra ölçüm tekrarlanarak konfirme edilmelidir. Daha önce anlatılan geçici PSA yüksekliğine sebep olabilecek durumlar sorgulanmalı, sebep ortadan kalktığı zaman önerilen zamanda PSA ölçümü tekrarlanmalıdır. Asemptomatik PSA yüksekliği olan hastalarda inflamasyon düşünlü olarak uygulanan birkaç haftalık ampirik antibiyotik kullanımı, tanısız avantaj sağlamadığı aksine yapılacak biyopsi sonrası sepsis riskini arttırdığı için terk edilmiş olup artık uygulanmamaktadır.

Kılavuzlara baktığımızda EAU kılavuzunda sınır belirtilmeksizin yükselen ve yüksek kalan PSA

değerleri biyopsi için yeterli görülürken, NCCN ve ESMO kılavuzunda 3ng/ml üzerinde PSA düzeyinde biyopsi önerilmektedir. Belirtilen kılavuzlarda biyopsinin ultrasonografi eşliğinde transrektal veya transperineal yolla en az 10-12 odaktan yapılması önerilmektedir.

Tekrarlayan Biyopsiler

Biyopsi endikasyonu konulan ve biyopsi sonucu negatif gelen hastalara ne yapılması gerektiği tartışmalı konulardan bir tanesini oluşturmaktadır. PSA dansitesi, kinetikleri ve izoformları ile biyobelirteçlerin kullanımı, radyolojik görüntüleme yapılması, rutin tarama programında devam edilmesi ve biyopsinin tekrarlanması yapılacaklar arasında yer almaktadır. Biyopsi tekrarı kararı alındıktan sonra tekrar negatif sonuç geldiğinde yapılacak biyopsilerin aralıkları ve nihai sayısı da üzerinde tam bir fikir birliği olmayan konulardandır.

European Prostate Cancer Detection (EPCD) çalışmasında serum PSA 4-10 ng /ml olan ve ilk biyopsi sonucunda BPH saptanan 820 hastaya yapılan tekrar biyopsilerde %10 oranında kanser saptanmış; bu hastalarda %30 altında s/t PSA oranı ve 0.26 ng/ml/cc PSA dansitesi kanser saptamada prediktör olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada negatif biyopsiler sonrası 3.kez biyopsi yapılan hastalarda %5 oranında, 4. kez biyopsi yapılanlarda %4 oranında kanser saptanmış; sonuçlar ilk iki biyopside saptanan kanserler ile karşılaştırıldığında 3. ve 4. biyopside saptanan prostat kanserlerinin klinik anlamlı olmayan, daha küçük ve daha diferansiye tümörler oldukları belirtilmiştir. Bu yüzden yazarlar biyopsinin tekrarlanması endike ise 1 kez tekrarlanmasını önermişlerdir.

Kılavuzlara baktığımızda, ilk biyopside asiner küçük hücreli proliferasyon (ASAP), çok odakta (≥ 3) high grade prostatik intraepitelyal neoplazi (HG-PIN) gibi atipi bulgularının olması, serum PSA düzeyinin yükselmeye devam etmesi ve yeni muayene bulgusunun ortaya çıkması, şüpheli multiparametrik prostat magnetik rezonans görüntüleme (mpMRG) bulgularının olması tekrar biyopsi endikasyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar yapılan çalışmalarda kanıt düzeyi yük-

sek veriler olmasa da biyobelirteçler ve PSA modifikasyonları risk değerlendirmesi yapmak adına ikinci biyopsi kararı öncesi kullanılabilir. (Tablo 4)

Gri skala transrektal ultrasonografinin (TRUSG) prostat kanseri tanısında rolü olmasa da sonoelastografi, kontrast-arttırılmış ultrasonografi gibi yeni modaliteler araştırma aşamasında olup henüz rutin kullanımına dair yeterli kanıtlar yoktur. Belki de prostat kanser tanısında radyolojik açıdan en heyecan verici gelişme mpMRG kullanımıdır. Non-invaziv olması, Gleason skor ≥ 7 prostat kanserini tespit etmedeki yüksek duyarlılığı (Tablo 5), MRG füzyon teknolojisi ile hedefe yönelik biyopsiye imkan sağlaması ilk tarama aşamasında dahi kullanılmasını sağlayacak avantajları olsa da düşük dereceli tümörleri saptamadaki başarısızlığı, protokolünün standardize olmaması, ve günümüz koşullarında maliyet-etkin olmaması kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle mpMRG'nin ilk biyopsisi negatif ancak kanser şüphesi devam eden hastalarda yapılması, biyopsi kararı alındıysa biyopsinin sistematik biyopsi ve mpMRG'deki şüpheli lezyonları içerecek şekilde kombine yapılması önerilmektedir.

TABLO 5. mpMRG'nin tümör hacimlerine ve gleason skoruna göre PKa saptama oranları

RP Gleason Skoru	Tümör Volümü (mL)		
	0.5	0.5-2	>2
Gleason 6	%21-29	%43-54	%67-75
Gleason 7	%63	%82-88	%97
Gleason >7	%80	%93	%100

Tekrar biyopsilerin zamanlaması konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır, negatif ilk biyopsi sonrası 3-6 ay sonra yapılabilir. Tekrar biyopsisi saturasyon tekniğiyle (>20 kor) veya transizyonel zonu da içeren genişletilmiş biyopsi şeklinde yapılmalıdır. Saturasyon tekniğinde transperineal yaklaşımın daha yüksek PKa saptama oranlarına sahip olduğu gösterilmişse de işlem sonrası akut üriner retansiyon riskinin yüksek olması ve tekniğinin zorluğu kullanımını kısıtlamaktadır. Tanı amaçlı TUR-P yapılmamalıdır. Seminal vezikül biyopsisi evreleme amaçlı olarak eğer tedavi kararımızı etkileyecekse kısıtlı endikasyonda yapılabilir, mpMRG'nin kullanıma girmesiyle endikasyonu daha da daralmıştır.

TABLO 4. Kılavuzlarda tekrar biyopsi endikasyonları.

	Tekrar Biyopsi Endikasyonları	Biyobelirteçler	Radyolojik Görüntüleme
EAU	<ul style="list-style-type: none"> Yükselen veya yüksek kalan PSA ASAP ≥ 3 odakta HG-PIN HG-PIN yakınında atipik gland varlığı Intraduktal karsinoma Pozitif mpMRG bulguları 	<ul style="list-style-type: none"> Negatif biyopsi sonrasında tanısız avantaj sağladığı düşünülse de verilerin kısıtlı olması nedeniyle 4Kscore, PHI, PCA3, veya ConfirmMDx rutin kullanımı önerilmemektedir 	<ul style="list-style-type: none"> Negatif biyopsilere rağmen klinik şüphe devam ederse mpMRG görüntüleme önerilmektedir.
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> Multipl odakta HG-PIN Atipi, kanser şüphesi 	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda negatif biyopsi sonrasında % sPSA, 4Kscore, PHI, PCA3, veya ConfirmMDx testleri önerilmektedir. 	<ul style="list-style-type: none"> Negatif biyopsi sonrası hedefe yönelik biyopsi amacıyla kullanımı önerilmektedir.
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> Yükselen PSA Şüpheli DRM Anormal mpMRG ASAP Yaygın HG-PIN 	<ul style="list-style-type: none"> Tanı aşamasında biyopsi kararını verirken % sPSA kullanımını önermekte. 	<ul style="list-style-type: none"> Tekrar biyopsi öncesinde MR füzyon biyopsisi anlayışıyla hedefe yönelik biyopsi amacıyla önerilmektedir

Prostat biyopsisi öncesinde lokal anestezi kullanılarak ultrasonografi eşliğinde periprostatik blok yapılması önerilmektedir. İşlem oral veya parenteral antibiyoterapi altında yapılmalıdır, kinolonlar ilk tercih ajanlardır. Düşük doz aspirin kullanımı artık kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Hematospermi (%37.4), >1 gün hematuri (%14.5) ve <2gün rektal kanama (%2.2) en sık görülen komplikasyonlardır. Özellikle akut üriner retansiyon (%0.2) ve akut prostatit (%1) gelişimi açısından dikkatli olunmalı, hastalar oluşabilecek komplikasyonlar açısından iyice bilgilendirilmelidir.

Prostat biyopsisi prostat kanser tanısı dışında aktif izlem protokolünde ve definitif tedavi sonrası lokal nüksü değerlendirme amacıyla da kullanılabilir.

EVRELEME

Kanserin organa sınırlı olma (T evresi), bölgesel lenf nodlarına yayılım gösterme (N evresi) ve uzak metastaz yapma (M evresi) özelliklerinin değerlendirilmesine evreleme denir. Prostat kanseri klinik evrelemesi DRM, radyolojik ve nükleer tıp incelemeleriyle yapılabilmekte ancak patolojik evreleme için histopatolojik tanıya ihtiyaç bulunmaktadır. Prostat kanseri evrelemesinde American Joint of Committee on Cancer (AJCC) tarafından güncellenen TNM 7 sistemi baz alınmaktadır (Tablo 6).

TABLO 6. AJCC Prostat Kanseri TNM Evreleme Sistemi.

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 mikroskopik tutulumu ⁴
pT3b	Seminal vezikül tutulumu
pT4	Mesane ve rektumun tutulumu

TABLO 6. AJCC Prostat Kanseri TNM Evreleme Sistemi (devamı).

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)	
MO	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 saptanmışa 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.

Prostat kanserinde klinik evrelendirme yapıldıktan sonra PSA ve Gleason skoru ile birlikte değerlendirilerek risk grupları ortaya konur ve tedavi seçeneği risk gruplarına göre belirlenir. Prostat kanserinde yaygın olarak D'Amico risk sınıflaması kullanılmaktadır. (**Tablo 7**).

T Evreleme

Prostat kanseri lokal evrelemesi tedavi planını oluşturmada ilk basamak değerlendirmedir. Serum PSA düzeyi ile klinikopatolojik tümör evresi

arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Öte yandan biyopsi korlarındaki tümör yüzdesinin ekstraprostatik hastalık (EPH), pozitif cerrahi sınır (PCS) ve seminal vezikül invazyonu (SVI) ile, tümör pozitif kor sayısının da EPH, PCS ve lenf nodu invazyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Lokal evrelemede organa sınırlı hastalık (T1-T2) ile ekstraprostatik hastalığın (T3-T4) ayrımı iyi yapılmalıdır. İlk basamak olarak DRM yapılır. DRM bulgularının <%50 altında tümörün lokal evresi ile paralel olduğu ve çoğunlukla daha düşük evrelendirme yapıldığı saptanmıştır. Bu yüzden

TABLO 7. Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflandırması.

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA<10ng/ml ve Gle Skor <7 ve cT1-2a	PSA 10-20ng/ml veya Gle Skor 7 veya cT2b	PSA > 20ng/ml veya Gle Skor >7 veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm Gle Skorları cT3-4 veya cN+
	Lokale Hastalık		Lokali İleri Hastalık

eğer tedavi planını değiştirecekse radyolojik görüntülemeler de kullanılarak daha ayrıntılı lokal evrelendirme yapılmalıdır. Konvansiyonel TRUSG tek başına kullanıldığında organa sınırlı hastalığı tahmin etmede DRM'ye üstünlüğü olmamakla beraber kombine olarak kullanıldıklarında ekstraprostatik hastalığı tahmin etmedeki doğrulukları artmaktadır. 3D TRUSG, renkli doppler ve ultrasonografik kontrast ajanları lokal evrelemeye yardımcı olabilseler de uygulayıcı bağımlı olması ve T2-T3 hastalık arasındaki ayrımı yeterli düzeyde yapamamaları nedeniyle rutin kullanımları önerilmemektedir. mpMRG T3 hastalığın tespitinde yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür. Yaygın, periprostatik yağ dokuya uzanan ekstraprostatik hastalığın tespitinde duyarlılığı yükselmekte ancak mikroskopik ekstraprostatik hastalığın tespitinde yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden düşük riskli hastalarda lokal evrelendirme amacıyla kullanımı önerilmemektedir.

N Evreleme

Nodal evrelendirme tedavi planını değiştireceği düşünülüyorsa yapılmalıdır. Yüksek PSA düzeyi, cT2-T3b evre, biyopside kötü diferansiye tümör, perinöral invazyon ve primer Gleason 4 patern varlığı artmış nodal metastaz riski ile ilişkili bulunmuştur. Nodal metastaz riskini belirlemede nomogramlar ve Partin tablosu kullanılabilir: Nodal evrelendirme tedavi planını değiştireceği düşünülüyorsa yapılmalıdır. Yüksek PSA düzeyi, cT2-T3b evre, biyopside kötü diferansiye tümör, 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 MRG kullanılarak lenf nodunun kısa aksının çapı ölçülerek yapılmaktadır. Ancak bu yöntemle mikroskopik invazyon varlığı ortaya konmadığı için nodal evrelendirmede abdominal BT (%7) ve MRG'nin duyarlılığı oldukça düşüktür. Bu yüzden düşük riskli hastalarda nodal evrelendirme için BT ve MRG kullanımı önerilmemektedir. Kolin PET/BT, nodal metastazları saptamada özgüllüğü iyi olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür (%10-73) ve evrelendirmede ön sıralarda yeri yoktur. Prostat spesifik membran antijen PET-BT (PSMA PET-BT) tanı aşamasında kullanımı araştırma aşamasındadır.

Nodal evrelendirme için en kesin yol lenfadenektomi yapılmasıdır. Gereksiz genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunu önlemek adına sentinel lenf

nodu diseksiyonu yapılabilir ancak teknik zorluklar ve varolan verilerin kısıtlılığı nedeniyle deneysel olarak kalmıştır.

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- CT, kemik sintigrafisine göre daha yüksek duyarlılık ve 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. Kolin PET-BT ve mpMRG kemik metastazlarını saptamada kemik sintigrafisine göre daha etkin yöntemler olsa da bu yöntemlerin ulaşılabilirliğinin zorluğu da kullanımlarını kısıtlamaktadır.

Pozitif kemik sintigrafisi bulgularının yüksek PSA, tümör klinik evresi ve yüksek Gleason skor ile ilişkili olduğu saptanmıştır. 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 grubunda uzak metastaz inceleme önerilmemektedir.

TABLO 8. Güncel Kılavuzların Prostat Kanseri evlendirmesi ile ilgili 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 	<ul style="list-style-type: none"> Tüm risk gruplarında görüntüleme sadece tedaviyi değiştirecekse gereklidir. Lokal evreleme için TRUSG ve BT kullanılmamalıdır. Tüm risk gruplarında ön evrelemede PET BT kullanımı önerilmemektedir. 	<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 tarama, torakoabdominal BT, tüm vücut MRG ya da PET/BT ile metastaz evrelemesi yapılmalıdır.
<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"> Düşük riskli kanserinde evreleme amacıyla görüntüleme önerilmez. Orta riskli prostat kanserinde Gleason patern baskınsa kemik tarama ve abdomenpelvik BT/ MRG önerilmektedir. Yüksek riskli/Lokal ileri prostat kanserinde lokal evreleme için mpMRG ve metastaz incelemesi için kemik sintigrafisi ve abdomenpelvik BT önerilmektedir. 	

Prostat kanser evlendirmesi ile ilgili güncel kılavuz önerileri **Tablo 8**'de belirtilmiştir.

EAU ve ESMO kılavuzlarında risk sınıflaması yapılırken D'Amico sistemi kullanılırken NCCN kılavuzuna göre risk grupları çok düşük, düşük, orta, yüksek, çok yüksek ve metastatik olarak 6 sınıfa ayrılmıştır.

KAYNAKLAR

- Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.
- Bell KJ, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1749-1757.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, 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(9959):2027-2035.
- Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1795-1796.
- Chou R, LeFevre ML. Prostate cancer screening--the evidence, the recommendations, and the clinical implications. *JAMA.* 2011;306(24):2721-2722.
- Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010;341:c4543.
- Ilic D, O'Connor D, Green S, et al. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2011;107(6):882-891.
- 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(4):959-964.
- Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int.* 2014;114(3):323-325.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent--update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124-137.
- Mottet N, Clarke N, De Santis M, et al. Implementing newer agents for the management of castrate-resistant prostate cancer: what is known and what is needed? *BJU Int.* 2015;115(3):364-372.
- Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol.* 2007;177(6):2106-2131.

13. Lowrance WT, Roth BJ, Kirkby E, et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2015. *J Urol*. 2016;195(5):1444-1452.
14. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5):509-519.
15. TC Sağlık Bakanlığı. Türk Halk Sağlığı Kurumu. Kanser Daire Başkanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri.
16. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, et al. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. *The American College of Physicians. Ann Intern Med*. 1997;126(5):394-406
17. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987;317(15):909-916.
18. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol*. 1992;148(1):83-86.
19. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology*. 1997;50(2):239-243.
20. Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. *Urology*. 2004;64(6):1075-1080.
21. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am*. 1997;24(2):283-291.
22. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004;63(4):709-715.
23. Etzioni RD, Howlader N, Shaw PA, et al. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol*. 2005;174(3):877-881.
24. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-2246.
25. Myrtle J, Ivor L. Measurement of PSA in serum by two immunometric methods (Hybritech Tandem-R/Tandem-E PSA). In: Catalona WJ, ed. *Clinical Aspects of Prostate Cancer*, New York: Elsevier; 1989:161
26. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993;270(7):860-864.
27. Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, et al. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J Gen Intern Med*. 1996;11(9):505-512.
28. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151(5):1283-1290.
29. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(8):529-534.
30. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):398-403.
31. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998;279(19):1542-1547.
32. Lee R, Localio AR, Armstrong K, et al. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology*. 2006;67(4):762-768.
33. Filella X, Gimenez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(4):729-739.
34. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J, et al. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? *Urology*. 2010;75(2):447-453.
35. Muschenheim F, Omarbasha B, Kardjian PM, et al. Screening for carcinoma of the prostate with prostate specific antigen. *Ann Clin Lab Sci*. 1991;21(6):371-380.
36. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*. 1999;16(6):621-626.
37. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol*. 2001;166(5):1679-1683.
38. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013;23(7):2019-2029.
39. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*. 2015;68(6):1045-1053.
40. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-974.

41. Partin AW, Carter HB, Chan DW, 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):747-752.
42. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 1):516-520.
43. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer.* 2003;97(8):1884-1893.
44. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol.* 1986;136(6):1228-1230.
45. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(4):845-852.
46. Wang L, Mullerad M, Chen HN, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology.* 2004;232(1):133-139.
47. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2122-2127.
48. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2014;35(3):221-230.
49. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, et al. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol.* 1991;145(2):313-318.
50. Rydh A, Tomic R, Tavelin B, et al. Predictive value of prostate-specific antigen, tumour stage and tumour grade for the outcome of bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33(2):89-93.
51. Zacho HD, Barsi T, Mortensen JC, et al. Prospective multicenter study of bone scintigraphy in consecutive patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2014;39(1):26-31.
52. Tateishi U, Morita S, Taguri M, et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med.* 2010;24(7):523-531.
53. Shen G, Deng H, Hu S, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014;43(11):1503-1513.

Prostat Kanseri Lokalize Hastalıkta Tedavi

45

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. Yaşam beklentisi kısa, yaşlı, agresif olmayan tümörlerde uygulanabilir.

Aktif izlem (Active Surveillance):

Aktif izlem primer tedavinin kanserin progresyonunu gösteren biyokimyasal ve histolojik belirtiler ortaya çıkıncaya kadar ertelenmesidir. Aktif izlem uygulanabilecek hastalar; klinik evre T1-2a, PSA<10ng/ml, biyopsi gleason skoru ≤6, 2 kor altında tutulum, korun %50 sinden azında tutulum.

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 nedeniyle) de küratif tedaviye geçilmesini gerektirmektedir. Aktif izlemedeki hastaların parmakla rektal muayene-

	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

PRM: Parmakla rektal muayene, PSA: Prostat spesifik antijen, mpMRI: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (1).

ne (PRM) ve PSA testi ile her 3-6 ayda bir, prostat biyopsisi ile her 1-2 yılda bir değerlendirilmeleri gerekmektedir.

RADİKAL PROSTATEKTOMİ

Radikal prostatektomi prostat kanseri için uygulanan ilk tedavi yöntemidir ve 100 yılı aşkın süredir uygulanmaktadır. 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. Radikal prostatektominin amacı hastalık eradikasyonu yanında kontinans ve potensin de korunmasına dayanır. 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 bekle gör yöntemi ile kıyaslandığında genel ve kansere özgü sağkalım avantajı sağlayan tek tedavi yöntemi radikal prostatektomidir.

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 anatominin 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. LRP tecrübeli bir cerrah tarafından yapıldığında inkontinans ve anastomoz darlığı oranları açık cerrahi ile benzerdir.

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. Özellikle sütür atma ve veziko-üretral anastomoz sırasındaki teknik kolaylıkları, üç boyutlu görüntü sağlanması RARP nin LRP'ye olan avantajlarıdır.

Radikal prostatektomi sırasında cerrah nörovasküler demete kalıcı zarar vermeden prostatı çıkarabilmesi için doğru planda diseksiyon yapmalı, prostatın içine girmemeli, daha da kötüsü prostatın bir parçasını içeride bırakmamalıdır.

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. Vezikula seminalislerin ve vaz deferenslerin ampullasının diseksiyonu
9. Vezikoüretral anastomoz yapılması

Komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar: Hemoraji, rektal vasküler, üretral veya sinir yaralanmaları, idrar kaçakları

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.

veya idrar fistülü, tromboembolik ve kardiyovasküler olaylar, idrar yolu enfeksiyonları, lenfösel 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 sağlığına 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).

3D-CRT'nin daha gelişmiş formu olan, yoğunluğu ayarlanmış radyasyon tedavisi (IMRT) ile geometrik olarak ulaşılması zor bölgelere yeterli miktarda radyasyon verilebilmektedir.

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.

Radyasyon yan etkileri

Radyasyon tedavisinin temel yan etkileri mesane, rektum, çizgili sfinkter kası ve üretradaki mik-

rovasküler 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.

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 tümörlü 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 kon-

tinansın 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, ektrakapsüler 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.

Küratif tedaviler sonrası nüks tedavisi

Lokal nüks ile uzak metastaz (+/- lokal) ayırımı yapmak gereklidir. Kötü diferansiye tümör, erken PSA relapsın ve kısa PSA ikiye katlanma süresi uzak nüks göstergeleridir.

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.

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).

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 kavernöz sinir ısıtılanlarda bile nadiren korunur) olması olarak sayılabilir.

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, A. Henry, S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel 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, 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, F.J., Jr., et al. 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, et al: Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. J Urol 2003; 169:1689-1693.
7. Fraass BA: The development of conformal radiation therapy. Med Phys 1995; 22:1911-1921.
8. Burren CP, Wilson EM, Hwa V, et al: 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.
9. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al: Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA 2008; 299:289-295.
10. Cozzarini C, Bolognesi A, Ceresoli GL, 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.
11. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, et al: 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.

Prostat Kanseri Metastatik Hastalıkta Tedavi

46

Meftun Çulpan • Asif Yıldırım

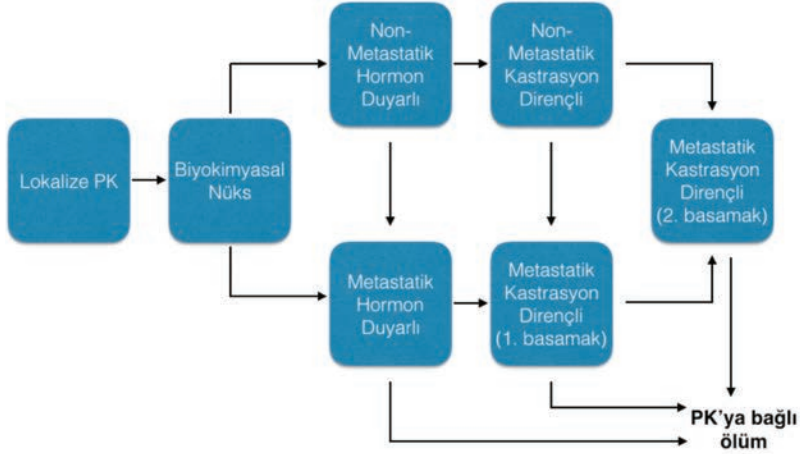
Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık yaklaşık 180.890 yeni vaka ile cilt kanserler dışında en sık görülen kanser olmakla birlikte, yılda 26.120 ölüm ile en sık ikinci kansere bağlı ölüm nedenidir. Bu ölümlere sebep olan ilerlemiş prostat kanserinde tedavinin dayanak noktasını, 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 ve hastaların yaklaşık %90'ı primer ADT'ye cevap vermektedir. 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 küratif 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 kanseri için günümüzde kabul görmüş bir tedavi bulunmamaktadır ve yürümekte olan çalışmaların neticeleri yakın zamanda bize yol gösterecektir. Bu hastaların takiplerinde de bir süre sonra uzak metastaz gelişmekte ve hastalık metastatik kastrasyon dirençli hale gelmektedir (Şekil 1). Antonarakis ve ark. yapmış olduğu ra-



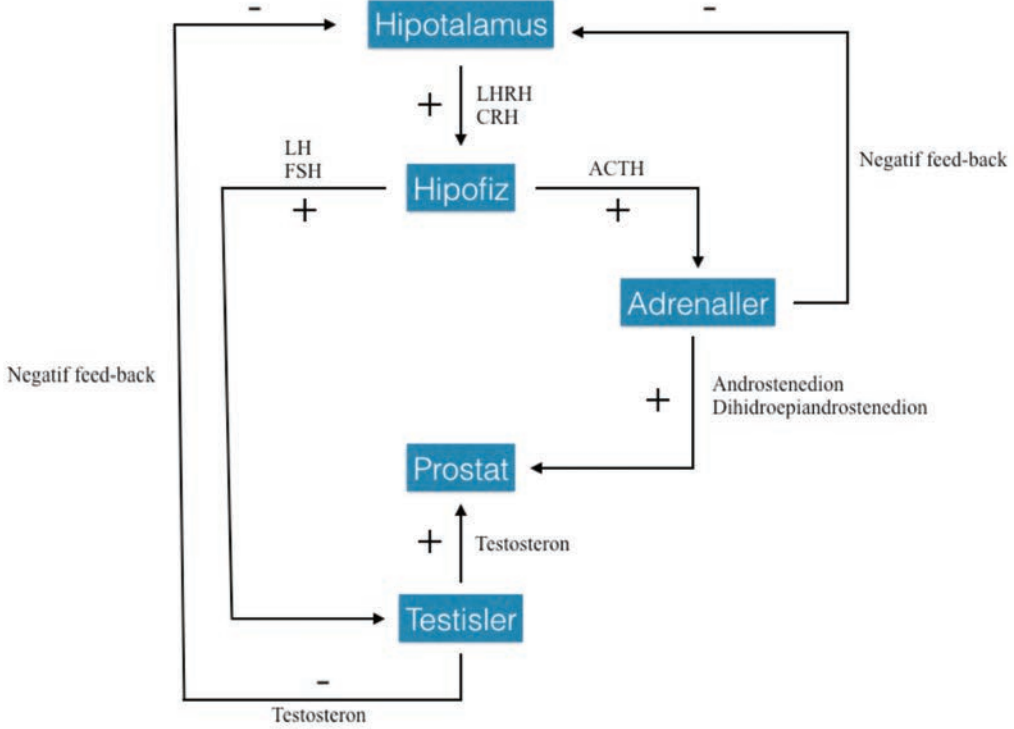
Şekil 1. Prostat kanseri klinik evreleri

dikal prostatektomi sonrası PSA nüksü görülen hastaların doğal seyrini inceleyen bir çalışmada 8 yıllık ortanca takipte hastaların %29,8'inde uzak metastaz geliştiği görülmüş ve metastazsız sağ kalımı öngörücü bağımsız faktörlerin gleason skoru (≤ 6 vs 7 vs 8-10) ve PSA ikilenme zamanı (PSADT) (<3 ay vs 3-8,9 ay vs 9-14,9 ay 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'in 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 adrenallerden dolaşıma salınır. Testosteron sekresyonu hipotalamus ve ön hipofiz kontrolündedir. Hipotalamustan pulsatil olarak salınan luteinizan hormon salgılatan hormon (LHRH) ve kortikotropin salgılatan 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 adrenallerden androstenedion, dihidroepiandrosteron (DHEA) ve dihidroepiandrosteron sülfat (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).



Şekil 2. Hipotalamo-hipofizer gonadal aks

Metastatik prostat kanserinde hormonal tedavi seçenekleri

Serum testosteron düzeylerinin kastre düzeylere indirilmesiyle yapılan ADT, kastrasyon duyarlı metastatik prostat kanserinin sistemik tedavisinde başvurulacak ilk yöntemdir. ADT, cerrahi kastrasyon (bilateral orşiektomi) ya da medikal kastrasyon (LHRH agonist ya da antagonistleri) ile yapılabilmektedir. Kastre serum testosteron düzeyi olarak son 40 yılda 50 ng/dl sınır değer olarak kabul edilirken, yapılan son çalışmalarda kastrasyon için altın standart kabul edilen bilateral orşiektomi sonrası ortalama serum testosteron düzeyleri 15 ng/dl olarak saptanmıştır. Bu nedenle 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 değer olarak hala <50 ng/dl eşik değeri kullanılmaktadır.

Bazı vakalarda ise adrenallerden üretilen androjenlerin de baskılanması amacıyla kastrasyon ile birlikte androjenlerin hedef organdaki etkilerini engelleyen anti-androjenler kullanılabilir. Hipotalamus üzerine negatif feed-back etkileri nedeniyle bir süre kullanılmış olan östrojenler kalp hastalıkları ve inme gibi tromboembolik yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

Cerrahi Kastrasyon (Bilateral Orşiektomi)

Bilateral orşiektomi hızlı, basit ve ucuz bir cerrahi yöntem olup, ADT yöntemleri içerisinde halen altın standart yöntemdir. Total olarak yapılabileceği gibi epididim ve tunica albuginea'yı skrotumda

birakarak 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. Yüz-elli-dokuz metastatik prostat kanseri hastasının dâhil 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 bulunmaktadır. 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. 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 hastalarda kastre serum testosteron düzeylerine ulaşılıp, 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 güçlüdür ve reseptör afiniteleri oldukça yüksektir. Bu moleküller hipofizin gonadotropin üreten hücre reseptörlerine bağlanarak başlangıçta LH ve FSH salınımına ve bunun sonucunda da testosteronun artışına 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 hiperkoagülabiliteye 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 önem-

lisi 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 ulaşılırken 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 kanserinde 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 dört ve 28. gündeki ortalama PSA düzeylerine baktığında 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

anlamli olarak fazla görülmüştür (%40'a karşın <%1, p<0,001). Çalışmanın uzun dönem sonuçlarına bakıldığında da PSA progresyonsuz sağ kalım oranlarının degareliks alan grupta anlamli 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 dihidrotestosteron ile yarışarak androjen reseptörlerini bloke ederler ve bu mekanizma ile hücre apoptozisine sebep olarak prostat kanser hücrelerinin büyümesini önlerler. Kimyasal bileşimlerine göre steroidal ve non-steroidal olarak 2 gruba ayrılan antiandrojenler oral yolla kullanılırlar.

Steroidal 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, progestasyonel 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 steroidal antiandrojenlerin monoterapide kullanılması önerilmemektedir. Non-steroidal antiandrojen olan flutamid ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada ise genel ya da hastalığa özgü sağkalımda anlamli farklılık saptanmamıştır. LH salınımını inhibe ederek testosteron salını-

mını 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 antiandrojenidir. 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 hepatotoksisite 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 kullanımı 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 antiandrojenidir. Yarılma 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 karşılaştırıldığını 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 (MAB)

LHRH analogu/antagonisti ya da orşiektomi ile birlikte antiandrojenlerin kullanıldığı MAB ek fayda sağlayıp sağlamadığı halen daha tartışma konusudur. Bu konuda yapılmış en büyük randomize kontrollü çalışmada Eisenberger ve ark. 1387 metastatik prostat kanseri hastasının dâhil 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

Metastatik prostat kanserinde aralıklı ya da sürekli ADT'yi karşılaştıran en büyük çalışma olan SWOG 9346'da 3040 hastadan yalnızca 1535'i çalışmaya dâhil edilebilmiştir ve bu da metastatik hastaların yalnızca %50'sinin aralıklı tedaviye uygun olabileceğini göstermektedir. Bir non-inferiority 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 kansere özgü sağkalım sonuçlarında anlamlı farklılıklar görülmemekle birlikte yan etkilere azalma görülmüştür. Aralıklı tedavinin kemik sağlığı ve metabolik sendrom üzerine olumlu etkileri olduğu, 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 vardığı konular ise, bu tedavinin başlanacağı hastaların iyi bilgilendirilmiş ve tedavi uyumu iyi hastalar olması, klinik progresyon görülmemesi ve PSA'nın <4 ng/ml olması gerektiğidir. Bu hastalar mutlaka 3-6 aylık aralıklarla sıkı takip edilmeli ve PSA sürekli aynı laboratuvarında bakılmalıdır. Tedavi klinik progresyon görüldüğünde ya da PSA 10-20 ng/ml olduğunda yeniden başlanmalı ve 3-6 ay sürdürülmelidir.

Erken ya da Geç ADT

Semptomatik metastatik hastaların erken dönemde tedavi edilmesi konusunda fikir birliği mev-

cutken, asemptomatik hastaların erken mi yoksa semptomatik hale geldiğinde mi tedavi edileceği konusu halen tartışmalıdır. Bu konuda Cochrane veri tabanındaki 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

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 düzelme tedavi sonrası 1 yıla kadar uzayabilmektedir. Bunun dışında fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve intrakavernozal enjeksiyonlar 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) özgü 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 görülmektedir. 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 direncinde 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 profilak-

tik radyoterapi bu durumun tedavisinde ve önlenmesinde kullanılmaktadır. Ancak jinekomasti geliştikten sonra yapılan radyoterapinin etkisi oldukça sınırlıdır.

Duygusal 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 verilmesinin progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerini arttırdığı saptanmıştır.

Bu çalışmalar içerisinde en geniş hasta sayısına sahip olan STAMPEDE çalışmasında 2962 hasta çalışmaya dâhil edilmiş ve dört gruba randomize edilmiştir (yalnızca ADT, ADT+dosetaksel, ADT+dosetaksel+zoledronik asit, ADT + zoledronik 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 zoledronik 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 dâhil 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 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 dosetaksel kemoterapisi yeni standart yaklaşım olarak düşünülmelidir.

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: 78-85.

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): 32-9.
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; 2786-803.
9. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016 <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): 332-5.
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): 500-7.
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): 855-6.
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): 169-72.
14. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chingwundoh F, Oliver RTD. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchiectomy. *BJU Int*. 2000; 85(9): 1069-73.
15. Zhang XZ, Donovan MP, Williams BT, Mohler JL. Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer. *Urology*. 1996; 47(3): 402-4.
16. Cassileth BR, Seidmon EJ, Soloway MS, Hait HI, Vogelzang NJ, Kennealey GT, Schellhammer PS. Patients' 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 Cooperative Urological Research Group studies. *NCI monogr*. 1988; 7: 165-70.
18. Cox RL, Crawford ED. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol*. 1995; 154(6): 1991-8.
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): 834-7.
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): 42-7.
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): 1735-7.
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): 1658-62.
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): 709-20.
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): 566-77.
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): 889-97.
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): 756-61.
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 le-

- uprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002; 167(4): 1670-4.
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): 1531-8.
 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): 455-61.
 34. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol.* 1990. 18 Suppl 3: 26-7.
 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): 457-64.
 36. Pavone-Macaluso M, Schröder FH, De Voogt HJ, Viggiano 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: 111-6.
 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): 2546-53.
 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): 156-8.
 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): 2250-7.
 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): 787-90.
 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): 800-5.
 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): 447-56.
 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): 1036-42.
 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: 1314-25.
 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): 232-9.
 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, 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; 387(10024): 1163-77.
 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): 737-46.
 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): 149-58.

Kastrasyon Rezistan Prostat Kanserinde Tedavi Alternatifleri

47

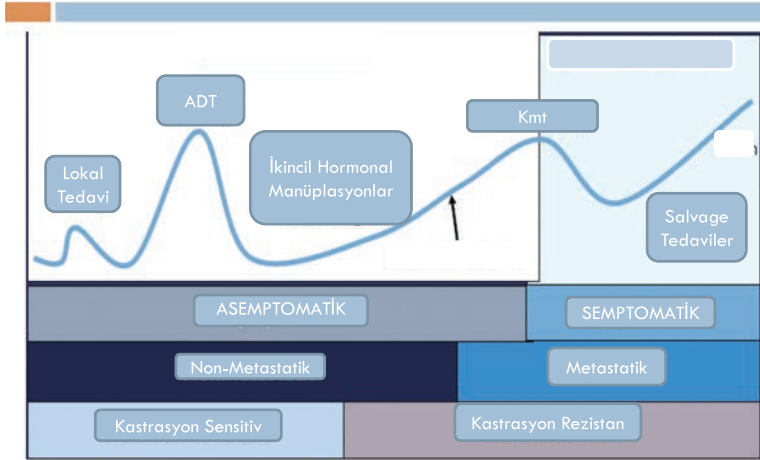
Sakıp Erturhan

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 göz-

teren 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

TABLE 1. Prostat kanserinin doğal seyri



TABLO 2. KRPCa Tanımı

Kastre düzeyde serum testosteron (< 50 ng/dL veya 1.7 nmol/L) şart olmakla birlikte aşağıdaki iki kriterden birinin olması;

a) Biyokimyasal progresyon: Birer hafta arayla bakılan 3 ardışık PSA değerinde nadir seviyenin >%50'si kadar artışı veya PSA > 2 ng/mL olması.

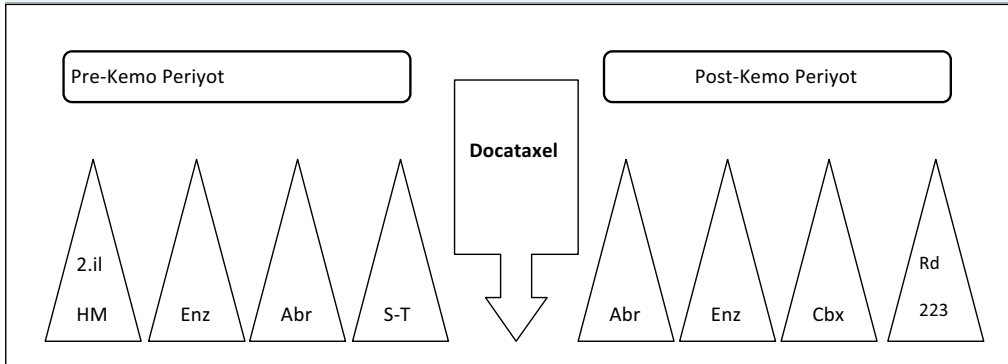
b) Radyolojik progresyon : Kemik lezyonlarında ≥ 2 lezyon ortaya çıkması veya varsa yumuşak doku metastazlarında RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) kriterlerine göre artış olması.

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 terk edilmeye başlanmıştır. Bu konuda akılda tutulması gereken bir diğer husus da, KRPCa evresine geçmiş hastalarda eğer hasta semptomatik ve PSA ikilenme zamanı kısa ise, ikincil hormonal manüplasyonlar ile uğraşmadan direk sitotoksik kemoterapiye geçilmesinin (antiandrojen her halükarda kesilerek) daha akılcı olacağıdır (1).

Bu evredeki hastalarda tedavi seçeneklerine bakıldığında, 2004'e kadar çok fazla alternatif olmadığı görülmektedir. O dönemde; östrojenler, estramustin (östrojen+nitrojen mustard) ve mitoksantron kullanılmaktaydı. Ancak bunların hiçbirisinde prospektif randomize çalışmalarda (PRÇ) sağkalım avantajı gösterilemedi. 2004 yılında docataxel ile yapılan 2 PRÇ'da (Tax327 ve SWOG) sırasıyla median 2.5 ve 1.9 ay sağkalım avantajı gösterilmesi üzerine, docataxel KRPCa'de standart tedavi yaklaşımı haline geldi. Sadece bu iki çalışmada değil, pekçok iyi dizayn edilmiş çalış-

TABLO 3. KRPCa tedavi seçenekleri ve zamanlaması (2.il HM(ikincil hormonal manüplasyonlar), Enz (Enzalutamid), Abr (Abirateron), S-T (Sipuleucel-T), Cbx (Kabazitaxel), Rd 223 (Radium-223))

mada docataxelin; PSA cevabında, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı düzelme sağladığı rapor edildi. Takibinde 2010 yılına kadar yine tedavi anlamında bir yenilik gözlenmedi ve 2010'da ard arda 5 yeni ilaç PRÇ'da sağkalım avantajı ile tedavi seçenekleri arasına eklendi (**Tablo 3**).

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 kaçınmak 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.

Abirateron

Yeni jenerasyon androjen biyosentez inhibitörü olup sitokrom p450 c17 üzerinden iki kritik enzim (17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz) bloke ederek etki göstermektedir. ACTH üzerinden gerçekleştirilen bu döngüde abirateronun bloke ettiği bu iki enzim nedeniyle ortamda pregnenolon artışı oluşmakta ve bu da kortikosteron ve aldosteron artışına yol açabilmektedir. Sonuçta vücutta su tutulumuna bağlı; hipertansiyon ve hipopotasemi gibi problemler oluşabilmektedir. Abirateronun bu yan etkisini minimalize etmek amaçlı prednizolon ile kombine kullanmak gerekmektedir. Kullanım dozu 1000mg/gün olup 5 mg/gün prednizolon ile birlikte verilmektedir. Karaciğerde metabolize olduğu için transaminazların özellikle ilk 3 ayda yakın monitörize edilmesi gerekmektedir (1).

Post-kemo dönemde kullanımına ait COU-AA-301 çalışmasında abirateron, plasebo ile karşılaştırıldığında; progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı anlamlı oranda uzattığı gösterilmiştir (sırasıyla 5.6 vs 3.6 ay ve 14.8 vs 10.9 ay). Bu çalışmada yukarıda bahsedilen volüm yüklenmesine bağlı oluşan grade 3-4 yan etkiler; %2 hipertansiyon, %4 hipopotasemi ve %1 ödem şeklinde rapor edilmiştir (4).

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 (5).

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 (6). 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 (7).

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 nötropeni, %8 febril nötropeni ve %6 grade 3 diyare gelişebileceği, ilacın hospitalizasyon altında ve granülosit monosit-koloni stimulan faktör (GM-CSF) desteğinde kullanılması gerektiği akılda tutulmalıdır (8).

Sipuleucel-T

Terapötik kanser aşısı grubunda olan sipuleucel-T aktif hücreli 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

gözlendiği (9). 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 PRÇ'da sağkalım avantajı gösterilmesi üzerine tedavi algoritması içerisine girmiştir. Dört haftada 1 kez 50 kBq/kg toplam 6 enjeksiyon yapılmakta olup B partikülleri ile karşılaştırıldığında salınım enerjisi daha yüksek, salınım alanı daha dardır (<100 micron). Bunun anlamı, klinik etkinliği yüksek, yan etkinin az olması şeklindedir. ALSYMPCA çalışmasında, bir kısmı docataxel almış, bir kısmı da docataxel almaya uygun olmayan veya ret eden hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında, kemik koruma ile ilgili hedefleri tutturduğu ve ilk kemikle ilişkili olay ortaya çıkma süresini median 5.8 ay uzattığı, daha da önemlisi median 3.6 ay (14.9 vs 11.3) sağkalım avantajı oluşturduğu gösterilmiştir (10).

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.

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 kompres-

yon fraktürleri ve spinal kompresyon gibi bir dizi yaşam kalitesini bozan ve mortaliteyi hızlandıran, genel çerçevede “kemikle ilişkili olaylar (KİO)” olarak isimlendirilen durumlar ortaya çıkabilmektedir.

Bifosfonatlar belki de en yaygın kullanılan ajanlar olup zoledronik asit, PRÇ’da plasebo ile karşılaştırıldığında KİO insidansını anlamlı oranda azalttığı (%44 vs %33) gösterilmiştir. Doz belirleme çalışmasında 4 mg dozun, 3 veya 4 haftada 1 kez kullanımın 8 mg’a eşdeğer etkinlik oluşturduğu ve tolerabilitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Özellikle >2 yıl kullanımında çene nekrozu riskinin arttırdığı bilinmektedir (11).

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 (12).

Sonuç

KRPCa tedavisinde son 5-6 yıl içerisinde oldukça yüz güldürücü sonuçları olan çalışmalar ortaya çıkmış ve tedavi alternatifleri çoğalmıştır. Standart tedavi olarak kabul edilen docataxel tedavisinden önce veya sonra uygulanabilen birtakım tedavilerle, 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. Son 2 yıl içerisinde yapılan 2 PRÇ’da (STAMPEDE VE CHARTED çalışmaları) hormon naiv metastatik olan veya olmayan primer hastalarda hormonoterapiye ek olarak docataxelin başlanmasının genel sağkalımı sırasıyla median 10

ve 13.6 ay uzattığı gösterilmiştir (13). Bu da bize yakın gelecekte bu hasta grubunda tedavi algoritmalarımızın tamamen değişebileceği yönünde işaret vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. *J Urol.* 2015 ;194(6):1537-47
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004, 7;351(15):1502-12.
3. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004, 7;351(15):1513-20.
4. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011, 26;364(21):1995-2005.
5. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013, 10;368(2):138-48.
6. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012, 27;367(13):1187-97.
7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Car-

- les J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014, 31;371(5):424-33.
8. Johann Sebastian de Bono, Stephane Oudard, Mustafa Ozguroglu, Steinbjørn Hansen, Jean-Pascal Machiels, Ivo Kocak, Gwenaëlle Gravis, Istvan Bodrogi, Mary J Mackenzie, Liji Shen, Martin Roessner, Sunil Gupta, A Oliver Sartor, for the TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54
 9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010, 29;363(5):411-22.
 10. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, S. Bruland, and O. Sartor, for the ALSYMPCA Investigators. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
 11. Saad, F., Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 1458-62.
 12. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. 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.
 13. Recine F, Sternberg CN. Hormonal therapy and chemotherapy in hormone-naive and castration resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2015;4(3):355-64.

Testis Tümörleri Tanı, Sınıflama ve Evreleme

48

Faruk Yağcı • Haluk Şen

Testis kanseri erkek neoplazmalarının %1-1.5'ini, tüm ürolojik tümörlerin ise %5'ini teşkil eder ve Batı toplumlarında her 100.000 erkekte yılda 3-10 yeni olgu görülmektedir. Testis tümörlerinin %95'i germ hücreli tümörlerdir ve erkek kanserlerinin %1-2 sini oluşturur. 20-40 yaş aralığındaki erkeklerde en çok görülen kanserdir. Tanı anında %2 bilateraldir.

Testis tümörleri için risk faktörleri şunlardır:

- Kriptorşidizm
- Klinifelter Sendromu
- 1.Derece yakınlarda testis tümörü varlığı
- Kontralateral tümör öyküsü
- İntratübüler germ hücreli neoplazi
- İnfertilite
- Gebelikte DES/Östrojen içeren kontraseptif kullanımı

TESTİS TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI (WHO 2004)

1. GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER (GHT)

- a) İntratübüler germ hücreli neoplazi
- b) Tek histolojik tipte tümör
 - Seminoma

- Spermatositik seminoma
- Embriyonal karsinoma
- Yolk sac tümör
- Poliembriyoma
- Trofoblastik tümörler
 1. Koryokarsinoma
 2. Diğer hücre türleri ile birlikte koryo-karsinoma
 3. Plasental trofoblastik tümörler
- Teratoma
 1. Matür teratoma
 2. Dermoid kist
 3. İmmatür teratom
 4. Malign alanlar ile birlikte teratoma
- c) Birden fazla histopatolojik tipte tümör

2. SEKS KORD /GONADAL STROMAL TÜMÖRLER

- a) Saf formlar
 - Leydig hücreli tümör
 - Sertoli hücreli tümör
 1. Geniş hücreli kalsifiye sertoli hücreli tümör
 2. Lipid zengin sertoli hücreli tümör

- b) Granuloza hücre tümör
 - adult tip
 - juvenil tip
- c) Tekoma /Fibroma grubu tümörler
- d) Diğer seks kord/gonadal stromal tümörle

3. SINIFLANDIRILAMAYAN FORMLAR

- a) Germ hücre ve gonadal /stromal eleman içeren tümörler
 - Gonadoblastoma
 - Mikst germ hücreli seks kord/gonadal stromal eleman içeren tümörler
- b) Çeşitli tümörler
 - Overiyen epitelyal tümörler
 - Karsinoid tümörler
- c) Toplayıcı kanal ve rete testis tümörleri
 - Adenoma
 - Karsinoma
- d) Tunika, epididim, spermatik kord, destek dokular ve apendix kaynaklı tümörler
 - Adenomatooid tümör
 - Mezotelyoma
 1. Benign
 2. Malign
 - Adenoma
 - Karsinoma
 - Melanotik nöroektodermal tümör
 - Desmoplastik yuvarlak hücreli tümör
- e) Yumuşak doku tümörleri
- f) Sınıflandırılmayan tümörler
- g) Sekonder Tümörler
- h) Tümör benzeri lezyonlar

GHT ler genel olarak seminom ve seminom dışı germ hücreli tümör (SDGHT) olarak sınıflandırılır ve her birinin göreceli dağılımı sırasıyla %52 ile %56 ve %44 ile %48 arasındadır.

Seminomların çoğu 4. ve 5. dekatta görülürler. Üç farklı alt tipi vardır.

- Klasik seminom %85
- Anaplastik seminom %10
- Spermatositik seminom %5 oranında görülür

SDGHT ise teratom, koryokarsinom, embriyonel karsinom ve yolk sac tümörüdür. En sık embri-

yonal karsinom görülür. En kötü prognoz %1 oranında görülen koryokarsinomdur ve erken damar invazyonu yapar.

GHT'lerin %40'ı tek bir hücre tipinden oluşurken geri kalanı mikst tiptir ve bu mikst tip tümörler SDGHT gibi tedavi edilirler.

TESTİS TÜMÖRLERİNDE TANI

Klinik bulgular

Testis tümörleri sıklıkla 30-40 yaş genç erkeklerde ortaya çıkar. Genellikle skrotumda tek taraflı ağrısız kitle şeklinde klinik bulgu verir. SDGHT'de daha sık olmak üzere %7 olguda jinekoma masti vardır ve %11 oranında ise sırt ve yan ağrısı izlenebilir. Olguların %11'inde orşioepididimit bulguları gelişmektedir. Olguların %5-25'i ise metastaz bulguları ile başvurur.

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi: Skrotumda mevcut kitleyi değerlendirme ve karşı testisti kontrol etmek için en önemli tetkiklerden biridir. Kılavuzlara göre retroperitoneal veya organ kitlesi olan ya da yüksek serum tümör belirteci olmasına rağmen ele gelen testiküler kitlesi olmayan genç erkeklerde kullanılmalıdır. Ayrıca risk grubu olan olgularda karşı testisin değerlendirilmesi içinde önerilmektedir.

Tüm GHT olan hastalarda tedavi değerlendirilmesinde retroperitoneal kitlesi olmayan ve serum belirteçleri yüksek olmayan olgularda genellikle akciğer normaldir. Yine tüm GHT'lerde **akciğer BT** uygulanır.

MRI, BT'ye alternatif olabilir. Lenfanjiografinin artık yeri yoktur.

Serum Tümör Belirteçleri

AFP: Yolk sac hücreleri tarafından üretilir. Fetal dönemde kan düzeyi yüksektir. Doğumla birlikte giderek azalır ve 1 yaşından sonra normale iner. Yarı ömrü 5-7 gündür. Tanı anında düşük evreli SDGHT'lerin %50-70'inde, ileri evre SDGHT'lerin ise %60-70'inde yüksektir. Yolk sac tümörler ve embriyonel karsinom AFP salar. Koryokarsinom

ve seminom da ise normaldir. Tümörler dışında gebelik, karaciğer, pankreas ve mide tümörlerinde de artabilir.

hCG: Trofoblastlar tarafından üretilir. Düşük evreli SDGHT'lerde %20-40, yüksek evreli SDGHT'lerde %40-60 yükselir. Seminomların yaklaşık %15'inde artar. Koryokarsinom ve embriyonel karsinomda üretilir. Karaciğer, pankreas, mide, meme, böbrek ve mesane kanserlerinde de artabilir. Yarı ömrü 24-36 saattir.

LDH: Doku yıkım belitecidir. Beş alt izoenzimi vardır ve özellikle 1 ve 2 tümör hacmi ve proliferasyonu ile ilişkilidir. Düşük evreli GHT'lerde %20, yüksek evrelilerde ise %20-60 artar.

PLAP (Plasental Alkalen Fosfataz): Akciğer, meme ve GIS tümörlerinde artabilir. Saf seminomlarda düzeyi artar.

NSE (Nöron Spesifik Enolaz): Özellikle erken evre seminomlarda yükselir. Günümüzde çok fazla kullanılmamaktadır.

TABLO 1. Testis tümörü tanısı ve evresi için EAU kılavuz önerileri

Öneriler	Öneri derecesi
Testis kanseri şüpheli tüm hastalara USG	A
Karşıtaraf testiküler intraneoplazi için yüksek riskli hastalarda biyopsi alınması	A
Tanı ve bölgesel yayılımın belirlenmesi (pT Evresi) için orşiektomi ve testisin patolojik incelemesi gereklidir. Yaygın metastazlara bağlı olarak hayatı tehdit eden bir durumun varlığında kemoterapi orşiektomiden önce başlanmalıdır.	A
Tümör belirleyicilerinin serum düzeyleri (AFP, hCG ve LDH) orşiektomi öncesi ve 5-7 gün sonrası evreleme ve prognostik nedenler amacıyla belirlenmelidir	
Retroperitoneal, supraklavikular ve mediastinal lenf nodları ve iç organların durumu değerlendirilmesi	A

Genel olarak testis tümürlü olguların %51'inde tümör belirteçlerinde artış vardır. EAU önerileri testis tümöründe tanı için **Tablo 1**'de, evreleme için ise **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Inguinal Eksplorasyon ve Orşiektomi: Şüpheli testiküler kitle saptanan her hastaya skrotal eksplorasyon yapılmalı ve tunika vaginalisle birlikte tüm testis dokusu çıkarılmalıdır. Tümör bulunursa spermatik kord iç inguinal kanal hizasından kesilir. Tümör tanısı net değilse frozen inceleme için biyopsi alınır

Organ koruyucu cerrahi karşı testiste tümör olmadığı olgular için endike olmamasına rağmen, bazı özel durumlarda uygulanabilir.

- Eş zamanlı iki taraf testis tümörü
- Metakranöz karşı testis tümörü
- Tek testis tümörü olan olgularda

TABLO 2. Evreleme için önerilen testler.

Test	Öneri	GR
Serum tümör belirteçleri	AFP hCG LDH	A
Abdominopelvik BT	Tüm hastalar	A
Thoraks CT	Tüm hastalar	A
Testis USG (Bilateral)	Tüm hastalar	A
Kemik taraması veya MR	Semptom olduğu takdirde	
Beyin BT veya CT	Yüksek beta-hCG ve/veya multiple karaciğer metastazi ile metastatik semptomlar olduğu takdirde	
İleri araştırma Fertilite araştırması Testosteron LH FSH Semen analizi		B
Tedaviye başlamadan önce tüm erkeklerde sperm bankacılığı tartışması		A

- Operasyon öncesi testosteron düzeyi normal sınırlarda olanlarda
- Tümör volümü testis hacminin % 30 undan daha az olan olgularda cerrahi ilkelere uymak kaydıyla organ koruyucu cerrahi uygulanabilir.

Bu olgularda %82 oranından TIN eşlik eder ve bu nedenle adjuvan RT (20 Gy) uygulanması önerilmektedir. Ancak RT sonrası fertilitte sorunları gelişebilir.

TESTİS TÜMÖRLERİNDE EVRELEME

Testis tümörlerinde TNM sınıflandırılması

T – Primer tümör:

- TX: Primer tümör saptanamamış.
- T0: Primer tümör için kanıt yok (histolojik skar v.s.)
- T1: İntratübüler neoplazi (Karsinoma in situ)
- T1: Testis ve epididime sınırlı ancak vasküler veya lenfatik invazyon yok; tümör tunika albugineayı invaze etmiş fakat tunika vaginalis normaldir.
- T2: Testis ve epididime sınırlıdır; vasküler ve lenfatik invazyon vardır; tunika albuginea ve tunika vaginalis invazyonu vardır.
- T3: Vasküler- lenfatik invazyon olmadan tümör spermatik korda yayılmıştır.
- T4: Lenfatik vasküler invazyon olsun olmasın tümör skrotumu invaze etmiştir.

N - Rejyonel Lenf Nodları

- NX: Saptanamamış
- N0: Lenf nodu metastazı yok
- N1: 2 cm'den küçük tek veya çok lenf nodu metastazı
- N2: 2-5 cm arası tek veya çok lenf nodu metastazı
- N3: 5'cm den büyük lenf nodu metastazı

M – Uzak Metastaz

- MX: Saptanamamış
- M0: Uzak metastaz yok
- M1: Uzak metastaz var
 - M1a: Bölgesel olmayan lenf nodu veya akciğer
 - M1b: Diğer bölgeler

S - Serum Tümör Markerları

- SX: Laboratuar testleri yapılmamış
- S0: Serum tümör belirteçleri normal sınırlarda

	LDH	hCG(mIU/ml)	AFP (ng/ml)
• S1	<1.5 x N	<5,000	<1,000
• S2	1.5-10 x N	veya 5,000-50,000 veya	1,000-10,000
• S3	>10 x N veya	>50,000 veya	>10,000

Uluslar arası GHT çalışma grubuna göre prognostik kriterler şunlardır

1. İyi prognoz grubu

SDGHT olguların %56'sını oluşturur. Beş yıllık progresyonsuz yaşam süresi %89, beş yıllık yaşam süresi %92'dir. Aşağıdaki kriterlerin hepsi vardır:

- Primer tümör testis/retroperitonda
- Akciğer dışı organ metastazı yok
- AFP<1000 ng/ml
- hCG<5000 IU/L (1000ng/ml)
- LDH<1,5xULN

Seminoma olguların % 90 'ını içerir.5 yıllık progresyonsuz sağ kalım % 82, beş yıllık sağ kalım ise % 86' dir. Aşağıdaki kriterlerin hepsi vardır :

- Primer tümör herhangi bir yerde
- Akciğer dışı organ metastazı yok.
- AFP normal
- hCG herhangi bir değer
- LDH herhangi bir değer

2. Orta prognoz grubu

SDGHT olguların %28 ini oluşturur. Beş yıllık progresyonsuz yaşam süresi %75, beş yıllık yaşam süresi %80'dir. Aşağıdaki kriterlerin hepsi vardır:

- Primer tümör testis/retroperitonda
- Akciğer dışı organ metastazı yok
- AFP>1000ve<10000 ng/ml
- hCG>5000 ve <50000 IU/L veya
- LDH>1,5 ve <10 x ULN

Seminoma olguların % 10 unu oluşturur. Beş yıllık progresyonsuz sağ kalım % 67, beş yıllık sağ kalım ise % 72' dir. Aşağıdaki kriterlerin herhangi biri vardır :

- Primer tümör herhangi bir yerde
- Akciğer dışı organ metastazı var
- AFP normal
- hCG herhangi bir değer
- LDH herhangi bir değer

3. Kötü prognoz grubu

Seminomların hiçbiri bu grupta yer almaz. SDGHT'lerin %16'sı bu gruptadır. Beş yıllık progresyonsuz sağ kalım %14, beş yıllık sağ kalım %48'dir. Aşağıdaki kriterlerin herhangi biri vardır:

- Primer tümör mediastinal yerleşimlidir.
- Akciğer dışı organ metastazı vardır
- AFP>10000 ng/ml
- hCG>50000 IU/L (10000 ng/ml)veya
- LDH>10 x ULN

Kaynaklar

1. Andrew J. Stephenson, Timothy D. Gilligan. Neoplasms of the Testis. Campbell-Walsh Urology, 10th edition. Editors: Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. Elsevier saunders, Philadelphia, 2012:837-870.
2. Joseph C. Presti. Smith's General Urology. 17th edition. Editors: Emil A. Tanago, Jack W. Mc Aninch. Mc Graw Hill, USA, 2008:375-387.
3. EAU Guidelines 2016 edition.

Testis Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

49

Mesut Tek • Ercüment Ulusoy

Giriş

Testis tümörleri nispeten nadir görülen tümörler olup, erkeklerdeki malign neoplazmların %1'ini oluşturmaktadır. Bununla birlikte 15-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen solid tümörlerdir ve son 30 yılda hastalığın insidansında belirgin bir artış bulunmaktadır. Kriptoorşidizm, testiküler atrofi, inguinal herni ve infertilite gibi patolojiler testis tümör gelişimi yönünden risk faktörlerini oluştururlar. Testis tümörleri özellikle genç erkek popülasyonda görüldüğünden, tanı ve tedavideki olası gecikme ya da eksiklikler gereksiz morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Günümüzde testis tümörlerinin tedavisi, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi parametrelerin bir ya da birkaçını kombine olarak içerdiğinden tedavide multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Özellikle 1960'lı yıllarda testis tümörlerinde %60-65 olan sağkalım oranının, 2000'li yıllara gelindiğinde %90'ların üzerine çıkması solid tümörlerde başarılı multidisipliner yaklaşımın önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Günümüzde testis tümörlerinin cerrahi tedavisinde inguinal orşiyektomi (altın standart), testis korucu cerrahiler, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) gibi prosedürler uygulanmaktadır.

Inguinal Orşiyektomi

Testis dışında bir yere lokalize edilemeyen intraskrotal bir kitle varlığı inguinal yaklaşımla yapılacak bir cerrahi müdahale için yeterli bir endikasyondur. Testis içerisinde saptanan kitlelerin tümü aksi kanıtlanıncaya kadar malign kabul edilmeli ve bunlara cerrahi olarak müdahale edilmelidir. Radikal orşiyektomi ile birlikte spermatik kordun internal inguinal halka seviyesinde yüksek ligasyonu, testiküler neoplazm şüphesi olan hastalarda tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu sayede minimal morbidite ile hem hastalığın tanısında gecikme önlenmekte ve lokal kontrolü sağlanmakta hem de tümörün evrelemesi ve kategorizasyonu sağlanarak uygun tedavi planlaması gerçekleştirilebilmektedir (Tablo 1).

Literatürde testiküler tümörlerde %4 ile %17 oranında skrotal orşiyektomi, transskrotal biyopsi ya da ince iğne aspirasyonu gibi suboptimal yaklaşımlar bildirilmektedir. Skrotal girişimin yapıldığı 206 olguyu metaanalizinde inguinal orşiyektomide %0,4 olan lokal rekürrens oranının skrotal girişimde %2,9 olduğu, sistemik rekürrens ya da sağkalım oranlarında ise inguinal orşiyektomiye göre anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise skrotal orşiyektomi yapılan

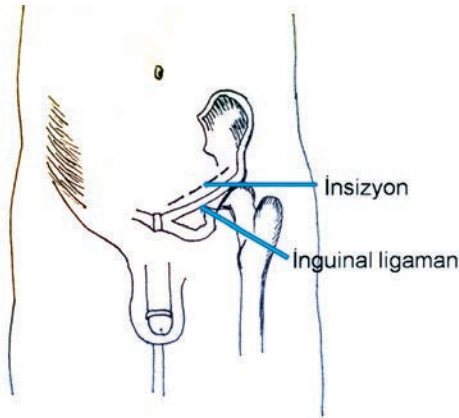
TABLO 1. Testis Kanserlerinin tanısı ve Evrelemesi EAU Guideline, 2016.

	GR
Testislerin ultrasonografi ile görüntülenmesi şarttır.	A
Tanıyı doğrulamak ve lokal yayılımı belirlemek (pT) amacıyla inguinal orşiyektomi ve patolojik değerlendirme gereklidir. İleri metastatik hastalık gibi hayatı tehdit eden durumda kemoterapiye orşiyektomiden önce başlanmalıdır.	A
Orşiyektomi öncesi ve orşiyektomiden 5-7 gün sonra evreleme ve prognozu belirlemek amacıyla tümör markerlarını (AFP,hCG ce LDH) değerlendirmek amacıyla serum örneği alınmalıdır	A
Retroperitoneal, mediastinal ve supraklaviküler lenf nodları ve viseral organların durumu görüntülenmelidir.	A

olguların hemiskrotektomi spesmenlerinde %11 oranında tümör bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle günümüzde testis tümörlerinde altın standart yaklaşım inguinal orşiyektomi olarak kabul edilmektedir.

Cerrahi teknik

Radikal orşiyektomi, lokal anestezi eşliğinde, spinal anestezi gibi bölgesel anestezi ile ya da genel anestezi altında uygulanabilmektedir. Ek hastalığı



Şekil 1a. Inguinal orşiyektomi kesisi.

olmayan olgularda önerilen yöntem genel anestezi altında yapılan uygulamalardır. Bu sayede spermatik kordun manipülasyonuna bağlı gelişebilecek visseral ağrı da kontrol edilmiş olur. Inguinal orşiyektomi için hasta supin yatar pozisyonda, kitlenin bulunduğu hemiskrotuma ulaşılabilecek şekilde alt abdominal bölge, penis ve skrotum, cerrahi işlem için uygun artırım yapıldıktan sonra örtülür. Inguinal ligamanın yaklaşık 2 cm medialinden ligamana paralel olarak Langerhans cilt çizgileri boyunca pubik tuberkülden inguinal ring seviyesine kadar uzanan 8-10 cm'lik insizyon yapılır. Kozmetik görünümü daha iyi olduğundan inguinal ringin 1 cm aşağısından başlanarak 7-8 cm'lik horizontal bir insizyon da tercih edilebilir (Şekil 1a).

Camper ve skarpa fasiyaları eksternal oblik aponevroz hizasına kadar insize edilerek eksternal oblik fasiyanın üzeri temizlendikten sonra fasiyal liflere paralel insizyon yapılarak inguinal kanalın üst kısmı açılır. İlioinguinal sinir bulunarak serbestleştirilir ve operasyon sahası dışına ekarte edilerek kesilmesi engellenir. Eksternal oblik fasiyanın açılması ile inguinal kanal tamamen görünür hale gelir ve bu sayede spermatik kord internal inguinal ring seviyesine kadar tamamen serbestleştirilir. Spermatik kord serbestleştirilirken inferior epigastrik venlerin zarar görmemesine özen gösterilmeli, spermatik kord içerisinde bağırsak anslarının bulunabileceği indirek inguinal herni varlığı olabileceği akılda tutularak dik-



Şekil 1b. Inguinal orşiyektomi.

katli olunmalıdır. Spermatik kord tamamen serbestleştirilerek penröz bir dren yardımıyla askıya alındıktan sonra internal inguinal ring seviyesinde ezmez bir klemp yardımıyla vasküler yapıların tam oklüzyonu sağlanacak şekilde klemp edilmelidir (penröz drenle 2 kez donülüp klemp konularak da kapatılabilir) (Şekil 1b). Bu işlemlerden sonra testis ve zarları dikkatlice doğurtularak gubernaküler bağlantıları ayrılır ve hemiskrotum cildi aşağıdan yukarı doğru itilerek testis cerrahi saha içerisine doğru mobilize edilir. Testisin alt kısmındaki gubernakülüm klemp edilip skrotal cilde zarar vermemeye özen gösterilerek 2/0 veya 3/0 emilebilir bir sütür ile bağlanılarak kesilir. Daha sonra tamamen serbestleştirilmiş olan spermatik korda inguinal ring seviyesinde penröz turnikenin proksimaline 2 adet Kelly klemp ya da kaba right angle yerleştirilir. Penröz turnikenin distaline de 3. bir klemp konulur. Daha sonra spermatik kord kesilip testis cerrahi alanın dışına çıkartılarak orşiyektomi tamamlanır.

İnternal inguinal ring altına yerleştirilmiş iki klempin arasından 0 numara ipekle dikişli ve serbest olmak üzere bağlamalar yapılarak klemler çıkartılır. Bağlamalardan birisi daha sonra retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılmaya ihtimali göz önünde bulundurularak rezidüel kord yapılarının tanınmasını sağlamak amacıyla uzun bırakılmalıdır. Bir diğer yöntemde ise vaz deferens disseke edilerek, vaz deferens ve spermatik kord ayrı ayrı bağlanmaktadır. Her iki yöntemde de internal inguinal ringteki güdük retroperitonea doğru retrakte edilmelidir. Daha sonra inguinal kanal tabanına göz atılıp, hemiskrotum içeri doğru everte edilerek olası kanama odakları açısından değerlendirilir. Kanama kontrolünü takiben cerrahi loj steril serum fizyolojik ile irriga edilerek fasiya internal inguinal ring seviyesinden başlanarak pubik tüberküle kadar 2/0 prolen ya da vicryl ile kapatılır. Fasiya kapatılırken ilioinguinal sinirin sütüre edilmemesine özen gösterilmelidir. İşlem sonunda cilt de subkutiküler olarak kapatılır.

Gecikmiş İnguinal Orşiyektomi

İleri evre testis tümörlerinde inguinal orşiyektomi yapılması konusunda farklı görüşler bulunmakta-

dır. Bazı araştırmacılar hangi evrede olursa olsun testis tümörü yakalandığı anda inguinal orşiyektomi yapılması gerektiğini savunurken, bazı otörler kemoterapinin bir an önce başlatılabilmesi için orşiyektominin ertelenmesi gerektiğini ileri sürmektedirler. Orşiyektominin ertelenmesini savunan araştırmacıların temel dayanağı; orşiyektomi sonrası nadir de olsa gelişebilecek komplikasyonların kemoterapi başlanmasını geciktirebileceği düşüncesidir. Sistemik kemoterapi sonrası gecikmiş orşiyektomi yapılan 160 hastalık bir seride hastaların %25'inin testisinde anlamlı kanser ve %31'inde ise teratom saptanmıştır. Buna karşın orşiyektomi yapılmasını savunan araştırmacılar; kemoterapi esnasında testisin neoplazi kaynağı olmaya devam edeceği, kemoterapötik ajanların (özellikle bleomisin) pulmoner toksisiteye neden olarak anesteziye bağlı komorbiditeyi artırabileceği görüşünü ileri sürmektedirler. Yine bir çalışmada orşiyektomi yapılması ertelendiğinde kemoterapi sonrası parsiyel ya da komplet remisyona giren ileri evre olgularda kemoterapi sonrası alınmayan testiste %45 oranında karsinom ya da teratom saptandığı bildirilmiştir. Bütün bu veriler ışığında genel kanı ileri evre testis tümörlerinde de inguinal orşiyektominin kemoterapi öncesinde yapılması yönündedir.

Komplikasyonlar

İnguinal orşiyektomide en önemli komplikasyon operasyon sonrası intraskrotal hematom gelişmesidir. Bu komplikasyonun gelişmemesi için operasyon sırasında kanama kontrolünün dikkatli yapılması gerekmektedir. Skrotum genişleyebilir bir yapı olduğundan olası kanama tamponad gelişimi ile durmayabilir ve büyük boyutlara ulaşabilir. Baskılı skrotal pansuman yapılarak hematoma büyümesini engellenebilir ve sıklıkla konservatif takiple hematoma kendiliğinden rezorbe olmaktadır. Spermatik kordun bağlandığı sütürlerde gevşeme olursa retroperitoneal hematoma gelişebilir. Ameliyat sonrası evreleme için yapılan tomografielerde bu retroperitoneal hematoma lenfadenopati ile karışabilir.

İnguinal orşiyektomi yapılan hastalarda gelişebilecek bir diğer komplikasyon ise skrotal yaralanma olmasıdır. Tümör kontaminasyonu

olmaksızın gelişen skrotal yaralanmalarda lokal rekürrens riski oldukça düşüktür. Geçmişte skrotal yaralanma olduğunda hemiskrotomektomi, inguinal lenfadenektomi ya da skrotal radyoterapi önerilmektedir.

Organ Koruyucu Cerrahi

Organ koruyucu cerrahi pek çok ürolojik tümörde tedavi alternatifleri arasında yerine almış olup bu prosedürle; kalıcı kür sağlanırken, benign olma olasılığı olan lezyonlarda gereksiz agresif tedavinin önlenmesi ve organ fonksiyonlarının korunması amaçlanmaktadır. Testis tümürlü olguların %1-5'inde karşı testiste de tümör gelişmektedir. Gonadlar vital organlar olmadıklarından bilateral testis tümörlerinde asıl tedavi bilateral orşiyektomi olmalıdır. Ancak bilateral orşiyektomi; infertilite, ömür boyu androjen replasmanı ve genç yaşta kastrasyona uğramanın psikolojik sorunlarını da beraberinde getireceğinden iyi seçilmiş olgularda organ koruyucu cerrahi uygulamanın da iyi bir seçenek olabileceği ortaya konulmuştur. Testis tümörlerinde organ koruyucu cerrahi ya da diğer adıyla parsiyel orşiyektomi genel olarak bilateral germ hücreli tümör varlığında, soliter testisli olgularda tümör varlığında, karşı testisin ileri derecede atrofik olduğu durumlarda, epidermoid kist ve basit kist gibi benign lezyonların varlığında, çocukluk çağında saptanan testis kitlelerinde (prepubertal tümörlerin büyük kısmı benign olduğundan) yapılması uygun olan istisnai bir yöntemdir (Tablo 2). Karşı testis normal ise endikasyonu yoktur. Alman testis kanseri grubunun yaptığı bir çalışmada parsiyel orşiyektomi yapılan 63 hastanın ortalama 74 aylık takip süresinde, olguların 4'ünde lokal rekürrens saptanmış olup, bu hastaların tümü tedavi edilmiş intratübüler germ hücre neoplazili hastalardır. Hastaların %90'ı normal testosteron düzeylerini korumuşlardır.

Organ koruyucu cerrahi yapılan olguların yaklaşık %82'sinde eşlik eden tübüler intraepitelyal neoplazi (TIN) olduğundan, cerrahi sonrası 20 Gy adjuvan radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Hastalığın testis dışına yayılımı ile ilgili en ufak bir şüphe varlığında organ koruyucu cerrahi tercih

TABLO 2. Testis koruyucu cerrahi endikasyonları (Avrupa Germ Hücreli Kanser Konsensus Grubu)

Soliter testis varlığı
Lezyon boyutu < 2 cm veya tümör boyutunun testis hacminin %30'undan küçük olduğu durumlar
Ameliyat öncesi serum testosteron düzeylerinin normal olması
Operasyon ekibinin testis koruyucu cerrahi konusunda deneyimli olması
Hastanın yöntemin yarar ve olası riskleri hakkında bilgilendirilmiş olması
Operasyon sonrasında yakın takip gerektiğinin hasta tarafından anlaşılmış olması ve hastanın uyumlu olması

edilmemeli, organ koruyucu cerrahi sonrası tümör markerları normal düzeye inmeyen olgularda rezidüel testis dokusu mutlaka çıkarılmalıdır. Ameliyattan önce rete testis ve epididim invazyonu olup olmadığının belirlenmesi, enükleasyonu kolaylaştıracak psödokapsül varlığını ortaya koymak adına skrotal ultrasonografiye ek olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de önerilmektedir.

Cerrahi teknik

Organ koruyucu cerrahi yapacak olan cerrah bu konuda yeterli deneyime sahip olmalı, testisin vasküler anatomisini iyi bilmelidir. Bu sayede testiküler atrofi gibi komplikasyonlar minimal düzeye indirilebilir. İnguinal insizyon yapıldıktan sonra spermatik korda ulaşılır. Sertoli hücreleri sıcak iskemide 30 dakikada hasar gördüğünden, spermatik kord penroz bir drenle oklüde edilmeden önce testis yaklaşık olarak 5 dakika süreyle buz parçaları ile sarılarak soğutulur. Testis operasyon sahasına doğurtulduktan sonra intratestiküler kitle palpe edilir, intraoperatif ultrasonografi yardımıyla hem küçük boyutlu tümörlerin lokalizasyonu hem de damarsal yapıların tespiti sağlanabilir. Tümör yeri saptanarak kord ve testis çevresine buz sarıldıktan sonra soğuk iskemide tunika albugineanın tümöre en yakın yerinden insize edilmesini takiben tümörün psödokapsü-

lünün çevresi disseke edilir ve 1-2 mm'lik normal parankim dokusunu da içerecek şekilde enükle edilir. Kanama kontrolü sağlamak amacı ile bipolar elektrokoter kullanılabilir. Enükleasyon sonrası spesimen hemen frozen için gönderilir ve sonuç malign olarak geldiği takdirde tümör yatağından 4 adet biyopsi alınarak yeniden frozen değerlendirme için gönderilir. Frozen sonuçlarına göre cerrahi rezeksiyon genişletilebilir. Sağlam parankimden de örnekler alınarak Bouin solüsyonuna konularak olası TIN varlığı araştırılmak üzere patolojik incelemeye gönderilmelidir. İşlem bitiminde tunika albuginea 5/0 monocryl sütürler ile kontinü olarak kapatılır.

Kanser Kontrolü, Fertilité ve Endokrin Fonksiyon

Tüm kanser olgularında olduğu gibi testis kanserinde de öncelikle uzun sağkalım amaçlanmaktadır. Testis koruyucu cerrahide temel avantaj endokrin fonksiyonların korunuyor olmasıdır. Burada en önemli sorun tümöre komşu testis dokusunda % 85'lere varan oranlarda TIN görülmesi ve bu odakların 5 yıl içerisinde %50'ye varan oranlarda invaziv kansere dönüşme riskinin bulunmasıdır. Bu nedenle ipsilateral sağlam testis parankiminde TIN saptandığında lokal rekürrensi önlemek için 18-20 Gy radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Alman Çalışma Grubu tarafından lokal rekürrens oranı %5,4 olarak bildirilmekte ve lokal rekürrens saptanan olguların tümünde tümör komşuluğunda TIN varlığı ve çeşitli nedenlerle radyoterapi uygulanmadığı rapor edilmektedir. Radyoterapi sonrası hastalarda Leydig hücre disfonksiyonu ve hipogonadizm gelişebilmektedir. Ayrıca testis koruyucu cerrahi sırasında spermatik kordun uzun süre klempli kalması da sıcak iskemiyeye yol açmak suretiyle Leydig hücre disfonksiyonuna yol açabilmektedir. Bu nedenle testis koruyucu cerrahi sonrası 3. ayda yapılan kontrollerde serum testosteron düzeylerinin normal olduğu gözlenen hastalar radyoterapinin kaçınılmaz olarak infertilite ile sonuçlanacağı konusunda bilgilendirilerek radyoterapiye gönderilmelidirler. Çocuk sahibi olma isteği olan hastalarda fertilité

ile ilgili planlamalar yapıncaya kadar radyoterapi ertelenebilir. Tüm bu zararlı etkilere rağmen testis koruyucu cerrahi uygulanıp adjuvan radyoterapi alan hastaların %85'inde serum testosteron seviyelerinin normal olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bu bilgiler ışığında testis koruyucu cerrahi ile ilgili daha çok sayıda kontrollü çalışmalar yapıncaya kadar bilateral testis tümörlü olgularda parsiyel orşiyektomiye temkinli bir şekilde yaklaşmak gerekmektedir.

Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu

Testis ve retroperitoneal bölgenin ilişkisi 19. yüzyıldan bu yana cerrahlar tarafından araştırılmakta olup retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun (RPLND) evre II seminom dışı germ hücreli testis tümörlü (NSGHT) hastalarda tedavi etkinliği ilk olarak Hinman tarafından bildirilmiştir. Esas olarak 2. Dünya Savaşı esnasında askeri hastanelerde çok sayıda genç yetişkinin değerlendirilmesi ve fazla sayıda testis tümörlü olgunun görülmesi sonucu Evre I ve II seminom dışı hastalığın tedavisinde RPLND etkin bir seçenek haline gelmiştir. RPLND'nin çıkış prensibi, klinik evre I NSGHT'de patolojik evrenin %100'e yakın oranda doğru belirlenebilmesi ve mikroskopik hastalığı olanların bu ameliyatla büyük oranda tedavi edilebilmesidir. Tam şifa sağlayabilmesi, kısa ve uzun dönem ciddi morbiditesinin olmaması nedeniyle RPLND klinik evre I NSGHT hastalarında izlem ve primer kemoterapi yanında iyi bir tedavi alternatifi olarak yerini korumaktadır.

Evre I seminomlarda radyoterapi ve RPLND'yi kıyaslayan bir çalışmada nüks oranı RPLND grubunda daha yüksek (%9,5) saptanmıştır, bu nedenle düşük evreli seminomlarda RPLND önerilmemektedir. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) tarafından seminom dışı evre I düşük riskli tümörlerde ilk tedavi seçeneği olarak izlem, yüksek riskli olanlarda ise 2 kür PEB protokolü önerilmektedir. RPLND ancak hastanın kemoterapi istemediği ya da bu tedavilerin uygulanmasının mümkün olmadığı durumlarda bir seçenek olarak sunulmuştur (Tablo 3). RPLND'nin en uygun

TABLO 3. Evre I NGSHT tedavi önerileri (EAU Klavuzu, 2016)

NSGHT Evre I	GR
Vasküler invazyon esas alınarak risk sınıflaması yapılmak suretiyle takip ya tedavi seçenekleri önerilmektedir.	A
Klinik Evre I tümörlerde vasküler invazyon varlığı ve risk durumuna göre tedavi önerileri	
Evre IA (pT1, damar invazyonu yok); düşük risk	
Eğer hasta izlem yöntemini seçiyorsa ve uzun süreli (en az 5 yıl) takip edilme koşullarına sahipse izlem önerilmelidir	A
İzlem yöntemini seçmeyen hastalar için, ek kemoterapi veya sinir koruyucu RPLND, önerilebilecek diğer seçeneklerdir. RPLND'de lenf bezi tutulumu (pN+) saptanırsa 2 kür PEB kemoterapisi yapılabilir.	A
Evre IB (pT2-pT4), damar invazyonu var); yüksek risk	
Birincil 2 kür PEB kemoterapisi önerilmelidir.	A
Ek kemoterapi almak istemeyenler için izlem veya sinir koruyucu RPLND diğer seçeneklerdir. RPLND'de (pN+) saptanırsa kemoterapi seçeneği düşünülmalıdır.	A

tedavi olarak önerildiği yegane durum primer matür teratomlardır.

ABD'de ise RPLND endikasyonları daha geniş tutulmuş olup National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzunda klinik evre I NSGHT'lerde düşük risk varlığında izlem ve RPLND eşit seçenekler, yüksek risk grubunda RPLND ilk seçenek olarak önerilmektedir.

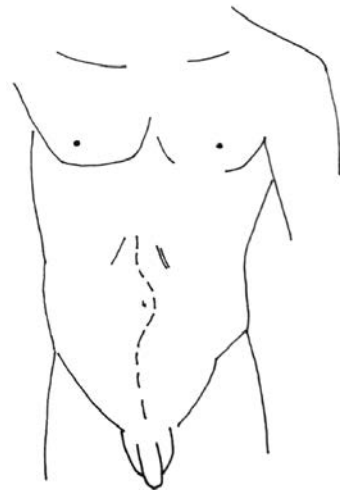
EAU klavuzunda tümör belirteçleri normal olan Evre II a ve b hastalarda RPLND ve 3 kür PEB eşit seçenekler olarak önerilmektedir. Yan etki durumu göz önünde bulundurularak tedavi seçiminde hasta tercihi rol oynamaktadır. Aort ve renal damar bifurkasyonunda yer alan 3 cm'den küçük retroperitoneal lezyon varlığında RPLND'nin daha uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir. NCCN klavuzunda ise Evre II a ve IIb hastalıkta lokalize

sınırlı metastaz varlığında RPLND ve kemoterapi eşit seçenekler olarak önerilirken çoklu metastaz varlığında kemoterapi önerilmektedir.

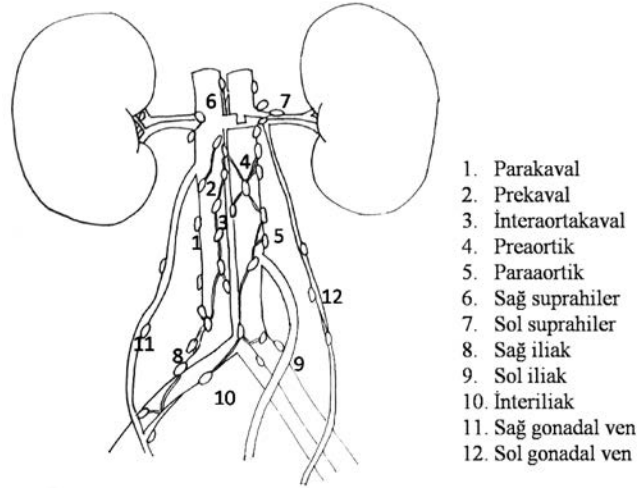
Cerrahi teknik

Lenf nodu diseksiyonu için retroperitoneal bölgeye ulaşım ya orta hat transperitoneal kesi ile ya da torakoabdominal kesi ile gerçekleştirilir. Orta hat transperitoneal kesi (Şekil 2) ile her iki tarafa iyi erişim sağlanırken, torakoabdominal kesi ile suprahiler bölgeye erişim kolay olup ameliyat sonrası ileus daha az oranda görülmektedir. Akciğer metastazına yönelik cerrahi girişim planlanıyorsa torakoabdominal kesi ile eş zamanlı olarak lenf nodu diseksiyonu yapmak mümkündür.

Klasik RPLND yukarıda diafragmadan her iki suprahiler diseksiyonu da içerecek şekilde, aşağıda iliak arter bifurkasyonuna kadar ve her iki yanda ureterlere kadar tüm retroperitoneal lenf nodlarının diseksiyonunu içermektedir (Şekil 3). Donohue tarafından tanımlanan Klasik RPLND'de orta hat kesisini takiben arka periton Winslow deliğinden başlanarak çekum etrafından dönülür ve inferior mezenterik arter (İMA) seviyesine kadar kesilir. İnfior mezenterik arter de kesilerek sağ kolon ve ince bağırsaklar bağırsak torbasında göğüs kafesi üzerine yerleştirilir. Ameliyat masasına tespit edilen bir Bookwalter ekartörü ile retroperi-



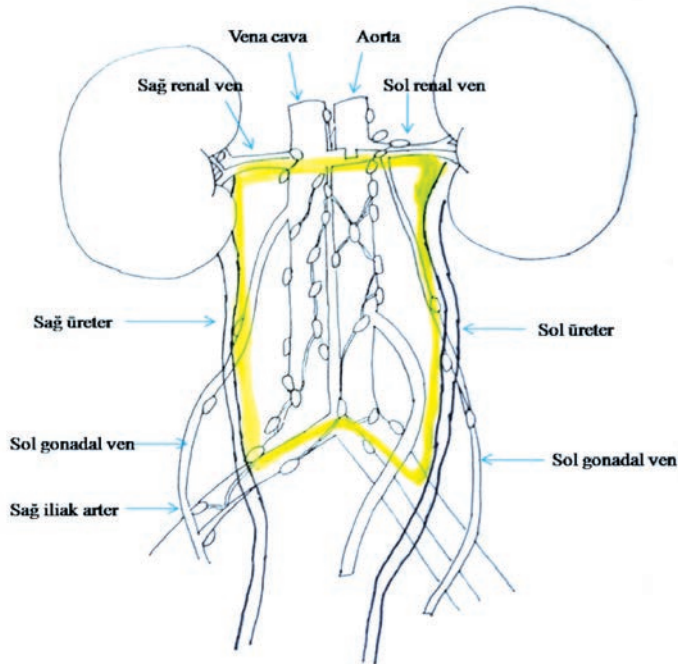
Şekil 2. Orta hat transperitoneal kesi.



Şekil 3. Retroperitoneal lenf nodlarının anatomik bölgelere göre dağılımı.

toneal bölgede iyi bir hakimiyet sağlanır. Aort ve vana cava retroperitoneal dokulardan böl ve çevir (split and roll) hareketiyle lomber arter ve venlerin bağlanıp kesilmesiyle ayrılır. Böbrek damarları da aynı şekilde serbestleştirilerek tüm damarlar

lenfatiklerden ayrılmış olur ve böylece karın arka duvarına bağlı olarak parakaval, interaortakaval, paraaortik ve interiliyak olmak üzere 4 adet lenf paketi kalmış olur. Son olarak lomber damarları ve sempatik zincirleri kontrol ederek bu lenf paket-



Şekil 4. Klasik RPLND için cerrahi sınırlar.

leri karın arka duvarından ayrılarak çıkartılır (Şekil 4).

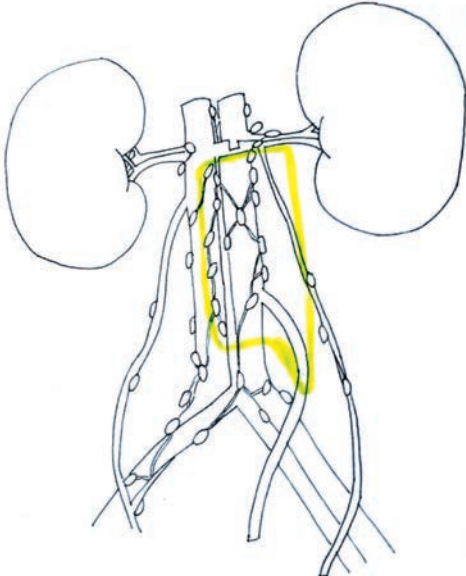
Her ne kadar terapötik etkinliği kanıtlanırsa da geniş suprahiler diseksiyon pankreatik, lenfatik ve renovasküler komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Bir diğer önemli komplikasyon da sempatik sinir liflerinde hasara bağlı olarak antegrad ejakülasyon kaybı ve infertilite gelişmesidir. Çeşitli çalışmalarda düşük evre NSGHT'lerde suprahiler metastazın oldukça az olduğu gösterilmiş, bu nedenle günümüzde; hem beraberinde getirdiği komplikasyonlar hem de düşük risk nedeni ile düşük evre NSGHT'lerde klasik RPLND uygulamasından uzaklaşmıştır. Ancak ileri evre hastalıkta sitoredüktif kemoterapiden sonra rezidüel hiler ya da suprahiler kitleler için klasik RPLND halen uygulanmaktadır.

1960 yıllardan sonra yapılan lenfanjiyografi çalışmalarında erken evre hastalığın çoğunlukla aynı tarafta ve infrahiler olduğu, suprahiler hastalığın ise daha ileri evrelerde (Evre 2B ve 2 C) saptandığı, ek olarak soliter metastazların da çoğunlukla aynı tarafta ve infrahiler oldukları gösterilmiştir. Klasik RPLND'de tama yakın antegrad ejakülasyon kaybının olması ve erken evre hastalıkta çoğunlukla ipsilateral tutulum görülmesi ne-

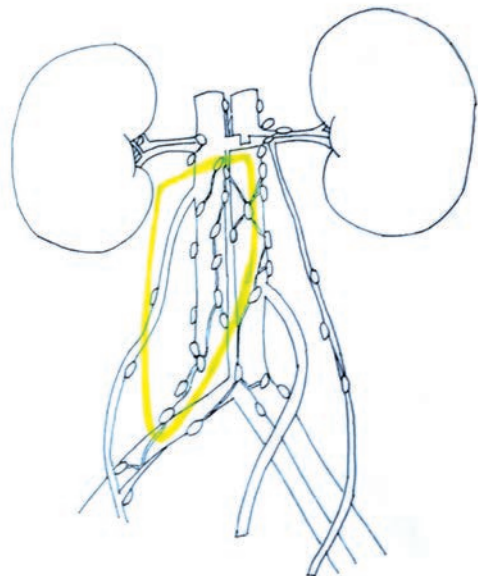
deniyle modifiye tekniklerin geliştirilmesi için ihtiyaç doğmuştur. Narayan ve arkadaşları ilk olarak cerrahi sınırların modifikasyonu ile olguların % 45'inde 3. yılda ejakülasyonun kendiliğinden normale döndüğünü bildirmişler, sonraki çalışmalarda da sağ ve sol taraflı primer tümörler için modifiye RPLND sınırları ortaya konulmuştur. Ejakülasyonun başarılı bir şekilde korunması sağ tarafın diseksiyonlarında sola oranla daha yüksektir.

Sol modifiye RPLND'de arka periton sol kolon lateralinden açılarak mediyalize edilir. Efferent sinirler aort üzerinden iliyak bölgeye ilerlerken disseke edilebilirler ya da sol gonodal ven çıkarıldıktan sonra paraaortik dokular psoas üzerinden lateralinden mediyale doğru disseke edilerek sempatik zincir tanımlanabilir. Sinirler kontrol edildikten sonra aort üzerindeki dokular bölünerek sol renal arter disseke edilir ve paraaortik, preaortik ve üst bölümdeki interaortakaval lenf dokuları çıkarılır (Şekil 5a).

Sağ modifiye RPLND'de ise orta hat kesiden sonra çekumdan inferior mezenterik vene (İMV) kadar arka periton kesisi yapıp İMV kesildikten sonra sağ kolon ve ince bağırsaklar hastanın sağına doğru ekarte edilir. Aort ve vena cava üzerindeki dokular mediyale doğru soyulduğunda,



Şekil 5a. Sol modifiye RPLND şablonu.



Şekil 5b. Sağ modifiye RPLND şablonu.

sağ eferent sempatik liflerin (L1-2-3) vena cava altından ve lomber venler çevresinden aşağıya iliyak bölgeye doğru seyrettikleri izlenir. Bu lifler lenfatik dokudan ayrılarak her birine damar askıları yerleştirilir. Lomber damarlar bağlanıp kesilerek parakaval, interaortakaval lenfler ile sağ gonadal ven bütün olarak çıkartılır (Şekil 5b).

Laparoskopik Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu

Her ne kadar açık RPLND etkin bir tanı ve tedavi yöntemi olarak kabul görse de; klinik Evre I seminom dışı germ hücreli testis tümörlerinde çıkarılan lenf nodlarının pek çoğu patolojik olarak negatif olacağından, hastaların büyük çoğunluğu tedavi anlamında yarar görmemektedirler. Açık RPLND'nin morbiditesi minimal olarak rapor edilse de geniş insizyon nedeniyle kozmetik sorunlara neden olabilmekte ve kalıcı skarlar gelişebilmektedir. Son yıllarda pek çok disiplinde olduğu gibi üroloji pratiğinde de laparoskopik girişimler yaygınlaşmaktadır. Laparoskopik RPLND ameliyat sonrası hastanede kalış süresini ve analjezik kullanım ihtiyacını azaltması, kabul edilebilir kozmetik iyileşme sağlaması nedeniyle iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanısal bir yöntem olarak mükemmel görünmesinin yanında öğrenme eğrisinin uzun olması, özel donanım gerektirmesi, göreceli olarak pahalı olması dezavantajları olarak değerlendirilebilir.

Cerrahi teknik

İşlem için orta hattan 4 adet 10/12 mm trokar (her trokardan klips atıcı, kamera girebilmesi amacıyla) yerleştirilmesi gerekmektedir. Giriş sağlandıktan sonra kolon serbestleştirilir ve retroperiton ortaya çıkarılır. Spermatik kord artığı tamamen disseke edilerek spermatik ven inferior vena cava ya da renal vene açıldığı yerden bağlanarak eşlik eden lenfatik doku ile birlikte çıkartılır. Diseksiyon sırasında lomber damarlar genellikle klipler ile tutulmak suretiyle kesilir. Üreter, iliyak arteri çaprazladığı yerde bulunarak büyük damarlar ile arasındaki tüm lenfatik dokular çıkartılır. Bu alan solda paraaortik bölgeyi, sağda ise parakaval böl-

geyi kapsar. İnteraortakaval bölge ise her iki şemada da çıkartılır. Yöntemin başarısını artırmak amacıyla radyoizotop işaretlemesi önerilen çalışmalar da bulunmaktadır. Diseksiyon sınırları açık cerrahiye benzer şekilde olup; sağ taraf için üreter, renal arter, aorta ve ana iliyak arter; sol taraf için ise üreter, vena cava, ana iliyak arter ve renal damarlar tarafından sınırlanan bölgede diseksiyon yapılır. Oluşabilecek kanamalar klip, sütür ya da baskı uygulayarak durdurulabilir. Çıkarılan dokular laparoskopik organ torbaları ile dışarı alınır.

Laparoskopik RPLND esnasında karşılaşılan en ciddi komplikasyon kanama olup, en sık yaralanan damarlar; aortanın vaza vazorumları, vena cava, İMA, gonadal ve lomber venler olarak bildirilmektedir. Lenfosel oluşumu da bir başka sık karşılaşılan komplikasyondur. Ameliyat sonrası erken dönemde aşırı sıvı alınımının önlenmesi lenfosel gelişimini engellemektedir. Retrograd ejakülasyon oranları ise açık cerrahi ile benzer şekilde görülmektedir.

Metastatik Testis Tümörlerinde Kemoterapi Sonrası Artık Kitle Rezeksiyonu

Testis tümörleri kür şansı yüksek tümörler olup, tanı konulduğunda ileri evre olan hastalarda bile uygun kemoterapi ve cerrahi kombinasyon tedavileri ile oldukça iyi sağkalım elde edilebilmektedir. Kemoterapi sonrası artık kitlelerin rezeksiyonu tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Metastatik hastalık tedavisinde cerrahinin; tekrarlayan, kemoterapi sırasında serum belirteçlerinin yüksek seyirinin devam ettiği ve geç relaps gösteren tümörlerde dahi yarar sağladığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. Seminom dışı tümörlerde kemoterapi sonrası tümör belirteçleri normal seviyeye inmiş ve artık kitle boyutu 1 cm'den küçük olan olgularda kemoterapi sonrası cerrahi önerilmemektedir. Yapılan çalışmalar 1 cm' den küçük artık kitlesi olan hastaların %5'inde aktif tümör dokusu ve yaklaşık %25'inde teratom bulunabileceğini göstermektedir. Bu nedenle artık kitle boyutu 1 cm' nin üzerinde olan olgularda tümör belirteçleri ve radyolojik bulgular normal olsa dahi artık kitle rezeksiyonu yapılmalıdır.

Birincil kemoterapi sonrasında yapılan rezeksiyonlarda patoloji sonuçları; %50 nekroz, %35 matür teratom ve %15'inde aktif kanser hücreleri olarak rapor edilmektedir. Eğer primer tümör teratomatöz alanlar barındırıyorsa retroperitoneal artık kitleler de %80'e varan oranlarda teratom rapor edilmektedir. Teratom benign bir kitle olarak kabul edildiği halde aşırı büyüme eğilimi ile renal obstrüksiyon, mediastinal kompresyon ve kemoterapiye dirençli tümör transformasyonu gibi problemlere yol açma ihtimali bulunduğundan komplet rezeksiyonu zorunludur. Yine birincil kemoterapi sonrası tümör belirteçleri normal seviyeye düşmeyen olgular da artık kitle rezeksiyonu için aday hasta grubundadır. Radikal tümör rezeksiyonu için aday bir başka grup ise ilk kemoterapi ile en az 2 yıl remisyon sağlanıp geç rekürrens gelişen hastalardır. Bunlar genellikle kemoterapiye dirençli olup cerrahi rezeksiyon tek kür seçeneğidir. Tam rezeksiyonla %40'a yakın sağkalım bildirilmektedir. Prognoz doğrudan, artık kitlenin patolojisi ile ilişkili olup, malign patolojilerde ek kemoterapi ile %70'e varan başarı sağlanırken patoloji sonucu teratom gelen olgularda ek tedaviye gerek olmaksızın takip önerilmektedir.

Seminomlu olgularda ise kemoterapi sonrası artık kitle çapının 3 cm ve üzerinde olması rezeksiyon endikasyonu olarak kabul edilmektedir. Retroperitoneal kitlenin eksizyonu sonrası patoloji %90'ının üzerinde nekroz olarak rapor edilmektedir. Seminomlu hastalarda çoğu nekrotik doku olan artık kitleleri ana damarlar ile olan yakın ilişkileri nedeniyle komplet olarak çıkartmak oldukça zordur. Bu nedenle günümüzde kemoterapi sonrası kitle boyutundan bağımsız olarak ilk 2 yıl 3 aylık BT görüntüleme ile takip önerilmektedir.

Ameliyat öncesi hazırlık

Artık kitle rezeksiyonu son kemoterapiden 4 hafta sonra planlanmalıdır. Kemoterapi alan hastaların ameliyat öncesi hazırlığı son derece önemli olup, bu hastalar pulmoner, renal ve hepatik fonksiyonlarda bozulma gibi pek çok riske sahiptirler. Özellikle bleomisin protokülüne bağlı olarak hastalar, kronik fibrotik akciğer değişiklikleri nedeni ile pul-

moner yetmezlik açısından risk altındadırlar. Ameliyat esnasında ve postoperatif dönemde akciğer ödemi engellemek amacıyla sıvı kısıtlanmalı ve parsiyel oksijen basıncı düşük (%21-25) tutulmalıdır. Eğer bağırsak invazyonu şüphesi varsa operasyon öncesi standart mekanik bağırsak temizliği mutlaka uygulanmalıdır.

Cerrahi teknik

Artık kitle rezeksiyonu ve "re-do"RPLND ve kurtarma cerrahileri üroloji pratiğindeki en zor cerrahilerin başında yer almaktadır. Preoperatif BT görüntüleri sıklıkla kitleleri olduğundan düşük yansıtmaktadır. İnfrahiler kitlelere abdominal insizyonla yaklaşım önerilmekte ancak renal hilus yerleşimli büyük kitle ya da retrokrural kitle varlığında ise kraniyale doğru uzatılabilen Chevron kesisi önerilmektedir. Literatürde intraabdominal yaklaşımın kolaylığı vurgulansa da torakoabdominal yaklaşımın modifiye tekniği sayesinde 9-11. kotların rezeksiyonu ile toraks ve peritona girilmeden, suprahiler ve retrokrural alan dahil geniş bir hakimiyet alanı sağlanabilmektedir. Büyük artık kitle varlığında genellikle sempatik sinirlerin korunması göz ardı edilebilir.

Kemoterapi sonrası artık kitlelerin çıkarılmasında temel prensip önce ayırma ve sonra yuvarlama (split-and roll) şeklinde retroperitondaki ana yapıların basamak basamak izole edilmesidir. Tümör aorta ve vena cava üzerinden ayrılarak tümörün kapsülü ile ana damarların duvarı arasındaki plandan diseksiyon yapılmaya çalışılmalıdır. Büyük kitlelerde özellikle renal hilus ve superior mezenterik arter kitle tarafından örtülmüşse tümörün alt ve üst bölgesinde vena kava ve aortanın vasküler kontrolü mutlak sağlanmalıdır. Bir başka önemli nokta ise ana damarları vertebradan ayırabilmek için lomber arter ve venlerin tümüyle ayrılmasıdır.

Üreterler sıklıkla metastatik dokuların laterallerinde seyretmekte olup minimal hasar ile dokulardan ayrılabilirler. Diseksiyon sırasında mümkün olduğunca periüreteral kan dolaşımı korunmalı ancak bu durum kitlenin komplet rezeksiyonunun önüne geçmemelidir. Eğer üreter tümör içerisinde kalmış ve diseksiyon edilemiyorsa üreter primer

kesilerek rekonstrükte edilmeli, rekonstrüksiyon mümkün değilse, karşı böbrek de normal ise gerekirse böbrek gözden çıkarılarak nefrektomi yapılmalıdır. Yine gerekli hallerde ototransplantasyon da bir başka seçenektir. Üreter laserasyonu durumunda ise stent yerleştirilmek suretiyle primer onarılmalı, alt uç yaralanmalarında ureteroneostostomi uygulanmalıdır.

Böbrek hilusu seviyesinde artık kitle sık karşılaşılan bir durum olup çoğu zaman kitle rezeksiyonu esnasında böbreğin korunmasına engel oluşturmaktadır. Karşı böbreğin sağlam olduğu bu gibi durumlarda inkomplet rezeksiyon, intimal hasara bağlı renal yetmezlik ve hipertansiyona neden olabilecek renal enfarkt gibi riskleri almak yerine nefrektomi yapmak daha mantıklı olmaktadır. Artık kitle rezeksiyonu yapılan 848 hastalık bir seride olguların %19'unda (162 hasta) farklı nedenlerle (perirenal tutulum, renal ven trombozu, böbrek fonksiyonunun bozulması vb.) nefrektomi yapılmış ve bunların sadece 3'ünde diyalize ihtiyaç duyulmuştur. Bu nedenle nefrektomi ihtimali olabilecek olgularda ameliyat öncesi her iki böbreğin fonksiyonları ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Çoğu olguda kitlenin bağırsaklarla ilgisi olmamakla birlikte, nadiren gereken bağırsak rezeksiyonları ve kolostomi açılması morbiditeyi artırmamaktadır. Ancak yoğun kemoterapi ve radyoterapi alan olgularda bağırsak rezeksiyonu sonrası anastomoz başarısızlıkları ya da fistüller sıkça karşılaşılan sorunlardır.

Metastatik testis kanserlerinde inferior vena cava (İVK) rezeksiyonu %7-11 oranında gerekmektedir. Kemoterapi sonrası RPLND uygulanan 955 hastalık bir seride İVK rezeksiyonu gereken olguların %62'sinde patoloji spesimeninde karsinom ya da teratom rapor edilmiş olup, bu durum tümörün vena kavadan sıyrılmasının ne kadar zor olduğunu göstermektedir. İVK rezeksiyonundan sonra alt extremitede ödem, asit, renal yetmezlik, derin ven trombozu gibi ciddi erken dönem komplikasyonları sık gözlenir ve alt ekstremitte ödemi sıklıkla birkaç ay içerisinde düzelir. Komplikasyon oranları vena kavanın operasyon öncesi açık ya da kapalı olmasına bağlı olup, ameliyat öncesi kapalı olan ve kolleteraller gelişmiş olgularda

komplikasyonlar çok daha hafif seyirli olmaktadır. Komplikasyonları minime indirmek için tüm hastalarda alt ekstremitte kompresyon cihazları kullanmak gerekmektedir.

Yaygın testis kanserlerinde akciğer metastazları da sık rastlanan bir durum olup bazen kemoterapi sonrasında rezidü akciğer kitleleri kalabilmektedir. Yüksek torakaabdominal yaklaşımla hem akciğerdeki lezyonun vasküler stappler yardımıyla "wedge" rezeksiyonu yapılabilen hem de ipsilateral soliter lezyonlara müdahale edilebilmektedir.

Soliter karaciğer lezyonları da retroperitoneal cerrahi esnasında rezeke edilmelidir. Çoğu lezyon "wedge" rezeksiyonla çıkarılabilmektedir ancak lezyon sayısına, lezyonun intrahepatik damarlara yakınlığına bağlı olarak segmentektomi ya da lobektomi de gerekebilmektedir.

Kemoterapi sonrası artık kitle rezeksiyonu yapılan olgularda komplikasyon oranları %20, mortalite oranı ise %1 olarak bildirilmektedir. Özellikle tekrarlayan kemoterapiler sonrası "kurtarma" cerrahisine giden olgularda komplikasyon oranları belirgin derecede yüksektir. En önemli komplikasyon bleomisin toksisitesine bağlı gelişen erişkin tip solunum yetmezliği sendromudur. Pulmoner komplikasyonlar artık kitle rezeksiyonun en önemli ve sık (%30) karşılaşılan komplikasyonlarıdır. Anestezi sırasında aşırı hidrasyondan kaçınmak ve minimal oksijen inspirasyon düzeyini korumakla akciğer komplikasyonları en az seviyeye indirilebilir.

Gastrointestinal komplikasyonlar genellikle uzayan paralitik ileus durumunda ortaya çıkmaktadır. Yaklaşık %5 oranında görülmekte ve sıklıkla konservatif yaklaşımla düzelmektedir.

Bir diğer sık görülen komplikasyon ise venöz dönüş bozukluklarına bağlı olarak gelişen lenfösel, şilöz asit, alt ekstremitte ödem gibi lenfatik komplikasyonlardır. Hafif komplikasyonlar az yağlı diyet ve orta zincirli yağ asitleri ile tedavi edilebilmektedir. Çok nadir olarak ağır durumlarda peritoneovenöz şant gerekebilmektedir.

Renal komplikasyonlar sıklıkla renal enfarkt ve tromboza bağlı olarak gelişmekte ve hipertansiyon şeklinde semptom vermektedir.

Sonuç olarak günümüzde germ hücreli tümörlerin tedavisinde multidisipliner yaklaşımın benimsenmesi ile başarı oranları oldukça iyi seviyelere ulaşmıştır. Cerrahinin rolü zamanla değişmekle birlikte sitoredüktif kemoterapi sonrası rezidü kitlelerin rezeksiyonu ilave bir tedavi alternatifine gelmiştir. Özellikle geniş cerrahi prosedürlerin gerektiği durumlarda üroloji dışı diğer branşları da içeren dikkatli bir tanınal yaklaşım ve tedavi planlaması yapılmalı ve tedavi konusunda ciddi tecrübenin gerekliliği akıldan çıkarılmamalıdır.

Kaynaklar

- Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. *Lancet*. 2006; 4;367(9512): 754-65.
- Güler C, Tüzel E. Inguinal orşiyektomi. Üroonkoloji Kitabı, 1. Baskı. Editör: Ozen H, Türkeri L. Ankara, Ertem Basın Yayım, 2007; (2): 1126-32.
- Patton JF, Hewit CB, Malis D. Diagnosis and treatment of tumors of the testis. *JAMA*. 1959; 2194-98.
- Guidelines for diagnosis and staging of the testicular cancer. EAU Guideline, 2016; 5: 12-14.
- Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? *J Urol*. 1995;153(3): 981-5.
- Giguere JK¹, Stablein DM, Spaulding JT, McLeod DG, Paulson DF, Weiss RB. The clinical significance of unconventional orchiectomy approaches in testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Urol*. 1988 Jun;139(6): 1225-8
- Malhatra V, Diwan S. Anesthesia and the renal and Genitourinary systems. In : Miller RD ed. Anesthesia 5th ed. Philadelphia. Churchill Livingstone Co;2000: 1934-59.
- Vogelzang NJ, Scardino PT, Shibly WU, Coffey DS. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 950-55.
- Raaf JH. Techniques for avoiding surgical complications in chemotherapy treated cancer patients. *Recent Results Cancer Res*;1985: 46-52.
- Simmonds PD, Mead GM, Lee AH, Theaker JM, Dewbury K, Smart CJ. Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated? *Cancer*. 1995 Feb 15;75(4): 1018-24.
- Jules-Elysee KM¹, Stover DE, Zaman MB, Bernard EM, White DA. Aerosolized pentamidine: effect on diagnosis and presentation of Pneumocystis carinii pneumonia. *Ann Intern Med*. 1990 May 15;112(10): 750-7.
- Greist A, Einhorn LH, Williams SD, Donohue JP, Rowland RG. Pathologic findings at orchiectomy following chemotherapy for disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1984 Sep;2(9): 1025-7.
- Aki FT, Bilen CY, Tekin MI, Ozen H. Is scrotal violation per se a risk factor for local relapse and metastases in stage I nonseminomatous testicular cancer? *Urology*, 2000 Sep 1;56(3): 459-62.
- Akdogan B, Divrik RT, Tombul T, Yazici S, Tasar C, Zorlu F, Ozen H. Bilateral testicular germ cell tumors in Turkey: increase in incidence in last decade and evaluation of risk factors in 30 patients. *J Urol*, 2007; 178(1): 129-133
- Che M, Tamboli P, Ro JY, et al. Bilateral testicular germ cell tumors: twenty year experience at MD Anderson Cancer Center. *Cancer*. 2002; 95: 1228-33.
- Richie JP. Simultaneous bilateral tumors with unorthodox management. *World J. Urol*. 1984; 2: 74-75
- Heidenreich A, Bonfig R, Derschum W, et al. A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumours. *J. Urol* 1995; 153: 10-13.
- Schmoll HJ, Souchen R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group. *Anal oncol*. 2004; 15: 1377-99.
- Sargos P, Ferretti L, Henriques de Figueiredo B, Cornelis F, Belhomme S, Dallaudière B, Richaud P. Radiotherapy after testicular-sparing surgery for bilateral or monorchide testicular tumours: an innovative approach]. *Cancer Radiother*. 2013;17(4): 317-22.
- Yuksel MB¹, Gumus B¹, Ozbek E¹, Nese N². A unique case of bilateral synchronous testicular tumor with concomitant bilateral diffuse intratubular germ cell neoplasia: testis sparing surgery and local radiotherapy. *Curr Urol*. 2013; 6(3):165-8.
- Steiner H, Höltl L, Maneschg C, et al. Frozen section analysis guided organ sparing approach testicular tumours: Technique, feasibility and long term results. *Urology*. 2003; 508-13.
- Heidenreich A, Weissbach L, Höltl W, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumour of the testis. *J. Urol*. 2001; 166: 2161-5.
- Dieckmann KP, Shakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer*. 1999; 83: 815-22.
- Hinman F. The operative treatment of tumors of the testicle. *JAMA*. 1914; 58: 2009.
- Lewis L. Management of testicular cancers at Walter Reed Army Hospital. *J. Urol*. 1948;59: 763.
- Van Burskirk KE, Young JG. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis cancer. *Military Med*. 1959; 133: 575.
- Warszawski N, Schmücking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. *Scand J Urol Nephrol*. 1997; 31(4): 355-9.

28. Guidelenes for disease management; Risk-adapted treatment for CS1 based on vascular invasion. EAU guideline, 2016;7: 15-28.
29. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, Klepp O, Laguna MP, Pizzocaro G. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol.* 2005; 48(6): 885-94.
30. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, et al. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J.Urol.* 2005;174: 557-60.
31. Donohue JP. Retroperitoneal lymphadenectomy: the anterior approach including bilateral and suprahilar dissection. *Urol Clin Nort Am.* 1977;4: 509-21.
32. Skinner DG, Melamud A, Lieskovsky G. Complications of thoracoabdominal retroperitoneal lymph node dissection. *J.Urol.*1982;127: 1107-10.
33. Donohue JP, Zachary JM, Maynard SM. Distribution of nodal metastases in non-seminomatous testicular cancer. *J.Urol.*1982;128:315.
34. Weissbach L, Boedefeld EA. Localization of solitary and multiple metastasis in stage II nonseminomatous testis tumour as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I. Testicular Tumour Study Group. *J Urol.*1987;138:77-82.
35. Narayan P, Lange P, Farely EE. Ejaculation and fertility after extended retro-peritoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Worl J Urol.* 1982; 127: 685.
36. Foster RS, Donohue JP. Retoperitoneal lymph node dissection. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Cofey DS, eds. *Genitourinary Oncology*. 2nd. ed. Lippincott Williams and Wilkins; 199: 955-961.
37. İşeri C, Şenkuş T. Erken evrede retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu. *Üroonkoloji Kitabı*, 1. Baskı. Editör: Ozen H, Türkeri L. Ankara, Ertem Basın Yayım, 2007; (2): 1133-42.
38. Ohyama C, Chiba Y, Yamazaki T, Endoh M, Hoshi S, Arai Y. Lymphatic mapping and gamma probe guided laparoscopic biopsy of sentinel lymph node in patients with clinical stage I testicular tumor. *J Urol.* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1390-5.
39. Önel ŞY, Önel FF. Metastatik testis tümörlerinde kemoterapi sonrası artık kitle rezeksiyonu. *Üroonkoloji Kitabı*. 1. Baskı, 2007;2: 1147-52.
40. Schmoll HJ, Souchen R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol.*2004;15: 1377-99.
41. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. Guidelenes on testicular cancer. *Er Urol.*2005;48(6): 885-94.
42. Steyerberg EW, Keizer HJ, Habbema JD. Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Re-Hit study group. Inn j cancer* 1999;83: 856-9.
43. Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al. Late relaps of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13: 1170-6.
44. Gualdi GF, Petta S, Liberti M, et al. Radiologic staging after surgical, chemical, and radiation treatment of non-seminomatous tumors of the testis. *Arch Ital urol Androl.* 1997;69: 9-14.
45. Albers P, Melchior D, Müller SC. Surgery in metastatic testicular cancer. *Eur Urol.*2003; 44: 233-44.
46. Önel ŞY, İnal H, Kösemen M, et al. Nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection in non-seminomatous germ cell testis tumors. 15th. *World Video Urology Congress*,2004; 107: 6.
47. Nasha PA, Leibovitch I, Foster RS, et al. En bloc nephrectomy in patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testis cancer.: indications, implications and outcomes. *J Urol.* 1998; 159: 707-10.
48. Beck SD, Lalka SG. Long-term results after inferior vena caval resection during retroperitoneal lymphadenectomy for metastatic germ cell cancer. *J Vasc surg.* 1998; 28: 807-14.
49. Christmas TJ, Smith GL, Kooner RS. Wedge resection of pulmonary metastases from cancer of the testis or kidney using a vascular staple device. *Br J Urol.* 1998; 81: 911-12.
50. Goulet Jr RJ, Hardacre JM, Einhorn LH, et al. Hepatic resection for disseminated germ cell carcinoma. *Ann Surg.* 1990; 212: 290-3.
51. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Management of chylous ascites after retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *J. Urol.* 1993;150: 1422-4.

Kemoterapi Rejimleri ve Takip

50

Bariş Nuhoğlu • Özkan Onuk

Primer Kemoterapi

İleri evre testis tümörleri tedavisinde International Germ Cell Cancer Collaborative Group'un (IGCCCG)'nin risk sınıflamasına önemlidir. İyi prognozlu hastalarda tedaviye cevap %90'larda iken, orta risk grubunda %75 ve kötü risk grubunda %45 düzeylerindedir.

Evre I NSGCT'li erkeklere orşiektomi sonrası verilen kemoterapiye primer kemoterapi denir. Yüksek riskli hastalarda (yaklaşık %50 nüks riski olan) birincil tedavi olarak iki kür bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) kemoterapisi kullanılır. Primer kemoterapinin amacı nüks riskini en aza indirmek ve erkeklerde Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu (RPLND) olmaktan ve indiksiyon kemoterapisinden kurtarmaktır. Primer kemoterapinin amacı RPLND sonrasında adjuvan kemoterapi olarak verilen 2 kür kemoterapinin mikrometastatik hastalığı eradike etme etkilidir. Bu hastalarda RPLND'ye rağmen %20-25 oranında kemoterapi ihtiyacı olmaktadır. Primer kemoterapinin dezavantajı, retroperitoneal teratomu tedavi edici değildir ve bu nedenle hastaları ileriki dönemde kemorezistan veya geç nüks için potansiyel hale getirir. Bir diğer dezavantajı retroperitoneal uzun dönem izlemi gerekmektedir ve tüm

hastalar kemoterapiye maruz kalmaktadır bu da geç dönem toksisite (GDT) açısından potansiyel risk altında olmaları demektir. Primer kemoterapi yayınlanmış 11 çalışma serisi ile incelenmiştir ve bu çalışmaların çoğunda BEPx2 kullanılmıştır. Bu çalışmalarda dikkat çeken şey 11 serinin 7'sinde 5 yıllık ortalama izlem süresi boyunca GDT'den ölüm görülmemiştir. RPLND sonrası veya takip-eyken nüks gözlenen hastalar kemoterapi duyarlıdır ve neredeyse tamamı kemoterapi ile kür olur. Primer kemoterapi sonrası nüsler nadirdir ve görülen nüksler retroperitonealdır. Bundan dolayı abdominopelvik görüntüleme bu hastalıkların takibinde kullanılmaktadır. Avrupada ki birçok kurum BEPx2 yi RPLND'ye tercih etmektedir.

SEMİNOM

Klinik Evre 1 Seminom

Seminomlu hastaların %80'i Evre 1 hastalıktır ve testiküler kanserin en yaygın prezentasyon şeklidir. Tedavi izlem, primer radyoterapi ve tek ajan karboplatinle primer kemoterapi şu anda kabul gören tedavi seçenekleridir. karboplatine dayalı bir veya iki kür tedavi sonrası nüks oranı %1,9-4,5'dir. Platine dayalı kemoterapi ve infradiafragma-

tik radyoterapi geç dönem kardiyovasküler toksisite ve sekonder malignite gelişme riski ile ilişki göstermektedir. Bu tedavilerin uzun dönem kanser kontrolü %100'e yakındır.

Tek Ajan Karboplatin ile Primer Kemoterapi

Bir yada iki siklus tek ajan karboplatin ile primer kemoterapi azalmış geç dönem toksisite açısından potansiyeli olması nedeniyle primer radyoterapiye alternatif olarak incelenmiştir. Bu tedavi rejimi ile ölen görülmemiş ve 3-5 yıllık nüks görülmemiş oranları %91'e %100'dür. Karboplatin alan hastalar radyoterapi alan hastalardan daha az patolojik uyku ve işten uzak kalma süresi bildirmişler ve hastaların %4'ünde akut grade 3-4 hemotolojik toksisite izlenmiştir. Evre 1 seminom tedavisinde adjuvan karboplatin tedavisi, radyoterapi ve izleme alternatif bir seçenektir. karboplatin sonrası nüks paterni retroperitoneal alanda en yaygın olmakla birlikte takip ile olanla aynıdır. Bu nedenle hastalar rutin abdominopelvik CT ile takip edilmesi gerekir.

Klinik Evre 2A ve 2B Seminom

Seminom hastalarının %15-20'si Evre 2 hastalığa sahiptir ve bunların %70'i evre 2A ve 2B'dir. Çoğu merkezde 25-30 Gy kullanılarak radyoterapi yapılır. Bu hastalar da nüks %0-2 ve %0-7 olarak bildirilmiştir. Nüksler birinci basamak kemoterapi ile tedavi edilir. Hastalığa özgü sağ kalım %100'dür ve tam rezolüsyon olanlarda BT takibi gereksizdir. İndüksiyon kemoterapisi tercihen büyük (>3cm) ve /veya multibl retroperitoneal kitlesi olan hastalara verilir.

Klinik Evre 2C ve 3 Seminom

NSGCT'de olduğu gibi Evre 2 ve 3 seminomu olan hastaların rejimi ve siklus sayısı IGCCCG riskine göre belirlenen indüksiyon kemoterapisiyle tedavi edilir. İleri evre seminom hastalarının %90'ı iyi prognozlu olarak sınıflandırılır ve BEPx3 ya da EPx4 kemoterapiden birini almalıdır. Bu evrede BEPx4 kemoterapisinden 5 yıllık toplam ve

progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla %79 ve %75'tir. İleri evre seminomda tek ajan karboplatin, standart birinci basamak rejimlerine göre daha düşük sağ kalım ile birliktelik gösterir.

Birinci basamak kemoterapi sonrası hastaların %58-80'inde radyolojik olarak saptanabilir rezüdüel kitle mevcuttur. Hastaların %50-60'ında bu kitlelerin spontan rezolüsyon gösterdiği bildirilmiştir ve ortalama rezolüsyon süresi 13-18 aydır. Rezüdü kitlelerin %10'unda viabl malignite saptanmıştır. İleri evre seminomda teratom ve maling transformasyona dair daha az endişe mevcuttur. Rezüdü kitlelerin yönetiminde kemoterapi sonrası radyoterapinin yeri yoktur. Rezüdü kitlelerin hacmi viabl malignite için önemli bir habercidir; 3cm'den büyük olan farklı rezüdü kitlelerin %27-38'i viabl malignite riski taşıırken bu oran 3cm'den küçük kitlelerde % 0-4'tür. Son zamanlarda, post-chemotherapy surgery (PCS) için hasta seçiminde BT'yi tamamlayıcı açısından FDG-PET'in kullanışlı olduğu saptanmıştır. 3 cm'den büyük kitleler için FDG-PET'in pozitifliğinin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %100 ve %80'dir. 3 cm'den büyük olup PET negatif olan rezüdüel kitleler ve 3 cm'den küçük rezüdüel kitleler takip edilmelidir. FDG-PET yanlış pozitiflik verebileceğinden kemoterapinin tamamlanmasından en az 4 hafta sonra yapılmalıdır.

Seminom Nüksü

Kemoterapi sonrası nüks, Evre1 seminomlu erkeklerde takip sırasında meydana gelir ve Evre 1-2B seminom olanlarda primer radyoterapi ile tedavi edilir. 3cm'den büyük retroperitoneal kitlesi ve sistemik relapsı olan hastalar birinci basamak kemoterapi almalıdır. Kurtarma oranları %100'e yakındır. Birinci basamak kemoterapi Primer radyoterapi sonrası retroperitoneal alan dışında nüks geçiren hastaların hemen hemen tamamında kür sağlar.

İleri evre seminomlu hastaların yaklaşık %15-20'sinde indüksiyon kemoterapisi sonrası nüks beklenir. Birinci basamak kemoterapi sonrası nüks geçiren ileri evre seminomlu hastalar için önemli bir endişe, nüks alanında teratom potan-

siyelidir. Serum tümör markırı seviyeleri normal olan hastalara ikinci basamak kemoterapiye başlanmadan önce biyopsi yapılmalıdır. Geç dönem seminom nüksü, özellikle öncesinde sislepatine maruz kalmayan hastalar arasında iyi bir prognoza sahip olabilir.

İlk kemoterapi sonrası nüks olan hastalarda sislepatin tabanlı kombinasyon kurtarma kemoterapisi, hastaların %50'sinde uzun dönem remisyon sağlar. Tercih edilen rejimler; 4 siklüs PEI/VIP (sislepatin, etoposid, ifosfamid), 4 siklüs TIP (paklitaksel, ifosfamid, sislepatin) yada 4 kür VEP'dir (vinblastin, ifosfamid, vinblastin).

Nonseminomatöz Germ Hücreli Tümörler

Klinik Evre IS NSGCT

Evre IS, Orşiektomi sonrası klinik ya da radyografik olarak metastazik hastalık kanıtı olmaksızın yükselmiş serum tümör markırlarının varlığını ifade eder. Evre IS NSGCT için primer RPLND çalışmalarında hastaların %37-100'ünün sonuç olarak retroperitoneal metastaz, persistan serum tümör markırları yüksekliği ya da nüks nedeniyle kemoterapi ihtiyacı duyduğu bildirilmiştir. Klinik Evre 1 (KE1) hastaların %30'unda subklinik metastaz vardır ve orşiektomi sonrası sadece izlem ile bu hastalarda nüks gelişecektir. Bu hastaların Evre IIC-III'e benzer şekilde tedavi edilmesi ve indüksiyon terapisi alması gerektiği konusunda konsensus oluşmuştur. Evre IS için kemoterapi sonrası kansere özgü sağ kalım %90'nın üstündedir. Hastalığa dair klinik kanıt olmayan hastalar orşiektomi sonrası stabil ya da hafif yüksek tümör markırları seviyeleri dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Çünkü onlar dissemine NSGCT açısından yanlış pozitif sonuçları gösteriyor olabilir.

Klinik Evre IIA ve IIB NSGCT

Tedavi tartışmalıdır, RPLND ve indüksiyon kemoterapisi sağ kalım oranları %95'i aşan tedavi seçenekleri olarak kabul görmüştür. RPLND ve iki siklus adjuvan kemoterapi ile indüksiyon terapisi

karşılaştırılmış ve nüks ve toplam sağ kalımda herhangi bir fark saptanmamıştır.

Evre IIA-B için RPLND'nin lehine olan bulgular, hastaların %13 ile %35'inde patolojik lenf nodu negatiftir ve bu nedenle kemoterapiden kaçınılmalıdır. Yaklaşık %30'unda kemoterapiye dirençli retroperitoneal teratomu vardır. RPLND ve adjuvan kemoterapi ile birlikte uzun dönem kansere özgü sağ kalım oranı %98-%100'dür. RPLND'nun dezavantajı ise hastaların çoğunda ya da %48'inde ek tedavi gerekmektedir. %13 ile %15'inde RPLND sonrasında hastalık sebat etmektedir ve tam bir kemoterapi rejimi gerekmektedir.

Bu hasta gurubunda uygulanan kemoterapinin avantajı %60 ile %78'inde tam bir cevap elde edilmektedir. Kansere özgü sağ kalım oranı %96 ile %100'dür. Tedavi sonucunda gizli sistemik hastalık riski, retroperitoneal teratom, kısa ve uzun dönem tedaviye bağlı morbidite ve çift terapi ihtiyacı ortaya çıkabilir. Metastatik NSGCT sıklıkla kemosensitif malign GCT ve kemorezistans teratom olarak var olduğundan kür için genellikle kemoterapi ve cerrahi kombinasyonu gerekir. RPLND sonrasında sistemik relapsın önemli habercileri olarak yüksek serum tümör markırları ve 3 cm'den büyük retroperitoneal lenfadenopatiyi belirlemişlerdir. Böylece yüksek serum AFP ve HCG ya da büyük lenf nodları olan Evre IIA-B NSGCT hastalarının indüksiyon kemoterapisi almaları konusunda bir konsensus oluşmuştur. Retroperitoneal teratom açısından risk altında olan buna karşın sistemik hastalık açısından düşük risk taşıyan (normal serum tümör markırı, <3 cm lenfadenopati) hastaların başlangıç tedavisinde RPLND önerilmektedir çünkü bu tümörler kemoterapiye dirençlidir. Birincil kemoterapi ve birincil RPLND benzer sonuçlar sağlar ancak yan etkileri ve toksisiteleri farklıdır. Bu nedenle seçilecek tedaviye hasta ile beraber karar vermek uygundur.

Klinik Evre IIC ve III NSGCT

Sislepatine dayalı multiajan rejimlerle indüksiyon kemoterapisi Evre IIC ve Evre III NSGCT'nin tedavisinde kullanılan ilk yaklaşımdır. İndüksiyon kemoterapisi Evre IS ve orşiektomi sonrası yüksek se-

rum AFP ve hCG ile seyreden Evre IIA-B için tercih edilen yaklaşımdır. Sisplatin dayalı kemoterapi ile metastatik GCT'li hastaların %80-90'ında uzun dönem kür beklenmektedir.

Kemoterapi rejimi açısından ilk dönüm noktası 1970'li yıllarda Indiana Üniversitesi'nde sisplatin-vinblastin-bleomisin (PVBx4) kullanılarak yürütülmüştür ve bu çalışmada hastaların %74'ünde tam cevap elde edilmiş ve %70'inden fazlasının uzun dönem sağ kaldığı bildirilmiştir. Çok merkezli randomize bir çalışmada PVBx4 ile bleomisin-etopozid-sisplatin (BEPx4) tedavisi karşılaştırılmıştır. Etopozidin PVB kemoterapisi sonrası relaps görülen hastaların bazılarının tedavi edebildiği gösterilmiştir. İki rejim arasında toplam sağ kalımda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

İyi Prognozlu NSGCT'de kemoterapi

İyi prognozlu hastalar için iki randomize çalışmada BEPx3'ün BEPx4 kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle iyi prognozlu GCT de BEPx3 standart rejim haline gelmiştir. Sisplatin rejimi ile karboplatin rejiminin karşılaştırıldığı randomize çalışmaların hepsinde de sisplatin lehine sonuçlar bildirilmiştir. İyi prognozlu hastalarda sisplatin dayalı rejimlerden bleomisinin güvenli bir şekilde çıkarılıp çıkarılmayacağı tartışma konusudur ve ileri evre GCT'ün idamesinde kalan birkaç tartışmalı konudan birisidir. Bleomisinin çıkarılmak istenmesinin nedeni pulmoner fibrozis gibi akciğer yan etkiler ve raynaud fenomenidir. Yakın zamanda yapılan BEPx3 ile EPx4'ün karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada relaps riski ya da sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Sırasıyla bu rejimlerde 5 yıllık sağ kalım %91'e %94'tür.

Orta ve Kötü Prognozlu NSGCT'de Kemoterapi

1987'den beri BEPx4 orta ve kötü prognozlu ileri evre GCT'de standart rejimdir ve bu rejime karşılık gelen 5 yıllık sağ kalım oranları %79 ve %48'dir. Etopozid-ifosfamid-sisplatin (VIPx4) ve BEPx4'ün karşılaştırıldığı bir çalışmada iyi orta ve kötü prognozlu olarak sınıflandırılmış ve kıyaslanmıştır 2

yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %74,5'a %70'dir. Yıllık sağ kalım oranları %62'ye %57 olarak görülmüştür. Bu iki çalışmada BEPx4 ile ölümler fazla olmuş fakat farklılıklar anlamlı değildir. VIPx4 daha fazla yüksek gradeli hematolojik ve genitoüriner toksisiteyle sonuçlandığından, BEPx4 rejimi orta ve kötü prognozlu GCT'de standart tedavi rejimi olarak kalmıştır. Bununla birlikte bu çalışmalar karşılaştırılabilir kanser sonuçlarının ifosfamid bleomisinine yerine dahil olduğunda elde edileceğini göstermiştir. Bu nedenle kısıtlı pulmoner fonksiyonu olan hastalarda ve kemoterapi sonrası rezüdü hastalığı çıkarmak için büyük toraks cerrahisi yapılması olası olan hastalara BEPx4 yerine VIPx4 kullanılabilir.

NSGCT'de Kemoterapi sonrası Rezidü Kitlelerin İdamesi

Birinci basamak tedavi sonrasında hastalar kemoterapiye verdikleri cevaba dayanılarak dört katagoriye ayrılır. 1-Tam cevap, serum tümör markırları normale iner ve radyografik hastalığın rezolüsyonu olarak tanımlanmıştır. 2- Serum tümör markırları normale iner ve persiste radyografik tümör. 3- Serum tümör markırları pozitif parsiyel remisyon. 4-Hastalığın ilerlemesi. Hastaların %5-15'i 3 ve 4. Katagoriye girer ve tipik olarak ikinci basamak (kurtarma-salvage) kemoterapisi ile devam edilir. Bir santimetreden büyük kitlesi olan hastalara PCS yapılması konusunda konsensus mevcuttur. PCS sonrasında alınan parçaların histolojisinde %40'ında nekroz, %45'inde teratom ve %15'inde malignite gösterilmiştir. Teratomda olduğu gibi maling transformasyon gösteren hastaların sonuçları cerrahi rezeksiyonun tam olmasına bağlıdır. Çünkü bunlar genellikle GCT'ye özgü kemoterapi rejimlerine dirençlidir. Hastaların %50-66'sı tam rezeksiyonla hayatta kalırken inkomplet rezeksiyon yapılan hastalar hızlı progresyon ile GCT'ye bağlı ölürlür. NSGCT 'de retroperitoneal histolojinin öngörülmesinde FDG-PET kullanımının yeri yoktur. İkincil cerrahi sonrası Nekroz yada matür teratomun rezeksiyonu sonrasında ek tedavi gerekmez. Canlı karsinom yada immatür teratomun tam rezeksiyonu sonrasında 2 kür

TABLO 1. Standart PEI/VIP, TIP ve VeIP kemoterapisi

PEI/VIP	Doz	Siklus süresi
Sisplatin	20 mg/m ² , 1. - 5. Günler	21 gün
Etoposid	75-100 mg/m ² , 1. - 5. günler	
Ifosfamid	1,2 g/m ² , 1. - 5. Günler	
TIP	Doz	Siklus süresi
Paklitaksel	250 mg/m ²	1. gün 24 saat devamlı infüzyon
Ifosfamid	1.5 g/m ²	2. - 5. günler
Sisplatin	25 mg/m ²	2. - 5. günler
VeIP	Doz	Siklus süresi
Vinblastin	0.11 mg/kg, 1. + 2.günler	21 gün
Ifosfamid	1,2 g/m ² , 1. - 5. Günler	
Sisplatin	20 mg/m ² , 1. - 5. Günler	

PEI/VIP = sisplatin, eposid, ifosfamid; TIP = paklitaksel, ifosfamid, sisplatin; VeIP = vinblastin, ifosfamid, sisplatin.

adjuvan sisplatin tabanlı kemoterapi bazı alt grup hastalara verilebilir. İkincil ve üçüncül kemoterapi sonrası rezeksiyon spesimeninde canlı karsinom bulunması prognozun kötü seyredeceğini gösterir. Böyle bir durumda post-operatif kemoterapi indikasyonu yoktur ve zaten prognozu iyileştirici etkisi yoktur. İlk kemoterapi sonrası standart kurtarma tedavisi 4 siklus PEI/VIP (sisplatin, eposid, ifosfamid), 4 kür TIP veya 4 siklus VeIP (tablo 1) şeklinde uygulanabilir. Klasik dozda kurtarma kemoterapisi hastaların %15- 40'ında risk faktörlerine de bağlı olarak, uzun dönem remisyon sağlar. Kurtarma tedavisine cevapta prognostik göstergeler; primer tümörün yeri ve histolojisi, ilk tedaviye cevap, nükste AFP ve hCG düzeyleri, remisyonun süresidir. Son dönemde taksol ve gemsitabinin dirençli germ hücreli tümörlerin tedavisinde aktif oldukları gösterilmiştir, her iki ilaç da sisplatinle sinerjistik etkilidir.

Tekrarlayan NSGCT

Nükslerin çoğu ilk tedavinin tamamlanmasından sonra 2 yıl içinde gelişir ve bunlar erken nüks olarak sınıflandırılır. Başlangıç tedavisinin tamamlanmasından 2 yıl sonra gelişen nükslere geç nüks olarak sınıflandırılır ve prognoz ve tedavi açısından büyük farklılık gösterir. Geç nüks olan kemoterapi almış hastaların prognozu daha erken nüks yaşayanlarınkine benzerdir. Birinci basamak kemoterapi sonrası nüks gelişen hastalarda etoposid ve ifosfamidin iyi bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir ve bu durum PVBx4 sonrası GCT nüksü için VIPx4'ün ikinci basamak rejim olarak araştırılmasını sağlamıştır. Günümüzde TIPx4, VIPx4 ve VeIPx4'ün hepsi ikinci basamak kemoterapi rejimi olarak kullanılmaktadır.

Rezidüel kitlesi ikinci basamak kemoterapiye serolojik olarak tam cevap veren hastalara kurtarma kemoterapisi sonrası cerrahi rezeksiyon (PSCS) yapılmalıdır. özellikle PCS örneklerinde viabl malignite gelen hastalar kötü prognozludur ve sağ kalımları postoperatif kemoterapi kullanımı ile düzelme göstermez.

İlerlemiş Metastatik Hastalık

İleri hastalıkta birincil tedavi seçeneği IGCCCG risk sınıflandırması göz önünde bulundurularak (Tablo 2) 3 ya da 4 kür PEB kemoterapisidir. İleri hastalıkta bu rejimin sisplatin, vinblastin ve bleomisin (PVB) rejiminden üstün olduğu kanıtlanmıştır. IGCCCG'ye göre iyi prognozlu hastalarda standart tedavi 3 kür PEB veya bleomisin kontrendike olduğu durumlarda 4 kür PE uygulamasıdır. Tedavi doz azaltılması olmadan 22 günlük aralıklarla verilmelidir. IGCCCG'ye göre orta prognozlu hastalar içinde 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80 olan bir hasta grubu olarak tanımlanmaktadır. Elimizde

TABLO 2. BEP rejimi (her 3 haftada bir)

İlaç	BEP = etoposid, bleomisin, sisplatin
Bleomisin	30 mg, 1, 8 ve 15. Günler
Etoposid	100 mg/m ² , 1.-5.inci günler
Sisplatin	20 mg/m ² 1.-5.inci günler

bulunan veriler standart tedavinin 4 kür PEB uygulaması olduğunu desteklemektedir. İyi prognozlu gruba göre genellikle daha kötü prognoza sahip olmaları nedeniyle bu hastalar EORTC'nin PEB ile PEB + paklitaksel tedavileri denenebilir. Kötü prognozlu hastalar için standart tedavi 4 kür PEB uygulamasıdır. Dört kür PEI (sisplatin, etoposid, ifosfamid) tedavisi de aynı etkiye sahiptir ancak daha toksiktir. Genel durumu bozuk (Karnofsky performans durumu <%50) yaygın karaciğer tutulumu ve yaygın akciğer tutulumu olan hastalara tedavi değişikliği için genel öneri bulunmamaktadır.

Beyin Metastazları

Dissemine GCT'li erkeklerin yaklaşık %1'inde kemoterapiye başlamadan önce beyin metastazı vardır ve %0.4 ile %3 arasında birinci basamak kemoterapi sonrası beyin metastazları gelişecektir. Beyin metastazları koryokarsinom ile ilişki gösterir ve serum HCG seviyeleri oldukça yüksek olan hastalarda şüphelenilmelidir. Koryokarsinomlar büyük ölçüde vaskülerdir ve kemoterapi esnasında kanama eğilimindedir. İntrakranial hemoraji nedeniyle %4-10 oranında ölüm bildirilmiştir.

Beyin metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları NSGHT'de %33 seminomda %57'dir. Kemoterapiye tam yanıt alınmasından sonra beyinde nüks gelişen erkekler, tanı esnasında beyin tutulumu olanlara göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Tedavi stratejileri arasında kemoterapi, cerrahi rezeksiyon, beyin radyoterapi ve stereotaktik radyocerrahi yer almaktadır. Tanı esnasında beyin metastazı olan hastalarda BEPx4 kemoterapisinden sonra kitle eksiz edilmelidir. Birinci basamak kemoterapi sonrası beyinde nüks gelişen hastalar ikinci basamak kemoterapi sonrasında rezeksiyon veya radyoterapiyle tedavi edilmelidir.

Erken ve Geç Dönem Toksikite

Batı Avrupa'da Hastaların büyük çoğunluğu tedavi ile 5 yıllık görece sağkalım oranları yaklaşık% 95 olacaktır. Hastalar guideline klavuzluğunda uzun vadeli tedavi ve toksisite açısından haberdar edil-

melidir. Ne yazık ki hangi hastada uzun dönem toksisite gelişeceği bilinmiyor. İzlem sırasında, hastalar taranmalı ve yüksek tansiyon, hiperlipidemi ve testosteron eksikliği gibi bilinen risk faktörleri tedavi edilmelidir.

Sisplatine dayalı kemoterapi bir takım erken komplikasyonlar ve yan etkilerle ilişkilidir. Halsizlik, myelosüpresyon, enfeksiyon, periferik nöropati, işitme kaybı, düşük böbrek fonksiyonu ve ölümdür. İyi prognozlu hastalarda toksik ölüm oranı %0 ile %2,4 arasındadır. Orta ve kötü prognozlu hastalar için bu oran %3,0-%4,4'dür. Radyoterapi ve/veya kemoterapi ile tedavi edilen erkeklerde babalık oranları düşüktür.

GHT'den bazı uzun dönem sekeller bildirilmiştir. Bunlar; periferik nöropati, Raynaud fenomeni, işitme kaybı, hipogonadizm, infertilite, sekonder malign neoplazmlar ve kardiyovasküler hastalıklardır. Raynaud fenomeni ve periferik nöropati semptomları sırasıyla hastaların %20-45 ve %14-43'ünde bildirilmiştir. Sisplatine dayalı kemoterapi sonrası anlamlı işitme kaybı ve/veya tinnitus hastaların %20-75 'inde odyometre ile gösterilmiştir. Birinci basamak kemoterapi ile tedavi edilenlerin %20-25'inde hipogonadizm gösterilmiştir. Uzun dönem takip edilmiş serilerde kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklardan dolayı artmış bir ölüm riski bildirilmiştir.

Lösemi

Çoğunlukla akut miyeloid (AML) ve lenfoblastik lösemi gelişmektedir. Lösemi gelişmesi için gözlenen / beklenen oran 2,6'dır. AML riski sisplatin ve etoposid dozu ile ilişkilidir ve her ikisinde de görülmektedir. Kemoterapiye bağlı lösemi genellikle tedaviden sonraki ilk 10 yıl içinde tanı alır ve çok kötü bir prognoza sahiptir.

Enfeksiyonlar

Kemoterapi ile tedavi edilen hastaların enfeksiyondan ölme riski normal popülasyona göre daha yüksektir. Mediastinal radyoterapi ve / veya bleomisin ile asemptomatik pulmoner fibrozis yıllar sonra potansiyel olarak ölümcül pnömoni gelişmesine neden olabilir.

Pulmoner komplikasyonlar

Kemoterapiye maruz kalan testis kanserli hastalar, normal popülasyona göre neredeyse 3 kat daha fazla akciğer hastalıklarından ölme riski vardır. Bleomisin kaynaklı akciğer toksisitesi % 7 -21'dir, uzun dönemde ölüm ile sonuçlanma ihtimali % 1-3'dür. Pulmoner komplikasyonlar kümülatif sisplatin dozu ile değil, bleomisin dozu ile ilişkili bulundu.

Kardiyovasküler toksisite

Kardiyovasküler hastalık (CVH) mortalitesi genel popülasyona göre yüksektir. Metabolik sendrom CVH güçlü bir belirleyicisidir. Hipertansiyon, obezite ve hiperkolesterolemi, tedavi yoğunluğu ile artış göstermektedir.

Raynaud gibi fenomenler

Kemoterapi ile ilgili Raynaud benzeri fenomenler sisplatin ve bleomisin uygulaması sonrasında görülmektedir. Raynaud fenomeni, sırasıyla, vinblastin ve bleomisin de % 41 ve % 21 olarak görülebilir.

Nörotoksisite

Sisplatin doza bağımlı olarak duyuşal distal, uzunluk-bağımlı eldiven ve çorap parestezileri oluşturabilmektedir. Paklitaksele bağılı akut nöropati genellikle paklitaksel kullanımının üç günün de gelişir, ya da bir hafta içinde akut ağrı sendromu oluşur.

Ototoksisite

Sisplatin kaynaklı ototoksisite kulak çınlaması ve işitme bozukluğudur. Glutasyon S-transferaz (GST) genotipleri ve sisplatin bağılı ototoksisite riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Nefrotoksisite

Sisplatin bazlı kemoterapi hastaların %20-30'unda uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.

Hipogonadizm

Testis endokrin bozuklukları yeterli testosteron (T) üretimi ve / veya luteinize hormon (LH) artışı içerir. Kemoterapi yapılan hastalarda anormal testosteron seviyeleri bildirilmiştir.

Yorgunluk

6 ay süreyle dinlenmekle geçmeyen Kronik yorgunluk mevcuttur. Bu hastalarda duygusal, fiziksel ve / veya zihinsel yorgunluk da vardır. C-reaktif protein ve interlökin-1 önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde ölçülür. Kronik yorgunluk prevalansı uzun vadeli 10 yıl boyunca % 15'den % 27'ye yükselmiştir.

Seminom Dışı Evre 1 Tümörlerde Takip

Klinik evre 1 SDGHT hastaların yaklaşık %5'inde orşiektomi sonrası tümör belirleyicileri yükselir ve %25-30 kadarında ilk iki yıl içinde nüks saptanır.

İzlem Sırasında Takip

İzlem politikasının sonuçları operasyon öncesi dikkatli evreleme yapılması ve takibin uygulanış şekline bağlıdır. 'Bekle ve gör' politikasında olguların %30'unda nüks görülecektir. Bu nükslerin, %80' i ilk 12 ayda görülürken yaklaşık %12' si de ikinci yılda görülür. Ortanca nüks zamanı 6 aydır (aralık: 1-62 ay), fakat yıllık %4 oranında olmak üzere 3-5 yıl sonra hatta daha da geç nüks görülebilir. Nüks genelde retroperitonda olur; yaklaşık %20 hastada retroperiton metastazı varken, %10' da mediasten ve akciğer metastazları görülür. Bazen tek gösterge artmış tümör belirleyicileridir. Klavuzda önerilen takip programı (Tablo 3).

Sinir Koruyucu RPLDD Sonrası Takip

Uygun şekilde yapılmış RPLDD sonrası retroperitoneal nüks çok nadirdir. RPLDD retroperitoneal lenf düğümlerini nüks sahası olmaktan çıkarırken, tekrarlayan batın BT gerekliliğini de ortadan kaldırır. Akciğer nüksleri hastaların %10-12'inde görür.

TABLO 3. Evre 1 seminom dışı tümörlerde izlem için önerilen takip programı.

Yöntem	Yıl			
	1	2	3	4-5
Fiziksel Muayene	3 ayda 1	3 ayda 1	3 ayda 1	Yılda 1
Tümör belirleyicisi	3 ayda 1	3 ayda 1	3 ayda 1	Yılda 1
Akciğer grafisi	6 ayda 1	6 ayda 1	6 ayda 1	6 ayda 1
Abdominopelvik BT	3. ay ve 12. ayda	Bir kez 24 ay	Bir kez 36 aylıkken	

TABLO 4. Evre 1 SDGHT için RPLDD veya adjuvan kemoterapi sonrası önerilen takip şeması

Yöntem	Yıl				
	1	2	3	4-5	6-10
Fiziksel Muayene	3 ayda 1	3 ayda 1	3 ayda 1	Yılda 1	Yılda 1
Tümör belirleyicisi	3 ayda 1	3 ayda 1	3 ayda 1	Yılda 1	Yılda 1
Akciğer grafisi	6 ayda 1	6 ayda 1	6 ayda 1		
Abdominopelvik BT	Yılda 1	Yılda 1	Yılda 1	Yılda 1	

rülürken, bunların %90' ı RPLDD' den sonra ilk iki yıl içinde izlenir. Klavuzda önerilen takip programı (Tablo 4).

Adjuvan Kemoterapi Sonrası Takip

Uzun takip süreli prospektif çalışmalarda %3 gibi düşük nüks oranı bildirilmiştir. Bir kür PEB ile RPLND'nun karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada adjuvan kemoterapi ile nüks oranı %1 olarak bulunmuştur. Adjuvan kemoterapi sonrası retroperitonda geç, yavaş büyüyen teratoma riski göz önüne alınarak batın BT'nin yapılması yine de gereklidir (Tablo 4).

Evre 1 Seminomda Takip

Seminom hastalarının büyük kısmı (%70-80) tanısında klinik evre 1 hastalık taşırlar. Hastaların %15-20' sinde radyolojik olarak retroperitonda lenf düğümü tutulumu ve %5'inde de uzak metastaz vardır. Nüks oranı % 1-2 olup sık nüks zamanı tedavinin 18 ayı içindedir. Yüksek radyoterapi ve kemoterapi duyarlılığından dolayı hangi tedavi seçilirse seçilsin, nüks durumunda dahi % 100 gibi bir başarı oranı yakalanabilmektedir.

Retroperiton bölgesine veya hokey sopası alanına sınırlı düşük doz (20-24 Gy) radyoterapi %99'a ulaşan 5-10 yıllık genel sağkalım oranı sağlar. Nüks oranı %1-2'dir ve geç nüksler de tariflenmiş olmasına rağmen en sık tedaviden sonraki ilk 18 ayda ortaya çıkar. Radyoterapi sonrası takip şeması tablo 5' de verilmiştir.

İzlem sırasında takip ise beş yıl için hesaplanan nüks riski %6 ile (düşük risk hastalar) %20 arasında değişmektedir. Artmış ölüm riski yoktur. Ortanca nüks zamanı 12 ile 16 ay arasında değişmektedir ancak nükslerin %29'u daha sonra gelişebilir. İzlem sırasında takip tablo 5' de verilmiştir.

Evre II ve İlerlemiş (metastatik) Hastalıkta Takip

Hastalığın lenf düğümü (N) evresi ne kadar ileriyse nüks olasılığı da o kadar yüksektir. Genellikle tanı anındaki tümör hacmi SDGHT' de hastanın prognozunu belirler. Evre II SDGHT' de uygulanan tedavi şekli ne olursa olsun, nükslerin erken saptanması şartıyla %97' ye ulaşan mükemmel sağkalım oranları sağlamıştır. Klavuzda İlerlemiş SDGHT ve seminom için önerilen minimum takip şeması (Tablo 6).

TABLO 5. Evre I seminomda orşiektomiden sonra radyoterapi veya kemoterapi için önerilen minimum takip şeması

Yöntem	Yıl		
	1	2	3-5
Fiziksel Muayene	4 ayda 1	4 ayda 1	Yılda 1
Tümör belirleyicisi	4 ayda 1	4 ayda 1	Yılda 1
Akciğer grafisi	6 ayda 1	6 ayda 1	
Abdominopelvik BT	6 ayda 1	6 ayda 1	36 ve 60 ay

TABLO 6. İlerlemiş SDGHT ve seminom için önerilen minimum takip şeması.

Yöntem	Yıl			
	1	2	3-5	Daha sonra
Fiziksel Muayene	3 ayda 1	3 ayda 1	Yılda 2 defa	Yılda 1
Tümör belirleyicisi	3 ayda 1	3 ayda 1	Yılda 2 defa	Yılda 1
Akciğer grafisi	3 ayda 1	3 ayda 1	Yılda 2 defa	Yılda 1
Abdominopelvik BT	6 ayda 1	6 ayda 1	Yılda 1	Gerektirirse
Akciğer BT	Yılda 1	Yılda 1	Yılda 1	Gerektirirse
Beyin BT	Yılda 1	Yılda 1	Yılda 1	Gerektirirse

KAYNAKLAR

- Andrew J. Stephenson, MD, FACS, FRCS ve Timothy D. Gilligan, MD, LS Campbell-Walsh urology, Ninth edition Chapter 10, 837-900
- P. Albers (Chair), W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, A. Horwich, M.P. Laguna, N. Nicolai, J. Oldenburg Guidelines on Testicular Cancer 2014
- Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, Harland SJ, Williams MV, Jakes R. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1106-1113. EBM III.
- Chevreau C, Mazerolles C, Soulié M, Gaspard MH, Mourey L, Bujan L, Plante P, Rischmann P, Bachaud JM, Malavaud B. Long-term efficacy of two cycles of PEB regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol* 2004;46(2):209-214. EBM III.
- Weissbach L, Bussar-Maatz R, Fletchner H, Pichlmeyer U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumours. Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000;37(5):582-594.
- Warde P, Jewett MAS. Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? *Urol Clin North Am* 1998;25(3):425-433.
- International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594-603. EBM Ia, IIa, IIb, III.
- Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, Mead GM, de Wit R, de Mulder PH, Dearnaley DP, Cook PA, Sylvester RJ, Stenning SP. Randomized trial of bleomycin, etoposide and isplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1844-1852. EBM Ib
- Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, Bui NB, Pény J, Caty A, Delva R, Biron P, Fizazi K, Bouzy J, Droz JP; Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Center (GETUG T93BP). Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous

- germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol*. 2007;18(5):917-924. EBM IB.
10. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Pryck L, Collette L, Sylvester R. Four cycles of PEB vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular on-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 1998;78(6):828-832. EBM Ib.
 11. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Pryck L, Collette L, Sylvester R. Four cycles of PEB vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular on-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 1998;78(6):828-832. EBM Ib.
 12. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Candelaria M, Bokemeyer C. Post-chemotherapy resection of residual masses from metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 1997;8(6):531-538. EBM III.
 13. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, Mead GN, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Jones WG, Newlands ES, Oliver RT, Stenwig AE, Wilkinson PM. Post-chemotherapy residual masses in germ cell tumour patients: content, clinical features and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer* 1998;83(7):1409-1419. EBM III
 14. Fizazi K, Tjulandini S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bozuy J, Ragan D, Bokemeyer C, Gerl A, Flechon A, de Bono JS, Stenning S, Horwich A, Pont J, Albers P, De Giorgi U, Bower M, Bulanov A, Pizzocaro G, Aparicio J, Nichols CR, Theodore C, Hartmann JT, Schmoll HJ, Kaye SB, Culine S, Droz JP, Mahe C. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumours: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy-results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2647-2657. EBM III.
 15. Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Saenz A, Terrasa J, Barnadas A, Almenar D, Arranz JA, Sanchez M, Fernandez A, Sastre J, Carles J, Dorca J, Guma J, Yuste AL, Germa JR; Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multi-center study evaluating a dual policy of postorchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003;14(6):867-872.
 16. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, de Wit R, Aass N, Graham JD, Coleman R, Kirk SJ, Stenning SP; MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;23- 29;366(9482):293-300
 17. Reinhorn LH, Rajhavan D, Kindlen H. A phase I trial of gemcitabine plus paclitaxel combination therapy in patients with refractory advanced germ cell tumours. *Proc ASCO* 1999;18:207A (abstract 796). EBM IIa.
 18. Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P, Harstrick A, Niederle N, Beyer J, Casper J, Schmoll HJ, Kanz L. Gemcitabine in patients with relapse or cisplatin refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):512-516. EBM IIa
 19. Huddart, R.A., et al. Preferred treatment for stage I seminoma: a survey of Canadian radiation oncologists. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 693.
 20. Travis, L.B., et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102: 1114.
 21. Cullen, M.H., et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol*, 1996. 14: 1106.
 22. Vidal, A., et al. Long term outcome of patients with clinical stage I high-risk nonseminomatous germ cell tumors 15 years after one adjuvant cycle of Bleomycin, Etoposide and Cisplatin chemotherapy. *Ann Oncol*, 2014. 26(2): 374.
 23. Haugnes, H.S., et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 3752.
 24. Howard, R., et al. Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42,722 patients. *Ann Epidemiol*, 2008. 18: 416.
 25. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1427-1431. EBM IIb.
 26. Fossa, S.D., et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99: 533.
 27. Alberti, K.G., et al. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*, 2005. 366: 1059.
 28. Brydoy, M., et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101: 1682.
 29. Bauer, C.A., et al. Cochlear structure and function after round window application of ototoxins. *Hear Res*, 2005. 201: 121.
 30. Orre, I.J., et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. *J Psychosom Res*, 2008. 64: 363.

Pediyatrik Ürolojik Tömörler

51

Mesrur Selçuk Sılay

GİRİŞ

Çocukluk çağında ürolojik tümörler nadir olarak görülse de beklenen yaşam süresinin uzun olması ve tedaviye çoğu zaman iyi yanıt vermesi nedeniyle teşhisin erken konulması ve multidisipliner bir yaklaşımla derhal tedaviye geçilmesini gerektirmektedir. Özellikle böbrek ve testis tümörlerinde tedaviye yanıtın yüksek olması ve erken teşhis olanaklarının artması nedeniyle organ koruyucu yaklaşımlar da gündeme gelmiştir. Ana başlık olarak pediyatrik ürolojik tümörler; böbrek tümörleri, genitoüriner sistem tümörleri ve testis tümörleri olarak üç sınıfa ayrılabilir. Bu bölümde pediyatrik ürolojik tümörler tanı ve tedavileri irdelenecektir.

1. BÖBREK TÜMÖRLERİ WILMS TÜMÖRÜ

Çocuklarda böbrekten kaynaklanan en sık tümördür. Pediyatrik böbrek tümörlerinin yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Diğer adı 'Nefroblastoma'dır. Tüm Çocukluk çağı kanserlerinin %6-7'sini oluşturur. 15 yaş altında 7-10/1 milyon oranında izlenmektedir. Tümörün görüldüğü ortanca yaş '3' olarak belirlenmiştir. Siyah ırkta beyaz ırka göre daha sık bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde

Wilms tümörü görülme sıklığı pediyatrik kanserler içerisinde 6. sıradadır. Türkiye'de ise 2002-2008 yılları arasındaki pediyatrik kanser kayıtlarında yapılan döküme göre böbrek tümörleri %5,5 oranında olup (655 olgu), çocukluk çağı kanser sıralamasında 7. sıradadır.

Daha önceleri 'fatal' olarak tanımlanan bu tümör, özellikle multimodal tedavilerin ortaya çıkması ve multidisipliner çalışma gruplarının oluşturulması sayesinde daha etkin bir şekilde tedavi edilmeye başlanmış ve %90'a yakın sağkalım oranları bildirilmiştir. Özellikle batında şişlik şikayeti ile gelen çocuklarda kitle palpe edilmesi halinde hastanın yaşı da gözönüne alınarak 'Wilms tümörü' mutlaka akla getirilmelidir. Olguların %93'ü unilateraldir.

5 yaş altında tespit edilen Wilms tümöründe olguların çoğu sporadiktir. Öte yandan birçok genetik hastalık ve sendromlarla ilişkilendirilmiştir. WAGR (Wilms tm, Aniridi, Genital anomaliler, mental Retardasyon) sendromu, Denys-Drash ve Beckwith Wiedemann bunlardan bazılarıdır. **Tablo 1**'de sendromlar ve risk grupları gösterilmektedir. Bu sendromların tanısı konulmuş hastalarda 'Wilms tümörü' riskinin daha fazla olacağı öngörülerek buna yönelik görüntüleme yapılmalı (genellikle USG) ve erken tanı konulmaya çalışılmalıdır.

TABLO 1. Artmış Wilms tümörü riski ile ilintili anomaliler

	Anomaliler
Düşük Risk	İzole hemihipertrofi, Li Fraumeni
Orta Risk	Beckwith Wiedemann, Simpson-Golabi-Behmel
Yüksek risk	Denys-Drash, WAGR sendromu, Perlman, Ailesel Wilms tm, Fankoni anemisi

Semptomlar: Hastalar tipik olarak asemptomatik batında şişkinlik şikayeti ile başvururlar. Çoğu zaman aile çocuğunu yıkarken veya üstünü değiştirirken çocuğunun karnında asimetrik bir şişlik farkedir. Bulantı-kusma, karın ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, ateş, kilo kaybı, mikroskopik veya makroskopik hematüri hastaların ancak %20'sinde mevcuttur. Karın ağrısının nedeni genellikle böbrekte subkapsüler hematoma mevcut olmasıdır.

Bulgular: En önemli ve en sık belirlenen bulgu, fizik muayenede batında ele gelen kitle tespit edilmesidir. Kitlenin nedeni tümörün büyümesine bağlıdır. Hipertansiyon, çocukların yaklaşık %25'inde mevcuttur ve muhtemelen renin aktivitesinin artışına bağlıdır. Öte yandan hastaların bazılarında anemi de tespit edilebilmektedir. Aneminin nedeni malignitenin kendisine veya hematüriye bağlı olabilir. Kitlenin gonadal vena basısına bağlı erkek çocuklarda varikosel tespit edilebilir.

Laboratuvar: Wilms tümörünün tanısına yönelik tipik bir laboratuvar tetkiki yoktur. Yapılan tetkiklerin çoğu normal sınırlarda tespit edilmektedir. Öte yandan eşlik eden bulgularını belirlemeye yönelik ve ayırıcı tanıyı ortaya koymak açısından tetkikler yapılabilir.

Yapılması önerilen tetkikler;

1. Tam idrar tetkiki
2. Hemogram
3. Biyokimyasal analiz
4. Koagülasyon profili
5. İdrarda katekolaminler (VMA)
6. Metanefrin, normetanefrin

Görüntüleme: Batında kitle tespit edilen bir çocukta görüntüleme yöntemlerine sistematik olarak başlanmalıdır. Bu nedenle ilk görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (USG). USG ile kitlenin intrarenal veya ekstrarenal olduğu, kistik veya solid olduğu belirlenebilir. USG sonrası tümör düşünülen olgularda Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilmesi ikinci aşamadır. BT ile beraber hem ipsilateral hem de kontralateral böbrekte kitle araştırması daha detaylı olarak yapılabilmektedir.

Wilms tm tespit edilen çocukların %11'inde renal vena ve %6'sında ise inferior vena cava'da trombus tespit edilmektedir. Bunun tespiti Doppler USG veya kontrastlı BT ile yapılabilmektedir. MR görüntüleme, yine tümör yayılımını ve trombus varlığını net bir şekilde gösterebilmektedir. Öte yandan küçük çocuklarda MR çekilmesi için sedasyon veya anestezi gerekebileceği de akılda tutulmalıdır.

Wilms tümörü en sık metastazı akciğerlere yaptığından hastalarda evrelemenin doğru yapılması açısından Toraks BT yapılması da önerilmektedir.

Evreleme: Evrelemede görüntüleme yöntemleri ile birlikte nefrektominin hem cerrahi hem de patolojik özellikleri kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan evreleme sistemi "National Wilms' Tumor Study Group" (NWTSG) olarak belirlenmiştir.

Evre 1: Tümör böbreğe sınırlıdır, renal kapsül sağlamdır ve rüptüre olmadan tam olarak çıkarılmıştır. Hastaların %43'ünü oluşturur.

Evre 2: Tümör perirenal kapsüle doğru uzanır, ancak tam olarak çıkarılabilir. Tümör rüptüre olmuş ya da biyopsi nedeniyle tümörün kapsül bütünlüğü bozulmuş olabilir. Ekstrarenal damarlarda tümör trombusu ya da invazyon olabilir. Hastaların %23'ü bu evrededir.

Evre 3: Tümör makroskopik veya mikroskopik olarak cerrahi sınır dışındadır, tamamen çıkarılamaz. Batına sınırlı nonhematojen yayılım vardır. Hastaların %23'üdür.

Evre 4: Hematojen yolla akciğer, karaciğer, kemik ya da beyin tutulumu vardır. Hastaların %10'unu oluşturmaktadır.

Evre 5: Tanı anında iki taraflı böbrek tutulumu vardır. Hastaların sadece %5'i bu evrededir.

Tanı konduğundaki tümör evresi ve histopatoloji prognozunu en iyi belirteçlerindedir. Bilateral tümörü olanlarda prognozu ileri evredeki böbrek belirler.

Ayırıcı tanı: Çoğu zaman görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanı yapmakta bizlere yardımcı olsa da hastanın diğer bulguları, yaşı, risk faktörleri ve laboratuvar tetkikleri ayırıcı tanıda kullanılabilirler. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar:

- Nöroblastoma'dır. Nöroblastoma aslında böbrek kaynaklı olmasa da büyük tümörlerde Wilms ile karışabilmekte ve orijini net olarak belirlenemeyebilmektedir.
- Böbreğin bazı benign lezyonları (multistik böbrek, hematoma),
- Diğer böbrek tümörleri (renal hücreli karsinom, rabdoid tümör, mezoblastik nefroma)
- Batın orta hat tümörleri (lenfoma, teratoma) ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tedavi

Wilms tümürlü çocuklarda ana hedef tümörlü dokunun çıkarılmasıdır. Bu nedenle ilk tedavi radikal nefrektomidir. Ancak bilateral tutulumu olan hastalar, suprahepatik vena kava tutulumu olan hastalar ve cerrahi eksplorasyonda çıkarılmayacağı düşünülen hastalarda ameliyat öncesi kemo-terapi önerilmektedir. Bu nedenle Wilms tümürlü hastaların teşhisi konulduğunda mutlaka çocuk onkolojisi ile ortak olarak çalışılmalı ve tedaviye geçmeden önde ortak karar verilerek harekete geçilmesi uygun olacaktır.

Radikal nefrektomi esnasında dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır. Öncelikle tümör görüntüleme yöntemlerinde tek taraflı da olsa gerektiğinde her iki böbreğe ulaşabilecek şekilde transperitoneal yaklaşım tercih edilmelidir. Palpe edilen lenf nodları varsa çıkarılmalıdır, ancak standart bir lenfadenektomi yapılmaz. İşlem esnasında vena kava palpe edilmeli ve trombüs ekarte edilmelidir. Tümörün çıkarılırken rüptüre edilmesine azami dikkat edilmelidir. Son olarak ise

kitle çıkarıldıktan sonra gerekebileceği akılda tutularak postoperatif radyoterapiye yardımcı olması açısından opak klipslerle operasyon bölgesi işaretlenmelidir.

WILMS DIŞI BÖBREK TÜMÖRLERİ

Wilms dışı renal tümörler (WDRT), çocukluk çağı primer renal neoplazilerin %10'undan daha az kısmını oluşturmaktadırlar¹. Çocuklarda görülen wilms dışı tümörler; konjenital mezoblastik nefroma, şeffaf hücreli karsinom, renal hücreli karsinom, intrarenal nöroblastom, lenfoma, anjiyomiyolipom, teratom, hemanjiyom, malign rabdoid tümör ve renal epitelyal tümörler olarak sınıflandırılabilir. Wilms tümörleri en sık 4 yaş civarında izlenirken, non-Wilms tümörler ise 1 yaşında pik yapmaktadırlar. WDRT'lerin, wilms tümörlerine kıyasla mortalite oranları daha yüksektir. Değişken malignite potansiyelleri, tedaviye yanıtları ve mortalite oranları ile WDRT'ler heterojen bir gruba oluşturmaktadır.

Literatürde yeterli sayıda çalışma olmadığından ve wilms tümörlerine oranla daha nadir görülmelerinden dolayı farklı insidans oranları rapor edilmiştir. Zhuge ve ark.ları, 1973-1005 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 349 WDRT vakasını sınıflandırmışlar ve buna göre en yaygın histolojik tipleri, renal hücreli karsinom (%44), şeffaf hücreli

TABLO 2. Çocukluk çağı Non-Wilms tm patolojik bulguları ve insidansı (%)

Tümör tipi	Tüm renal tm. (%)	Non-Wilms tm. (%)
Konjenital mezoblastik nefroma	5.4	21
Renal hc.li karsinom	4.3	17
Şeffaf hc.li sarkom	4.3	17
Nöroblastom	4.3	17
Lenfoma	2.2	8
Anjiyomiyolipom	2.2	8
Teratom	1.1	4
Hemanjiyom	1.1	4
Renal epitelyal tm	1.1	4

sarkom (%17), malign rabdoid tümör (%12) olarak bildirmişlerdir². Bir başka insidans çalışmasında ise Miniati ve ark.³ toplam 92 çocuk hastayı değerlendirmiş ve en sık karşılaşılan WDRT grubunu konjenital mezoblastik nefroma (%21) olarak tespit etmişlerdir (**Tablo 2**).

NÖROBLASTOM

Sempatik sinir sisteminden köken alan (boyun, toraks, retroperiton, pelvis, adrenal bez) nöroblastom, çocukluk çağında en sık görülen ekstrakraniyel solid tümör olarak bilinmektedir. Spontan gerileme özelliğine sahip bir tümör olsa da fatal olarak da sonuçlanabildiğinden heterojen karakterlidir. Çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır. Hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığı 0-4 yaş arası olmakla beraber hastaların yaklaşık yarısı iki yaşın altındadır. Ailesel olgular bildirilmiştir ancak çok nadirdir (%1-2).

Klinik: Hastaların klinik başvurusu da tümörün bulunduğu yere ve katekalamın aktivitesine göre farklılık gösterebilmektedir. Karın ağrısı ve gelen kitle şeklinde belirti verebilir. Batındaki kitle; sert, nodüler, fikse ve çoğunlukla orta hattı geçer. Bu anlamda Wilms tümöründen ayırt edilmelidir. Tanı anında %70 olguda metastatik hastalık vardır. Bu nedenle paraneoplastik sendromlar ilk başvuru sebebi olabilir. Kemik veya eklem ağrısı, periorbital ekimoz (rakun gözü), öksürük, nörolojik defisit gibi semptomlar da görülebilmektedir.

Aşırı katekolamin salınımı nöroblastomada izlenebilmektedir. Paroksizmal hipertansiyon, taşikardi, baş ağrısı, yüzde kızarıklık gibi semptomlar da eşlik edebilir. Bunun yanında aşırı vazodilatör intestinal polipeptit (VIP) salınımı; diyare ve hipokalemiye de neden olabilir.

Tanı ve evreleme: Batında kitle tespit edilmiş veya diğer paraneoplastik semptomlar nedeniyle nöroblastoma düşünülen bir çocuk hastada öncelikle USG, BT ve/veya MRI ile kitlenin lokalizasyonu, kaynaklandığı doku, çevre dokularla ilişkisi ve eğer varsa metastaz varlığı belirlenir. Kan ve idrarda katekalamın düzeylerine (dopamin, va-

nilmandelik asit (VMA) ve homovanilik asit (HVA)) bakılır. Özellikle idrarda VMA ve HVA düzeyleri hastaların %90'ında yüksek olarak bulunmaktadır. Katekalamın düzeyleri tedavi ile beraber düşer ve bu nedenle nükslerin takibinde de önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır. Kesin tanı histopatolojik olarak çıkarılan kitlede veya kemik iliği analizinde nöroblastom hücrelerinin gösterilmesi ile konulur. Kemik metastazı düşünülen olgularda sintigrafik tetkikler yapılabilir.

Evreleme cerrahi sonrası adjuvan tedaviyi belirlemek açısından önemlidir. Bu amaçla 1988 yılında tanımlanan uluslararası nöroblastom evreleme sistemi kullanılır.

Evre 1: Makroskopik olarak tamamen eksize edilmiş olan lokalize tümör ± mikroskopik rezidüel hastalık; tümöre bitişik olmayan, ipsilateral lenf nodları mikroskopik incelemede tümör barındırmaz; primer tümör ile beraber çıkartılmış olan lenf nodlarında tümöral invazyon görülebilir.

Evre 2A: Makroskopik olarak kısmen eksize edilmiş olan lokalize tümör; tümöre bitişik olmayan, ipsilateral lenf nodları mikroskopik incelemede tümör barındırmaz.

Evre 2B: Lokalize tümör ± makroskopik total eksize; tümöre bitişik olmayan, ipsilateral lenf nodları mikroskopik incelemede tümör barındırır. Kontralateral lenfadenomegaliler mikroskopik incelemede tümör barındırmaz.

Evre 3: Rezekte edilemeyecek, orta hattı geçen unilateral tümör ± bölgesel lenf nodlarında tutulum. Lokalize unilateral tümör ve kontralateral lenf nodlarında tutulum. Orta hatta yerleşim gösterip bilateral uzanım gösteren tümör

Evre 4: Uzak lenf nodları, kemik, kemik iliği, cilt veya diğer organlarda (evre 4S için tanımlananlar hariç) tutulum gösteren herhangi primer tümör

Evre 4S: Cilt, karaciğer ya da kemik iliğine tutulumu ile sınırlı disseminasyon gösteren lokalize primer tümör (evre 1, 2A ya da 2B); (infantlar, 1 yaşın altındaki çocuklar için geçerli bir evrelemedir).

Nöroblastomun prognozunu belirlemede bazı faktörler kullanılmaktadır.

Prognostik faktörler

1. Yaş : İnfantlarda (<1 yaş) prognoz daha iyidir.
2. Adrenal dışı primer tümörler daha uzun sağkalıma sahiptir.
3. Evre : Evre ilerledikçe prognoz kötüleşmekle birlikte Evre 4S özel bir evredir. Prognozu iyidir ve olguların bazılarında spontan gerileme görülebilir. Sağkalım oranları %80-88'dir. Bu evre tüm olguların yaklaşık %7-10'unu oluşturur.
4. N-myc onkogen amplifikasyonunun varlığı kötü prognoz göstergesidir.
5. Tümörlü hücrelerin DNA içeriği ve ploidi sayısı.
6. Yüksek ferritin ve nöron spesifik enolaz düzeyleri kötü prognoz göstergesidir.

Tedavi: Tedaviye karar verirken yine multidisipliner olarak hareket etmek en doğru çözüm olacaktır. Temel olarak tedavide cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kullanılır. Tedavi protokolleri, prognostik faktöre göre belirlenen risk grubuna göre düzenlenir. Cerrahinin amacı; tümörü çıkarmak, patolojik tanı koymak, evrelemek ve biyolojik çalışmalar için doku örneği almaktır.

Düşük riskli nöroblastom: Düşük riskli nöroblastom evre 1 ve 2'yi ayrıca infantlarda görülen evre 4S'i içermektedir. Evre 1'de biyolojik faktörlerden bağımsız olarak yalnızca cerrahi ile %90'nın üstünde sağkalım sağlanır. Radyoterapinin bu evrede yeri yoktur. Evre 2A ve 2B'de de adjuvan kemoterapi verilmeden %90'ların üzerinde sağkalım izlenebilir. Kemoterapi, N-myc amplifikasyonu ve kötü histoloji yoksa rekürrens durumlarında endikedir. Evre 2 olguların rezidüel hastalıklarının tedavisinde tümör yatağına radyoterapi yapılabilir. Evre 4S'de primer tümörün rezeksiyonu zorunlu değildir. Hiçbir tedavi yapılmaya bile spontan regresyon olabilir. Ancak tümör çok büyükse ve mekanik basiya bağlı solunum yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu gibi durumlara yol açıyorsa evre 4S'de de tedavi düşünülebilir.

Orta riskli nöroblastom: Standard tedavi cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi şeklindedir. Kemote-

rapide çoklu ajanlar (sisplatin, doksorubisin, etoposid, siklofosfamid) kullanılır. Kötü prognostik faktörlere sahip değilse cerrahi ve adjuvan kemoterapi ile yüksek dağılım oranları bu grupta da izlenmektedir.

Yüksek riskli nöroblastom: Bu hastalarda cerrahi rezeksiyon sınırı ve rezeksiyon yaygınlığının yaşam süresine etkisi tartışmalıdır. Önerilen yaklaşım; başlangıç kemoterapisi sonrası tümör rezeksiyonu yapmaktır. Kemoterapi için; sisplatin, ifosfamid, siklofosfamid, karboplatin, etoposid ve doksorubisin gibi ajanları içeren protokoller vardır. Yoğun tedavilere rağmen nüks oranları yüksektir. Ortalama sağkalım %30-40 civarındadır. Rezeke edilemeyen tümörü olan orta ve yüksek riskli tümörlerde primer olarak radyoterapi kullanılabilir.

GENİTOÜRİNER RABDOMİYOSARKOM

Genitoüriner sistemde immatür mezaşimal hücrelerden kaynaklanan rabdomiyosarkom (RMS), erkeklerde mesane, prostat, paratestiküler bölge; kızlarda ise perine, vulva, vajina ve uterusu görülebilir. 0-2 yaş ve adolesan dönem olmak üzere görülme sıklığının pik yaptığı iki dönem vardır. Tüm RMS olgularının %20'sini GÜS RMS oluşturmaktadır. RMS insidansı Amerika'da 15 yaş altı beyaz ırkta yıllık olarak milyonda 4,4, zencilerde ise milyonda 1,3 olarak bildirilmektedir.

RMS histolojik alt tiplerine göre 3 sınıfa ayrılır;

1. Embriyonal
2. Alveoler
3. Pleomorfik

En sık görülen ve prognozu en iyi olan histolojik tip 'embriyonal' RMS'dur. Embriyonal RMS'un botyroid alt tipi üzüm salkımı şeklinde büyüme gösterir ve mesane ve uterus gibi içi boş organlardan köken alır. Alveolar RMS daha kötü prognozluudur. Ancak genitoüriner sistemde daha nadir görülür. Pleomorfik RMS da kötü prognozlu olan ve prostat ve mesaneyi tutmayan bir alt tiptir. RMS olguların yaklaşık %1'ini oluşturur.

Rabdomyosarkomun postoperatif gruplaması;

Grup I: Kaynak aldığı organa sınırlı veya kaynak aldığı organın çevresindeki dokulara infiltrate ancak tamamen rezeke edilmiş lokalize hastalık. Bölgesel lenf bezi tutulumu yoktur.

Grup II: Bölgesel yayılım ile birlikte tamamen rezeksiyon yapılmış. Mikroskobik rezidü var. Lenf nodları pozitif ancak mikroskobik rezidü yok veya sınırlarda mikroskobik rezidü var.

Grup III: İnkomplet rezeksiyon veya sadece biyopsi yapılmış tümör. Makroskobik rezidü var.

Grup IV: Tanı anında uzak metastaz (akciğer, karaciğer, kemikler vs) var. Serebrospinal, plevral ya da peritoneal sıvıda pozitif sitoloji.

Histolojik tanı amaçlı biyopsi yapılmaktadır. Tanı konduğu sıradaki tümör evresi, klinik sonucun en iyi göstergesidir.

Mesane ve prostat rabdomyosarkomu: Genellikle pollakiüri, strangüri, akut idrar retansiyonu ve hematüriye neden olur. Mesane kökenliler genellikle botriyoid tipte, prostattakiler ise solid kitle yapısındadır. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra sistoskopi ve biyopsi ile tanı kesinleştirilir. Parsiyel sistektomiye uygun mesane lezyonlarında mesaneyi koruyucu yaklaşımlar günümüzde kabul edilen tedavi yaklaşımıdır. Parsiyel sistektomi primer ya da kemoterapi sonrası uygulanabilir. Ancak mesanedeki tümörlerin çoğu trigon bölgesinden kaynaklanır. Bunlar ve prostat kökenli tümörler parsiyel sistektomi için uygun değildir. Bu hastalarda kemoterapi uygulanır ve parsiyel rezeksiyon için küçülme sağlanmaya çalışılır. Eğer küçülme sağlanamaz ise, radikal sistektomi uygulanır. Tümörü küçültmede kemoterapi radyoterapi ile birlikte de uygulanabilir. Bazı olgularda pelvik ekzenterasyon da gerekebilir.

Paratestiküler rabdomyosarkom: Primer genitüriner tümörlerin %7-10'u bu bölgede yerleşmektedir. Spermatik kordon distalinden gelişir. Testisi de tutabilir. Sıklıkla 1-5 yaş arasında görülür. Hasta; tek taraflı, ağrısız, skrotal şişlik yakınmasıyla gelir. Muayenede testisten ayrı sert bir kitle ele gelir.

Dıştan palpe edilebilme özelliği nedeniyle erken evrede tanı konma olasılığı diğer organların rabdomyosarkomlarına göre çok daha yüksektir. Tanı anında %60'ı Evre 1'dir. Histolojik olarak %90'nın üzerinde embriyonal tiptedir ve iyi prognozludur. 5 yıllık yaşam yaklaşık %80'dir.

Tedavisinde ilk yapılması gereken, radikal orşiektomidir. Eğer skrotal orşiektomi yapılmış ve patolojisi rabdomyosarkom gelmişse; kalan kordon elemanları ve ilk skrotal insizyonu da içine alacak şekilde parsiyel skrotektomi uygulanmalıdır. Olguların %30'unda retroperitoneal lenf nodlarında yayılım görülür. Bilgisayarlı tomografi ile %15 civarında yalancı negatiflik oranı vardır. Bunlara diseksiyon uygulanması tartışmalıdır. Nodların çıkarılmasının tedaviye katkıdan çok, evrelemeye katkısı vardır ve lenf nodu pozitif olanlara radyoterapi uygulanır. Ancak; büyük retroperitoneal lenf nodlarının görüntüleme yöntemleri ile saptanabileceği, mikroskobik tutulumların da kemoterapi ile bazen tamamen tedavi edilebileceği gibi görüşler yüksek komplikasyon oranları nedeniyle rutin RPLND uygulanmamasını savunmaktadır. Klinik olarak lenf nodu negatif olan 10 yaşın altındaki çocuklarda sadece kemoterapi önerilirken, 10 yaşından büyük çocuklarda kemoterapi öncesi ipsilateral RPLND önerilir. Bu hastalarda pozitif lenf nodu çıkma olasılığı %50'dir ve bunlarda nüksü önlemek için radyoterapi yapmak gerekir. Yüksek riskli hastalarda genellikle kemoterapinin prognoz üzerine etkisi azdır. Kemoterapide genellikle VAC (vincristin, aktinomisin, siklofosamid) tedavisi uygulanır.

Testis tümörleri

Erkek çocuklardaki solid tümörlerin %2'si testis tümörleridir. Çocukluk çağı testis tümörlerinin %75'i germ hücreli tümörlerdir. En sık üç yaş altı ve 12 yaş üstünde görülür. Çocuklardaki testis tümörlerinin benign olma olasılığı erişkinlere göre belirgin olarak daha fazladır. En sık görülen tümör ise yolk sac tümörüdür. Türkiye'de ise 2002-2008 yılları arasındaki pediatrik kanser kayıtlarında yapılan döküme göre germ hücreli tümörlü olgu sayısı 531'dir. Bunların 287'si (%54,5) gonadal yerleşimlidir.

Hastaların aileleri ağrısız sert kitle ile başvururlar. Skrotal USG ile tümörün natürü hakkında kısmen bilgi elde edilebilir. Ancak 'frozen section' ile peroperatif histolojik tanı gerekmektedir. Yolk sac tümörü tanısı konulan çocukların tanı anında evresi %90 evre 1'dir. Tedavi olarak ise orşiektomi yeterli olmaktadır. Yolk sac tümörlerinin %90'ında alfa fetoprotein yüksek çıkmaktadır. Teratom teşhisi konulan çocuklarda ise yine prognoz iyi olduğundan radikal orşiektomi yerine organ koruyucu yaklaşımlar düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Broecker B. Non-Wilms renal tumors in children. *Urol Clin North Am.* 2000 Aug;27(3):463-469.
2. Zhuge Y, Cheung MC, Yang R, Ogilvie MP, Koniaris LG, Rodríguez MM, Sola JE. Pediatric non-wilms renal tumors: subtypes, survival and prognostic indicators. *J Surg Res.* 2010 Oct;163(2):282-9.
3. Ritchey M. Pediatric urologic oncology. In: *Campbell's Urology.* Walsh PC., Retik AB., Vaughan ED., 1. Wein AJ (Eds). Eight Edition.s:2469-507, 2003.
4. Makari JH, Ramachandra P, Ferrer FA Jr. Pediatric urologic oncology: organ-sparing surgery in kidney and testis. *Urol Clin North Am.* 2010 May;37(2):287-98.
5. Driscoll K, Isakoff M, Ferrer F. Update on pediatric genitourinary oncology. *Curr Opin Urol* 17: 281-6, 2. 2007.
6. Wu HY, Snyder III HM, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. *Curr Opin Urol* 15: 273, 2005.3.
7. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *The Lancet* 23; 369 (9579):2106-20, 6. 2007.
8. Castellino SM, Martinez-Borges AR, McLean TW. Pediatric genitourinary tumors. *Curr Opin Oncol* 21: 8. 278-83, 2009.
9. Stehr M. Pediatric urologic rhabdomyosarcoma. *Curr Opin Urol* 19: 402-6, 2009.
10. Irkılata C, Türk Üroloji Yeterlilik Kurulu Kitabı 2012; 309-314.

KISIM 7

ÜROLİTYAZIS VE ENDOÜROLOJİ

Taş Oluşum Mekanizmaları

52

Muharrem Baturu • İlker Seçkiner

Giriş

Taş oluşumunun fiziki süreci glomerüler filtratın nefronu geçmesiyle başlayan kompleks bir olay dizisidir. Taş oluşturan tuzların etkisiyle idrar süpersatüre olur, eriyen iyon ve moleküller kristalleri ve nüveyi oluştururlar. Oluşan kristaller toplayıcı sisteme atılır ve takıldıkları yerde büyüme ve toplanma eğilimi göstererek taş oluşumuna neden olurlar (Şekil 1).

Taş oluşum etyolojisini açıklamak için süpersaturasyon-kristalizasyon, idrar inhibitörlerinin yokluğu, matriks-nükleasyon ve epitaksi teorisi gibi teoriler ortaya atılmıştır. Bunun yanında bu dört mekanizmayı birleştiren kombine teori ve aynı zamanda; intranefronik ve fiks nükleasyon, ekstranefronik ve serbest partikül nükleasyonu gibi kombine teoriler de ileri sürülmüştür.

1. SÜPERSATURASYON-KRİSTALİZASYON TEORİSİ

Taş oluşumundaki temel mekanizma süpersaturasyondur. Belirli bir pH ve sıcaklıktaki suya kristalize olabilen bir element konulduğunda solüsyon halinde kalır. Ancak bu element miktarı artınca

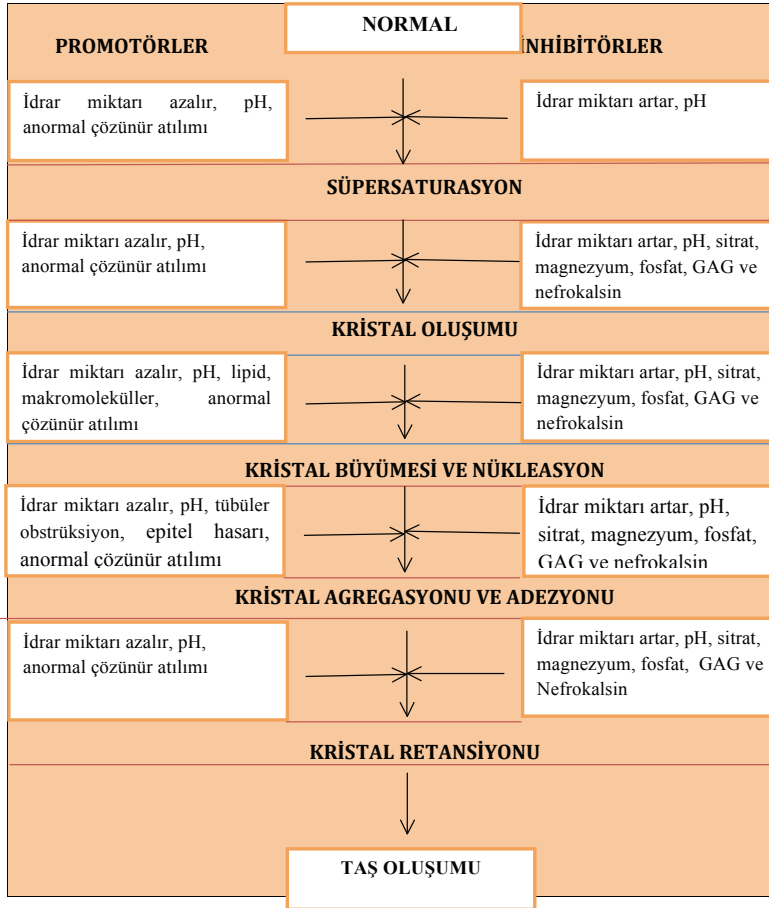
belirli bir saturasyon noktasına ulaşır. Bu noktaya kadar erimiş halde iken, bu noktadan sonra aşırı doymuş solüsyondaki madde kristalize olmaya başlar. Saturasyon noktasındaki bu ürünlere **termodinamik solubl product (Ksp)** denir. Ksp' de sabit pH ve sıcaklıkta solüsyondaki ürünler denge halindedir yani eriyik haldedir.

Ortamda pH ve sıcaklık değişmedikçe sature solüsyona daha fazla kristal eklenince kristaller presipite olurlar. İdrar vücut sıcaklığında genellikle 37° C de ve belli bir pH da olmasının yanısıra içerdiği inhibitörler ve diğer moleküller sayesinde kristallerin presipite olmasını engellemektedir. Yani idrarda kalsiyum oksalat gibi taş oluşumuna neden olan tuz bileşenleri Ksp' lerini aşmalarına rağmen kristalize olmayabilir. Bu saturasyon durumunda idrar **metastable** olarak nitelendirilir. Bu noktadan sonra tuz miktarı artırıldığında kristaller oluşur ve bu noktadaki konsantrasyon product' ına **formasyon product (Kf)** denir.

İdrarda Ksp ile Kf saturasyonun 3 major formunu değiştirir. (Tablo 1)

Bunlar:

1. Saturasyon altı bölge
2. Metastabl bölge
3. Unstable yani süpersature bölge



Şekil 1. Taş oluşumunda rol oynayan ardışık mekanizmalar.

TABLO 1. Taş Oluşum Aşamaları

Unstable Bölge (Kf)

1. Çekirdekleşme oluşur
2. İnhibitörler genellikle etkili değildir

Metastabl Bölge

1. Kristal büyümesi gerçekleşir
2. Kristal agregasyonu gerçekleşir
3. İnhibitörler kristalizasyonu önler
4. De novo çekirdekleşme çok yavaştır
5. Heterojen çekirdekleşme olabilir
6. Matriks etkilenebilir

Saturasyon altı Bölge (Ksp)

1. Kristal oluşabilir
2. Oluşan kristaller eriyebilir

Saturasyon altı bölge de ürünler Ksp olup kristaller oluşmasına rağmen eriyik hale geçebilir. Kf üzerindeki konsantrasyonlarda solüsyon unstable bölgede olup kristaller oluşur ve nükleasyon takip eder. Ksp ile Kf arasındaki metastable bölgede idrar süpersature halde olsada presipitasyon ve nükleasyon oluşmaz. Bu bölge taş oluşumunu kontrol eden moleküllerin olduğu ve teropetik müdahalenin yer aldığı alandır

2. NÜKLEASYON

Kristalin oluşabilmesi için ortamdaki kalsiyum oksalat konsantrasyonunun Ksp değerini aşması

gerekir. Kalsiyum oksalat idrarda suya oranla 4 kat daha fazla çözünür durumdadır. Bunun nedeinde idrarın belirli bir pH,sıcaklıkta olması ve üriner inhibitörler ve içerdiği diğer maddelerden dolayıdır. Kalsiyum oksalat konsantrasyonu Kf değerini aştığı zaman papillalarda kristalizasyon başlar. Oradan atılan ve idrarda yüzen mikrolitler üzerinde kristalizasyon devam eder. Bazı şartlar altında değişik kimyasal etkiler sonucu kristaller birbirine yaklaşır ve bağlanırsa (agregasyon) kristal kitlesi oluşur. Oluşan bu kristal kitlesi etrafında yeni agregasyon (kristal yapışmalar) oluşarak veya yüzeydekiler nükleus rolü oynayarak kristalin büyümesine ve taş oluşumuna sebep olurlar.

Kristal çekirdeklerinin oluşması tek madde içeren solüsyonda olursa buna **homojen nükleasyon** denir. Genellikle kristal çekirdek yapıları epitel hücreleri, hücre döküntüleri, organik ve inorganik madde gibi birden fazla maddedei barındıran solüsyonlarda oluşurlar ve buna **heterojen nükleasyon** denir.

İdrarın nefrondan süzülüş zamanı ortalama 5-7 dk olup bu sürede kristaller tübüler lümeni tıkayamazlar. Tübüler lümenin tıkanması için yeterli büyüklükte nükleolus oluşması ve bunun üzerinde agregasyonun oluşması gerekmektedir. Heterojen nükleasyonda homojen nükleasyona göre saturasyona daha az ihtiyaç duyulmaktadır. Heterojen nükleasyonda hücre döküntüleri, epitel hücreleri, kırmızı kan hücreleri (RBC), organik ve inorganik maddelerin hepsi ayrı bir tutunma

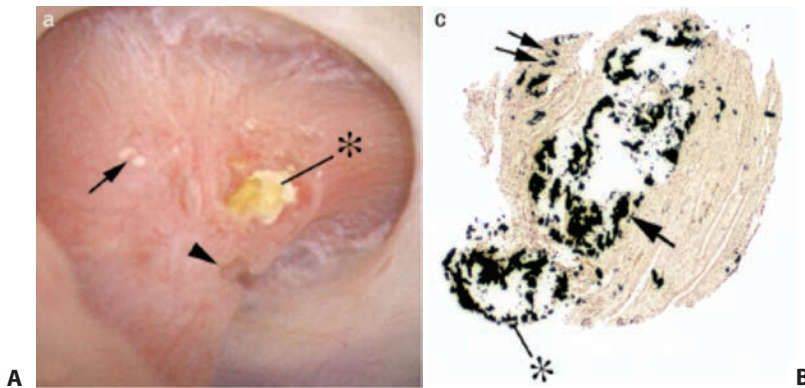
yüzei oluşturduğundan daha hızlı agregasyon oluşup taş formasyonu daha çabuk oluşmaktadır.

2.1 Serbest ve Fiks Nükleasyon

İdrardaki süpersature halde bulunan Kf sonrası nükleasyonu takiben agrege olur büyür ve tübüler lümende taş yapısı oluşmaya başlar. Taş kristalleri tübüler lümende serbest şekilde agrege olursa buna **serbest nükleasyon** denir. Tübüler duvara takılarak agrege olursa buna da **fiks nükleasyon** denir. Fiks nükleasyonda kristallerin bağlandığı bir takılma noktası bulunmaktadır ve bu nedenle süpersatüre idrarla temas süresi uzamakta ve kristal büyümesi agregasyonu kolaylaşmaktadır.

2.2 Randall Plakları

Kristal büyümesindeki alternatif bir mekanizmadır. Kalsiyum fosfat kristalleri renal papilla interstisyumunda büyümeye başlar. Renal kalikslere açılan papillalarda küçük kristal plakların varlığı 1930'lu yıllarda taş öncülü hücre olarak kabul edilmiş ve bunlara Randall plakları denmiş. 1937 yılında Randall bu plakların renal papilla interstisyumundan geliştiğini söylesede bu plakların halen nereden geliştiği tartışmalıdır. Henle ince lupundan, kollektör kanallardan ya da renal pailla interstisyumundan geliştiği belirtilmektedir. Endoskopik böbrek taşı tedavisindeki gelişmelerle birlikte bu plaklar daha net olarak gösterilmiştir (Resim 1). Yapılan bir çalışmada randall plaklarının



Resim 1. A: Randall plağının endoskopik görüntüsü. **B:** Randall plağının papiller biyopsi örneğindeki ışık mikroskopik görüntüsü (siyah renkli bölgeler kalsiyum depositleridir.) (8)

çoğunun kalsiyum oksalat taş oluşumunda öncü olduğu saptanmış ve özellikle genç hastalarda bu plakların yaygın olduğu saptanmış ve genetik yatkınlığı olan hastalarda çocukluk döneminde alınan D vitamininin randall plak oluşumuna neden olduğu düşünülmüş. 1930' larda apatit taşlarından oluştuğu düşünülse de günümüzde idiyopatik kalsiyum oksalat taşlarını oluşturduğu saptanmıştır.

2.3 Üriner İnhibitörler

İdrarda bulunan inhibitör maddeler taş oluşumunu nükleasyon, agregasyon, hücre kristal arası etkileşim gibi çeşitli aşamalarda etkilerler. İdrarda bulunan inhibitör maddeler kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşları için tanımlanmışlardır. Bu inhibitör maddeler;

a) Organik İnhibitörler

1. Nefrokalsin: Henlenin çıkan kolu ve proksimal tübülden sentezlenir. 1978 yılında Nakagawa ve ark. tarafından tanımlanmış, kalsiyum oksalat kristalleri üzerinde inhibitör etkili bir glikoprotein olduğu saptanmıştır. Yapısında bukunan gamakarboksiglutamik asit sayesinde kalsiyum oksalata bağlanarak inhibitör etki gösterir. 4 izoformu olup nefrokalsin (NC)-A, NC-B, NC-C, NC-D olarak tanımlanmıştır. NC-A ve NC-B isoformları taşı olmayan insanların idrarında yüksek miktarda bulunurken NC-C ve NC-D isoformlarıysa taşı olan insanlarda daha yüksek düzeylerde izlenmiş. İsoform A ve B' de Ca bağlayan bölge değişikliğe uğrarken isoform C ve D' de bu gözlenmemiş. Bu veriler ışığında A ve B isoformlarının kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin **büyüme ve agregasyonunda** inhibitör rol oynadığı saptanmıştır.

2. Tamm-Horsfall proteini: Distal tübül ve henlenin çıkan kolunda sentezlenir ve kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin agregasyonunun inhibe eder. Nefrokalsine göre inhibitör etkisi daha azdır.

3. Üropontin (Osteopontin): Kemik matriksinden henle lupu ve distal tübülden sentezlenir. Kalsiyum oksalat kristallerinin büyümesini ve kris-

tallerin böbrek epitelyal hücrelerine yapışmasını engeller.

4. Müsin: Kalsiyum oksalat dihidratın kristalizasyonunu ve agregasyonunu ve nükleasyonunu inhibe eder.

5. Glikozaminoglikanlar (GAG): 1956 yılında Boyce ve Garvey taş matriksinde GAG' ların bulunduğunu bildirmişlerdir. GAG' lar taş oluşumunun bir basamağını indüklerken başka bir basamağını inhibe etmektedirler. Yani taşların kristal nükleasyonunu indüklerken agregasyon, taşın büyümesi ve epitelle etkileşime girmesini inhibe ederler.

İdrardaki GAG' ları kondroitin sülfat (CS), Heparan Sülfat (HS), Hyaluronik asit ve düşük sülfatlı kondroitin sülfat oluşturmaktadır. HS kalsiyum oksalat monohidrat taşlarıyla en kuvvetli etkileşime girerken; CS magnezyum amonyum fosfat ve apatit taşlarıyla en fazla etkileşime girmektedir.

6. Üriner protrombin fragman 1 (UPTF1): Trombin aracılığıyla serum proteinlerinden üretilen UPTF-1 kristal yüzeylerindeki kalsiyum iyonlarına yüksek afinite gösterdiği ve bu iyonları bağlayarak kalsiyum oksalat kristallerinin büyümesini ve agregasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir.

7. İnter alfa inhibitör (Ial): İal karaciğerde sentezlenmektedir. Ağır zincirleri H1, H2, H3 ve hafif zinciri **bikunin** kovalent bağlarla kondroidin sülfata bağlanırlar. İal ve bağlantılı peptitlerin inflamatuvar hastalıklar, kanser, renal yetmezlik ve son dönemlerdede böbrek taşlarıyla ilgili olduğu saptanmış. Hafif zincir **bikuninin** renal epitelyal hücrelerde ve proksimal tübül ve henle inen kısmında bulunup kalsiyum oksalat kristallerinin agregasyonunu ve epitele tutunmasını inhibe ederek etki ettikleri düşünülmektedir.

b) İnorganik İnhibitörler

1. Magnezyum: İdrarda kalsiyum, oksalat ve fosfatın çözünürlüğünü artırarak ve diyetle alınan oksalatın emilimini azaltarak kalsiyum oksalat ve apatit kristallerinin agregasyonunu ve büyümesini engeller. Ancak magnezyum desteğinin taş

rekürrensini azaltmadığı gösterilmiş. Bu da barsaktan emiliminin düşük olması ve vücutta eksikliğinin pek gözlenmemesine bağlanmış.

2. Pirofosfat: Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristallerinin agregasyonunu ve epitel yüzeyine yapışmasını engeller. Pirofosfatlar kalsiyumun ince barsaklardan emilimini azaltırlar ve bu etkilerinin D vitamini aracılığıyla yaptıkları düşünülmekte. Pirofosfatlar polifosfat olarak ağızdan alındıktan sonra barsaktan ortofosfat olarak emilip idrarla atılan formudur. Oral olarak ortofosfatların verilmesi taş rekürrensini engellemede az bir etkisinin olduğu gösterilmiş.

3. Sitrat: Filtre edilen sitratin %75'i proksimal tübülden geri emilmektedir. Hipositratüri nedenleri arasında asetazolamid ve tiazid kullanımı, irritabl barsak hastalığı, üriner sistem enfeksiyonları, hipokalemi, hipomagnezemi bulunmaktadır. Hipositratüri olan hastaların % 50'sinde nefrolithiasis izlenmesi sitratin üriner sistem taş hastalığını etkileyen en önemli inhibitörlerden biri olduğunu göstermektedir. Sitrat kalsiyum oksalat ve fosfat kristallerinin büyümesini ve agregasyonunu engeller. Kalsiyum ile çözünür tuz oluşturarak idrardaki kalsiyum saturasyonunu azaltır. Özellikle kalsiyum oksalat monohidrat kristallerini inhibe etmektedir. Sitrat vücuttaki asit baz dengesinden etkilenmektedir. Sistemik asidoz sitrat reabsorpsiyonunu artırmakta ve atılımını azaltmakta tersine alkaloz ise emilimini azaltıp atılımını artırmaktadır. Sodyum dikarboksilat kotransporter -1 (hNaDC-1)

in sodyum sitrat taşıyıcılarından biri olduğu ve böbrek taşı hipositratüri olan hastalarda yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiş. Bu nedenle proteinle zengin beslenenlerde hipositratürinin önemli bir nedeni olabileceği öngörülmüş.

3. MATRİKS

Böbrek taşları hem kristal hemde kristal olmayan bileşenlerden meydana gelir. Kristal olmayan kısma matriks denir. Kronik üriner enfeksiyon gibi bazı durumlarda matriks taşın büyük kısmını meydana getirebilir. Kimyasal analizlerde %65'i protein (gama karboksi glutamik asit,substant A, üromukoid, osteopontin, Tamm-Harsfald proteini, nefrokalsin, bikunin, UPTF-1), %9 non aminoşeker, %5 glukozamin, %10 su ve %12'si organik kül olduğu saptanmış.Matriks taşlarının makroskopik görüntüsü resim 2' de gösterilmiştir. Bazı taşların matriks yapısında yer alan moleküller şunlardır:

Enfeksiyon taşları :Hyaluronik asit

Kalsiyum oksalat monohidrat: Heparan sülfat

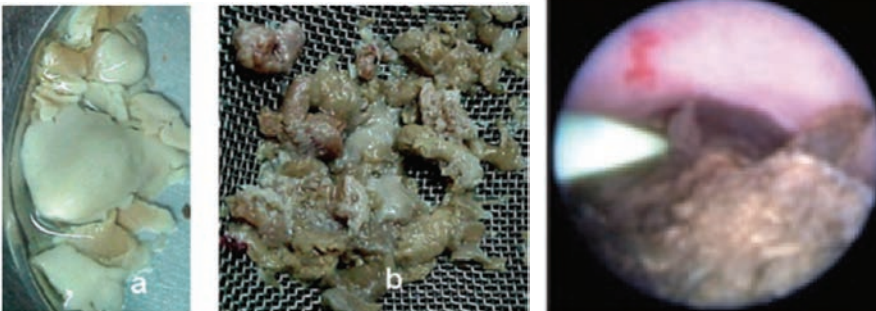
Kalsiyum oksalat dihidrat: Hyalüronik asit, heparan sülfat

Mariksin taş oluşumunda bir destekleyici mi bir inhibitör mü olduğu henüz aydınlatılmamıştır.

KALSİYUM İÇEREN TAŞLARIN ETİYOLOJİSİ

1. HİPERKALSIÜRİ

Kalsiyum taşlarının %25-60' ında serum kalsiyum düzeyi artmadan idrarda kalsiyum atılımında artış



Resim 2. Matriks taşlarının makroskopik ve endoskopik görüntüsü (27)

gözlenmektedir. İdrar volüm artışı yada sitrat atılımında artış olmaması durumunda süpersatüre olarak kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taş oluşumuna neden olur. Bu durum primer hiperparatiroidi, granülmatoz hastalıklar, primer sarkoidoz, vitamin D intoksikasyonu ve süt alkali sendromunda izlenmektedir.

Çoğu hiperkalsiürik taş formasyonu idiyopatik hiperkalsiüri olarak adlandırılmaktadır. Rekürren kalsiyum taşı olan hastalarda hiperkalsiüri en sık izlenen metabolik anormalliktir. İdiopatik hiperkalsiüri; günlük 1000mg kalsiyum alan erkekler için günde 300 mg, bayanlar için günde 250 mg'dan fazla, ya da genel olarak 4 mg/kg/gün'den daha fazla kalsiyumun idrar ile atılımı olarak tarif edilmektedir. İnfantlarda ise bu oran yaşa göre değişmektedir. 6 aya kadar spot idrarda kalsiyum / kr oranı < 0,8 iken 1 yaş ve üzerinde bu değer <0,2'dadır. Kalsiyum metabolizmasının regülasyonu 3 farklı yerde olur; barsaklar, kemikler ve böbrekler. Hiperkalsiüri patofizyolojik anormalliğe göre kabaca 3 alt gruba ayrılmıştır; kalsiyumun intestinal absorpsiyonunun arttığı absorbtif hiperkalsiüri, primer renal kaçığın olduğu renal hiperkalsiüri ve kemik demineralizasyonunun arttığı resorbtif hiperkalsiüri.

a) Absorbtif Hiperkalsiüri: En sık görülen hiperkalsiüri tipidir. Temel patoloji kalsiyumun intestinal hiperabsorpsiyonudur. Absorbtif hiperkalsiüride serum kalsiyumu normal, serum PTH normal yada suprese, üriner kalsiyum artmış (0,2 mg/ mg kreatinin) izlenmektedir. 2 tipi vardır.

Tip 1: Kısıtlanmış diyetle (günlük 400 mg kalsiyum) bile idrar kalsiyumu yüksektir

Tip 2: Kısıtlanmış diyetle idrar kalsiyumu normale döner.

b) Renal Hiperkalsiüri: Renal tübüllerden kalsiyum reabsorpsiyonun bozulmasıyla sekonder hiperparatiroidizme neden olan ve idrarda kalsiyum atılımının artmasıyla karakterizedir. Serum kalsiyumu normal, serum PTH yüksek ve idrar kalsiyumu yüksektir.

c) Rezorbtif Hiperkalsiüri: Primer hiperparatiroidizme bağlı kemik rezorpsiyonuyla karakteri-

zedir. PTH vitamin D3'ü artırır buda barsaklardan kalsiyum emilimini artırır. İdrar ve serum kalsiyumu artmış, PTH artmış ve serum fosfor seviyesi düşük olarak izlenir. Nadir bir form olup hastaların %5'inde izlenmektedir.

2. HİPEROKZALÜRİ

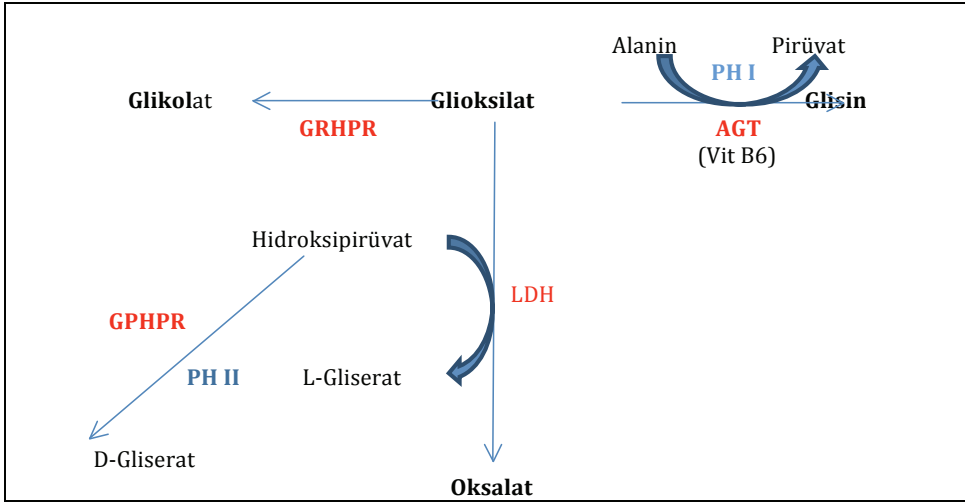
Oksalat askorbik asit ve gliksilat metabolizmasının son ürünüdür. İdrarda >40 mg/gün oksalat saptanması olarak tanımlanır. Oksalat endojen olarak askorbik asit, glisin, pürinler ve diğer aminoasitlerin karaciğerde metabolize edilmesi sonucunda oluşabildiği gibi; ekzojen olarak da birçok yiyecek ile birlikte vücuda alınır. Ekzojen olarak alınan oksalat idrardaki oksalatın esas kaynağıdır. Oksalat böbreklerden atılır fakat idrarda çözünürlüğü az olduğu için presipite olmaya eğilimlidir Primer hiperokzalüri gliksalatın glisine dönüşümünün önlenmesiyle oluşan otozomal resesif bir hastalıktır. Gliksalatı glisine çeviren enzimdeki mutasyon primer hiperokzalüri tip 1'e neden olmaktadır. Bunu takiben belirgin yüksek olan üriner oksalat renal tübüllerde kalsiyum oksalat saturasyonunu artırarak ve taş oluşumuna nedne olurlar. Yüksek oksalat konsantrasyonu veya kalsiyum oksalat kristallerinin neden olduğu serbest oksijen radikalleri aracılığıyla meydana gelen renal yaralanmaya yol açar. Oluşan renal parankimal hasar ve intersisyal fibrozisde kalsiyum oksalat taşlarının oluşmasına ve nüks etmesine neden olur.

2.1. Primer Hiperokzalüri

Otozomal resesif bir hastalıktır. Gliksalat metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle oluşmaktadır.

Tip 1: Alanin gliksilat aminotransferaz (AGT) enzim eksikliği nedeniyle oluşmaktadır. Oksalatın glisine dönüşümünü katalize eden enzimde eksiklik olduğu için oksalat glisine dönüşemez ve vücutta aşırı miktarlarda birikir. İdrarla oksalat ve glikolat atılımı da artar (Şekil 2).

Tip 1 primer hiperokzalüri hastaların şiddeti ve fenotipi, şiddetli infantil oksalozis ve ölümden yaşamın sonraki yıllarında tekrarlayan renal taş-



Şekil 2. Karaciğerde oksalat mekanizmasının oluşumu.

lara kadar değişkenlik gösterebilir. Genellikle 5 yaş altında böbrek taşı olan hastalarda izlenir. Bir infantta ultrasonografide nefrokalsinozis ya da hiperekojen böbrekler saptandı ise; tip 1 primer hiperokzalüri açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Primer hiperokzalüri tedavi edilmediği takdirde etkilenen hastaların %50'sinde 15 yaşına kadar son dönem böbrek yetmezliğine neden olurken ölüm oranı %30 kadardır. Karaciğer gliksilatın detoksifikasyonundan sorumlu tek organ olduğundan primer hiperokzalüride kombine karaciğer ve böbrek transplantasyonu kabul edilebilir bir tedavi yöntemidir.

Tip 2: Gliyoksilat redüktaz/hidroksipirüvat redüktaz (GRHPR) eksikliği nedeniyle oluşur ve tip 1'e göre daha hafif bir klinik seyir gösterir

Tip 3: Primer hiperokzalüri hidroksiprolin metabolik yolağında görev alan 4 hidroksi 2-oksoglutarat aldolaz (HOGA1) geninde defekt sonucu oluşur.

2.2. Enterik Hiperoksalüri

Sonradan kazanılmış en sık nedeni enterik hiperoksaürüdür. İnce barsak malabsorbsiyonlarında

barsak içinde yağ ve safra asiti artınca kalsiyumla birleşirler, normalde kalsiyumla birleşip atılan oksalat serbest kalmış olur ve emilir bu da hiperokzalüriye sebep olur. Kronik diyare ya da hangi nedenle olursa olsun malabsorbsiyon oksalatın ince barsaktan emilimini artırır. Bunlar arasında ince barsak rezekasyonu, jejunoileal bypass, bariatrik cerrahi esnasında yapılan Roux en Y gastrik bypass hiperoksalüriyle ilişkilidir.

Jejunoileal bypass bariatrik cerrahide ilk kullanılan yöntem olup karaciğer yetmezliği, artrit böbrek taşı ve renal yetmezlik gibi yan etkileri nedeniyle günümüzde artık kullanılmamaktadır. Jejunoileal bypass sonrası diyetdeki oksalatın aşırı emilimi nedeniyle böbrek taşı ve renal yetmezlik izlenmiştir. Günümüzde artık gastrik banding ve bazı vakalarda Roux en Y gastrik bypass yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde de safra kesesi taşları ve vitamin eksiklikleri sık gözlenmesine karşın böbrek taşı idrarda artmış oksalata bağlı böbrek taşlarında gözlenmektedir. Bariatrik cerrahi geçiren hastaların idrar parametreleri incelendiğinde düşük idrar volumü, düşük idrar pH'ı hipositratüri, ve hiperürükozüri izlenmiştir.

Bu hastalara oksalat ve sodyumdan fakir diyet, sıvı tüketimi artırılması, kalsiyum ve magnezyum oksit verilmesi, sitrat alınması intestinal lümen

oksalatı bağlayarak emilimini azaltır ve oksalatın idrarda süpersature olmasını engellemektedir.

2.3. Diet Hiperoksalürisi

Fındık, çikolata, demli çay, ıspanak, brokoli, çilek gibi oksalatça zengin gıdaların aşırı alınmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Hayvansal proteinlerin fazla alınması, C vitamini fazla tüketimi de idrarda oksalat seviyesini yükseltir. Son araştırmalar intestinal oksalat azaltıcı bir bakteri olan oxalobacter formigenese' nin intestinal oksalat seviyesini düzenlediğini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda ince barsakta oxalobacter kolonilerinin yokluğundan taş oluşumunun ve artmış oksalat atılımının olduğunu göstermektedir.

2.4. İdiyopatik Hiperoksalüri

Etiyolojide oksalatın aşırı emilimi rol oynamaktadır. Aşırı oksalat alımı engellenmelidir.

3. HİPERÜRİKOZÜRİ

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür ve böbrekler tarafından itrah edilir. Ürik asit atılımının günlük >600 mg olmasına hiperürükozüri denir. Hiperürükozüri monosodyum ürata dönüşerek idrarın süpersature olmasına ve kalsiyum oksalat ve urat taşı oluşumuna eğilim yaratır.

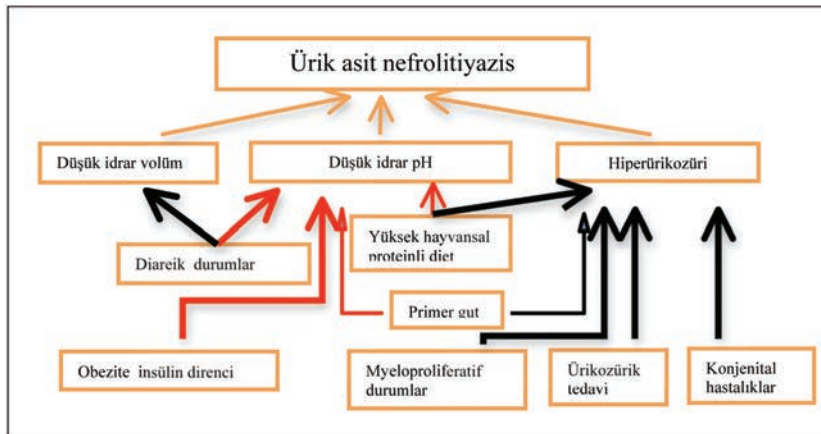
Kalsiyum taşı olanların % 10' unda tek metabolik anormallik hiperürükozüridir. Ürik asidin idrardaki çözünürlüğü pH'ya bağlıdır. Düşük idrar pH'sı (<6.0) ürik asit taşının oluşumu için başlıca risk faktörüdür.

Hiperürükozürinin birçok sebebi vardır. İdiyopatik renal hiperürükozüri sıklıkla kalıtsaldır ve asemptomatik olabilir. Bu hastalarda serum ürik asit düzeyleri normaldir. Yüksek protein içeren diyet veya ketojenik (yüksek yağ, düşük karbonhidrat) diyet hiperürükozürinin temel sebebi olup hiperürükozürinin diğer sebepleri arasında askorbik asit, probenesid, salisilatlar, ve fenilbutazon gibi bazı ilaçların kullanımı sonucu oluşabilir.

Lesch-Nyhan sendromu gibi pürin metabolizma bozukluklarında vücutta ürik asit aşırı miktarlarda üretilebildiği gibi tümör lizis sendromu, lenfoproliferatif veya myeloproliferatif hastalıklar nedeniyle de ürik asit aşırı miktarlarda üretilir ve idrarla atılır. Buna ek olarak diyabetes mellitus ve metabolik sendromlu hastalarda genel popülasyonla kıyaslandığında ürik asidin idrarla atılımının fazla olduğu gösterilmiştir. Buna insülin rezistansına sekonder olarak oluşan asidik idrarın sebep olduğu düşünülmektedir. (Şekil 3)

4. HİPOSİTRATÜRİ

Hipositratüri kalsiyum taşı olanların %10'unda izole, %20-60'ında diğer metabolik anormallikler-



Şekil 3. Metabolik sendrom ve nefrolitiazis arasındaki patofizyolojik yollar.

le birlikte görülen önemli ve düzeltilebilir bir metabolik anormalliktir.

Hipositratüri; üriner sitratin <320 mg/gün ya da < 0.6 mmol (erkek), 1.03 mmol (kadın) olmasıdır. Sitrata kalsiyumla çözünebilir tuzlar oluşturarak kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristallerinin oluşumunu önler. Hipositratüri nedenleri arasında asetazolamid ve tiazid kullanımı, irritabl barsak hastalığı, üriner sistem enfeksiyonları, hipokalemi, hipomagnezemi bulunmaktadır. Kronik diyare intestinal alkali kaybına neden olarak sistemik asidoz ve hipositratüriye neden olur.

İdrardaki sitrat seviyeleri vitamin D, büyüme hormonu, östrojen ve PTH'nun yüksek seviyeleri ve alkoloz durumunda artar.

5. HİPOMAGNEZÜRİ

Nadiren taş oluşumuna neden olmaktadır. İzole olarak taş oluşumunun %1'inden sorumludur. Magnezyum kalsiyum tuzlarıyla birleşir. Bu nedenle magnezyum eksikliği inhibitör etkiyi azaltır. Hipomagnezürü nedenleri arasında diyetle az alınması, kronik diyare gibi malabsorbsiyon yer almaktadır. Hipomagnezürüli hastalarda hipositratüri birlikteliği sık izlenmektedir.

6. RENAL TÜBÜLER ASİDOZİS

Renal tübüler asidoz (RTA), hidrojen iyonunun sekresyonunda veya bikarbonat reabsorbsiyonunda veya her ikisinde birden defektin bulunduğu metabolik asidozla karakterize bir durumdur. Tip 1 (distal) RTA en sık görülen olan tip olup çoğunlukla taş oluşumuna neden olmaktadır. Tip 2 (proksimal) RTA ve Tip 4 (hiperkalemik) olmak üzere 3 tip RTA vardır

Tip 1 (distal) RTA: Distal tübüllerde defekt sonucu idrarın asidifiye olmamasıyla karakterizedir. Klasik bulgular böbrek taşıyla beraber hipokalemik hiperkloromik (anyon gap normal) metabolik asidoz gözlenmektedir. Bu hastalarda idrar pH > 6 izlenmektedir. Amonyum klorid yüklemesi sonrası idrar pH < 5,5 düşmemesi ile karakterizedir. Taş oluşumunun nedeni hiperkalsiüri, hipositratüri ve artmış üriner pH'dır. Artan pH fosfatın divalent ve

ve trivalent miktarını artırır ve kalsiyum fosfat süpersaturasyonu yükselir. Bu hastalarda en sık izlenen taş kompozisyonu kalsiyum fosfattır.

KALSİYUM İÇERMEYEN TAŞLARIN ETİYOLOJİSİ

1. Ürik Asit Taşları

Ürik asit insanda endojen ve eksojen pürin metabolizmasının son ürünüdür. Hiperürürikozürü üriner ürik asit seviyesinin >600 mg/gün olarak tanımlanır. Üriner pH 5,5'in altında ürik asitin çoğu çözülmemiş yapıda bulunur. Eğer pH 5,5'in üzerine çıkarsa kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taş oluşumuna katkıda bulunan daha çözülebilir mono sodyum urat kristalleri oluşur. Taşlar genellikle yuvarlak, düzgün, sarı-turuncu ve nonopakdır. Ürik asit taş oluşumunu artıran üç faktör vardır; düşük pH, düşük idrar volümü ve hiperürürikozürü. Bunlardan en önemlisi düşük pH'dır, çünkü ürik asit taşı oluşan hastaların çoğunda normal ürik asit atılımı fakat düşük idrar pH'sı saptanmıştır. Tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kronik renal yetmezlik (KRY) gibi sistemik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, miyeloproliferatif hastalıklar, gut hastalığı, ürikozürük ilaç kullanımı, kanser kemoterapisi ve benzeri başka patolojik durumlarla birlikte görülmesi ve yaşam tarzı ile yakından ilişkili olması, bu konunun bir taş hastalığından ziyade bir sistemik hastalık olarak ele alınmasını gerektirmektedir. Yapılan bir çalışmada obez hastaların taşlarının %63'ünde ürik asit bulunduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) ile taşların kimyasal kompozisyonu karşılaştırılmış, VKİ ≥ 30 kg/m² olan hastaların ürik asit taşlarının tüm taşlara oranı %24.1 iken, VKİ < 25 kg/m² olanlarda bu oran %6.8 olarak bildirilmiştir. Diyabetik ve obez hastalarda ürik asit taşı prevalansının yüksek olması, bu taşların insülin direnci ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

2. Sistin Taşları

Sistinüri, sindirim sisteminde bozulmuş aminoasit emilimi ve böbrek proksimal tübüllerinde dibazik aminoasitler olan sistin, ornitin, lizin ve argininin

membran transportundaki bozukluğu nedeniyle böbrekten aşırı atılımı sonucu görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Sistinürinin tek fenotipik manifestasyonu sistin taşıdır ve bireyi hayat boyu etkiler. Proksimal tübüllerden sistin reabsorbsiyonu bozulunca idrardaki sistin miktarı artar. Sistin çözünürlüğü idrar pH'sına, iyonik kuvvetlere ve idrardaki makro moleküllere bağlıdır. İdrar pH'sı 5 iken sistin çözünürlüğü 300 mg/L, 7 iken 400 mg/L ve 9 iken 1000 mg/L'dir. Sistin normal idrar pH'sında düşük çözünürlüğü olmasından dolayı hegzagonal kristaller halinde çöker. Sistinüri çocukluk çağı hastalığı olup pediatrik taş hastalarının %10'unu sistin taşları oluşturmaktadır. İdrarda >250mg/dl sistin olması durumunda sistin kristalleri oluşmaya başlar. Sistinüriye genellikle hiperkalsiüri, hiperürikozüri ve hipositratüri eşlik etmektedir. Bu nedenle sistin taşı yanısıra kalsiyum ve ürik asit taşı oluşumunda buna eşlik edebilmektedir.

3. Enfeksiyon Taşları

Üriner sistem taşlarının yaklaşık %10-15'ini oluşturan enfeksiyon taşları üriner sistem taşları içerisinde önemli bir grubu oluşturmaktadır (Tablo 2).

Enfeksiyon taşlarının temel yapısını magnezyum amonyum fosfat hegzahidrat ($MgNH_4PO_4 \times 6H_2O$) oluşturmakta ve ek olarak karbonat apatit ($Ca_{10}[PO_4]_6 \times CO_3$) şeklinde kalsiyum fosfat içerebilmektedir. Enfeksiyon taşı oluşumu için idrar yollarının üreaz aktivitesi olan mikroorganizmalarla enfeksiyonu gereklidir. En yaygın üreaz üreten patojenler Proteus, Klebsiella, Pseudomonas

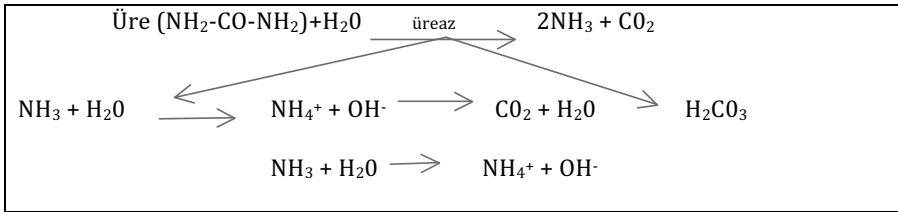
TABLO 2. Taş Tiplerinin Sıklığı

Kalsiyum okzalat, fosfat veya her ikisi	%70-80
Strüvit (Enfeksiyon Taşları)	%10-15
Ürik Asit	%5-10
Sistin	%1
Diğer (ksantin, triamteren, indinavir)	%1

ve Staphylococcus türleridir. Proteus miribalis enfeksiyon taşlarıyla ilişkili olan en yaygın organizmadır. Escherichia coli en sık üriner enfeksiyon sebebidir. Ancak nadir türleri üreaz üretir. Enfeksiyon taşları sıklıkla persistan veya rekürren idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda görülmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığına bağlı olarak kadınlarda erkeklerden 2 kat daha fazla görülmektedir.

Enfeksiyon taşı oluşumu için; idrar yollarının üreaz aktivitesi olan mikroorganizmalarla enfeksiyonu ve bu sayede idrar pH'sının 7.2'nin üzerinde olması ile idrarın magnezyum amonyum, fosfat ve karbonatlara doymuş olması gereklidir. Üreaz pozitif bakterilerle oluşan enfeksiyon varlığında, ürenin hidrolizi ile bir baz olan amonyum (NH_4^+) ve karbonik asit (H_2CO_3) oluşur (Şekil 4). Ancak bir molekül üreden iki molekül amonyak ile bir molekül karbonik asit oluştuğundan bazın tamponlanması yetersiz kalır ve ortam alkalene yöne kayar (Şekil 4). Fosfatlar alkale ortamda kolayca kristalizasyon ve agregasyon gösterir ve magnezyum amonyum fosfat taşı oluşur.

Taş yapıları ve sebepleri tablo 3'de özetlenmiştir.



Şekil 4. Ürenin hidrolizi.

TABLO 3. Taş yapıları ve sebepleri

Taş Yapısı	Sebebi
Kalsiyum okzalit	Primer Hiperparatiroidi İdiyopatik hiperkalsiüri İdrardaki sitrat seviyesi düşüklüğü Hiperoksalüri Hiperürikozi
Kalsiyum fosfat	Renal tübüler asidoz
Ürik asit	Düşük idrar pH Hiperürikozi
Strüvit	Üreaz+ bakteri enfeksiyonları
Sistin	Sistinüri

Kaynaklar

- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (2012) Campbell Walsh Urology 10th edition. Philadelphia, 1257-1287
- Gambaro G, Trinchieri A. Recent advances in managing and understanding nephrolithiasis/nephrocalcinosis. 2016;F1000 Faculty Rev-695. doi: 10.12688/f1000research.7126.1. eCollection 2016. Review.
- Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis European Urology Supplements. 2010;9(12): 802-806.
- Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Üriner sistem taş hastalığı. Temel Üroloji 3. baskı, Güneş Kitabevi, 2007: 621-646.
- Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney Stones 2012: Pathogenesis, Diagnosis, and Management J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6): 1847-60. doi: 10.1210/jc.2011-3492.
- Smith LH, "Solutions and solute," Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1990;19(4): 767-772
- Randall A. The origin and growth of renal calculi. Ann Surg. 1937;105:1009-1027
- Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JEThe role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. J Urol. 2007;177(1):31-8.
- Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators Biomed Res Int. 2013;2013:292953. doi: 10.1155/2013/292953
- Nakagawa Y, Kaiser ET, and Coe FL, "Isolation and characterization of calcium oxalate crystal growth inhibitors from human urine," Biochemical and Biophysical Research Communications. 1974;84(4):1038-1044.
- Nakagawa Y, Margolis HC, Yokoyama S, Kezdy FJ, Kaiser ET, and Coe FL, "Purification and characterization of a calcium oxalate monohydrate crystal growth inhibitor from human kidney tissue culture medium," The Journal of Biological Chemistry, 1981;256(8):3936-3944.
- Nakagawa Y, Abram V, Kezdy FJ, "Purification and characterization of the principal inhibitor of calcium oxalate monohydrate crystal growth in human urine," The Journal of Biological Chemistry. 1983;258(20):12594-12600.
- Coe FL, Margolis HC, Deutsch LH, Strauss AL, "Urinary macromolecular crystal growth inhibitors in calcium. Kidney International. 1983;23(6):838-841
- Argade S, Chen T, Shaw T, Berecz Z, Shi W, Choudhury B, Parsons CL, Sur RL. An evaluation of Tamm-Horsfall protein glycans in kidney stone formers using novel techniques. Urolithiasis. 2015;43(4):303-12. doi: 10.1007/s00240-015-0775-3
- Ratkalkar VN, Kleinman JG. Mechanisms of Stone Formation. Clin Rev Bone Miner Metab. 2011;9(3-4): 187-197. doi:10.1007/s12018-011-9104-8.
- Ryall RL, Chauvet MC, Grover PK. Intracrystalline proteins and urolithiasis: a comparison of the protein content and ultrastructure of urinary calcium oxalate monohydrate and dehydrate crystals BJU Int. 2005; 96(4): 654-663
- Wessler E, "The nature of the non-ultrafilterable glycosaminoglycans of normal human urine," The Biochemical Journal. 1971;122(3): 373-384.
- Grover PK, Thurgood LA, Wang T, Ryall RL. The effects of intracrystalline and surface-bound proteins on the attachment of calcium oxalate monohydrate crystals to renal cells in undiluted human urine. BJU Int. 2010;105(5):708-15. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08816.x.
- Tang Y, Grover PK, Moritz RL, Simpson RJ, Ryall RL. Is nephrocalcin related to the urinary derivative (bikunin) of inter-alpha-trypsin inhibitor? Br J Urol. 1995; 76:425-430
- Ebisuno S, Nishihata M, Inagaki T, Umehara M, Kohjimoto Y. Bikunin prevents adhesion of calcium oxalate crystal to renal tubular cells in human urine. J Am Soc Nephrol. 1999;10(14):436-40.)
- Basavaraj DR, Biyani CS, Browning AJ, Cartledge JJ. The role of urinary kidney stone inhibitors and promoters in the pathogenesis of calcium containing renal stones. EAU-EBU update series 5 (2007): 126-136
- Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. Magnes Res. 2005; 18:123-126.
- He Y, Chen X, Yu Z. The change of human Na+/dicarboxylate co-transporter 1 expression in the kidney and its relationship with pathogenesis of nephrolithiasis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2001;81:1066-9.
- He Y, Chen X, Yu Z, Wu D, Lv Y, Shi S, Zhu H. Sodium dicarboxylate cotransporter-1 expression in renal tissues and its role in rat experimental nephrolithiasis. J Nephrol. 2004;17(1):34-42.
- Shah HN, Kharodawala S, Sodha HS, Khandkar AA, Hegde SS, Bansal MB. The management of renal matrix calculi: a single-centre experience over 5 years. BJU Int. 2009;103(6):810-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08065.x.
- Kaneko K, Kobayashi R, Yasuda M, Izumi Y, Yamano T, Shimizu T. "Comparison of matrix proteins in different types of urinary stone by proteomic analysis using liquid chromatography-tandem mass spectrometry," International Journal of Urology. 2012;19(8): 765-772.

27. Gary C. Curhan, MD. Epidemiology of Stone Disease. *Urol Clin North Am.* 2007;34(3): 287–293. doi:10.1016/j.ucl.2007.04.003.
28. Baştuğ F. İnfantlarda Üriner Sistem Taş Hastalığı: Etoloji ve Tedavi. *Endoüroloji Bülteni* 2013;6:143-151 DOI: 10.5350/ENDO2013060302
29. Hoppe, B., Beck, B. B., Milliner, D. S. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009;75: 1264–1271.
30. Duclaux-Loras R, Bacchetta J, Berthiller J, Rivet C, Demède D, Javouhey E, Dubois R, Dijoud F, Lachaux A, Badet L, Boillot O, Cochat P. Pediatric combined liver-kidney transplantation: a single-center experience of 18 cases. *Pediatr Nephrol.* 2016. DOI:10.1007/s00467-016-3324-6
31. Narasimhan G, Govil S, Rajalingam R, Venkataraman C, Shanmugam NP, Rela M. Preserving Double Equipoise in Living Donor Liver-Kidney Transplantation for Primary Hyperoxaluria Type 1. *Liver Transpl.* 2015 ;21(10):1324-6. doi: 10.1002/lt.24167.
32. Cochat, P., Fargue, S., Harambat, J. Hyperoxaluria. in *Pediatric Nephrology*, 6th edn Ch. 58 (eds Avner, E. D., Harmon, W. E., Niaudet, P. & Yoshikawa, N.2009: 1069–1079
33. Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, BeckerCohen R, Rinat C, Monico CG, Feinstein S, Ben-Shalom E, Magen D, Weissman I, Charon C, Frishberg Y. Mutations in DHAPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am. J. Hum. Genet.*2010;87: 392–399
34. Asplin JR, Coe FL. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated With Modern Bariatric Surgery. *Journal of Urology.* 2007;177: 565-569. DOI:10.1016/j.juro.2006.09.033
35. Whitson JM, Stackhouse GB, Stoller ML. Hyperoxaluria after modern bariatric surgery: case series and literature review. *Int Urol Nephrol.*2010;42:369–374. DOI 10.1007/s11255-009-9602-5)
36. Tarplin S, Ganesan V, Monga M Stone formation and management after bariatric surgery. *Nat Rev Urol.* 2015;12(5):26370. doi: 10.1038/nrurol.2015.67
37. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974; 54:387–400
38. Holmes RP, Assimos DG. The impact of dietary oxalate on kidney stone formation. *Urol Res* 2004;32(5):311–6. DOI:10.1007/s00240-004-0437-3
39. Sidhu H, Schmidt ME, CorneliusT JG, Thamiselvam S, Khan SR, Hesse A, Peck AB. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract dwelling bacterium *Oxalobacter formigenes*: possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. *J Am Soc Nephrol.*1999;10: 334
40. Mikami K, Akakura K, Takei K, Ueda T, Mizoguchi K, Noda M, Miyake M, Ito H. Association of absence of intestinal oxalate degrading bacteria with urinary calcium oxalate stone formation. *Int J Urol.*2003;10: 293
41. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yazici C, Durmaz H, Dursun I, Sahin H, Gündüz Z, Gürgöze MK. Urinary uric acid: creatinine ratios in healthy Turkish children. *Pediatr. Int.* 2009;51: 526–529
42. La Manna, A., Polito, C., Marte, A., Iovene, A. & Di Toro, R. Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history. *Pediatrics.*2001;107: 86–90
43. DiBianco JM, Jarrett, TW, Mufarrrij P. Metabolic Syndrome and Nephrolithiasis Risk: Should the Medical Management of Nephrolithiasis Include the Treatment of Metabolic Syndrome? *Rev Urol.* 2015;17(3): 117-128 doi: 10.3909/riu0650)
44. Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M, Yagci F, Tarakcioglu M, Yurtseven C, Koyluoglu O, Sarica K. Pediatric urolithiasis—evaluation of risk factors in 95 children. *Scand J Urol Nephrol.*2003;37(2): 129-33
45. Tefekli A, Esen T, Ziyilan O, Erol B, Armagan A, Ander H, Akinci M. Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: is there any difference? *Urol Int.* 2003;70(4):273-7.
46. Spivacow FR, del Valle EE, Negri AL, Fradinger E, Abib A, Rey P Biochemical diagnosis in 3040 kidney stone formers in Argentina. *Urolithiasis.* 2015; 43(4):323-30. doi: 10.1007/s00240-015-0778-0.
47. Dessombz A, Letavernier E, Haymann JP, Bazin D, Daudon M. Calcium phosphate stone morphology can reliably predict distal renal tubular acidosis. *J Urol.* 2015;193(5):1564-9. doi: 10.1016/j.juro.2014.12.017.
48. Nakagawa Y, Carvalho M, Malasit P, Nimmannit S, Sritippaywan S, Vasuvattakul S, Chutipongtanate S, Chaowagul V, Nilwarangkur S. Kidney stone inhibitors in patients with renal stones and endemic renal tubular acidosis in northeast Thailand. *Urol Res.* 2004;32(2): 112-6.
49. Özbey İ, Uric Acid Calculi. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2009;2(3): 30-7.
50. Pearle, Margaret S, Antonelli, Jodi A, Lotan, Yair, Urinary Lithiasis : Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis. Campbell-Walsh Urology. Eleventh edition, Wein AJ. Philadelphia, 2016; 1170-1199.
51. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, Albala DM, Preminger GM. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol.* 2004;172(1):159-63.
52. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res.* 2006;34(3):193-9
53. Sfoungaristos S, Hakim R, Katz R, Gofrit ON, Landau EH, Yutkin V, Pode D, Duvdevani M. Cystine stones: a single tertiary center experience. *J Endourol.* 2015;29(3): 362-6. doi: 10.1089/end.2014.0478.
54. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Bakkaloglu M. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. *J Urol.* 2001 Jun;165(6): 2328-30.
55. Iqbal MW, Shin RH, Youssef RF, Kaplan AG, Cabrera FJ, Hanna J, Scales CD Jr, Ferrandino MN, Preminger GM, Lipkin ME. Should metabolic evaluation be performed in patients with struvite stones? *Urolithiasis.* 2016 May 30. DOI 10.1007/s00240-016-0893-6
56. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The Pathogenesis and Treatment of Kidney Stones. *N Engl J Med* 1992;327:1141-1152 DOI: 10.1056/NEJM199210153271607

Taş Hastalığında Metabolik Değerlendirme ve Profilaksi

53

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

- Kalsiyum Oksalat (%60)
 - Kalsiyum Oksalat Monohidrat (whe-wellite)
 - Kalsiyum Oksalat Dihidrat (wheddellite)
- Kalsiyum Fosfat (%22)
 - Hydroxyapatite
 - Brushite

2. Kalsiyum İçermeyen Taşlar

- Ürik Asit (%7)

- Struvit (Magnesium Amonyum Fosfat veya Enfeksiyon Taşı) (%7)
- Sistin (%1-3)
- Nadir Taşlar (<%1): Amonyum Ürat, Ksantın, 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, ureterosal
- 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 **ortalama 3 ay sonra (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 yaparak 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'si, PH-dipstikleri veya PH-metre ile günde 4 kez taze idrarda toplama esnasında bakılmalıdır. Toplanan 24-saatlik idrarda ise; **idrar volümü, dansitesi, kalsiyum, oksalat, ürik asit,**

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

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 başlandıktan sonra ilk 24-saatlik idrar analizinin **8-12 hafta sonra** yapılması önerilmektedir. Üriner risk faktörleri normal düzeye getirecek 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 ürat 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; **hiperkalsiüri** (%30-60), **hiperoksalüri** (%26-67), **hiperürikozüri** (%15-46), **hipomagnezüri** (%7-23) ve **hipositratüridir** (%5-29). Bu bozuklukların görülme sıklığı etnik kökene göre değişkenlik göstermektedir.

HİPERKALSİÜRİ (> 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 aktivitesinin azalmasına neden olur.

Kalsiyumun transportu üç noktada kontrol edilmektedir: **barsak, kemik ve böbrekler**. Bu alanlardan herhangi birisinde meydana gelen dis-regülasyon hiperkalsiüriye neden olabilmektedir.

Pak ve ark. 1974 yılında hiperkalsiüriyi 3 subtipe 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**, düzelmüyorsa **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 oluştuğu düşünülmektedir. Böbrekten fosfor kaçacağı, aktif vitamin D'yi uyarak 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 I'de uzun dönem etkinliklerinin çok iyi olmadığı kabul edilse de çok fazla alternatifin olmamasından ötürü kullanılmaktadırlar.

Tiazidler, distal tübülde kalsiyum emilimini ve sodyum salınımını arttırlar. Aynı zamanda idrarla magnezyum, çinko ve potasyum atılımını da arttırlar. 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 kullanılacak bir alternatif tedavidir. Ortofosfatlar, $1,25(OH)_2D_3$ 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 kaçığına bağlı* oluşur. Kalsiyumun yaklaşık %70'lik kısmı proksimal tübüllerden absorbe olmaktadır. Bu patolojide Ca'un renal tübüllerden bozulmuş rezorpsiyonu (hiperkalsiüri), PTH salınımını aktive etmektedir. Artmış PTH sekresyonu ve vitamin D aktivasyonu, barsaklardan Ca emilimi ile kemik rezorpsiyonuna 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 uygulanabil-

mektedir. 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 görülür, 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 çağıında 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 olup, bir mitokondrial enzim olan **4-hidroksi-2-oksoglutarat aldolaz** enziminde defekt vardır. Bu bozukluk diğer iki tipe göre klinik olarak daha

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)

sessiz seyreder 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 arttırarak* 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 divalan 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, hipositratüri 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) başlanılmalıdır.

3. Diyetel Hiperoksalüri: Oksalattan zengin gıdaların (fındık, 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 patogenezinde 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. **Hiperürükozürinin kalsiyum oksalat taşı oluşumuna yol açma mekanizması** tam olarak bilinmemekle birlikte;

- İdrarda monosodyum urat düzeyinin artmasının kalsiyum oksalat kristalizasyonu 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 çözünürlüğünü de azaltması neticesinde meydana geldiğini belirtmektedir.

Hiperürükozürinin en sık nedeni **diyetle 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 hiperürükozüri 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 hiperürükozüri 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 edilmektedir. Serum ürik asit düzeyi düşünce idrar ürik asit düzeyi de azalır. Monosodyum urat tarafından indüklenen kalsiyum-oksalat kristalizasyonu azalır ve kalsiyum oksalatın spontan çekirdekleşmesi durur. Allopurinol genelde idrar PH'ı alkali hale getirip hiperürükozüriyi 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 hiperürükozüri 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. Hipositratüri, 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**, sitratın renal tübüler reabsorbsiyonunu arttırarak ve peritübüler hücrelerde sitrat üretimini azaltarak **idrar 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 çekirdekleşmesini engeller
- Kalsiyum oksalat ve fosfat kristallerinin büyümesini ve kümeleşmesini engeller
- Tamm-Horsfall glikoproteininin taş oluşumu üzerine inhibitör etkilerini arttırır

Hipositratürik kalsiyum oksalat taş hastalığının 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, *ürük 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 kaçışını 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 sonucunu oluşturan 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 **idrara 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 monohidrojen 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.

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 Hidroklorotiyazid 25-50 mg/gün
pH > 6.2 sürekliliğe ise	L-metionin 3x200-500 mg/gün

ÜRİK ASİT TAŞLARI

Üriner sistem taşlarının %5-10'luk kesimini oluşturan yüksek rekürens 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** (sürekliliği < 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 **idiyopatik** 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.*

Hiperürikozürik kalsiyum nefrolityazisinde ise hastalar hiperürikozüriye ve normal idrar PH'na sahiptir. Hiperürikozüri olanların idrarında sıklıkla sodyum ve kalsiyum atılımında artmaktadır ve bu durum idrarda sodyum urat ile kalsiyum oksalat saturasyonunu arttırarak kalsiyum-oksalat 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; id-

rar pH'ını 6.3-7 değerleri arasında tutacak şekilde **idrarın 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** (inflatuar 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 urat 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 urat** 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 yarısından 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 ekstravazasyonunun olmadığı işlem öncesinde kesin gösterilmelidir.

SİSTİN TAŞLARI

Sistin taşları erişkinlerde nadir (~%1) olarak izlense de çocukluk çağı taş hastalığının %6-10'luk kısmını oluşturur. Hastalığın sebebi otozomal resesif (nadiren otozomal dominant) geçiş gösteren, dibazik aminoasitlerin barsak ve renal tübüler transportundaki defekti sonucu sistinin idrarda aşırı atılımı ile karakterize **sistünür**dir. İdrar sistin atılımı 250 mg/gün seviyelerini aştığında sistinüriden bahsedilmektedir. 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 molekülle siktir.

Tanı taş analizi ile konulmaktadır. İdrarda tipik **hekzagonal kristaller** sistinürik 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 önemlidir (erişkinlerde 3.5 L/gün, çocuklarda 1.5 L/m²). Yine diyetle tuz kısıtlanması sistin taşlarının önlenmesi için oldukça önemlidir.

İdrar pH değerini 7.5 seviyesine çıkararak sistinin çözünürlüğünü iki katına kadar artırmak mümkündür. 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 (>3mmol/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. Böylece sistin, çözünürlüğü düşük sistein moleküllerine ayrışır. Bu amaçla kullanılan ajanlar **tiopronin (α-mercaptoprionylglycine)**, **D-penisillamin** ve **kaptopril**dir.

İçlerinde en sık kullanılanı **tiopronin (α-mercaptoprionylglycine)** olup, önerilen başlangıç 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** denebilir. D-penisilamin, yan etkilerinin çokluğu nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

2,8-DİHİDROKSİ ADENİN TAŞLARI

Adenin fosforibozil transferaz enziminin eksikliğine bağlı olarak oluşur. Çözünürlüğü oldukça düşük bir molekül olan 2,8 dihidroksiadeninin idrardan artmış atılımına bağlıdır. Düzenli monitörizasyon yapmak koşuluyla yüksek doz **allopurinol** ve **febuksostat** 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 yatkınlık doğurabilir.

Tedavide farmakolojik yaklaşım zordur, bu nedenle **yüksek sıvı alımı** (idrar 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.

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 ilerlemeyle beraber geçerliliğini büyük oranda yitmiştir.

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 ekstrasvazyon 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.

TABLO 5. Taş oluşumuna neden olan ilaçlar.

İlaç Bileşenlerinin Kristalizasyonu	İdrar Kompozisyonunun Bozulması
Allopurinol/oksipurinol	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

Üriner Sistem Taş Hastalığında Girişimsel Tedaviler

54

İlker Seçkiner

Üriner sistem taş hastalığının tedavisi son 20-30 yıllık süreçte baş döndürücü bir hızla değişmiştir. Öyle ki, 1980'li yıllara kadar standart olarak kabul edilen açık taş cerrahisi günümüzde çok sınırlı endikasyonlarla uygulanırken, bugün günlük pratiğimizde çok yoğun yer tutan endoürolojik yaklaşımlar, o yıllarda çok nadir uygulanan veya gelişme aşamasında olan tedavi yöntemleriydi. Günümüzde de intrakorporeal litotripsi yöntemlerindeki teknolojik gelişmeler ve fleksible cihazlar, ultra mini ve mikro perkütan nefrolitotomi gibi yeni yöntemlerin birbiri ardına kullanıma girmesiyle, endoürolojideki gelişmeler devam etmektedir.

Bu bölümde, üriner sistem taş hastalığının tedavisinde uygulanan standart tedavi seçeneklerinden ESWL, URS, RIRS, PCNL, laparoskopik ve açık taş cerrahilerinden bahsedilecektir.

ŞOK DALGALARIYLA TAŞ KIRMA (ESWL)

Şok dalgalarıyla taş kırma, üst üreter ve böbrek taşlarının tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. 1980'lerin başlarından beri şok dalgalarıyla taş kırmadaki gelişmeler üriner sistem taşlarının tedavi

stratejilerinde bir çok değişiklikle sonuçlanmıştır. Yapılan çalışmalarda teknolojik gelişmelerle birlikte ESWL'nin yan etkilerinin azaldığı ve tedavi sonuçlarının daha iyi olduğuna dair sonuçlar bildirilmiştir.

ESWL'de taşların kırılmasında temel mekanizma, mekanik ve dinamik güçlerin penetrasyonudur. Burada taşların kırılarak küçük parçalara ayrılmasında en önemli faktör kavitasyon mekanizmasıdır. Kavitasyon mekanizmasında, taş üzerine doğrudan yüklenme ve basınç etkisine ek olarak, negatif basınç dalgası su ile çevrelenen taş üzerinde kavitasyona neden olur. Oluşan kaviteler kabarcıklara neden olur ve büyüyüp patladıklarında çevrede basınç ve ısı artışına neden olurlar. Su içindeki taşta mikro çatlaklar ve çatlak ara yüzeyleri oluşturur. Taş kırmada temel etki gösteren şok dalgaları, elektrohidrolik, elektromanyetik ve piezoelektrik yöntemlerle üretilmektedir. En yaygın olarak kullanılan sistemler elektrohidrolik ve elektromanyetik sistemlerdir.

Taşın boyutu arttıkça ESWL'nin etkinliği azalmakta, taşsızlık oranı düşmekte ve seans sayısı artmaktadır. Logarakis ve ark yaptığı bir çalışmada ≤ 10 mm taşlarda başarı oranları %79.9 (%63-%90), 11-20 mm boyutlarındaki taşlarda başarı

oranı %64.1 (%50-%82.2), >20 mm boyutlardaki taşlarda ise %53.7 (%33.3-%81.4) arasında bildirilmiştir.

Eleştirmenler birçok seride bildirilen başarı oranları hakkında yetersiz takip süresi olduğu için ESWL'nin başarısı hakkında tatmin edici bilgi vermediğini savunmuşlardır. Pace ve ark. başarısız başlangıç tedavisinden sonra üreter taşlarında ESWL'nin etkinliğinin düşük olduğunu rapor etmişlerdir. 1588 üreter taşı hastada ESWL uygulanmış, taşsızlık oranları ilk tedavide % 68 daha sonraki tedavide %46 ve bu tedaviden sonra da %31 bildirmişlerdir. Yine orta ve üst üreter taşlarında ESWL başarısı alt üreter taşlarına göre yüksek bulunmuştur. Lingeman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 10-20 mm arası taşlarda başarı oranları alt kalikte %55, üst kalikte %71.8 ve orta kalikte %76,5'tir.

ESWL başarısını ön görmede en önemli etken taşın boyutu olmakla birlikte, taşın yerleşimi, renal kalisiyel anatomi, taş kompozisyonu, obezite gibi birçok faktör de değişik oranlarda rol almaktadır. Özellikle erişkin hasta grubunda anestezi gerektirmeden ve ayaktan yapılabilen bir tedavi olması nedeniyle yüksek başarı öngörülen durumlarda ESWL halen birinci veya endoürolojik yaklaşımlarla eşit öneri düzeyine sahip seçenek olarak yerini korumaktadır.

ÜRETERORENOSKOPİ (URS) / RETROGRAD İNTRARENAL CERRAHİ (RIRC)

ESWL proksimal üreter ve böbrek taşlarının tedavisinde çok yaygın kullanılan bir yöntemdir. Ancak düşük başarı oranlarından dolayı üreteroskopi ile kombine edilmiş intrakorporal litotripsi özellikle distal üreter taşlarında ilk tedavi seçeneği olmuştur.

Üreter taşlarının tedavisi için yapılan çalışmalar, URS ve ESWL'nin her ikisinin de mükemmel taşsızlık oranı (%86-90) ortaya koymakta, fakat 1 cm'den büyük taşlarda en iyi sonucun üreteroskopi ile alındığını bildirmektedir. Özellikle alt üreter taşlarında üreteroskopik olarak üreter taşı tedavisi ESWL'ye daha başarılı sonuçlar vermek-

tedir. Ancak ESWL'ye göre endoskopik cerrahinin daha yüksek oranda komplikasyon ve hastanede daha uzun kalış süresine sahip olduğu da bir gerçektir.

1990 yılında retrograd intrarenal cerrahi tekniğinin tanımlanmasıyla, RIRC üroloji pratiğine girmiştir. Endoskopik aletler ve tekniklerin gelişmesiyle üreteroskopi ve laser litotripsi kullanılan RIRC, renal taşların tedavisinde minimal invazif bir tedavi modalitesi olmuştur. Bu prosedür ile %50 ile %94.2 gibi geniş bir aralıkta taşsızlık bildirilen çalışmalar mevcuttur.

Retrograd üreteroskopi ve Holmium YAG laser litotripsi genel olarak düşük komplikasyon oranına sahiptir ve günübürlük bir prosedürdür. Holmium YAG laserin taşın cinsine bakılmaksızın tüm üriner sistem taşlarında etkinliği kanıtlanmıştır.

RIRC ile PCNL'nin retrospektif olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada, 15-20 mm arası alt pol taşı olan hastalara RIRC uygulanarak taştan temizlenme oranı % 89.2 bildirilmiş, PCNL ile taştan temizlenme oranı ve komplikasyon oranları arasında anlamlı bir fark olmaması ve yine operasyon süresinin ve hastanede yatış süresinin kısa olmasıyla beraber düşük morbitideyle PCNL'ye iyi bir alternatif olabileceği rapor edilmiştir.

PERKÜTAN NEFROLİTOTRİPSİ (PCNL)

Perkütan nefrolitotomi, 1980 yılından itibaren büyük renal taşların tedavisi için standart prosedür olarak gelişmeye devam etmektedir. Böbreğe giriş için standart olarak 24-30 frençlik dilatasyon yapılmaktadır. Mini PNL deyimi başlangıçta pediatrik hastalar için kullanılmıştır ancak son zamanlarda yetişkinlerde de kullanımı popüler olmaya başlamıştır. Genellikle Mini-PNL terimi kılıf genişliğinin 18 F'den küçük olduğu durumlarda kullanılmasına rağmen terminoloji hala standardize edilememiştir.

PNL'de rijit nefroskop ile beraber intrakorporal litotripsi için pnömatik ve ultrasonik sistemler yaygın olarak kullanılmaktadır. PNL ameliyatları geleneksel olarak prone pozisyonunda yapılmaktadır ancak supin pozisyonunda da yapılabilir. Her iki pozisyonda güvenliği eşittir, hatta supin pozis-

yonunda daha kısa operasyon süresi, transüretal manipülasyonlara eş zamanlı imkan vermesi, operatör için daha kullanışlı bir pozisyon olması ve kolay anestezi uygulamaları avantaj olarak sayılmaktadır.

EAU klavuzlarına göre; orta veya üst kaliks ve renal pelvisteki orta büyüklükteki (1-2 cm) ve 1 cm'den küçük taşlarda ESWL veya RIRC önerilen tedavi yaklaşımlarıdır. Şimdilerde PNL özellikle alt kaliks ve 2 cm'den büyük taşlarda en iyi taşsızlık oranı için önerilmektedir.

PNL'nin endikasyon, perioperatif morbidite ve taştan temizlenme oranlarıyla ilgili geniş kapsamlı ve 96 merkezli 5803 hastalık bir çalışmada; 1466 staghorn, 940 üst pol, 956 orta ve 2603 alt pol taşı olan hastaya PNL uygulanmış ve bunların % 85.5'i komplikasyonsuz olarak taştan yoksun hale gelmiştir. Bu prosedür ile ilgili önemli kanama %7.8 oranında görülmüş ancak tüm hastaların %5.7'sinde transfüzyona gereksinim olmuş, renal pelvis perforasyonu %3.4 ve hidrotoraks %1.8 oranında gelişmiştir. Yine bu hastaların % 10.5'da 38.5 °C'nin üzerinde ateş bildirilmiştir. Sonuç olarak, yüksek başarı ve düşük major komplikasyon oranı ile PNL'nin böbrek taşlarının temizlenmesinde minimal invazif, etkili ve güvenli bir yöntem olduğu rapor edilmiştir.

Son yıllarda gündeme gelen mikro perkütan nefrolitotomi yönteminde, standart PNL'den farklı olarak bir kılıf ve nefroskop sistemi kullanılmamakta, bunun yerine üzerinde optik sistem monte edilmiş olarak 'All Seeing Needle' olarak isimlendirilen bir giriş iğnesiyle işlem tamamlanmaktadır. Dış çapı 4.8 F olan bu sistemin temel endikasyonları, retrograd cerrahi ve ESWL için uygun olmayan 1-2 cm altı böbrek taşlarının tedavisidir. Bunlar arasında, kaliks divertikülü içindeki taşlar, dar infundibulum, ESWL için başarısızlık öngörülen alt kaliks taşları ve retrograd erişim için uygun olmayan (ör. ureter darlığı, pediatrik olgu) vakalardır. Küçük böbrek taşlarında etkili görünen bu yöntemin en büyük sorunu, çalışma sırasında gönderilen irigasyon sıvısının drenajının sağlanamamasıdır. Bu nedenle güvenliğiyle ilgili ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

LAPAROSKOPİK CERRAHİ

Günümüzde laparoskopik taş cerrahisi, daha önceki başarısız endoürolojik girişimler sonrasında ve açık taş cerrahisi endikasyonu olan üreter ve böbrek taşlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Laparoskopinin taşsızlık oranları PNL'ye eşittir fakat komplikasyonları daha sıktır. Anterior kalisiyel divertikül içi taşlarda, soliter büyük taşlarda ve seçilmiş vakalarda yapılabilmektedir.

Üreterin tüm bölümlerindeki taşlara retroperitoneal ve transperitoneal girişimler rapor edilmiş; distal üreterdeki laparoskopik girişimlerin orta ve üst üretere göre daha az başarılı olduğu bildirilmiştir. Temelde transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımla açık cerrahiyle yapılabilecek birçok cerrahisinin laparoskopik versiyonları da bildirilmiş olmakla birlikte, günümüzdeki ESWL ve endoürolojik yaklaşımların yüksek başarı oranları sayesinde oldukça sınırlı olarak kullanılmaktadır.

AÇIK CERRAHİ

Üriner sistem taşlarında 1980'li yıllara kadar standart yaklaşım olarak kabul edilen açık cerrahi, içinde bulunduğumuz endoürolojik dönemde son derece az uygulanan bir ürolojik prosedür haline gelmiştir. Her türlü donanıma sahip merkezlerde açık taş cerrahisi oranları %1 ile %5 arasında değişmektedir. Ancak teknolojik donanımı veya endoürolojik deneyimi yetersiz olan merkezlerde bu oranlar çok daha yüksek olabilmektedir. Ayrıca çok büyük taş yüküne sahip hastalarda ve özel klinik durumlarda açık taş cerrahisi halen varlığını sürdürmektedir.

Genel olarak böbrek taşlarında açık cerrahi endikasyonları kompleks taş yüküne sahip hastalar, ESWL ve endoürolojik girişimlerin başarısızlıkla sonuçlanması, kalisiyel divertikül taşları, ureteropelvik bileşke darlığı veya nonfonksiyone segmente sahip böbrek, böbrek tümörü, semptomatik böbrek kisti gibi açık cerrahi girişim gerektirecek ek problem olması, ektopik veya transplante böbrekte taş varlığı ve büyük taş yüküne sahip çocuklar olarak sıralanabilir. Bunlara ek olarak PNL için çok büyük olduğu düşünülen

ve birden çok endoürolojik girişim gerekinimi öngörülen durumlarda da hasta ve cerrah tercihine göre açık taş cerrahisi uygulanabilmektedir. Artan laparoskopi deneyimiyle bu olguların önemli bir kısmında laparoskopik ve robotik cerrahi de uygulanabilmektedir. Açık taş cerrahisi endikasyonlarına bakıldığında, bir çoğunun zor olgular olacağı açıktır. Bir meta-analizde staghorn böbrek taşlarında açık taş cerrahisi sonrası taşsızlık oranı %81.6 olarak bildirilmiştir. Aslında bu başarı oranı PNL ve kombine PNL/SWL yöntemleriyle elde edilen oranlarla karşılaştırılabilir ama böylesine invaziv bir cerrahide hasta ve hekimin beklentileri %100'e yakın oranda taşsızlık elde edilebilmesidir.

EAU 2016 kılavuzuna göre, 20 mm üzerindeki alt kaliks hariç böbrek taşlarında 1. seçenek PNL, 2. seçenek ise RIRC veya ESWL'dir. 10-20 mm arasındaki taşlarda ise ESWL veya endoürolojik yaklaşımlar eşit ağırlıkla önerilmektedir. 10 mm'nin altındaki taşlarda ise 1. seçenek ESWL veya RIRC, 2. seçenek ise PNL'dir. Böbrek alt kaliks taşlarında ise 10 mm altı ve 20 mm üzeri taşlarda diğer böbrek taşları gibi önerilerde bulunulurken, 10-20 mm arası taşlarda ESWL için başarısızlık öngörülen olgularda endoürolojik girişimler, diğer olgularda ise ESWL birinci tercih olmaktadır.

Üreter taşlarında kılavuzun önerileri taş boyutu ve taşın proksimal veya distal üreterde olmasına göre değişiklik göstermektedir. 10 mm'nin altındaki distal üreter taşlarında URS veya ESWL eşit derecede önerilirken, proksimal üreterde ESWL birinci tercih olarak önerilmektedir. 10 mm'nin

üzerindeki distal üreter taşlarında URS birinci tercih, proksimal üreter taşlarında ise URS veya ESWL eşit olarak birinci tercih olarak önerilmektedir.

Kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urolithiasis, 2016.
2. Duryea AP, Roberts WW, Cain CA, Hall TL. Controlled cavitation to augment SWL stone comminution; mechanistic insights in vitro. IEEE Trans Ultrason Ferroelectric Freq Control 2013;60(2):301-9.
3. Renner C, Rassweiler J. Treatment of renal stones by extracorporeal shock wave lithotripsy. Nephron 1999;81 Suppl 1:71-81.
4. Pace KT, Weir MJ, Tariq N, Honey RJ. Low success rate of repeat shock wave lithotripsy for ureteral stones after failed initial treatment. J Urol. 2000 Dec;164(6):1905-7.
5. Logarakis NF, Jewett MA, Luymes J, Honey RJ. Variation in clinical outcome following shock wave lithotripsy. J Urol. 2000 Mar;163(3):721-5.
6. Bozkurt OF, Resorlu B, Yıldız Y, Can EC, Ünsal A. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy in the management of lower-pole renal stones with a diameter of 15 to 20 mm. J Endourol 2011;25:1131-1135.
7. Valdivia JG, Scarpa RM, Duvdevani M, Gross AJ, Nadler RB, Nutahara K, de la Rosette JJ; Croes PCNL Study Group. 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 Oct;25(10):1619-25.
8. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, et al. The clinical Research Office of the Endourological Society percutaneous nephrolithotomy global study: Indications, complications, and outcomes in 5803 patients. J Endourol 2011;25:11-17.

Taş Hastalığında Açık ve Laparoskopik Cerrahi

55

Aykut Çolakeroğlu • Emrah Yürük

AÇIK VE LAPAROSKOPİK CERRAHİ

Günümüzde endoskopik yöntemlerde ve SWL'de gözlenen gelişmelere paralel olarak açık böbrek taşı cerrahi uygulama oranı %1-5,4 seviyelerine kadar gerilemiştir. Bu süreçte daha ergonomik, dayanıklı ve ince enstrümanlar üretilmesi ile endoskopik cerrahide yaygınlaşan üreteroskopi kullanımını; bu cihazlarla uyumlu sarf malzemelerinde ve taş kırma işleminde kullanılan enerji kaynaklarında gözlenen hızlı ilerleme ve anatomik darlıklara (üreteropelvik darlık, kaliks divertikülü ve infundibuler darlık) endoskopik olarak müdahale edilmesine imkan tanıyan tekniklerin geliştirilmesinin yanı sıra hastaların kozmetik kaygıları ve gündelik hayata daha kısada dönme istekleri de etkili olmuştur. Geçmişte böbrek ve üreter taşlarını tedavisinde en sık başvurulan yöntemler olan piyelolitomi ve üreterolitomi neredeyse tamamen terkedilmiş olup açık taş cerrahisi çoğu zaman sadece anatofik nefrolitotomi (özellikle tam ya da yarı koraliform taşlarda) ve açık üreterolitomi (distal üreterdeki büyük üreter taşları) ile sınırlıdır. Günümüzde böbrek taşlarının tedavi endikasyonları kılavuzlarda net bir şekilde belirtilmektedir (Tablo 1).

Diğer taraftan aktif tedavi kararı alınan bir hastada hedef böbrekteki tüm taşların çıkarılması, tüm düzeltilebilir anatomik bozuklukların onarılması, eşlik eden üriner enfeksiyonların tam eradikasyonu, çalışmakta olan böbrek dokusunun korunması ve yeniden taş oluşumunun önlenmesi olmalıdır.

TABLO 1. Böbrek taşlarında cerrahi tedavi endikasyonları

- Dirençli ve/veya tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu
- Taş boyutunda artış ya da takip süresince yeni taşlar oluşması
- Taş oluşumu için yüksek riskli hastalarda taş varlığı
- İlerleyici böbrek hasarı
- Üriner obstrüksiyon
- Semptomatik taşlar (ağrı, hematüri v.b.)
- >15mm taş
- <15mm taşlarda gözlem uygun bir seçim değilse
- Hastanın tercihi
- Taşa hastalığına bağlı ya da taşın tedavi edilmesinin gerektiren komorbidite
- Hastanın sosyal statüsü (sürekli yolculuk yapanlar)

LOMBER RETROPERİTONEAL ANATOMİ

İster açık ister endoskopik olsun, her türlü cerrahi yaklaşım için kapsamlı bir anatomi bilgisi zorunludur. Lomber retroperitoneal alan anteromedialde periton, arkadan ve yandan paraspinal ve bel kasları, üstten ise diyafram tarafından çevrelenmiştir. Bu potansiyel boşluktaki temel organlar böbrekler olmakla birlikte adrenal bezler, büyük damarlar ve proksimal üreterler de bu alanda yer alır. Her iki tarafta böbrek, adrenal bez ve perirenal yağ dokusu Gerota fasyasıyla sarılmıştır. Bu fasya kraniyelde sağ tarafta karaciğer, sol tarafta ise diyaframa yapışarak kapanır. Gerota fasyası, kraniyel kutubun aksine kaudal kutupta açıktır. Posterolateral yüzde pariyetal peritona bağlanırken lateral yüzde sağ tarafta çıkan kolon ve sol tarafta inen kolon ile komşuluk halindedir. Gerota fasyası, lateral yüzde genişleyerek peritona bağlanır ve laterokonal fasya olarak adlandırılır. Laterokonal fasya ile ön yüzde periton arasındaki alan ön pararenal boşluk, arka-yan taraftaki alan ise arka pararenal boşluk olarak adlandırılır. Gerota fasyası, medial yüzde pedikül damarlarının geçişine izin verecek şekilde açık durmaktadır.

Açık cerrahide böbreğe ulaşmak için flank ve anterior olmak üzere iki temel yaklaşım bulunmaktadır.

ANTERİOR YAKLIŞIMLAR

Anterior transperitoneal yaklaşımda hasta sırt üstü (supin) yatırılır. Fiziksel deformateleri olan, flank pozisyonu tolere edemeyen, füzyon anomali olan veya her iki böbreğe müdahale planlanan hastalarda tercih edilebilir. Anterior yaklaşımda orta hat veya Chevron insizyonları kullanılır.

Orta Hat Transperitoneal İnsizyon (Laparotomi)

Temel laparotomi insizyonudur. Hızlı olması, kolay açılıp kapatılması, flank insizyonun aksine temel kas gruplarının diseksiyonuna ihtiyaç duymaması ve daha az ağrılı olması gibi avantajları vardır. Peritoneal yapılar için oldukça iyi bir görüntüleme

sağlamasına rağmen, renal hilum genellikle insizyonun kraniyel ucunda kaldığı için çok avantajlı değildir. Çift taraflı böbrek ve/veya üreter patolojilerine (retroperitoneal fibrozis gibi) ya da üriner sistemi kapsayan abdominal travmalara müdahale etmek için idealdir. Yine atnalı böbrek anomali olan hastalarda da tercih edilebilir bir yaklaşımdır. Son olarak taş cerrahisine ek olarak radikal veya parsiyel nefrektomi için de kullanılabilir.

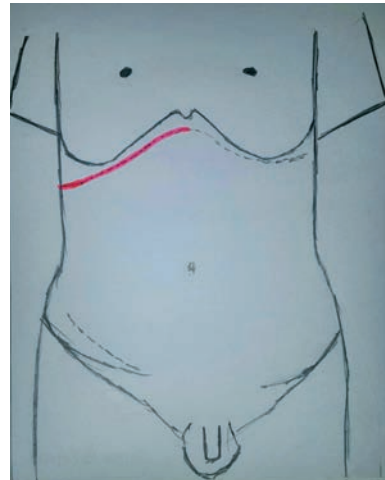
Subkostal İnsizyon

Sol taraf - Ekstraperitoneal yaklaşım

Dalak ve peritoneal yapılar öne kolayca mobilize edilebileceği için sol tarafta oldukça avantajlı bir yaklaşımdır. Hasta supin pozisyonda masaya yatırılır. İnsizyona orta hatta, ksifoid ve umblikus arası mesafenin üst 1/3'ünden başlanır, 11. kosta'nın solunda anterior aksiller çizgi hizasında bitirilir.

Sağ taraf - Transperitoneal yaklaşım

Sağ tarafta karaciğeri lateral olarak ayırmak ve arkasından retroperitona ulaşmak zor olduğu için böbreğe transperitoneal yaklaşım için tercih edilir. Bu yaklaşımla çalışılacak alan daha kolay ve hızlı hazırlanır. Abdominal içeriği cerrahi alandan uzak tutma gerekliliği, batına müdahale nede-



Resim 1. Sağ taraf için anterior subkostal insizyon

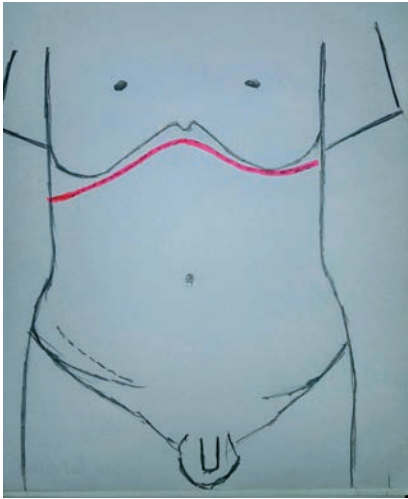
niyle uzamış ileus riski gibi dezavantajları vardır. İnsizyon genel olarak sol taraf için tarif edilen şekilde yapılır (Resim 1).

Chevron insizyonu

Anterior subkostal insizyonun orta hat boyunca uzatılarak karşı tarafa geçilmesi ile bilateral subkostal veya Chevron insizyonu gerçekleştirilir. Her iki retroperitonun üst kısmına kolay erişim imkanı sağlar. Bilateral renal tümörler veya büyük polikistik böbrekler için bilateral nefrektomiler gibi retroperitonun iki tarafına da giriş gerektiği durumlarda bu insizyon çok değerlidir. Hasta ameliyat masasına supin olarak yatırılır ve arka tarafa yerleştirilen bir destek ile hiper ekstansiyona alınır. 11. kostanın ucundan, kostal marjinden ksifoidin altındaki orta hatta doğru cilt kesisi yapılır. Karşındaki 11. kostanın ucuna doğru devam edilir (Resim 2).

Flank yaklaşımlar

Flank insizyon, böbrek operasyonlarında en sık kullanılan insizyondur. Hasta, böbrek yastığı olan ve ortasından bükülebilir bir operasyon masasına, lateral dekübit pozisyonuna benzer şekilde yatırılır. Komplike vakalar için de uygundur. Lomber



Resim 2. Bilateral anterior subkostal (Chevron) insizyon.

bölgeden böbreğin konumuna göre subkostal ya da interkostal insizyonla, veya 11-12. kotlar rezeke edilerek retroperitoneal alana ulaşılır.

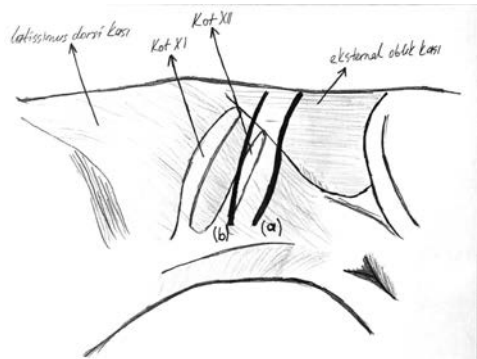
Foley – Kas Ayırıcı İnsizyonu

Bu insizyon yalnızca üst üreter ve psoas kası bölgesine giriş için kullanışlıdır ve üretroskopi öncesi dönemde açık üreterolitotomi yapmak için kullanılırdı. En büyük avantajı kas kesisi yapılmadan kasların ayrılması ile üretere ulaşılmasıdır. Günümüzde sadece psoas absesi drenajı için kullanılmaktadır.

Hasta flank pozisyonuna getirilir. 12. kotun omurga ile yaptığı açıdan başlanılan insizyon öne ve aşağı doğru ilerletilerek iliak krestin hemen üzerine doğru uzatılır. İnsizyonun altında ortaya çıkan latissimus dorsi kası arkaya, eksternal oblik kası ise öne doğru itilir. İnternal oblik kas fiberleri insizyona dik olarak seyredir. Kas üzerindeki fasya kesilir ve kasın lifleri künt diseksiyon ile ayrılır. Altında ulaşılan lumbodorsal fasya insize edilerek peritona ulaşılır. Peritonun mediale itilmesi ile üreter ortaya konulur.

Flank subkostal insizyon

Sınırlı bir kullanım alanı vardır. Renal pediküle ulaşım oldukça zor olduğu için açık böbrek biyopsisi, perinefrik abse drenajı veya ekstrarenal pelvis durumunda pyeloplasti için kullanışlıdır. Hasta klasik flank pozisyonunda, 12. kot doğrudan böbrek yastığının üzerinde olacak şekilde yatırılır. Masa



Resim 3. Flank insizyonlar (a) Flank subkostal insizyon (b) Flank suprakostal insizyon.

fleksiyona alınarak böbrek yastığı yükseltilir. İnsizyona 12. kotun 1 cm aşağısında bulunan sakrospinal kasın lateral sınırından başlanır. Kotun alt sınırı öne doğru takip edilir. İnsizyon rektus kılıfının lateral sınırında sona erdirilir (Resim 3).

On ikinci kot suprakostal insizyon

On ikinci ve on birinci kot üzerinden yapılan flank insizyon, transkostal insizyondan daha kolay bir şekilde yapılır ve retroperitoneal alana dengeli bir erişim sağlar. On birinci kotun daha kraniyelinden girmek, kompleks parsiyel nefrektomi gibi daha geniş insizyon gereken hastalarda avantajlıdır. İnsizyon posterior aksiller çizgiden rektus abdominalisin lateral kenarına, kotun hemen üzerinde yapılır (Resim-3). Kotun üst sınırından sırasıyla m. latissimus dorsi, m. serratus posterior inferior, m. oblikus eksternus ve m. oblikus internus diseke edilerek retroperitoneal alana girilir.

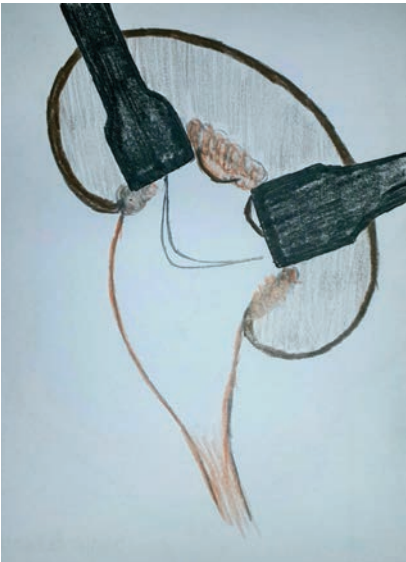
On birinci kot transkostal insizyon

On birinci kot yatağı boyunca üst retroperitona erişim sağlar. Basit veya parsiyel nefrektomi ve adrenektomi için kullanılabilir.

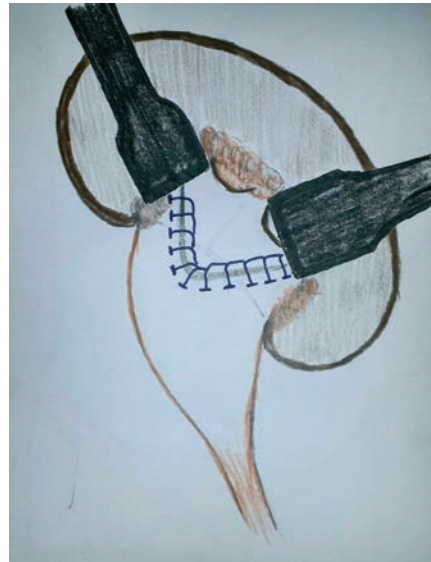
Yukarıdaki tarif edilen yöntemlerden biri ile böbreğe ulaşıldıktan sonra, böbreğin anatomik yapısı ve taşın konumuna uygun bir operasyon tekniği seçilmelidir. Açık taş cerrahisinde kullanılan teknikler aşağıda gözden geçirilmiştir.

Pyelolitotomi

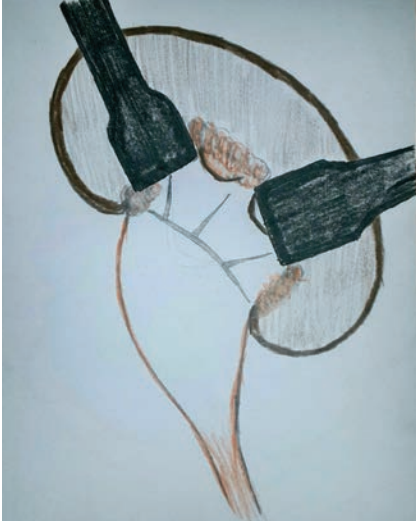
Pelvis renalis ekstrarenal ve taşın çıkışı için uygunsa, böbreğin tümünün serbestleştirilmesi gerektirmediği ve parankimal hasara neden olmadığı için açık taş cerrahisinde ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Böbreğe flank veya ekstraparitoneal subkostal insizyonla ulaşılır. Gerota fasyası açılır ve böbrek gerota fasyası içinde mobilize edilerek posterior yüzü açığa çıkarılır. Güvenli bir pyelolitotomi için renal pelvis ve üreteropelvik bileşke tamamen ortaya konulmalıdır. Proksimal üreter ve renal pelvis serbestleştirilip taş hissedildikten sonra pelvis üzerinde açıklığı böbreğe bakan V şeklinde bir insizyon yapılır (Resim 4). Forceps yardımıyla taş çıkarılır. Bütün taşların alındığından emin olduktan sonra tercihe göre çift J üreteral kateter ya da tek ucu açık üreter kateteri takılarak pelvis 4/0 absorbabl sütür materyali ile kapatılır (Resim 5).



Resim 4. Pyelolitotomi.



Resim 5. Pelvis insizyonunun devamlı sütürlü ile kapatılması.



Resim 6. Genişletilmiş Piyelolitotomi.

Genişletilmiş Piyelolitotomi

Daha büyük pelvis taşlarında, toplayıcı sistemi kaplayan geyik boynuzu şeklindeki taşlarda ya da pelvisin intrarenal olduğu durumlarda renal pelvis ile böbrek parankimi arasına ven ekartörleri yerleştirilerek intrarenal toplayıcı sistemler açığa çıkacak şekilde parankim diseke edilip kaldırılır. Pelvise iki ucu kalıklara uzanan U veya V şeklinde insizyon yapıp taş çıkarılır. Pelvis piyelolitotomi-deki gibi kapatılır (Resim 6).

Anatrofik Nefrolitotomi

İlk kez Smith ve Boyce tarafından 1968 yılında tanımlanmıştır. Böbreğe yapılan insizyonda renal vasküler yapılar zarar görmediği ve bu nedenle de renal parankimde iskemiye bağlı atrofi gelişmediği için 'anatrofik' nefrolitotomi terimi kullanılmaktadır.

Ameliyat masasının fleksiyonu ile standart flank pozisyon sağlanarak böbrek yukarı kaldırılır ve alt kosta hattıyla iliak krest arasında çalışma için yeterli alan sağlanır. Böbreğin pozisyonuna göre 11 yada 12. kot hizasından kesi yapılır. Kot rezeksiyonu sonrasında retroperitona ulaşılır, ge-

rota fasyası bulunur ve kraniyo-kaudal düzleminde açılır. Takiben böbrek tamamen serbestlenir. Perirenal yağ doku kapsüle zarar vermeden ayrılır. Ana renal arter ve posterior segmental arter, posteriordan yaklaşılarak dikkatlice bulunur ve serbestlenir. Posterior segmental arterin geçici olarak klempe edilmesini takiben 20 ml metilen mavisinin intravenöz yolla verilmesiyle avasküler hat (Brödel) tespit edilebilir. Bu sayede böbreğin anterior kısmının rengi maviye döner ve avasküler hat ortaya çıkar. Bu aşamada hastaya 25g intravenöz mannitol verilir. Bir örtü veya steril serum torbası hızla böbrek etrafına yerleştirilir içine steril buz koyulur. Nefrotomi insizyonu öncesinde böbrek bu şekilde 10-15dk soğutulmalıdır. Santral renal ısının 10-15 derece civarına getirilmesi ile 60-75 dakikalık güvenli iskemi süresi elde edilir ve bu sayede renal parankim hasarı minimuma indirilir.

Renal kapsül daha önce belirlenmiş hattan, üst ve alt pole fazla yaklaşmadan insize edilir. Tüm taş parçalarının alınmasını takiben kalisler ve pelvis soğuk izotonikle iyice yıkanır. Rezidü parçaların görülebilmesi için floroskopi ya da intraoperatif ultrasonografi kullanılabilir. Kapatma işleminden önce bir çift-j üreteral stent nefrotomi insizyonundan renal pelvise, oradan da mesaneye doğru itilerek yerleştirilir. Arteriel klemp açılarak varsa parankimal kanama odakları bulunur ve 4-0 veya 5-0 absorbable sütürler atılarak hemostaz sağlanır. Takiben açılmış olan renal parankim kapsülden de sütür geçilmesi suretiyle 1 numara poliglaktin sütür ile anatomiye uygun olarak kapatılır.

Radial Nefrotomi

Ana arter ve dallarının segmental dağılımı hilustan çevreye radial tarzda olduğundan, damarlara paralel insizyonlarda parankim kaybı en azdır. Kaliks yerleşimli taşlar için tek ya da multipl radial nefrotomi insizyonları oldukça kullanışlıdır. Böbrek anatrofik nefrolitotomideki gibi mobilize edilip renal arter kontrol altına alınır. Taşın yeri palpasyon, intraoperatif ultrasonografi ya da floroskopi ile belirlendikten sonra radial parankimal insizyonlarla toplayıcı sisteme ulaşılır ve taş for-

sepsi ile taşlar dışarı alınır. Taşsızlığın sağlandığı eş zamanlı ultrasonografi ya da floroskopi yardımı ile kontrol edildikten sonra tercihe göre çift-j üreteral stent konularak ya da konulmadan işlem sonlandırılır. Bu sırada kanamayı azaltmak için renal arter geçici olarak klemplenebilir.

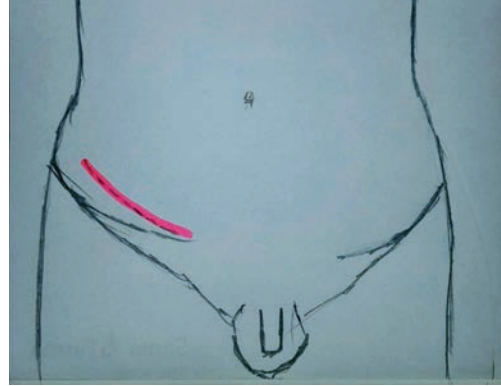
Üreterolitotomi

Üreterolitotomi günümüzde ESWL veya endoskopik girişimlerin başarısız olduğu ya da başarısız olma ihtimalinin yüksek olduğu üreter taşlarında tercih edilen bir cerrahi yaklaşımdır.

Üst üreter yerleşimli taşlarda lumbotomi insizyonu ile üreterolitotomi gerçekleştirilebilir. Orta yerleşimli ancak proksimale mobilize olma ihtimali olan taşlarda ise subkostal yada suprakostal insizyon tercih edilmelidir. Üreterin 1/3 orta bölümündeki taşlarda dorsal lumbotomi veya Foley kesisi daha uygun olacaktır. Alt 1/3 yerleşimli taşlarda ise Gibson'un tanımladığı suprainguinal cilt kesisi (Resim 7) en çok tercih edilen yaklaşımlardan birisidir.

Anterior suprakostal yaklaşımda hasta lateral dekubitus pozisyonunda yatırılır. Cilt insizyonu 12. kosta'nın üst kenarına paralel olarak yapılır. Kesinin uzunluğu cerrahi yöntemin özelliğine bağlıdır. Başlangıçta insizyon, kosta'nın distal yarısından abdominal kaslara doğru 5-7cm uzatılarak yapılır. Latisimus dorsi ve interkostal kaslar koter ile kosta'nın üst kenarı boyunca geriye doğru kesilir. Periton mediale doğru itilerek retroperitoneal alan oluşturulur ve üreter böbrek alt polünün kaudalinde, gerota fasyasının dışında bulunur. Taş daha yüksekte ise gerota açılır, üreterler yukardaki taşa doğru takip edilir. Üreter bulunduktan sonra taş palpasyonla belirlenmelidir. Üreter duvarı taş üstünden longitudinal biçimde bistüri ile kesilir ve taş çıkartılır. Üreterotomi aralıklı 4/0 absorbabl sütür ile kapatılır.

Üreterin distal yarısına en rahat suprainguinal ekstraperitoneal (Gibson) insizyon ile yaklaşılr. İnsizyon spina iliaka anterior superiorun 2cm medialinden başlayarak ve inguinal ligamentin 2cm kranialinden geçerek rektus kasının lateral sınırına doğru uzatılarak yapılır (Resim 7). Üreteri bulmak



Resim 7. Gibson insizyonu.

için periton medialize edilir. Üreter iliak arteri çaprazladığı yerden veya umbilikal arterin hemen altından geçtiği yerden kolayca bulunur.

Laparoskopik Üreterolitotomi

Üreter taşı için açık cerrahi düşünülen her hastada laparoskopik yaklaşım da alternatif olarak değerlendirilmelidir. Laparoskopik cerrahinin daha az ağrı ve morbidite, daha iyi kozmetik sonuç ve günlük aktivitelere daha erken dönüş gibi avantajları bulunmaktadır. Bununla birlikte tamamen komplikasyonsuz bir işlem olmadığı ve peroperatif/postoperatif komplikasyon riskleri bulunduğu unutulmamalıdır.

Transperitoneal laparoskopik planlanan hastalarda batın içi enfeksiyonu, geniş ventral hernisi, geçirilmiş abdominal cerrahi hikayesi ve barsak distansiyonu veya obstrüksiyonu olan hastalarda daha dikkatli yaklaşmak gerekmektedir. İleri kardiyak rahatsızlığı olan hastalarda pnömoperitoneuma bağlı kardiyak dönüş azaldığı için risk artmaktadır. Ayrıca intrabdominal CO₂ infüzyonuna bağlı hiperkarbi alta yatan aritmiyi alevlendirebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda pnömoperitoneum zaten düşük olan pulmoner fonksiyonu engellediği için laparoskopik cerrahi kontrendike olabilir. Geniş abdominal kitlesi veya anevrizması olan hastalarda, ileri derecede obez olanlarda ve asitli hastalarda damar ve bağırsak yaralanması riski artmaktadır. Bu gibi durumlar-

da pnömoperitoneumu sağlamak için açık giriş (Hasson tekniği) ya da yaralanmadan kaçınmak için alandan uzak alternatif bir bölgeden ilk giriş tercih edilmelidir.

Cerrahi ekipman

Cerrahi müdahale alanının görüntüsü bir video kamerayla sağlanır. Burada uygun video donanımının son derece önemli olduğu açıktır. Video kaydı için zorunlu temel donanım şunlardır:

- En az bir CCD (charged coupled device), tercihen üç CCD video kamerası
- En az bir, tercihen iki video monitörü
- Video kayıt kartı

Temel ekipmanlara ek olarak:

- Yüksek akımlı insuflatör
- Xenon ışık kaynağı
- Yüksek frekanslı jeneratör, monopolar ve bipolar
- Aspirasyon ve irrigasyon donanımı
- Ultrasonik disektör ve radyo frekanslı koagülatör gibi diseksiyonu gerçekleştirecek ve kanama kontrolü amaçlı damar mühürleme araç ve gereçleri kullanışlı olabilir

Araçlar

Çalışma alanına girişi ve alanın geliştirilmesini sağlayacak araçların yanı sıra cerrah, laparoskopik prosedürlerin uygun şekilde gerçekleştirilebilmesi için en güncel ve en iyi kalitede araçlara ihtiyaç duyar. Bu prosedürler şunları içerir:

- Diseksiyon
- Hemostaz
- Dikiş
- Örneklerin alınması

Çalışma alanına giriş ve alanın geliştirilmesi

Çalışma alanına girmek ve geliştirmek için vazgeçilmez olan araç ve gereçler şunlardır:

- Veress iğnesi (sadece transperitoneal giriş için)
- Hasson trokarı

- Koruma kılıflı 10mm'lik trokar
- Ventil valv ve 5mm'ye getiren çap düşürücü ile birlikte 10 mm'lik trokar
- 0 ve 30° 10mm lik teleskoplar
- Balon dilatatör (Sadece ekstraperitoneal girişler için)

Laparoskopik üreterolitotomi transperitoneal veya retroperitoneal olarak yapılabilir. Geçirilmiş retroperitoneal cerrahi hikayesi olan hastalarda ön planda transperitoneal yaklaşım tercih edilmelidir. Üst üreterdeki taşlar için cerrahın deneyimine bağlı olarak flank pozisyonda retroperitoneal veya transperitoneal yaklaşım uygulanabilir. Orta üreterdeki taşlar için flank pozisyon ve transperitoneal yaklaşım, kaudal olarak ilerleyen retroperitoneumdaki yer kısıtlamaları nedeniyle daha güvenilirdir. Üreter iliak bifurkasyon seviyesine geldiğinde flank pozisyonda retroperitoneal alandan erişilemez olur. Mesane girişine yakın intramural üreterdeki taşlarda laparoskopik yaklaşım oldukça zordur ve deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Alt üreter taşları için supin pozisyon ve transperitoneal yaklaşım kullanılabilir. Fan ve arkadaşları laparoskopik retroperitoneal üreterolitotominin öğrenme eğrisinin 20 vaka olduğunu bildirmişlerdir. Transperitoneal yol ile retroperitoneal yolun karşılaştırıldığı çalışmada Bove ve arkadaşları retroperitoneal yaklaşımın daha zor öğrenildiğini rapor etmişlerdir.

Laparoskopik cerrahide intraperitoneal alan ve retroperitoneal alana giriş teknikleri arasında temel farklılıklar bulunmaktadır. Peritoneal alan potansiyel bir boşluk olduğu için hava ile şişirilmesi çalışma alanı oluşturmak için yeterlidir. Bu nedenle eğer batın içi yapışıklık yoksa Veress iğnesi ya da açık Hasson tekniği ile peritoneal boşluğa girdikten sonra gaz insuflasyonu sonrası ek bir işlem gerekmez. Diğer taraftan retroperitoneal alanda böyle bir boşluk olmadığı için bu alanı dolduran retroperitoneal yağların diseksiyonu gerekmektedir. Bu işlem barmak diseksiyonu sonrası özel olarak üretilen balon ile ya da foley üretral sondanın balonunun şişirilmesi ile diseksiyon genişletilir ve trokarlar yerleştirilir. Bu teknikle Veress iğnesi kullanılmaması maliyeti düşürmektedir.

Retroperitoneal Alana Giriş

Hasta genel anestezi altında lumbotomi pozisyonuna getirilir. 12. kot ile iliak krest arasındaki lomber üçgende (Petit üçgeni), sakrospinalis kasının ön tarafında 15-18mm'lik bir insizyon yapılır. Künt diseksiyon ile retroperitoneal bölgeye kadar aşağıya doğru bir tünel açılır. Bu tünel peritoneumu ileri kaydırmak için işaret parmağının girebileceği kalınlığa getirilir, böylece retroperitoneal alan yaratılmış olur.

Lumbal aponeurosis ve Gerota fasyası arasındaki bölgenin diseksiyonu bu aşamada gerçekleştirilir. Bu işlem ya sadece işaret parmağıyla ya da diseksiyon balonuyla yapılır. Hava kaçağını önlemek için ilk açılan yaranın (Port 1) portun/deliğin etrafında kalan tarafı matris dikiş tekniği ile kapatılır. Ardından bu bölge maksimum 12 mmHg basınç oluşturacak şekilde karbondioksit ile şişirilir ve basınç sabit tutulur. Bundan sonra iki adet ikincil trokar (Port II ve Port III) endoskopik görüş altında yerleştirilir. Rezidüel adhezyonlar künt diseksiyonla serbestleştirilir ve psoas kasını görebilmek için renal fasya uzunlamasına açılır. Bu adım retroperitoneoskopiye tanımlayan adımdır.

Eğer ihtiyaç olursa diseksiyon esnasında böbreğin geri çekilmesine yardımcı olmak için 5mm'lik ek bir trokar (Port IV) yerleştirilebilir.

Transperitoneal Giriş

30° açıda flank pozisyonuna getirilen hastaya pnömoperitoneum oluşturulmadan önce nazogastrik tüp yerleştirilir. Cerrah ve asistanı hastanın ventral tarafında durur. Anterior aksiller çizginin umblikus hizasındaki transvers çizgiyle kesiştiği noktada Veress iğnesinin peritoneal boşluğa sokulmasıyla pnömoperitoneum oluşturulur. Ardından ventral karın duvarından trokarlar aşağıda belirtildiği şekilde yerleştirilir;

- Port I: 10 mm'lik trokar, periumblikal (rektus abdominis kasının lateral kenarı)
- Port II: sağ taraf için 10 mm'lik, sol taraf için 5 mm'lik, kostal marjinin hemen altı (göğüs çizgisi)
- Port III: sağ taraf için 5 mm'lik trokar, sol tarafta iliak omurun üstü için 10 mm'lik trokar (göğüs çizgisi)

- Port IV: 5 mm'lik posterior aksiller çizgisi üzerinde Port II ve III arasına

Laparoskopik teleskop Port I'den geçirilir ve Port II ve Port III'ün nasıl yerleştirildiği kontrol edilir. Portlar cilde sabitlenir. İntraabdominal alanın tamamen incelenmesinin ardından, retroperitoneal alana ulaşmak sol tarafta inen kolonun, sağ tarafta ise çıkan kolonun mobilize edilmesi gerekir. Lateral abdominal duvar serbest olduğundan, retraksiyon amacıyla retroperitoneumu boylu boyunca geçen bir ek port (Port IV) bu aşamada ya da daha sonra ihtiyaç olursa yerleştirilebilir

Laparoskopik üreterolitotomi için endikasyonlar şunlardır:

- Daha az invaziv prosedürlerin (ESWL, retrograde üreterografi, perkütan antegrad üreteroskopi) başarısızlığından sonra sekonder tedavi
- 15mm'den büyük, gömülü taşlarda minimal invaziv yöntemlerle temizlenme olasılığının düşük olması
- Endoürolojik erişimi engelleyici bir anatomik anormalliğin varlığı
- Üreteroüreterostomi veya üreteroneostomi gerektiren ureteral striktür gibi eş zamanlı rekonstrüksiyon gerektiren bir anatomik anormalliğin varlığı

Retroperitoneal alan oluşturulduktan sonra psoas kasın ön yüzünde üreter künt diseksiyon ile bulunur. Kanlanmasına zarar vermemek için aşırı diseksiyondan kaçınmak gerekmektedir. Taş bulunduktan sonra laparoskopik bir bulldog klemp yardımıyla proksimale migrasyonu önlenir. Üreterin insizyonunda soğuk makas tercih edilmelidir. İmpakte taşlarda taşın üreterden çıkartılması aşamasında dikkatli olmak gerekmektedir. Taş laparoskopik forseps ile tutulurken bir klemp yardımıyla yapıştığı üreter duvarından serbestleştirilir. Üreterdeki açıklık 4/0 absorbe olabilen poliglaktin sütün ile devamlı olarak kapatılır. İşlem sonrası rutin stent yerleştirilmesi tartışmalıdır. Randomize bir çalışmada laparoskopik üreterolitotomi sonrası stent yerleştirmenin gerekli olmadığı vurgulanmıştır. Her hastayı ayrı olarak değerlendirip karar vermek en doğru yaklaşım olacaktır.

Laparoskopik ve açık üreterolitotominin karşılaştırıldığı bir çalışmada laparoskopik üreterolitotominin operasyon ve hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu, ancak barsak hareketlerinin açık cerrahi sonrası daha kısa sürede normale döndüğü gösterilmiştir.

Laparoskopik Piyelolitotomi

Laparoskopik pyelolitotomi laparoskopik pyeloplasti ile birlikte büyük pelvis taşlarında uygulanmaya başlanmıştır. ESWL, perkütan nefrolitotomi (PCNL) ve üreterorenoskopinin (URS) gelişimi ile birlikte uygulama sıklığı giderek azalmıştır. PCNL ile karşılaştırıldığında nefron koruyucu bir prosedür olarak değerlendirilir. Kabul edilebilir akses ve sayıda PCNL ile temizlenemeyecek taş yükü fazla olan hastalar, kırılmaya dirençli sert taşlar, böbrek ve iskelet anomalisi nedeniyle akses zorluğu bulunan hastalarda alternatif yöntem olarak uygulanabilir. Salvado ve arkadaşları laparoskopik esnasında flexible nefroskop yardımıyla renal pelvisin değerlendirilmesinin taşsızlık oranına katkı sağlayacağını bildirmişlerdir. Borges ve arkadaşları laparoskopik pyelolitotomi esnasında uygulanacak koagulum pyelolitotomi tekniğinin taşsızlık oranını arttırdığını rapor etmişlerdir. Bu teknikte; laparoskopik esnasında direct görüş altında renal pelvise 18 G iğne yardımıyla girilerek idrar aspire edilir. Sonrasında aspire edilen idrar miktarı kadar fibrin tıkaç ve trombin solüsyonu toplayıcı sistem içerisine enjekte edilir. Beş dakika sonra, oluşan koagulum pyelolitotomi insizyonundan dışarı çıkarılır.

Yapılan bir çalışmada operasyon ve hastanede kalış süresinin PCNL grubunda daha fazla, kan kaybı ve hemoglobin düşüş oranının laparoskopik piyelolitotomide daha düşük olduğu bulunmuş. Taşsızlık oranı bakımından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış. PCNL ile karşılaştırıldığında böbrek parankimine dokunulmadan prosedürün yapılıyor olması avantaj olmasına karşın, pyelotomi insizyonun kapatılması aşamasında iyi bir laparoskopik tecrübesine ihtiyaç vardır.

Laparoskopik Anatrofik Nefrolitotomi

Staghorn taşlarda PCNL prosedüründe, taşsızlık oranını arttırmak amacıyla birden fazla girişim ve akses yapılma gerekliliği nedeniyle böbrek parankimine ve dolayısıyla böbrek fonksiyonlarına zarar verilebilmektedir. Dolayısıyla bu durum staghorn taşlarda farklı girişimlerin uygulanabilirliğini akla getirmiştir. Çeşitli çalışmalarda staghorn taşlarda laparoskopik anatrofik nefrolitotominin uygulanabilir bir girişim olduğu belirtilmiştir. Taşsızlık oranının %60-90, ortalama operasyon süresinin 139-170 dakika, sıcak iskemi süresinin 20,8-32 dakika olduğu rapor edilmiş. Bu prosedürdeki ana endişelerden birisi sıcak iskemidir. Orta ve uzun dönem fonksiyonel sonuçları değerlendirilmesine devam ediliyor.

Kaynaklar

1. Pearle MS, Lotan YL. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, editors. Campbell-Walsh urology, 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. pp. 1257–1286.
2. Hruza M, Schulze M, Teber D, et al. Laparoscopic techniques for removal of renal and ureteral calculi. J Endourol 2009; 23:1713–1718.
3. S. Dabestani, T. Drake, N. Grivas, Y. Ruhayel, A.K. Tepeler. Urolithiasis, European association of urology guideline, 2016; 1-70
4. Anafarta A, Arikon N, Beduk Y. Üriner sistem taş hastalığı. Temel Üroloji. 4. Baskı. Güneş tıp kitap evleri; 2011; 657-89
5. Himpens J: Techniques, equipment and exposure for endoscopic retroperitoneal surgery. Semin Laparosc Surg 1996; 3: 109-116.
6. Smith MJ, Boyce WH. Anatomic nephrotomy and plastic calyrrhaphy. J Urol. 1968; 99: 521–7
7. Elizabeth J Anoaia, Matin I Resnick. Anatrofik nefrolitotomi. Glenn Ürolojik Cerrahi. 7. Baskı. Lippincott Williams Wilkins (Güneş tıp kitap evleri), 2011; 45-51.
8. Hinman F. Nephrolithotomy (Smith-Boyce). William H Boyce. Atlas of Urologic Surgery. W. B. Saunders Company. 1994; 1041-7.
9. JD. Doublet, G. Janetschek, A. Joyce, A. Mandressi, J. Rassweiller, D. Tolley. Laparoskopik klavuzu. European association of urology guideline. 2006; 1-17
10. Simforoosh N, Aminsharifi A, Nouralizadeh A. Difficulties in laparoscopic and surgery for urinary stones. In: Al-Kandari, Gill IS, editors. Difficult conditions in laparoscopic urologic surgery. 1st ed. London: Springer-Verlag; 2011; 305–319.

11. Fan T, Xian P, Yang L, et al. Experience and learning curve of retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for upper ureteral calculi. *J Endourol* 2009; 23:1867–1870.
12. Bove P, Micali S, Miano R, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: a comparison between the transperitoneal and the retroperitoneal approach during the learning curve. *J Endourol* 2009; 23: 953–957.
13. Hammady A, Gamal WM, Zaki M, et al. Evaluation of ureteral stent placement after retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for upper ureteral stone: randomized controlled study. *J Endourol* 2011; 25:825–830.
14. Khalil M, Omar R, Abdel-Baky S, Mohey A, Sebaey A. Laparoscopic ureterolithotomy; which is better: Transperitoneal or retroperitoneal approach? *Turk J Urol* 2015; 41(14): 185-90.
15. Salvado' JA, Guzma' n S, Trucco CA, Parra CA. Laparoscopic pyelolithotomy: optimizing surgical technique. *J Endourol* 2009; 23:575–578.
16. Kijvikai K. The role of laparoscopic surgery for renal calculi management. *Ther Adv Urol* 2011; 3:13–18.
17. Borges R, Azinhais P, Retroz E, et al. Coagulum pyelolithotomy 'revisited' by laparoscopy: technique modification. *Urology* 2012; 79:1412.e5–1412.e8.
18. Tefekli A, Tepeler A, Akman T, et al. The comparison of laparoscopic pyelolithotomy and percutaneous nephrolithotomy in the treatment of solitary large renal pelvic stones. *Urol Res* 2012; 40:549–555.
19. Simforoosh N, Aminsharifi A, Tabibi A, et al. Laparoscopic anatomic nephrolithotomy for managing large staghorn calculi. *BJU Int* 2008;101:1293–1296.
20. Zhou L, Xuan Q, Wu B, et al. Retroperitoneal laparoscopic anatomic nephrolithotomy for large staghorn calculi. *Int J Urol* 2011; 18:126– 129.
21. Giedelman C, Arriaga J, Carmona O, et al. Laparoscopic anatomic nephrolithotomy: developments of the technique in the era of minimally invasive surgery. *J Endourol* 2012; 26:444–450.

Üriner Diversiyon, Augmentasyon ve Nörojen Mesaneli Hastalarda Taş Hastalığına Yaklaşım

56

Gökhan Atış • Turhan Çaşkurulu

Günlük pratiğimizde gerek erişkin hastalarda onkolojik nedenlerle uygulanan üriner diversiyon operasyonları, gerekse ağırlıklı olarak pediatrik yaş grubunda mesane kapasitesini arttırmak amacıyla uygulanan augmentasyon operasyonları sıklıkla uygulanmaktadır. Bu operasyonlar ile başarılı sonuçlar elde edilebilmesine rağmen kısa ve uzun dönem içerisinde bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Uzun dönem komplikasyonlardan birisi ise üriner sistemde taş formasyonu gelişmesidir. Bu bölümde üriner diversiyon, augmentasyon ve nörojen mesaneli hastalarda taş hastalığına yaklaşım incelenecektir.

Etyoloji ve Sıklık

Gerek üriner diversiyon gerekse augmentasyon operasyonu uygulanması ile üriner sisteme sıklıkla ileum olmak üzere bir barsak segmenti eklenmiş olmaktadır. Bu sebeple kalsiyum, fosfat, magnezyum gibi elementlerin ekskresyonu artmakta, gelişen metabolik asidoza bağlı hipositratüri, al-

kali idrar, artmış amonyum miktarı ve enterik hidroperokzalüri gözlenebilmektedir. Bunlara ek olarak bakteriyel kolonizasyon ve özellikle nörojen mesaneli ve augmentasyon uygulanan hastalardaki üriner staz taş oluşumu için diğer risk faktörleri olarak gösterilmektedir. Bu grup hastalardaki taş görülme sıklığı; ileal konduitle hastalarda %10-12, kolonik konduitle hastalarda %3-4, kock poşlu hastalarda %16.7, kontinan çekal rezervuarlı hastalarda %20, mitrofanoff prosedürü uygulanmış hastalarda ise %10-27 olarak bildirilmiştir. Bununla beraber taş tedavisi yapıldıktan sonra da mevcut risk faktörlerinin devamı nedeniyle taş rekürrensi olasılığı oldukça yüksektir. Bu grup hastada tedavi sonrası 5 yıllık takipte taş rekürrensi oranı %63'e dek ulaşabilmektedir.

Tedavi

Üriner sistem taş hastalığının güncel tedavileri arasında taşın yeri ve boyutuna göre vücut-dışı şok dalga tedavisi (ESWL), perkütan nefrolitoto-

mi (PCNL), retrograd intrarrenal cerrahi (RIRC) yer almaktadır. Bu yöntemler bu özel grup taş hastalığında da geçerli tedavi yöntemleri olmakla beraber standart bir taş hastasına göre uygulama sırasında çeşitli zorluklar barındırmaktadır. Bunların başında rekonstrüksiyon uygulanmış üriner sistemde taşa ulaşma ve kırılan fragmanların spontan pasajında zorluk olması gelmektedir. Bu nedenle antegrad üreterorenoskopi gibi alternatif yöntemler de bu grup hastada kullanılabilecek tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır. Tüm bu yöntemlerin yanısıra bu grup hastada taş oluşumunun tekrarını önlemek amacıyla medikal tedavilerin de uygulanması gerekmektedir.

ESWL

EAU tedavi kılavuzuna göre küçük boyutlu böbrek taşlarının tedavisinde ESWL yönteminin yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranları ile uygulanabileceği bildirilmiştir. Ancak bu hasta grubunda taş fragmantasyonu sağlanmış olsa dahi anatomik risk faktörleri nedeniyle taş pasajı sağlanmasında zorluk olabilmekte ve taşsızlık elde edilememektedir. Yine bu hasta grubunda mevcut metabolik risk faktörleri ve üriner staz nedeniyle taş rekürrensi yüksek olduğundan tam taşsızlık elde etmek gerekmektedir. Bu hasta grubunda en geniş serili çalışma 2005 yılında El-Assmy ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. 27 hastalık bu çalışma grubunda ESWL monoterapisi ile %81.5' lik başarı oranı elde edilirken hastaların %18.5' inde PCNL, antegrad üreterorenoskopi ve açık üreterolitotomi gibi ek girişimlere gereksinim duyulduğu bildirilmiştir.

Endoürolojik Yöntemler

Üst üriner sistemde taş boyutunun büyük olduğu veya ESWL tedavisinin başarısız olduğu durumlarda PCNL, retrograd/antegrad üreterorenoskopi gibi yöntemler uygulanabilir. Ancak bu grupta bu yöntemlerin uygulanması çeşitli zorluklar taşımaktadır. Bunların en önemlisi yeni orifislerin bulunması ve bu orifisleri kullanılarak işlemin gerçekleştirilmesidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda EAU tedavi kılavuzu antegrad girişimi

önermektedir. Özellikle non-reflüksif üreter anastomozu uygulanmış olan hastalarda retrograd girişimin güçlüğü nedeniyle antegrad girişim ön plana çıkmaktadır. Antegrad girişim uygulanacağı zaman retrograd yoldan kontrast madde verilemeyeceği için akses renal ultrasonografi eşliğinde yapılır ve tıpkı PCNL işlemindeki gibi sistem dilate edilir. Eğer işlem üreter taşları veya küçük boyutlu böbrek taşları için uygulanacaksa fleksible nefroskopların düşük çapları nedeniyle dilatasyonun mini-PCNL kadar uygulanması çoğu zaman yeterli olmaktadır. Eğer işlem büyük boyutlu böbrek taşı için uygulanıyorsa standart PCNL yöntemi tercih edilir. Antegrad yoldan takılmış olan bir kateter, aynı zamanda bu kateter aracılığıyla verilen kontrast veya metilen mavisi gibi ajanlarla retrograd yol da kullanılarak kombine girişimler de uygulanabilir.

Bu cerrahiler uygulanmadan önce unutulması gereken önemli noktalardan biri de bu grup hastalarda özellikle kontrastlı tetkikler de uygulanarak anatominin net bir şekilde görüntülenmesi ve cerrahi tekniğin buna göre belirlenmesi gerekliliğidir.

İleal loop gibi kontinan olmayan diversiyon uygulanmış hastalarda üriner sistemde taş oluşumu loop içerisinde de gelişebilir. Bu durum stoma stenozuna bağlı rezidü idrara bağlı olarak veya üst üriner sistemden pasaj veya yabancı cisimlere bağlı olarak gelişebilir. Bu hastalarda da mutlaka lopogram gibi kontrastlı tetkik uygulanmalı ve taş tedavisinin yanısıra eşlik eden stoma stenozu gibi patolojiler de tedavi edilmelidir. Bu hastalarda ideal tedavi yöntemi loop taşlarının transstomal yoldan çıkartılmasıdır.

Ortotopik yeni mesane uygulanmış kişilerde ise eksternal sfinkterin korunması önem arz etmektedir. Taş yükü düşük olgularda transüretal yol kullanılabilirken taş yükü fazla olan olgularda ise gerek mesane boynu gerekse eksternal sfinkterin korunması amacıyla perkütan girişim uygulanması tercih edilebilir.

Kontinan kutanöz diversiyon uygulanmış vakalarda ise poş taşlarının tedavisi kontinans mekanizmasının hasarlanması ve darlık ile sonuçlanabilir. Bu yüzden bu olgularda da perkütan yaklaşım ön plana çıkmaktadır.

Transstomal yaklaşım uygulanacak tüm olgularda girişim öncesinde komşu barsak anslarının görüntülenmesi gerekmektedir. Şüphe varlığında akses ultrasonografi eşliğinde yapılarak emniyetli bir giriş sağlanması gerekmektedir. Bununla birlikte transüretal/transstomal yoldan yerleştirilen fleksible sistoskopun cilde yansıyan ışığı hedef alınarak giriş yapıp dilatasyon uygulanabilir. Dilatasyon amplatz dilatasyon setlerinin yanısıra laparoskopik trokarlarla da yapılabilir ve laparoskopik endobag de kullanılarak taşların endobag içinde kırılması ve insizyon büyütülmeden endobag içerisinde port insizyonundan çıkarılması sağlanabilir.

Medikal Tedavi

Bu grup hastada taş rekürrensini yüksek olması nedeniyle medikal tedavinin de ihmal edilmemesi gerekmektedir. Sıvı alımının artırılması ve diyet düzenlemesi hakkında hastalar bilgilendirilmelidir. Bunun yanısıra hastalara taş analizi ve metabolik değerlendirmelerin de yapılarak uygun profilaktik medikal tedaviye alınması gerekmektedir. Her ne kadar bu grup hastada taş oluşum için suçlanan ana teori üriner staz oluşumu, buna sekonder olarak üriner enfeksiyon gelişmesi ve enfeksiyona sekonder olarak da üriner sistem taş hastalığı olsa da. son yıllarda yapılan geniş serili çalışmalarda bu grup hastada enfeksiyon taşları dışındaki taş tiplerinin de sıklıkla görülebileceği bildirilmektedir. Matlaga ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada perkutan nefrolitotomi operasyonu geçirmiş nörojen mesaneli 32 hastanın değerlendirilmesinde struvit taşı sıklığı %32.5 olarak belirlenirken %67.5 oranında metabolik karakterde taş tipi (kalsiyum oksalat, ürik asit, mikst) saptandığı belirtilmiştir.

Sonuç

Üriner diversiyon, augmentasyon ve nörojen mesaneli hastalarda uzun dönemde üriner sistemde taş formasyonu gelişebilmektedir. Bu grup hastada güncel endürolojik yöntemler güvenle uygulanabilmekle beraber çeşitli zorluklar taşıyabilmektedir. Cerrahi tedavi öncesinde görüntüle-

me yöntemleri tam olarak uygulanmalı ve cerrahi yöntem buna göre belirlenerek eşlik eden düzeltilebilecek patolojiler de düzeltilmelidir. Cerrahi sonrası dönemde ise taş rekürrensini yüksek olduğu bu hasta grubunda gerekli profilaktik medikal tedaviler de uygulanarak hastalar yakın takip altında tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, Woodhouse CR. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int.* 2003 Jan;91 (2):143-9.
2. Terai A, Arai Y, Kawakita M, et al. Effect of urinary intestinal diversion on urinary risk factors for urolithiasis. *J Urol* 1995; 153:37-41.
3. Wullt B, Agace W, Mansson W. Bladder, bowel and bugs—bacteriuria in patients with intestinal urinary diversion. *World J Urol* 2004; 22 : 186–195
4. Suriano F, Gallucci M, Flammia GP et al. Bacteriuria in patients with an orthotopic ileal neobladder: urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria? *BJU Int* 2008; 101 : 1576–1579
5. Okhunov Z, Duty B, Smith A D, et al. Management of urolithiasis in patients after urinary diversions. *BJU international.* 2011;108(3):330-336
6. Ginsberg D, Huffman JL, Lieskovsky G, et al. Urinary tract stones: a complication of the Kock pouch continent urinary diversion. *J Urol* 1991; 145:956-959.
7. Althausen AF, Hagen-Cook K, Hendren WH III. Non-refluxing colon conduit: experience with 70 cases. *J Urol* 1978; 120:35-39.
8. Schmidt JD, Hawtrey CE, Flocks RH, Culp DA. Complications, results and problems of ileal conduit diversions. *J Urol* 1973; 109:210-216.
9. Liard A, Seguiet-Lipszyc E, Mathiot A, Mitrofanoff P. The Mitrofanoff procedure: 20 years later. *J Urol* 2001; 165:2394-2398.
10. Shokeir AA, Ghoneim MA. Further experience with the modified ileal ureter. *J Urol* 1995; 154:45-48.
11. Cohen TD, Stroom SB, Lammert G. Long-term incidence and risks for recurrent stones following contemporary management of upper tract calculi in patients with a urinary diversion. *J Urol* 1996 Jan;155(1):62-5.
12. El-Assmy A, El-Nahas AR, Mohsen T, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy of upper urinary tract calculi in patients with cystectomy and urinary diversion. *Urology.* 2005; 66(3):510-513
13. Beiko DT, and Razvi H: Stones in urinary diversions: update on medical and surgical issues. *Curr Opin Urol* 2002;12: 297–303.

14. Türk C, Knoll T, Petrik A, Set al. European Association of Urology Guidelines on urolithiasis 2016. Available at: http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis.pdf.
15. Delvecchio FC, Kuo RL, Iselin CE, et al. Combined antegrade and retrograde endoscopic approach for the management of urinary diversion-associated pathology. *J Endourol* 2000; 14: 251–256
16. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003; 169:985–990.
17. L'Esperance JO, Sung J, Marguet C, L'Esperance A, Albala DM. The surgical management of stones in patients with urinary diversions. *Curr Opin Urol*. 2004 Mar;14 (2) :129-34.
18. Miller DC, Park JM. Percutaneous cystolithotomy using a laparoscopic entrapment sac. *Urology* 2003; 62: 333–336
19. Breda A, Mossanen M, Leppert J, et al. Percutaneous Cystolithotomy for Calculi in Reconstructed Bladders: Initial UCLA Experience. *J Urol* 2010; 183: 1989-93.
20. Matlaga BR, Kim SC, Watkins SL, Kuo RL, Munch LC, Lingeman JE. Changing composition of renal calculi in patients with neurogenic bladder. *J Urol* 2006; 175(5):1716-9.

Ürolojide Laser Kullanımı

57

Zafer Tokatlı • Remzi Sağlam

Giriş

Lazer teknolojisindeki gelişmeler ve özellikle de 1990'ların başında Ho-YAG (Holmium: Yttrium Aluminum Garnet) lazerin üroloji pratiğinde kullanıma girmesi, başta üriner sistem taş cerrahisi olmak üzere minimal invaziv endoürolojik uygulamalarda devrim niteliğindeki birçok gelişmeyi beraberinde getirmiştir. Öncelikle endüstriyi, kullanımındaki rijid-semirijid optik sistemlerin (üreteroskop, nefroskop vs.) daha küçük boyutlarının geliştirilmesine imkan vermiş, ardından da fleksibl ekipmanların özellikle de fleksibl ureterorenoskopların (fiber / dijital) kullanıma girmesini sağlayarak üst üriner sistem taş cerrahisinde yeni tedavi standartlarını belirlemiştir. Ürolojide Laser uygulamaları en çok böbrek taşları ve BPH tedavisinde kullanılmakla birlikte bir çok farklı sahada da kullanım alanı bulmuştur.

Üriner sistem taşları tedavisinde Laser kullanımı

Holmiyum Lazer; günümüzde ürolojik cerrahide en yaygın kullanılan lazer tipidir. 2140 nm dalga boyunda, suda hızla absorbe olan, pulse (aralıklı) özellikte bir lazer olup doku penetrasyon derinliği sadece 0.4 mm'dir. Kontakt bir lazer olan Ho-YAG lazerde fiber ucu taş veya dokuya mutlaka temas

etmelidir. Eğer fiber ucu taşa 5 mm den daha uzak bir mesafede tutulursa lazer enerjisi taşa ulaşmadan etkisini kaybeder. Ho-YAG lazer 2 farklı mekanizma ile taş fragmentasyonu sağlar. Bunlardan ilki **Fotoakustik-Fotomekanik** etkidir. Fotoakustik etkide, lazer ışınının suda hızla absorbe olması sonucu açığa çıkan ısı enerjisi suda bir vaporizasyon etkisi oluşturarak taşın etrafındaki suda bir mikro kavitasyon baloncuğu oluşmasını sağlar. Hızla oluşan ve kollabe olan bu basınç baloncuğu aynı ESWL dekine benzer bir mekanizma ile taşın yüzeyinde fragmentasyon sağlar.

Diğeri ise, **Fototermal** etki olup açığa çıkan lazer enerjisinin taşın yüzeyinde direkt absorbe edilmesi ve bu ısı etkisinin taşın kimyasal yapısında bir termokimyasal dehidratasyon reaksiyonu oluşturmasıyla açıklanmaktadır. Bu reaksiyon sonucu taş da oluşan kimyasal parçalanma, taşın kimyasal yapısına göre farklı bileşenler açığa çıkarabilir. Örneğin; kalsiyum oksalat monohidrattan kalsiyum karbonat, sistinden sistein ve serbest sülfür, magnezyum amonyum fosfattan ise magnezyum karbonat ve amonyum karbonat açığa çıkabilir. Bu iki etki mekanizması Ho-YAG lazeri sistin ve kalsiyum oksalat monohidrat dahil tüm taş cinleri için etkili hale getirmektedir.

Taş hastalığı prevalansı tüm dünyada artmaktadır. Bu durum USG gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla da ilişkili olup

daha fazla sayıda, daha küçük boyutlu ve non-semptomatik taşlara tanı koymamızı sağlamaktadır. Bu gerçekten hareketle özellikle böbrek taşı tedavisinde klinik yaklaşımlarımızı değiştirmemiz ve f-URS nin gelişen lazer teknolojisi ile birlikte artan taşsızlık oranları ile daha öncelikli tedavi seçeneği olarak uygulanması önerilmektedir.

Üriner sistemin herhangi bir lokalizasyonundaki taş için (böbrek, üreter veya mesane taşı) seçilen tedavi yönteminde holmiyum lazer kullanılabilir. Özellikle yumuşak dokuya olan minimal hasar özelliği, fragmantasyon sırasında pnömatik litotriptörlere göre taşta minimal kaçma etkisi ve dusting sırasında fragman çıkarmaya gerek kalmayacak boyutta litotripsi sağlaması nedeniyle birçok klinikte lazer litotripsi için ilk seçenek Ho-YAG lazerdir.

Mesane Taşı; bir sistoskopun çalışma kanalından geçirilen 600 mikronluk lazer fiberi ile veya eşlik eden semptomatik BPH olgularında holmiyum lazer prostatektomi öncesi lazer rezektoskop aracılığıyla hızlı ve güvenli bir şekilde sistolitotripsi yapılabilir. Özellikle holmiyum lazer prostatektomi için geliştirilen güçlü lazerler (100,120W) ile daha hızlı ve etkin bir fragmantasyon sağlanabilir. Seçilmiş olgularda lokal anestezi altında fleksibl sistoskop kullanılarak gününbirlik cerrahi olarak da uygulanabilir. Ayrıca pediatrik popülasyonda 9-11F pediatrik sistoskop içerisinden daha küçük çaplı lazer fiberleri (230-270 micron) kullanılarak % 100'e yakın taşsızlık oranları bildirilmektedir.

Üreter Taşı; üreteroskopi teknolojisindeki hızlı değişim ve fiber-dijital f URS' lerin yaygın olarak kullanılmaya başlaması ile birlikte kılavuzlar üreteroskopik litotripsiyi alt üreter taşlarında birinci seçenek, orta - üst üreter taşları ile <2 cm olan böbrek taşlarında (f URS) ise ESWL ile eşit oranda önermektedir.

Birçok semirijid üreteroskopi serisinde, ESWL ile karşılaştırıldığında lazer litotripsinin etkinliğinin tek prosedür sonunda %95'in üzerinde olduğu, minimal komplikasyon oranları ile hastaların günlük yaşamlarına kısa sürede

dönebildiği, bu sayede yaşam kalitelerinin arttığı gösterilmiştir.

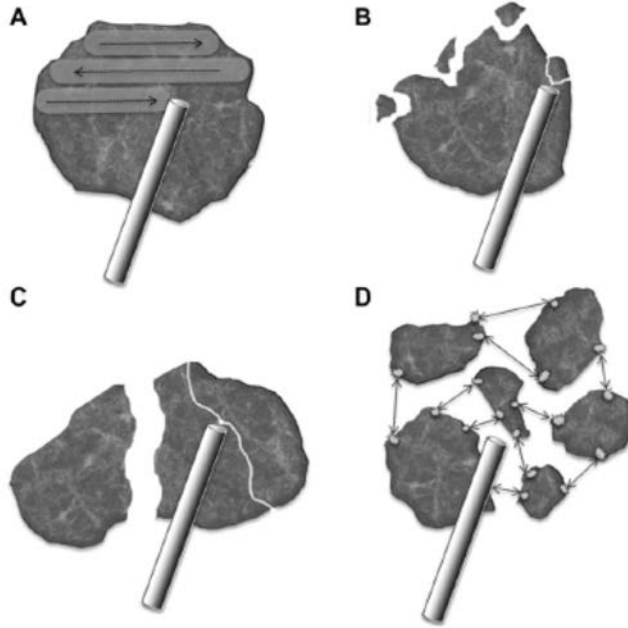
Diğer yandan özellikle fleksibl üreteroskopi nin böbrek taşlarının tedavisinde yoğun olarak kullanılmaya başlamasıyla Ho-YAG lazer cihazları ve lazer fiber teknolojisiyle ilgili gelişmeler hız kazanmıştır.

Başlangıçta kullanılan düşük güçteki cihazların yerini daha güçlü ve seçilen kırma tekniğine (dusting /popcorning vb.) göre farklı kullanım ayarlarına sahip yeni nesil cihazlar almıştır.

Her tür taş tedavisinde, özellikle f-URS ile böbrek taşı tedavisinde lazer litotripsi sırasında esas amaç taş üzerinde hızlı bir şekilde maksimum toz oluşturma etkisi (pulverizasyon) sağlayabilmektir. Lazer gücü (joule) ve frekans (Hz) dışında bu etkiyi sağlamadaki parametrelerden biri de pulse enerji yani bir atımda taşta ulaşan enerjidir. Bunu belirleyen faktörde pulse süresi dediğimiz lazerin her bir atımının süresidir ki son yıllarda daha uzun pulse moduna sahip yeni nesil cihazlar geliştirilmektedir. Uzun pulse modunun en önemli katkısı özellikle yüksek lazer gücüne (joule) bağlı üreter taşlarında ve küçük böbrek taşlarında oluşan geriye kaçma etkisinin lazer enerjisi düşürülüp uzun pulse moduna geçilerek engellenebilmesidir.

Ancak bu durumun söz konusu olmadığı standart uygulamada chipping/painting/dancing için düşük enerji-yüksek frekans, fragmantasyon için yüksek enerji-düşük frekans seçilebilir (Şekil 1). Taşın lokalizasyonu, büyüklüğü, sertliği, geri kaçma etkisi ve seçilen kırma tekniğine göre işlem sırasında daha hızlı ve etkin taş kırma için farklı ayarlar bulunabilir.

Lazer litotripside diğer önemli bir konuda kullanılan fiberlerin boyutu ve fiber ucunu kesme tekniği gibi yöntemlerdir. Standart uygulamada 200-270 mikron fiberler yaygın olarak kullanılmakta olup daha az geri kaçma etkisi, daha iyi su akımı ve daha iyi bir görüş sağlamaktadır. Buna karşılık fazla açılanma gerektirmeyen üreter üst bölüm, üst-orta kaliks taşları gibi taşlarda 365 mikronluk fiberler de tercih edilebilir. Diğer yandan lazer fiberinin ucunun seramik kesiciler veya normal makasla kesilmesi veya ucundaki kılıfın



Şekil 1. Holmium Laser ile taş tedavisinde 4 teknik:

(A) Dancing: Taşı devamlı ve tabaka tabaka toz etmek için kullanılır, 0.8-1.0 J/8-10 Hz'de yapılır.

(B) Chipping : Taşın yüzeyine bir parça kopuncaya kadar devamlı laser uygulama. 0.8-1.0 J/8-10 Hz'de yapılır.

(C) Fragmenting: Sert taşlarda laseri taşın ortasına tutarak devamlı uygulayarak taşın parçalanmasını sağlama, 1.5-2J/5-8 Hz'de yapılır.

(D) Popcorning : Laser fiberi taş fragmanlarını yakınında tutularak devamlı olarak laser uygulanır, böylece fragmanların daha küçülmesi sağlanır, 0.5-0.8J/16-20 Hz de uygulanır.

soyulmasının lazer etkinliği üzerine etkisi ile ilgili de farklı görüşler vardır.

Böbrek taşı; 2 cm nin üzerindeki böbrek taşlarının tedavisinde altın standart yöntem PNL olup son yıllarda standart PNL yerine daha küçük çaplı nefroskopların kullanıldığı mini PNL, ultramini PNL ve micro PNL gibi yeni teknikler uygulamaya girmiştir. Daha düşük komplikasyon oranları bildirilmesi, daha kısa hastanede kalış süresi ve tüpsüz uygulamalara imkan sağlaması gibi avantajları nedeniyle de daha yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Özellikle yüksek güçlü lazerlerin geliştirilmesi daha büyük boyutlu taşlarda bile hızlı bir fragmentasyon ile bu mini PNL tekniklerini mümkün kılmaktadır.

Mesane Tümöründe Laser Kullanımı

Lazerlerin gelişmesi ile mesane tümörlerinde kullanımı araştırılmaya başlanmış, cinsi ve evresi bilinen nüks mesane tümörlerinde Laser ablyasyon, büyük mesane tümörlerinde kanama kontrolü amaçlarıyla kullanılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda çok büyük olmayan mesane tümörlerinde "enbloc enükleasyon" yapılmaya başlanmıştır. Bu enükleasyon ameliyatında mesane tabanının tam olarak çıkarılması ve bu sırada altındaki dokuya bir zarar vermemesi sayesinde ureter orifisi üzerindeki tümörlerin kontrollü bir şekilde enükle edilmesi mümkündür. Bu yeni yöntemin uzun süreli sonuçları beklenmelidir.

Laparoskopide LASER Kullanımı

Laparoskopik parsiyel nefrektomide sıcak iskemi süresini kısaltmak için, arteriel klempleme yapmadan, rezeksiyon ve koagülasyon yapılabilir. Bu amaçla Holmiyum laser kullanılabilir. Son yıllarda Tulium Laserin kesme ve koagülasyon etkisi daha iyi olduğundan tercih edilmektedir. KTP ve Diyo laser de bu amaçla deneysel olarak kullanılmıştır. Kanamanın az olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda kullanılan "minilaparoskopi"de minyatürize endoskopik aletler içinden daha çok kullanım alanı bulmaya başlamıştır.

Vasküler Lezyonlarda Laser

Glans penis hemangiomlarında başarılı Nd-YAG laser uygulamaları ve estetik olarak üstünlüğü bildirilmiştir.

Pediyatrik Ürolojide Laser

Laser, çocuklarda da minyatürize aletler içinden taş ve tümör tedavisinde başarı ile uygulanabilmektedir. Üreter darlıkları ve üreteropelvik darlık tedavisinde de kullanılmakla birlikte, uzun süreli sonuçları henüz sınırlıdır.

Genital Kondilomlarda Laser

Kondilomata akuminata gibi genital lezyonlarda, CO₂ laser, Erbiyum ve Holmiyum laser kullanılabilir. Holmiyum laser derinliğinin az olması, kesme ve koagülasyon özelliklerinin birlikte bulunması ile tercih edilir. Küçük lezyonlarda alttaki dokuya zarar vermeden kondilom kaldırılabilir. CO₂ laserle yapılan tedavilerde duman oluşmakta ve bu duman içinde virus bulunabilir. Erbiyum ve Holmiyum Laser buharında ise virüs yoktur.

Üriner sistem Darlıklarında Laser Kullanımı

Üreteropelvik, ureteral ve üretral darlıklarda Holmiyum Laser kullanımı başarılı sonuçlar vermektedir. Darlığın kesilen kısmında kanama olmaması kesi derinliğinin ayarlanması için önemlidir. Darlık yerinde sikatris dokusu olması halinde Holmiyum

laserin zayıf da olsa ablative etkisiyle ablate edilebilir. Her ne kadar çalışmalarda darlığın tekrarlanması açısından bir üstünlüğü gösterilememiş olsa da kanamasız olması ve kesinin takip edilebilmesi dolayısıyla tercih edilmektedir.

Er:YAG Laser ve Thulyum Laser de darlık tedavisinde kullanılabilir

Laser Fiberleri

Değişik kalınlıkta olabilir. İmalatçı firmanın standartlarına göre 200, 230, 270 mikron gurubu çok ince çalışma kanalı olan fleksibil üreteroskopi ve semirijid üreteroskopi cihazlarında kullanılır, fleksibiliteleri fazla olduğundan defleksiyonu çok etkilemezler. 365 mikron uygun kanallı cihazlarda kullanılır ancak defleksiyonu önemli ölçüde etkilerler. 550 veya 600 mikron fiberler ise daha çok defleksiyona gerek duyulmayan HoLEP veya perkütan litotripsi ameliyatlarında kullanılır.

Laser fiberleri tek kullanımlık veya çok kullanımlık olarak bulunur. Çok kullanımlık laser fiberleri, gaz veya solüsyonda sterilize edilirler. Fiberler bir süre kullanıldıktan sonra uç kısımlarında meydana gelen karbonizasyon etkisini azaltır. Bundan dolayı genellikle 15-20 dakika kullandıktan sonra uç kısmı 1-2 cm kesilerek uç kısmındaki kılıfı 5-6 mm açılır. Traxer yaptığı çalışmalarda uç kısmın açık veya kaplı olmasının ve kesme işleminin seramik makasla veya basit makasla kesilmesinin etkisini etkilemediğini göstermiştir. Bazı çalışmacılar fiberin ucunu sadece basit makasla keserek çalışmaya devam ederler.

LASER fiberlerinin çoğu endfire (ucundan ateşleyen) olmasına rağmen, vaporizasyon yapan cihazlarda sidefire (yandan ateşleyen) fiberlere gerek vardır.

Kaynaklar

1. Johnson DE, Cromeens DM, Price RE. Use of the holmium:YAG laser in urology. Lasers Surg Med. 1992;2: 353-363.
2. Pierra SA, Albala DM. The future of lasers in urology. World J Urol 2007; 25: 275283
3. Matsuoka K, Lida S, Nakanami M, Koga H, Shimada A, Mihara T, Noda S. Holmium: yttrium aluminum garnet laser for endoscopic lithotripsy. Urology. 1995 Jun;45(6):947-52.

4. Erhard MJ, Bagley DH. Urologic applications of the holmium laser: preliminary experience. *J Endourol* 1995; 9:383
5. Vassar GJ, Chan KF, Teichman JM, Glickman RD, Weintraub ST, Pfefer TJ, Welch AJ. Holmium: YAG lithotripsy: photothermal mechanism. *J Endourol*. 1999 Apr;13(3):181-90.
6. Christian Turk, Ales Petrik, Kemal Sarica, Christian Seitz, Andreas Skolarikos Michael Straub, Thomas Knoll. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urology* 2016; 69 475–482.
7. Scales Jr CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States *Eur Urol*. 2012; 62:160–5.
8. Kara C, Resorlu B, Cicekbilek I, Unsal A. Transurethral cystolithotripsy with holmium laser under local anesthesia in selected patients. *Urology*. 2009 Nov;74(5):1000-3.
9. Aboulela W, ElSheemy MS, Shoukry AI, Shouman AM, ElShenoufy A, Daw K, Morsi HA, Badawy H. Transurethral Holmium Laser Cystolithotripsy in Children: Single Center Experience *J Endourol*. 2015 Jun;29(6):661-5.
10. Sofer M, Watterson JD, Wollin TA, Nott L, Razvi H, Denstedt JD. Holmium:YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients. *J Urol*. 2002;167:31-4.
11. Wu CF, Shee JJ, Lin WY, Lin CL, Chen CS. Comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy and semirigid ureterorenoscope with holmium:YAG laser lithotripsy for treating large proximal ureteral stones. *J Urol* 2004;172:1899-902.
12. Lam JS, Greene TD, Gupta M. Treatment of proximal ureteral calculi: holmium:YAG laser ureterolithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 2002;167:1972-6.
13. Kronenberg P, Traxer O. Update on lasers in urology 2014: current assessment on holmium:yttrium-aluminum-garnet (Ho:YAG) laser lithotripter settings and laser fibers. *World J Urol* 2015;33: 463–9.
14. Sarah L. Hecht, and J. Stuart Wolf, Jr. Techniques for Holmium Laser Lithotripsy of Intrarenal Calculi. *Urology*. 2013 81: 442-445,
15. Kronenberg P, Traxer O. Are we all doing it wrong? Influence of stripping and cleaving methods of laser fibers on laser lithotripsy performance. *J Urol* 2015;93:1030–5.
16. Hossain MZ, Khan SA, Salam MA, Hossain S, Islam R. Holmium laser treatment of superficial bladder carcinoma. *Mymensingh Med J*. 2005;14(1):13–15
17. Zhu Y, Jiang X, Zhang J, Chen W, Shi B, Xu Z. Safety and efficacy of holmium laser resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer versus transurethral electroresection: single-center experience. *Urology* 2008;72:608–12.
18. Gruschwitz T, Stein R, Schubert J, Wunderlich H. Laser-supported partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology*. 2008;71(2): 334–336
12. Eden CG, Coptcoat MJ. Assessment of alternative tissue approximation techniques for laparoscopy. *Br J Urol*. 1996;78(2):234
19. Biyani CS, Cornford PA, Powell CS. Ureteroscopic endopyelotomy with the holmium:YAG laser. mid-term results. *Eur Urol* 2000;38: 139–43.
20. Dogra PN, Ansari MS, Gupta NP, Tandon S. Holmium laser corethrough urethrotomy for traumatic obliterative strictures of urethra: initial experience. *Urology* 2004;64:232–5, discussion 235–6.

Ürolojik Endoskopik Cerrahi: Sistoüretroskopi ve Üreterorenoskopi

58

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 cerrahi'nin iki önemli uygulama alanı olan sistoskopi ve üreterorenoskopi'nin temel prensipleri ile temel araçlar ve yardımcı enstrümanlar güncel literatür ışığında okuyucu ile paylaşılacaktır.

SİSTOÜRETROSKOPI

Sistoüretroskopi; anterior ve posterior üretra'nın, mesane boynu ve mesanenin bir endoskop aracılığı ile doğrudan gözlenmesi işlemidir.

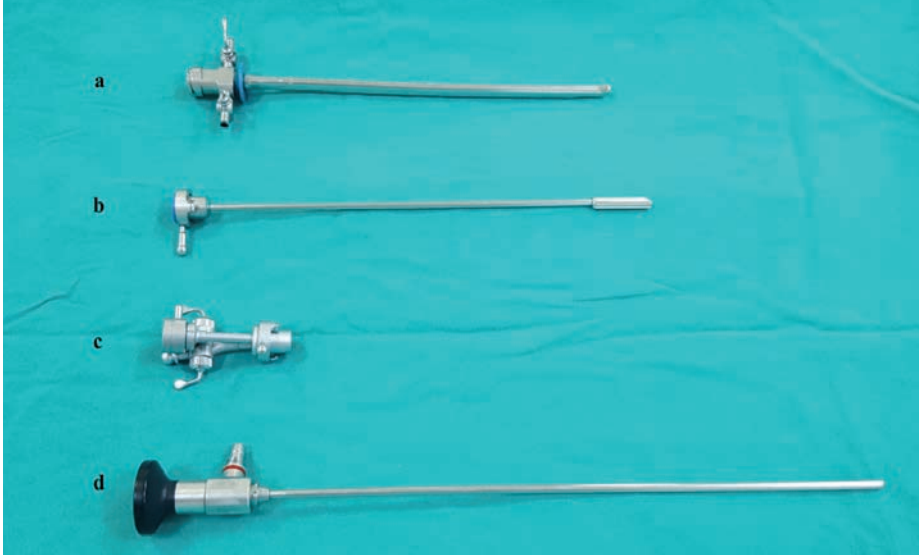
Tarihçe

Üretroskop; 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. 1Fr, 1/3 mm'ye karşılık gelmektedir. Pediatrik sistoskoplar genellikle 8-12 Fr, erişkin sistoskoplar ise 16-25 Fr çapındadır. Rijit sistoskoplar, bir kılıf, obturator, köprü ve teleskopik lensten oluşur (Resim 1a-d). Obturator ile kılıf içine yerleştirilerek endoskopyun ucu künt hale getirilir. Bu sayede mesaneye giriş kolaylaştırılır. Köprü; teleskopik lensin kılıfa tespitini sağlar ayrıca enstrümanların geçişine olanak sağlayan kanallar barındırır. Kılıf üzerinde sistoskop boyutunun yanında, sistoskop ile birlikte kullanılacak tek veya iki enstrümanın (eğer



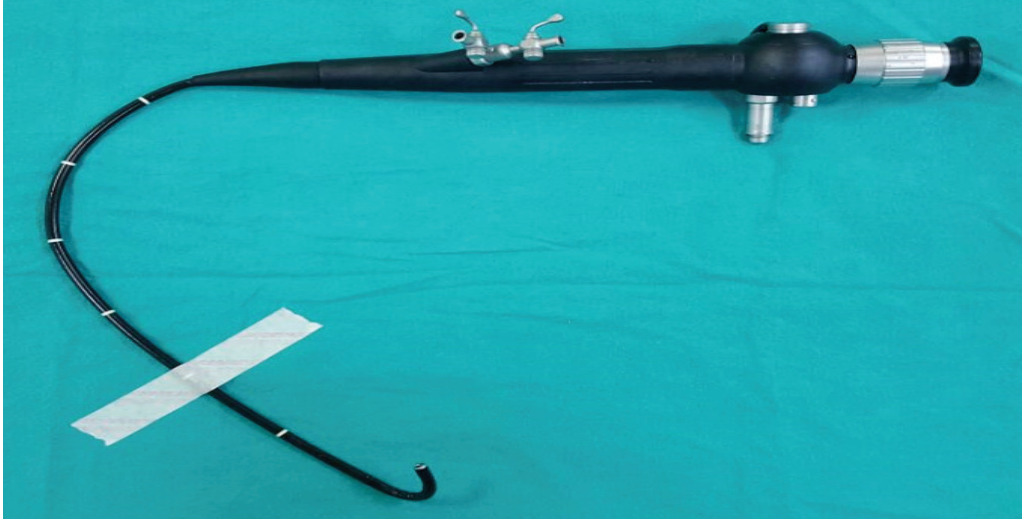
Resim 1. a) Kılıf, b) Obturator, c) Köprü, d) Teleskopik lens (Kaynak: Kliniğimiz arşivi).

köprüde iki çalışma kanalı varsa) 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 fiberoptik 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 mo-

difikasyonları geliştirilmiştir. Dar bant görüntüleme (DBG) teknolojisi ek bir boya kullanılmaksızın normal üroteliyum ile hipervasküler kanser dokuları arasındaki kontrastı artırıcı 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, mukoza pembe veya beyaz renkte izlenir. Floresan 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



Resim 2. Bükülebilir sistoskop (Kaynak: Kliniğimiz arşivi).

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 özgülüğü; inflamasyon, yakın zamanda geçirilmiş mesane kanserinin transüretal rezeksiyonu (TUR-M) ve BCG instilasyonu gibi durumlardan etkilenebilmesi 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 sistoskopların gelişmelerini hızlandırmıştır. Dijital sistoskoplarda; endoskopun ucuna yerleştirilen bir görüntü yongası, ışığı bir elektrik sinyali haline getirerek oluşturulan görüntüyü doğrudan ekrana yansıtır. Dijital sistemler; yüksek optik çözünürlük, kontrast ve renk ayrımı sağladığı için fiberoptik sistemlerin yerini almaya başlamıştır.

Rijit sistoskopların 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. Kullanılmaktadır.
- 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 sistoskoplarnn avantajları

- Hasta konforu daha iyi olmaktadır.
- İşlem farklı pozisyonlarda yapılabilmektedir.
- Mesane boyunu 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 inflamatuar hastalıkları vb.) kullanılmaktadır. Alt üriner sistemin direkt olarak görüntülenmesinin yanında sitolojik ve histopatolojik incelemeler için örnek alınmasına olanak sağlar. Temel kullanım alanı alt üriner sistem olmasına karşın üst üriner sisteme yönelik bazı girişimlerde de kullanılabilir. Bu işlemler arasında; üreteral stent çıkartılması ve takılması, retrograd pyelografi (üreter orifisi selektif olarak kateterize edilerek kontrast madde yardımı ile üst üriner sistem tanısı amaçlı değerlendirilir) ve üst üriner sistemden üreter kateteri yardımı ile sitolojik inceleme için sıvı örneği alınması sayılabilir. 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 genitalyada 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 antibiyotigin veya trimetoprim-sulfometoksazol'un 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 intraüretral yol ile uygulanır. Anestetik maddenin daha uzun süre temas etmesini sağlamak için erkek hastalarda penis klempisi kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda, intraüretral 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 önerilir iken, 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 bandın 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 yıkama sıvısının ilk boşaltılan idrardan alınmamasına dikkat edilmelidir. Kadın hastalarda mesaneye giriş künt olarak yapılmış ise sistoskopinin ardından çıkış sırasında üretroskopi de 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 görülmemesine rağmen mevcut aletlerin bunu çıkarmaya yeterli olmadığı bildirilmiştir. İlk tedavi amaçlı rijit üreterroskopi 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.

Üreterorenoskoplar; semirijit ve bükülebilir olarak iki gruba ayrılır:

Semirijit Üreteroskop

Semirijit üreterorenoskoplar'ın gövde kısmı az miktarda eğime izin verir ve genellikle uç kısımları konik yapıdadır (6-10 Fr) ve bakaç kısmına doğru giderek kalınlaşır (Resim 3). Proksimale doğru



Resim 3. Semirijid üreteroskop (Kaynak: Kliniğimiz arşivi).

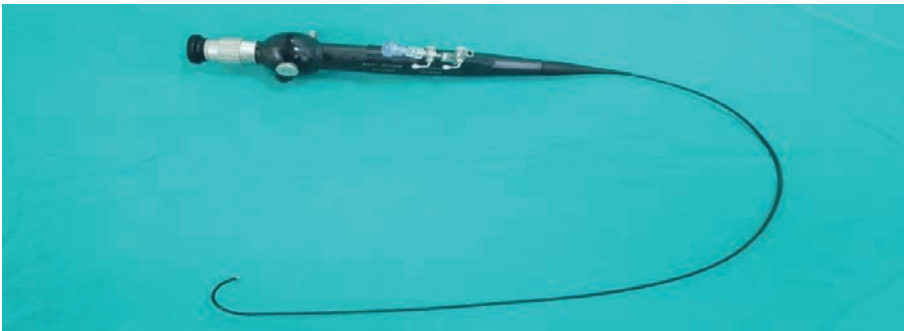
olan bu kalınlaşma hem kuvvetin artmasını hem de üreteroskop ilerledikçe aşamalı bir dilatasyonu sağlamaktadır. Metal gövde irigasyon ve çalışma kanalı dışında ışık ve görüntü için fiberoptik demetler içerir (2.4-4 Fr). İdeal olarak iliak çaprazın distalindeki patolojiler için kullanımı uygundur. Çünkü 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 kullanılabilirler. 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 üreterorenoskoplar da bulunmaktadır.

Bükülebilir Üreterorenoskop

Bükülebilir üreterorenoskoplar, günümüzde birçok farklı ticari isim ile markette yer almaktadır. Bükülebilir üreterorenoskopların 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 üreterorenoskopların, primer 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 metal-oksit semikonduktör (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 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 etkilidir. Cihazın taşınması ve temizlenmesi özenle yapılmalı, bu işlemler sırasında cihazın zarar görmemesi için azami özen gösterilmelidir.



Resim 4. Bükülebilir üreterorenoskop (Kaynak: Kliniğimiz arşivi).

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. Sistoskop, üreterorenoskopi öncesinde kılavuz telin yerleştirilmesi için de kullanılabilir. Semirijit ya da 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 ola-

rak kılavuz telin yerleştirilmesi gereklidir. Kılavuz tel, sadece güvenlik amacı ile değil ayrıca bükünürlü üreterin düzleştirilmesi amacı ile de kullanılır.

Eğer üreterorenoskop ile rahat ilerlenemez ise takip edilecek işlemler sırası ile aşağıda belirtilmiştir:

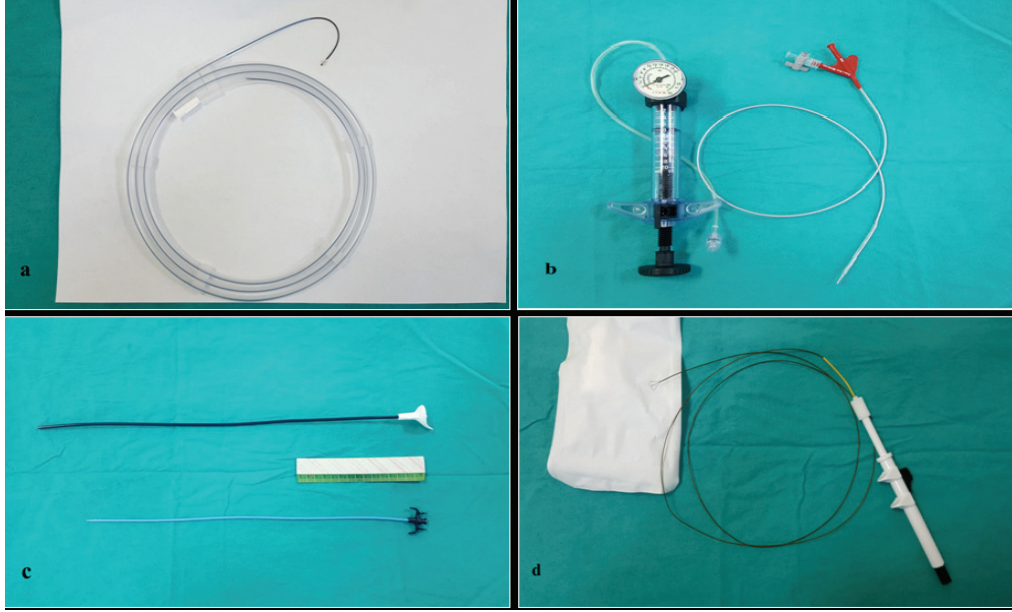
1. Üreteroskop'un ucu yeterli irigasyonu sağlamak için döndürülür.
2. Çalışma kanalından ikinci bir kılavuz tel gönderilir ve üreteroskopun ucu iki tel arasında kalacak şekilde döndürülür ve ilerletilir. ("rail-roading")
3. 6/10 Fr koaksiyel dilatatör ile kılavuz tel üzerinden üreter dilate edilir.
4. 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 üreterorenoskopi de 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-



Resim 5. a) Kılavuz tel, b) Balon dilatatör, c) Üreteral erişim kılıfı, d) Basket kateter (Kaynak: Kliniğimiz arşivi).

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 (Resim 5a). Uçları üreteral ve 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 nitinol ya da çelikten yapılan solid iç kısım ve bunun etrafına sarılmış çelik dış telden oluşur. Metal iç kısmın çapı telin sertliğini belirleyen unsurdur. Kılavuz teller sürtünmeyi azaltmak ve üreteral girişleri kolaylaştırmak amacı ile politetrafloroetilen (PTFE) veya hidrofilik polimer gibi maddeler ile kaplanırlar.

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 bileşkedeki geçiştir. Bunun dışında daha proksimal yerleşimli benign, malign veya iatrojenik darlıklarda da kullanılabilir.

Balon dilatatörler 4-7 Fr arasında bir kateter üzerinde, 4-10 cm uzunluğunda ve 4-10 mm dış çapa sahip bir balon olacak şekilde tasarlanmıştır olup, istenilen üreter bölümünde 20 atmosfer basınca kadar çıkabilen bir çevresel basınç oluşturabilmektedirler (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. Irrigasyon

sistemi ya yerçekimine bağlı (pasif) ya da el-ayak pompası (aktif) ile çalışır. İrigasyon sıvısı olarak en sık %0.9NaCl (serum fizyolojik) kullanılmakla birlikte su veya glisin de kullanılabilir. Kullanılacak irigasyon sıvısının sıcaklığı 37°C'yi aşmamalı aynı zamanda oda sıcaklığından da düşük olmamalıdır. Pasif irigasyon sistemleri cerrah tarafından tam olarak kontrol edilemezler. Pompalı irigasyon 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 irigasyon sistemleri ile daha fazla akım ve güç sağlanmaktadır. Ancak bunun taş migrasyonuna, hidrodistansiyona bağlı kanamaya veya pyelonefrit/pyelonefrit emilimine yol açabileceği unutulmamalı ve aşırı irigasyondan 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 renoskop'un girişinin kolaylaşmasını, irigasyon sıvısının dışarı çıkmasını ve bu sayede böbrek içi basıncın azaltılmasını, operasyon süresinin kısaltılmasını, 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 tercihinine 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 yara-

lanma 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 taş vaporeze 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, fragmanite 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

1. Seçkiner İ, Çil G. Endoskopi prensipleri. Campbell-Walsh Üroloji, 10.baskı, Yaman Ö (ed). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2014;192-203.
2. Güntekin E, Kukul E. Ürogenital sistemin enstrümantal muayenesi. Temel Üroloji, 4.baskı, Anafarta K, Arkan N, Bedük Y (eds). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011; 194-196.
3. 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, 2016. <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
- Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, 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: 3-10.
 - Abdel-Razzak O, Bagley DH. The 6.9 F semirigid ureteroscope in clinical use, *Urology* 1993, 41: 45-48.
 - Ziypak T, Adanur Ş, Demirel A. Üreteroskopi 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: 171-76.
 - Somani BK, Aboumarzouk O, Srivastava A, Traxer O. Flexible ureterorenoscopy: tips and tricks. *UrolAnn*. 2013; 5: 1-6.
 - Pasqui F, Dubosq F, Tchala K, Tligui M, Gattegno B, Thibault P, 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, Lynne CM, Leveillee RJ, Bird VG. Frequency of ureteroscope damage seen at a tertiary carecenter. *J Urol*. 2006; 176: 607-10.
 - Peng Y, Xu B, Zhang W, Li L, Liu M, Gao X, Sun Y. 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. Fleksibl 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, Raj GV, Santa-Cruz RW, Preminger GM. 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, Marguet CG, Springhart WP, Maloney ME, et al. Effect of ureteral Access sheath on stone-free rates in patients undergoing ureteroscopic management of renal calculi. *Urology*. 2005; 66: 252-5.
 - 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, Grey BR, Finch W, McClinton S, et al. Tips and tricks of ureteroscopy: consensus statement. Part II. Advanced ureteroscopy. *CentEuropean J Urol*. 2016;69:98-104.

Laparoskopide Kullanılan Enstrumantasyon, Görüntüleme Sistemleri ve Giriş Teknikleri

59

İlker Seçkiner

Laparoskopi, zengin donanım gerektiren bir cerrahi şeklidir. Bu donanımlardan herhangi birinin eksikliğinde veya arızasında ameliyatın yapılamaması veya başarısız sonuçlarla karşılaşma riski gibi riskler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle her ameliyat öncesinde sistem ve el aletleri sterilizasyon ve işlev açısından kontrol edilmeli, her cihaz ve aletin yedekleri bulundurulmalıdır.

Laparoskopik Cerrahide Kullanılan Enstrümanlar:

1. Görüntüleme Sistemi

Kamera başlığı, kamera sistem ünitesi, monitör, ışık kaynağı, fiber optik ışık kablosu ve laparoskoplar görüntüleme sisteminin elemanlarıdır.

a. Kamera ve kamera sistem ünitesi

Kamera başlığı, görüntüyü kablo ile kamera sistem ünitesine aktaran bir sistem olup optik

lense takılır ve kamera sistem ünitesi görüntüyü monitöre iletir. Günümüzde dijital görüntüleme sistemleri olan HD sistemleri kullanılmaktadır. Son yıllarda 3 boyutlu (3D) sistemlerin ortaya çıkması ile derinlik algısı da görüntü sistemine eklenmiştir. Böylelikle robotik cerrahinin önemli bir avantajı laparoskopik sisteme de eklenmiştir.

b. Monitör

Görüntü kalitesi ekranın boyu ile değil, yüksek çözünürlükle ilgilidir. Sadece büyük görüntü için kalitesiz büyük monitörler kullanılması, görüntünün dağılmasına ve kalitesinin azalmasına neden olur. Kabul gören görüş, ideal monitörün 19-22 inç boyutlarında medikal monitör olmasıdır. Son zamanlarda standart hale gelen yüksek çözünürlüklü (High Definition) monitörlerin görüntü netliği oldukça iyidir.

c. Işık kaynağı

Xenon veya halojen soğuk ışık kaynakları kullanılmaktadır. Ortalama 400-600 saat boyunca titreşimsiz 400-700 nm dalga boyundaki ışığı jeneratörden fiber optik kablo girişine iletir.

d. Fiber optik ışık kablosu

Işık kaynağından ışığın iletimi, fiber optik kablolar aracılığı ile olur. En kaliteli ışık iletimi likit kristalden üretilen kablolar olup diğer kablolardan daha dayanıklıdır. Jeneratörde üretilen ışığın bazı durumlarda ciddi bir kısmı endoskopun ucuna gelmeden kaybedilir. Bu kablo cinsine bağlı olarak iletici kısımlar arasındaki dolgu maddesinin miktarı ve kablonun zamanla aşınması ile ilişkilidir.

e. Teleskoplar

Beş veya 10 mm çapta ve 0 ile 30 derecelik optiklere sahip optikler kullanılmaktadır. Sıfır derece olanlar panoramik ve direkt bir görüntü, acılı olanlar ise kendi çevresinde hareket ile geniş açılı görüntü sağlar. Endoskopun içinde ise ışığı taşıyan ve görüntüyü sisteme getiren mercek sistemi yer alır.

2. İnsüflatör

İnsüflatör, hastaya gönderilen gaz miktarı ile birlikte intraabdominal basıncı kontrol eden mekanizmadır. Cihazın üstünde intraabdominal basıncı, gaz gönderme hızını ve gönderilen toplam gaz miktarını belirten göstergeler bulunur. Giriş esnasında ve ameliyat sırasında bu göstergeler sürekli kontrol edilmelidir. Bu nedenle İnsüflatör kuleye yerleştirilirken cerrahın rahatça görebileceği bir yükseklikte ayarlanmalıdır.

Emboli riskinin daha düşük olması nedeniyle karbondioksit (CO₂) gazı insüflasyonda en sık kullanılan gazdır. Kana karışarak hafif bir respiratuar asidoza neden olabilir. Bazı cihazlarda standart olarak kullanılan soğuk, kuru karbondioksit gazının hipotermiye yol açması nedeniyle gazı nemlendirici ve ısıtıcı sistemler de bulunmaktadır.

Ucuz olmasından dolayı argon gazı kullanılabilir. Fakat CO₂ gazına göre emboli riski daha fazladır.

3. Giriş Ekipmanları

Veress iğnesi

Transperitoneal laparoskopik cerrahide pnömo-peritoneum oluşturulmasında en sık kullanılan enstrümandır. En sık 14 gauge genişliğindeki Veress tercih edilir. Metal olan çok kullanımlı tipinde künt olan uç kısmı yaylı bir sisteme sahiptir. Bu özelliği ile itilirken sert bir dokuya geldiğinde (fasya gibi) künt uç içeriye doğru itilir ve sivri ucu ile doku delinerek geçilir. İntraabdominal boşluğa girildiğinde künt uç tekrar dışarı çıkar ve sivri ucun intraabdominal organlara ve damarsal yapılara hasar verme ihtimali azalır.

Trokarlar

Çocuklarda 3-4 mm çapında trokarlar tercih edilir. Erişkinler için 5, 10, 11, 12 ve 15 mm çaplı trokarlar kullanılır. Tek kullanımlık, çok kullanımlık, bıçaklı ve bıçaksız olmak üzere farklı kullanım seçenekleri mevcuttur. Bazılarında ise görerek girmeyi sağlayan kamera sistemleri bulunur. Bıçaksız tiplerde keskin uç yoktur ve fasya ve kas liflerini geçerek ilerler. Son yıllarda kozmetik amaçlı üretilen tek insizyon ile laparoskopik cerrahi için geliştirilen trokarlar kullanıma girmiştir. Bunlar Uni-X® laparoskopik port, (Pnavel Systems R-port® (Advanced Surgical Concepts-Wicklów, İrlanda), Morganville Norwalk, A.B.D.), TriPort® (Olympus- İngiltere), A.B.D), SILS® port (Covidien Healthcare, Quad-Port® (Olympus, İngiltere) tescilli, multilümenli ve tek trokarlı sistemlerdir.

4. Laparoskopik Pensleri

Diseksiyon, tutma ve traksiyon için kullanılan aletlerdir. İçi boş organ ve yapıları tutmak için dişsiz, kaba dokuları tutmak için dişli kaba pensler kullanılır. Bazı penslerde pensi bulunduğu pozisyonunda kilitleyen kilit sistemleri bulunur. Penslerin bir kısmına koter bağlanabilir, el kısmında pensin ucunu 360 derece çevirebilen aparatları bulunur.

Boyutları üç ile 12 mm arasında değişmekle birlikte, ürolojik laparoskopik cerrahide kullanılanlar genellikle 5 mm olanlardır.

5. Laparoskopik Makasları

Hook, künt, metzenbaum gibi farklı uçlara sahip laparoskopik makas çeşitleri vardır. Çoğu koter bağlanabilir özelliktedir ve aynı zamandayalıtım özellikleri ile işlem sırasında çevre doku ve organların zarar vermezler. Makas ucunu rotasyon yap-tıran kollara sahip tipleri de mevcuttur

6. Laparoskopik Portegüler

Portegüler değişik uç şekillerine sahip olup, genellikle 5-10 mm çaptadır. Düz uçlular ile beraber, eklemli tipleri de vardır. Bu eklemli tiplerin, düğüm atmada robota benzer kolaylık sağladığı ve çok daha ucuz olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, bunların dikiş atmayı zorlaştırdığı ve süresini uzattığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır.

7. Aspirasyon ve Irigasyon Seti

Aynı aletin üzerinde aspirasyon ve irigasyon hortumları mevcuttur. Çapları küçük olup, 5mm'lik trokardan geçebilir. Aynı zamanda Ucunda tek kullanımlık, koter olan tipleri mevcuttur.

8. Enerji Kaynakları, Damar Mühürleme Sistemleri

Açık cerrahide hemostazda kullanılan sistemler ve birçok yöntem laparoskopik cerrahiye adapte edilmiştir. Cerrah, bu enstrümanların dezavantajları ve komplikasyonları konusunda bilinçli olmalıdır.

a. Monopolar koter

Laparoskopik hook, disektör ve makas gibi çeşitli enstrümanlara adapte edilebilir. Yüzeysel minör kanamaları önlemek ve durdurmak için kullanılabilir. Monopolar akımın en önemli dezavantajı

oluşturduğu ısı nedeni ile komşu organ hasarına neden olabilmesidir.

b. Bipolar koter

Monopolar kotere göre daha güvenlidir. Akım enstrümanın forsepsleri arasında olması nedeniyle ısı yayılımı birkaç milimetre ile sınırlıdır, bu da komşu organ yaralanma riskini en aza indirir.

c. Bipolar radyofrekans (LigaSure®, Plasmakinetic®)

LigaSure®: Bipolar koterin bir versiyonudur. Yedi mm'den küçük damarlarda kullanılabilir. Damar duvarındaki kollajen ve elastin, uygulanan alandaki enerjinin etkisi ile denatüre olması ile enstrümanın uyguladığı basınçla damar duvarları birbirine yapışması şeklinde etki göstermektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar, çapları 4-5 mm aralığında olan damarlardaki hemostazda titanyum klipler kadar etkili olduğunu göstermiştir.

d. Harmonik makas (Ultracision®, Ethicon)

Hem koagülasyon hem de kesme yapması bu enstrümanın önemli avantajlarından biridir. Bu etki kotere göre 50-100°C gibi daha düşük ısıdadır. Bıçakta oluşturduğu vibrasyon (55-500 Hz) etkisi ile proteinler denatüre olup koagulumaya dönüşür ve hemostaz sağlanır. Çalışmalarda LigaSure® ile kontrol altına alınabilen büyük damarlara göre Harmonik Scalpel etkinliğinin daha düşük olduğu gösterilmektedir. Bunun aksine komşu organlarda hasar oluşturma riskleri açısından Harmonik Scalpel'in LigaSure®'a göre daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.

e. Lazer

Nadiren parsiyel nefrektomide kullanılmakta olup; holmiyum, diyet ve potasyum-titanil-fosfat lazerlerinin laparoskopik cerrahide hemostaz amaçlı kullanımı hala deneysel aşamadadır.

f. Argon beam koagülatör

Etki mekanizması: Kanayan yüzeye monopolar koter akımı üzerinden argon gazı püskürtülerek dokuya 0,4-0,5 mm penetre olarak yüzeysel hemostaz sağlanmasıdır. Kullanımı esnasında gaz embolisi riski bulunduğu için kullanım sırasında dikkatli olunmalıdır.

9. Laparoskopik Klipler ve Zımbalar

a. Titanyum klip

Tek, çok kullanımlı veya döner başlıklı tipleri mevcuttur. Beş ve 10 mm'lik portlara uygun ölçüde titanyum klipler vardır. Cerrahi işlemler sırasında yerinden çıkabilmesi nedeniyle, özellikle geniş çaplı damarlarda fazla sayıda kullanılmalıdır.

b. Polimer klip

Piyasada ilk çıkan ürün Hem-o-lock® (Weck Research Triangle, A.B.D.) kliptir. Daha sonra çok sayıda benzer klip üretilmiş ve kullanıma girmiştir. Bu kliplerde ortak özellik emilme özelliği olmaması ve kayıp yerinden çıkmayı önleyen kilit mekanizması olmasıdır. Kilit mekanizması dolayısıyla titanyum kliplere göre daha avantajlıdır. Beş, 10, 15 mm'lik tipleri bulunur. Uygun klivaj açılmadığında, uygun yerleştirilmediğinde veya araya doku girdiğinde damar duvarında yırtılmalara neden olabilirler.

c. Vasküler endo-stapler (zımba)

Nefrektomide renal pedikül kontrolünde sıkça kullanılan bir damar kontrol ürünüdür. Renal arter ve ven ayrı ayrı kontrol edilebileceği gibi, birlikte de tek endo-stapler ile ayrılabilir. Elektif şartlar oluştuğunda radikal sistoprostatektomi, pedikül ligasyonunda da kullanılır. 2,5-3,5 mm çap ve 30, 45, 60 mm uzunlukta olan tipleri vardır. Yüksek maliyet ve uygulayıcısı için 12 mm'lik kalın trokar kullanımının gerekmesi en önemli dezavantajdır. Bu nedenle stapler kullanımı öngörülen olgularda 10 yerine 12 mm trokarla işleme başlanması gerekmektedir.

10. Laparoskopik Ekartör

Beş ile 10 mm'lik trokarlarda kullanılabilen bu donanım içeride açılarak gerekli organların ekartasyonunda kullanılır. Sağ radikal/basit nefrektomi ve sağ adrenelektomi sırasında karaciğeri ekarte etmek için Fan retraktörler kullanılır. Özellikle 10 mm'lik porttan yerleştirilir.

11. Laparoskopik Organ Çıkarma Torbaları

Organ veya doku çıkarmak için kullanılır. (5, 10, 15 mm) gibi farklı boyut ve çaplarda mevcuttur. Özellikle üroonkolojik işlemler sonunda elde edilen sipesimenin vücut dışına bu keseler ile alınması trokar metastazları açısından oldukça önemlidir.

LAPAROSKOPİDE GİRİŞ TEKNİKLERİ

1. Transperitoneal Giriş

a) Kapalı Teknik: Veress İğnesi

Veress iğnesi, 120-150 mm uzunluğundadır ve standart 14 gaügedir. Üst ucunda insüflatör hortumunun bağlanabileceği musluk ve alt ucunda gazın çıkacağı delik bulunur. İğnenin alt ucundaki keskin kısım tüm abdominal katların geçilmesine olanak sağlar. Bu giriş esnasında alt uçta bulunan küt kısım abdominal duvarın basıncıyla geri çekilir. Abdominal kaviteye girildiğinde bu yaylı küt kısım basıncın ortadan kalkmasıyla dışarı çıkar ve abdominal organların hasar görmesini engeller. Veress iğnesi kullanılmadan önce mutlaka serum fizyolojik verilerek kontrol edilmeli ve yaylı küt kısmın doğru çalıştığı görülmelidir.

Ameliyat öncesi hastanın batını daha önce geçirilmiş operasyon skarları ve organomegaliler açısından değerlendirilmelidir.

Veress iğnesinin periton içinde olduğundan emin olmak için önce yarısına kadar doldurulmuş serum fizyolojik dolu bir şırınga ile (10 ml) aspirasyon yapılarak, barsak içeriği, kan veya idrar gelip gelmediği kontrol edilir. Daha sonra şırınga içindeki serum fizyolojik verilerek dirençsiz periton boşluğuna gittiği gözlenir. Eğer direnç varsa ve sıvı geri

gelirse iğnenin fasya ile periton arasında olma olasılığı vardır. Daha sonra karın duvarına klemlerle uygulanan kaldırma kuvveti gevşetilerek bir damla serum iğnenin tepesine damlatılır ve tekrar karın duvarı yukarı kaldırılır. Damlatılan serumun Veress iğnesi içinden kolaylıkla aktığı gözlenir.

Veress iğnesinin yerinde olduğundan emin olduktan sonra 1 L/dk. hızla verilen CO₂ gaz basıncının insuflatör cihazında 5 mmHg'den az olması gerekmektedir. İlk yüksek basınç değerleri veya ilk 10 sn. içinde ani oluşan yükselme, iğnenin yerinde olmadığını gösterir. Laparoskopik girişim için 10-15 mm Hg basınç yeterlidir; ancak güvenli olması nedeniyle ilk trokar girişi sırasında 20 mm Hg basınç daha uygun olabilir.

b) Radyal Genişleyebilen Trokar Sistemleri

Veress iğnesi ile pnömoperitoneum oluşturulduktan sonra iğnenin etrafı saran mesh kılıf içinden 5mm, 10mm veya 12mm'lik bir trokar geçebilecek şekilde genişletilebilmesi mümkün olan radyal genişleyebilen trokarlar (Step, Innerdyne, Sunnyvale, CA, USA / VersaStep Plus, U.S. Surgical Corp, Norwalk, CT, USA) güvenli ilk giriş için tercih edilebilir. Girişim sırasında trokarın istenilen çapa kadar göre değiştirilebilme ve işlem sonrasında fasya sütürü konulmaması avantajlarıdır.

c) Görüntülü Trokar Sistemleri

Modifiye bir Veress iğnesi olan MiniSite Trokar (U.S. Surgical Corp, Norwalk, CT, USA) içinden 1.9-2.0 mm teleskop geçirebilme özelliği ile iğnenin doğru yerde olup olmadığını belirleme avantajına sahiptir.

Diğer bir güvenli giriş için geliştirilen trokar sistemleri ise optik trokarlardır. Bu trokarların avantajı ise içinden 10 mm kamera geçirilebilmesi ve bu sayede karın duvarı katmanlarının görüntü eşliğinde geçilebilmesidir.

d) Açık (Hasson) Tekniği

Şişman hastalarda veya daha önce geçirilmiş operasyonlara bağlı yoğun yapışıklıklar bekleniyorsa

kullanılması uygun olabilir. Bu teknik 1971 yılında tarif edilmiştir. Trokar yerinden gaz kaçışını en aza indirmek için 2 cm kesi ile girilir. Fasya üstüne askı sütürleri konulduktan sonra cerrahın işaret parmağı ile girilerek fasyaya ulaşılır. Fasyanın üstüne askı sütürleri konulduktan sonra cerrahın parmağının geçebileceği büyüklükte fasyal kesi yapılır. Periton içi görsel olarak ve parmak yardımıyla yapışıklıklar açısından kontrol edildikten sonra Hasson Tipi Kanül konulur. Daha sonra kanülün etrafını saran, huni şeklindeki adaptör kesi bölgesine tam oturacak şekilde yerleştirilir ve gaz kaçağı önlenecek şekilde fasya sütürleri ile tespit edilir. Adaptörün içindeki kanül ileri geri oynatarak periton içinde uygun pozisyon sağlanabilir.

e) Kör Uçlu Giriş

Açık tekniğin avantajlarını yansıtmak, gaz kaçışını ve giriş süresini azaltmak amacıyla çeşitli modifiye sistemler geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan TrocDoc trokar (Storz, Tutlingen, Almanya) 10/11 mm kesim ucun, 10 mm başlayıp 5 mm'ye kadar incelen kor bir uç ile değiştirilmesi prensibine dayanan bir sistemdir.

Yine balonlu ve kör uçlu trokar sisteminde (AutoSuture Bluntport, U.S. Surgical Corp. Norwalk, CT, USA); trokar yerleştirildikten sonra periton içinde kalan balon şişirilerek karın duvar katmanları ciltteki sünger ve balon arasında sıkıştırılmaktadır.

f) El Yardımlı Laparoskopide Giriş

Günümüzde en çok kullanılan Gelpport (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA), Lapdisc (Ethicon Endosurgery, Cincinnati, OH, USA) ve Omniport (Weck Surgical, Research Triangle Park, NC, USA) el yardımcı laparoskopik portları; temel olarak bir halkanın periton altına diğer halkanın cilt üstüne konularak vinyl veya lastik ile birbirine tutturulmasından oluşur.

2. Retroperitoneal Giriş

Hastaya acık cerrahide uygulanan standart lomber pozisyon verilir. Retroperitoneal laparoskopik

girişim için kullanılan alanın sınırlarını; üstte 12. kot ve diyafram, altta iliyak krista ve eksraperitoneal pelvik alan, posterolateralde paraspinal ve flank kaslar, anteromedialde periton oluşturur. Kapalı teknikte Veress iğnesi ile giriş için uygun yer Petit Üçgeni olup, iliyak krista üstüne 1 cm'lik horizontal kesi yapılır. Adele lifleri lumbodorsal fasya gözükene kadar Kelly klemp ile açılır. Veress iğnesi konulduktan sonra 30 mmHg basınca ulaşınca primer trokar konulur. Ancak, transperitoneal girişin tersine retroperitoneal bölgede yağlı dokuda Veress iğnesinin yerleştirilmesi için uygun boşluk olmadığından ve iğnenin doğru yerde olduğundan olduğunu belirleyen testler uygulanmadığından genellikle acık teknik tercih edilmektedir.

Açık teknikte ilk giriş noktası 12. kot ucunun hemen altıdır. Cilt, subkutan doku ve eksternal oblik fasya yapılan 1,5 cm bir kesi ile geçilir. Bu kesiden sokulan işaret parmağı yardımıyla internal oblik ve transvers adele lifleri künt olarak geçilir. Dorsolumbar fasya klemp ile delinerek retroperitoneal alana girilir. Fasya üzerindeki alanın diseke edilmemesine özen gösterilmelidir. Aksi halde bu boşluğa kaçacak gaz retroperitoneal alanı daraltacaktır. Posterior alanda psoas kasının ve üstte böbrek alt polünün palpe edilmesi doğru boşluğa girildiğini gösterir. Trokar takılı tek kullanımlık balon genişleticiler en sık kullanılanlardır. Dilatasyon sırasında şeffaf balon içine görüntü sağlamak amacıyla kamera yerleştirilmesi en önemli avantajı olup 800 ml ye kadar şişirilebilirler.

3. Ekstraperitoneal Giriş

Pelvik girişimlerde kullanılan eksraperitoneal laparoskopik giriş için umblikus altında 1,5 cm'lik bir insizyon sonrası cilt, cilt altı dokusu ve rektus kasi ön kılıfı kesilir. İşaret parmağı ile rektus kasi arkası ve arka kılıfı üzerinden simfiz pubise kadar diseksiyon yapılarak tünel oluşturulur. Bu noktada transvers fasya işaret parmağı ile delinerek Retzius alanına ulaşılır. Mesane üstü ve periton parmakla diseke edildikten sonra bu alana yuvarlak veya yassı balonlar yerleştirilir ve şişirilerek dilatasyon

tamamlanır. Balonun orta hat ve her iki tarafta şişirilmesi ile Retzius alanı genişler ve periton yukarı yönde itilir.

Balonla pnömoretroperitoneum oluşturulduktan sonra giriş yerine ilk trokar yerleştirilir. Orta hatta içinde üretral kateterin balonu gözükken boş mesane ve üstündeki simfiz pubis, yukarı yanlara doğru Cooper ligamanları ve her iki yandaki iliyak arter pulsasyonları ekstraperitoneal çalışma alanını belirleyen anatomik oluşumlardır.

4. Pediatrik Laparoskopide Giriş

Periton çocuklarda erişkinlere göre umblikal yapışıklıklardan daha kolay ayrılıp Veress iğnesinin preperitoneal alanda kalmasına neden olabilir. Bu nedenle cilt dokusunun çamaşır pensi ile kaldırılması cildin hem abdominal duvar hem de peritondan daha kolay ayrılmasını sağlar. Eğer preperitoneal alana gaz verilirse erişkine göre laparoskopik çok daha zorlaşır. Çocuklarda karın arka duvarı ve ana damarlar karın duvarına daha yakın olduğundan, Veress iğnesi olan MiniSite Trokar veya radyal genişleyebilen Step trokar sistemleri kullanılarak daha güvenli giriş yapmak mümkündür. Bazı yazarlar Hasson tekniğinin çocuklarda komplikasyon riskini azalttığını savunmaktadırlar. Hasson kanülünün çapının büyük olması çocuklarda kullanımını kısıtlayan en önemli dezavantajdır. Çocuklarda trokarın kolaylıkla çıkmasından dolayı fiksasyonu çok iyi yapılmalıdır. Güvenlik için konulan fiksasyon sütürlerinin eksternal fasyayı da içine alacak şekilde konulması daha uygundur.

Kaynaklar

1. Gülpınar Ö, Haliloğlu A, Ürolojik Laparoskopik Cerrahide Kullanılan Ekipmanlar ve Operasyon Odasının Dizaynı. Turk Urol Sem 2010; 1: 126-33
2. Laparoskopik Ürolojik Cerrahi Kitabı, Yaşar OZGOK. GATA Basımevi 2012.
3. Seçkiner İ: Laparoskopide kullanılan enstrumantasyon, görüntüleme sistemleri ve giriş teknikleri. Türk Üroloji Yeterlilik Kurulu Hazırlık Kursu Ders Notları Kitabı. s. 119-124, 2015.

Üst Üriner Sistem Laparoskopik Cerrahileri

60

Fuat Kızılay • Burak Turna

1. Laparoskopik Adrenal Cerrahi

Küçük boyutu ve retroperitondaki derin lokalizasyonu nedeniyle adrenal bezin açık cerrahisi zordur ve sıklıkla büyük bir kesi gerektirir. Bu nedenle adrenal bezin cerrahisi için laparoskopi çok uygun bir seçenektir. İlk olarak Gagner ve ark tarafından tanımlanan laparoskopik adrenalectominin (LA) kullanımı azalmış kan kaybı, daha az morbidite, kısa hospitalizasyon süresi, hızlı iyileşme süresi ve açık cerrahiye göre daha iyi maliyet etkinliği nedeniyle giderek yaygınlaşmış ve özellikle benign adrenal lezyonların birçoğu için öncelikle tercih edilen teknik olmuştur.

LA için endikasyonlar, şüpheli veya konfirme edilmiş adrenokortikal karsinom dışında açık cerrahiyle aynıdır. Adrenal karsinom şüphesi veya tanısı olan hastalar için hastalığın agresif yapısı ve en-blok rezeksiyona daha çok olanak tanınması nedeniyle geleneksel açık cerrahi önerilmektedir. Yüksek volümlü merkezlerin laparoskopik adrenal rezeksiyonla da aynı sonuçların elde edilebildiğini gösteren sonuçlarla günümüzde bu önerme tartışılmaktadır, ancak açık cerrahiyi hâlâ ilk seçenek olarak önerenler vardır. Adrenal karsinomda laparoskopinin etkinliğini kanıtlayan daha güçlü

veriler gelene kadar açık cerrahi önerilmektedir. LA için yaygın kabul edilen endikasyonlardan bazıları aldesteronoma, feokromasitoma ve kortizol üreten hormon aktif tümörlerdir. Diğer endikasyonlarda boyut önemlidir ve 4-6 cm'den küçük nonfonksiyonel tümörler ve hızlı-progresif büyüyen daha küçük nonfonksiyonel tümörlerdir. Nonfonksiyonel adrenal kitlelerin eksizyonu için net bir boyut kriteri olmasa da 6 cm'den büyük tümörlerin artmış kanser riski nedeniyle ekstraksiyonu önerilmektedir. 4 cm'den küçük nonfonksiyonel tümörler düşük malignite risklerinden dolayı seri görüntülemeyle takip edilebilir. 4-6 cm arasındaki nonfonksiyonel tümörler için seri görüntüleme veya LA tercih edilebilir. Tedavi kararı bireyselleştirilmelidir. Başka metastatik hastalığı olmayan tek bir adrenal metastazı olan hastalar da LA adaydır.

LA için bazı kontrendikasyonlar vardır. Bunlar, kontrolsüz koagülopati, ciddi kardiyopulmoner hastalık, lokal ileri tümör varlığı ve tedavi edilmemiş feokromasitomadır. Yaygın abdominal cerrahi öyküsü olan ve gebe hastalar laparoskopik transperitoneal yaklaşım için rölatif kontrendikasyonu oluşturur. Geçirilmiş abdominal cerrahisi olan hastalar için retroperitoneal laparoskopik yaklaşım daha akılcı olabilir.

LA, trasabdominal lateral flank, anterior tran-sabdominal veya retroperitoneal yaklaşımla uygulanabilir. Port yerleşimi yaklaşıma göre değişir. Biz tipik olarak transperitoneal yaklaşımı tercih ediyoruz ve öneriyoruz.

Diğer abdominal patolojileri ekarte etmek için yapılan bir diagnostik laparoskopiden sonra sağ tarafta karaciğer retroperitoneal bağlar ve triangular ligaman insize edilerek mobilize edilir. Kolonun hepatik fleksurası hasardan korumak için mobilize edilebilir. Renal damarların üzerinden vena kava inferior diseke edilerek sürrenal damarlara ulaşılır. Duodenum komşuluğuna dikkat edilmeli, gerekirse medialize edilmelidir. Adrenal venin diseksiyonuna özellikle sağ tarafta daha kısa ve kalın olması nedeniyle dikkat edilmelidir. Adrenal ven/inferior vena kava bileşkesi disseke edildikten sonra proksimal tarafa 2 veya 3 adet, distal tarafa da 1 veya 2 adet 10-mm klip konduktan sonra ven kesilir. 32 hastalık bir seride cerrahlar adrenal veni izole etmeden adrenalectomiye LigaSure® ile yapmışlar ve ciddi bir kanama görmemişlerdir. Adrenal bezin diseksiyonu sırasında özellikle feokromasitoma ve malign neoplazm durumunda adrenal kapsülün bütünlüğüne dikkat edilmelidir. Adrenal bez yerine periadrenal yağlı doku veya saran periton tutulmalıdır. Adrenal bez tamamen diseke edildikten sonra 10 mm porttan Endobag® ile dışarı alınabilir. Ardından pnömoperitoneum basıncı 6-8 mmHg'ye düşürülerek hemoraji kontrolü yapılır.

2. Laparoskopik Renal Cerrahi

a. Laparoskopik Nefrektomi

Laparoskopik nefrektomi renal hücreli karsinom (RHK) ve nonfonksiyonel böbrek varlığında uzun yıllardır uygulanmaktadır. İlk laparoskopik radikal nefrektomi (LRN) 1991'de Clayman ve ark tarafından gerçekleştirilmiştir. Laparoskopinin, açık cerrahiye kıyasla morbidite bakımından sonuçlarının iyi olmasının yanında, rekürrens ve kanser-spesifik sağkalım oranları açık serilere benzerdir. Açık cerrahide olduğu gibi laparoskopide de böbreğe peritoneal veya retroperitoneal ulaşılabilir. Ayrıca el-yardımlı cerrahi de uygulanabilir. Retro-

peritoneal LRN'nin avantajları renal hiluma daha kolay ulaşma, obezlerde rölatif olarak daha kolay diseksiyon ve intraperitoneal iritasyonun önlenmesidir. Dezavantajları, küçük çalışma sahasında manipulasyon ve öğrenilmesinin zor olmasıdır. Transperitoneal yöntemin başlıca avantajları alışı olunan bir anatomide ve geniş bir sahada çalışma imkanı sunmasıdır. Otörler, bu nedenle laparoskopiyeye yeni başlayan ürologların transperitoneal yolu seçmesini önermektedir. Bu avantajlar uzamış operasyon süresi ve mobilizasyon sırasında muhtemel barsak hasarına karşı değerlendirilmelidir. El-yardımlı yöntem ile büyük kitlelerin mor-sele olmadan çıkarılması mümkündür ancak 8 cm'lik bir kesi, postoperatif daha çok ağrı ve uzun iyileşme süresi akılda tutulmalıdır.

Hali hazırda LRN için en uygun endikasyonlar T1 (<7 cm) veya T2 (>7 cm, böbreğe sınırlı) kistik veya solid renal kitlelerdir. Deneyimli cerrahlar tarafından bu sınırlar daha büyük kitlelere genişletilebilir. Çok büyük renal kitlelerde (>10 cm) bile LRN'nin uygulanabileceği bildirilmiştir. İleri hastalığı olan ve adjuvan immünoterapi planlanan hastalarda da renal kitlelere laparoskopik yaklaşım eğilimi artmaktadır. Kısa iyileşme süresi sayesinde tedavinin erken başlanması laparoskopinin sunduğu en büyük faydadır. Metastatik hastalıkta da laparoskopik yaklaşım uygulanabilir. Rejyonel lenf nodu tutulumu olan hastalar da buna dahildir.

Günümüzde, LRN uygulaması inferior vena kavada tümör trombusü olan hastalar için kontrendikasyon olarak kabul edilir. T3a (Gerota fasyası içindeki perinefrik dokuyu içeren) veya T4 (Gerota fasyası ötesi tutulum) tümörü olan hastalara dikkatle yaklaşılmalıdır çünkü bunlar için uzun dönemli güvenlik ve etkinliği bildiren geniş seriler yoktur. Vena kava kenarındaki patent venin sınırı yeterli olduğu sürece renal ven invazyonu kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Çünkü RHK tümör trombusü sıklıkla ven duvarını invaze etmez ve trombus renal venin vena kavayla arasında klip konmasına olanak sağlayacak şekilde böbreğe doğru sıvazlanabilir. Vaka tamamlanmadan bu sınır makroskopik olarak veya frozen inceleme ile incelenmelidir. Geçirilmiş bir renal

veya abdominal cerrahi rölatif kontrendikasyon olarak düşünölmeli ve her hastanın tedavisi cerrahi deneyime göre bireyselleştirilmelidir. Hiperkarbiyle seyreden kronik obstrüktif pulmoner hastalık, kanama diyatezi, asit ve barsak obstrüksiyonu gibi sistemik durumlar gözönünde bulundurulmalıdır.

İşlem öncesi tüm laparoskopik aletlerin hazır olduğu kontrol edilmelidir ve eksik olması durumunda operasyona başlanmamalıdır. Ekip aletleri konusunda yeteri kadar bilgi sahibi olmalıdır. Hastaya 45° modifiye flank pozisyonu verilir. Açığa geçme durumunda hemen ulaşılabilecek şekilde diğer aletler hazır bulundurulmalıdır. Veres iğnesi ile umbilikustan veya midklavikular hat üzerinde umbilikus lateralinden 15 mmHg pnömoperitoniyum oluşturulur. Hassan tekniği ile S-retraktörlerle direk görüş altında peritonu kesmek de bir alternatiftir. İlk 10-mm trokar umbilikusun kraniyeline konur. Sonraki trokarlar bu porttan direk görüş yardımıyla konulur. Daha önce operasyon geçiren, obez veya çok uzun hastalarda port yerleri modifiye edilebilir, daha laterale ve yukarıya kaydırılabilir. Cerrahın tecrübesi bu durumda önemlidir ve hastaya göre karar verilmelidir.

Toldt hattının lateral çizgisi kolondan 1 cm uzaklıkta insize edilir. Diseksiyon derinleşmemelidir. Yalnızca peritonun ince yaprağı iliak damarlardan kolonun hepatik fkesurasına kadar mobilize edilir. Diseksiyon çok derin olursa Gerota fasyasına girilir ve barsak mezenterinin medialize edilmesi zorlaşır. 5-mmlik aspiratör kolon mezenteri ve Gerota fasyası arasındaki doğru planın bulunması için yapılan künt diseksiyonda oldukça faydalıdır. Aradaki doğru planda kalmak çok önemlidir. Hemoraji nedeniyle barsak mezenterine girilmemesine dikkat edilmelidir. Sağda, kolon medialize edildiğinde duodenum da onunla birlikte medialize olur. Bu, inferior vena kavanın identifikasyonunu sağlar. Üst polü ortaya koymak için sağ tarafta sağ triangular ligaman ve anterior koronar ligamanın bir kısmını ayırmak, sol tarafta ise kolonun splenik fleksurasındaki frenikolik, splenokolik ve splenorenal ligamanlarının ayrılması gerekir. Başarılı bir LRN için üreter ve gonadal damarların tanımlanması çok önemli aşamalardan birisidir. Alt pol ve

proksimal üreter seviyesinde gonadal damarların üreterin medialindeyken, üreteri çaprazlarlar ve üreterin lateralinden internal inguinal halkadan çıkarlar. Bu yapılar görülemediğinde diseksiyona büyük damarların medialinden başlanır ve üreter veya gonadal damarlar ortaya konana kadar psosasın üstüne lateral olarak devam edilir. Bu yapılar ortaya konduktan sonra alt polü ve renal hilumu bulmak için yukarıya doğru takip edilir. Sol tarafta gonadal ven takip edilerek direkt renal vene ulaşılır. Üreteri intakt bırakmak böbreğe inferior retraksiyon sağlayarak nefrektomiye kolaylaştırır. Renal hiluma ulaşmak için 5-mmlik yakalama forsepsi ile böbrek lateral ve süperiora retrakte edilir, diğer elle renal vene ulaşana kadar doku planları kibarca ayrılır. Renal vene ulaşıldıktan sonra posteriorunda arter bulunarak diseke edilir ve öncelikle bağlanarak kesilir. Hilum damarlarını kontrol etmek için stapler de kullanılabilir, bununla tutulan damarın her bir yanına 3 sıra titanyum zımba konur ve oldukça etkindir. Stapler açılmadan önce damarlar 10-15 saniye kapalı tutulmalıdır. Böylece doku üçüncü-boşluk sıvısını boşaltır, incilir ve böylece zımbalar daha iyi oturur. Gerektiğinde renal arter ve ven en-blok zımbalanabilir. Bu yaklaşım rutin olarak önerilmemekte, kompleks veya kanayan bir hilum varlığında uygulanabilecek bir alternatiftir. Stapler cihazı ile hiç arteriyovenöz fistül bildirilmemiştir, bildirilen vakalar daha çok sütürlere bağlı gelişen inflamasyonlarla ilgilidir. Böbrek lateral ve üst bağlarından keskin ve künt diseksiyonla tamamen ayrılır, üreter 5-mm'lik iki klip ile bağlanarak kesilir. Böbrek intakt çıkarılır. Gibson, pfannenstiel insizyon veya genişletilmiş port kesisi (ör: vertikal periumbilikal) kesi intakt çıkarım için kullanılabilir. Bir çalışmada pfannenstiel insizyon ile genişletilmiş port kesisine göre ağrı, herni oranı ve hospitalizasyon süresinin daha az olduğu saptanmıştır. Böbreği çıkarmak için 15-mm EndoCatch® kullanılır. Torbanın tamamen açıldığını ve arada barsak olmadığını görmek çok önemlidir. Kesi 10-12 cm genişletilerek spesmen dışarı alınır, ardından pnömoperitoneum kısa bir süreliğine 5 mmHg'ye düşürölür ve renal fossa, rezeksiyon sahasının alt ve üst kısmı hemoraji açısından kontrol edilir.

b. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Modern görüntülemenin yaygın kullanımıyla erken evre böbrek tümörlerinin yakalanma oranı artmıştır. 1980'lerden itibaren nefron koruyucu yaklaşım popülerize olmuş ve günümüzde küçük renal kitleler için standart yaklaşım olmuştur. Birçok çalışmada radikal nefrektomiye benzer onkolojik sonuçlar ortaya konmuştur. Laparoskopik teknikler geliştikçe deneyimli laparoskopik cerrahlar tarafından işlemin uygulanabilirliğini ve olumlu sonuçları ortaya konmuştur. Günümüzde 7 cm'den küçük tümörler ve renal fonksiyon kaybı için ciddi risk altında olan bireyler için teknik olarak mümkün oldukça parsiyel nefrektomi önerilmektedir. Radikal nefrektomide olduğu gibi açık ve laparoskopik/robotik teknikler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN) teknik olarak zordur ve bu yöntem konusunda ciddi deneyimi olan merkezler tarafından yapılmalıdır. Ayrıca bazı seçilmiş hastalarda (ör, soliter böbrekli hastalar) laparoskopik yöntem göre açık parsiyel nefrektomi tercih edilebilir çünkü, açık yöntem ile laparoskopiyeye göre daha kısa sıcak iskemik süresi sağlanarak sonraki renal disfonksiyon riski azaltılabilir. Laparoskopik nefron koruyucu cerrahinin (NKC)'nin endikasyonları son yıllarda özellikle robotik yardımın da devreye girmesiyle genişlemiştir. Robot yardımıyla laparoskopinin uzun öğrenme eğrisi kısılırken, standart açık yaklaşımla benzer fonksiyonel ve onkolojik sonuçları da yakalamak mümkün olmuştur. Açık parsiyel nefrektomi için genel endikasyonlar olan bilateral senkron veya metakron tümörler, soliter veya soliter fonksiyone böbrekte olan tümörler ve von Hippel-Lindau hastalığı veya Birt-Hogg-Dube sendromu gibi multifokal ve bilateral renal tümöre yol açabilen durumlar, laparoskopik yöntem için de geçerlidir. Standart LPN endikasyonları küçük, egzofitik tümörlerle sınırlıysa da robotik yardımla daha büyük, santral, endofitik ve kompleks tümörlerin operasyonu mümkün olmaktadır.

Laparoskopik NKC, renal hilumda lokalize ve yüksek evreli tümörler için önerilmemelidir (ör,

>T2, vena kava uzanımı veya aşikar nodal tutulum). Bu parametreler genellikle preoperatif BT veya MRG ile incelenir. NKC'nin mutlak gerekli olduğu durumlarda (ör, soliter böbrek, bilateral tümörler, renal yetmezlik) bu kontrendikasyonların bazıları deneyimli cerrahlar için geçerli olmayabilir. Bu kompleks senaryolarda açık cerrahi uygulama veya açık cerrahiye geçiş sınırının oldukça düşük tutulması gerektiği akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca laparoskopik cerrahi için standart rölatif kontrendikasyonlar (ör, yaygın geçirilmiş abdominal cerrahiler, barsak obstrüksiyonu) bu durum için de geçerlidir.

Vasküler yapıların preoperatif rekonstrüksiyonu oldukça önemlidir, renal arter ve venlerin sayısı ve seyri ortaya konmalıdır. Laparoskopik nefrektomiyle teknik olarak aynı olmakla birlikte LPN'de tümörün net bir şekilde ortaya konması, hiler diseksiyon, klepleme, optimal sıcak iskemik süresi radikal nefrektomiden ayrılan başlıca hususlardır. Ayrıca preoperatif görüntülemeye tümör boyutu, lokalizasyon, endofitik özelliği ve toplayıcı sisteme yakınlığı incelenir ve bir renal nefrometri skoru belirlenir. İntraoperatif ultrasonografi ile tümörün sınırları daha doğru bir şekilde ortaya konur. Renal hiluma laparoskopik nefrektomide olduğu gibi ulaşılır, renal damarlar ortaya konur. Ardından tümörün sınırları belirlenir ve ultrasonografi yardımıyla rezeksiyon sınırlarına karar verilir. Ardından renal arter veya arterler Satinsky veya bulldog klepler ile kapatılarak uygun sıcak iskemik süresinde tümörün rezeksiyonu yapılır. Ardından tümör yatağı sütüre edilir. Renal parankim kenarları Weck-kliplerle çapraz yaklaştırılır ve parankim kenarları yaklaştırıldıktan sonra tümör yatağına isteğe bağlı olarak hemostatik ajan (ör, Floseal®) uygulanabilir. Rezi-dü tümör bırakmamak ve uygun sıcak iskemik süresinde (önerilen <20-25 dak) işlem tamamlamak LPN'nin en kritik aşamalarıdır.

c. Laparoskopik Pyeloplasti

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (ÜPBO), hastalarda ipsilateral yan ağrısı, bulantı-kusma, renal fonksiyonda kötüleşme, idrar yolu enfeksiyonu,

pyelonefrit ve ipsilateral böbrekte taş gelişimi gibi semptomlarla prezente olabilir. İntravenöz pyelografi (IVP), ekskretuar faz bilgisayarlı tomografi ve fonksiyonel radyonüklid inceleme (ör, merkaptotasetiltriglisin renal sinitigrafi) radyolojik olarak ÜPBO'yu ortaya koyabilir. Hastada bu semptomların birisi ve radyolojik kanıtlardan bir veya daha fazlasının olması cerrahi için endikasyon oluşturur.

Cerrahi öncesi aktif idrar yolu enfeksiyonu mutlaka ekarte edilmelidir. Preoperatif negatif kültür elde edilmelidir. Gerekğinde radyolojik olarak veya üreteroskopik olarak üst üriner sistem ürotelyal karsinomu ekarte edilmelidir. Böbrek nonfonksiyonelse nefrektomi düşünülmelidir. Laparoskopik pyeloplasti (LP) için rölatif kontrendikasyonlar uzun bir striktür olmasıdır, bu durumda alternatif teknikler (ör, üreterokalikostomi veya üreteral substitüsyon) düşünülmelidir. Çaprazlayan damar yoksa ve ÜPB anatomisi uygun değilse YV plasti veya Fenger plasti düşünülebilir.

1993'de ilk olarak Schuessler ve ark tarafından gerçekleştirildikten sonra laparoskopik pyeloplasti popülerite kazandı. Temel cerrahi prensiplere uymak kaydıyla işlem açık cerrahideki basamakların aynısını taklit eder. Cerrahin tercihi ve hastaya bağlı obezite ve geçirilmiş abdominal cerrahilere bağlı olarak transperitoneal veya retroperitoneal yapılabilir. Transperitoneal yol tüm cerrahlar için daha alışılmalıdır, daha geniş çalışma alanı sunar ancak retroperitoneal yol ile ÜPB'ye direkt erişim sağlanabilir. Açık pyeloplastide olduğu gibi ÜPB eksize edilir ve emilebilir sütürlerle spatüle edilmiş bir anastomoz oluşturulur. Açık yaklaşımda olduğu gibi laparoskopik de striktürlü segmentin eksizyonu, ÜPB'nin çaprazlayan damarların üzerine transpozisyonu ve eş zamanlı böbrek taşının çıkarılması mümkündür. Temel dezavantajı intrakorporeal sütür atma ve düğüm bağlama için gereken ileri düzey cerrahi deneyim gereksinimidir. Özelleşmiş laparoskopik cihazların gelişmesiyle bu sorunlar kısmen aşılmışsa da yöntemin teknik zorluğu yaygın kullanımını kısıtlamıştır.

3. Laparoskopik Üreterolitotomi

Üreterolitotomi, ürolitiazis tedavisinde ilk seçenek olmamakla birlikte alternatif bir tedavi opsiyonu olarak seçenekler arasında bulundurulmalıdır. Taş fragmentasyonu ve çıkarılması için minimal invaziv yöntemlerin gelişmesi ve popülerize olmasıyla üreterolitotomi günümüzde nadir uygulanır hale gelmiştir. Daha sık tercih edilen bu yöntemler ekstrakorporeal şok dalga litotripsi, lazer litotripsi ve basket kullanımına olanak sağlayan üreteroskopi ve perkütan nefrolitotomidir. Bu minimal invaziv yöntemler mevcut değilse, başarısız olduğunda veya endoskopik erişimi engelleyen ciddi üreteral striktür varlığında üreterolitotominin hala rolü vardır.

Laparoskopik üreterolitotomi (LÜ), genel anestezi alması mümkün olmayan hastalar için kontrendikedir. Üst ve orta üreter taşlarına hem transperitoneal hem retroperitoneal olarak güvenle ulaşılabilirken alt üreter taşlarına en iyi transperitoneal olarak ulaşılır. Ekstrakorporeal veya üreteroskopik litotripsiyle tedavi edilemeyen komplike taşlar için LÜ minimal invaziv bir tedavi alternatifidir. Öteyandan LÜ'nün dezavantajları taktik geribildirimin olmaması, idrar sızıntısı riski, barsak adezyonları riski ve uzun öğrenme eğrisidir.

Transperitoneal LÜ'nün aşamaları diğer laparoskopik prosedürlerde olduğu gibi port yerleşimiyle başlar. Gerota fasyası soas kılıfıyla birleşim yerinden açılır. Üreter ortaya konana kadar mediale doğru diseksiyona devam edilir. Üreter, iliak damarları çaprazladığı noktada bulunabilir. Üreter kaudal olarak diseke edilir ve üreter sızızlanarak taş lokalize edilir. Laparoskopik bistüri ile longitudinal üreterotomi yapılır ve makasla genişletilir. Bir laparoskopik forseps veya Endobag® yardımıyla taş ekstrakte edilir. Üreterotomi alanından renal pelvis ve mesaneye ulaşacak şekilde bir üreteral stent bırakılır. Üreterotomi sahası sütüre edilir ve üreterolitotomi sahasına bir dren konarak işleme son verilir.

Kaynaklar

1. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. The New England journal of medicine. 1992 Oct 1;327(14):1033. PubMed PMID: 1387700.

2. Schell SR, Talamini MA, Udelsman R. Laparoscopic adrenalectomy for nonmalignant disease: improved safety, morbidity, and cost-effectiveness. *Surgical endoscopy*. 1999 Jan;13(1):30-4. PubMed PMID: 9869684.
3. Winfield HN, Hamilton BD, Bravo EL, Novick AC. Laparoscopic adrenalectomy: the preferred choice? A comparison to open adrenalectomy. *The Journal of urology*. 1998 Aug;160(2):325-9. PubMed PMID: 9679870.
4. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 1999 Dec;6(8):719-26. PubMed PMID: 10622498.
5. Schulick RD, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma. *World journal of urology*. 1999 Feb;17(1):26-34. PubMed PMID: 10096148.
6. Palazzo FF, Sebag F, Sierra M, Ippolito G, Souteyrand P, Henry JF. Long-term outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. *World journal of surgery*. 2006 May;30(5):893-8. PubMed PMID: 16680605.
7. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurovich C, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *European urology*. 2010 Oct;58(4):609-15. PubMed PMID: 20580485.
8. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, Evans DB, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery*. 2005 Dec;138(6):1078-85; discussion 85-6. PubMed PMID: 16360394.
9. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, Hope WW, Richardson W, Fanelli RD, et al. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. *Surgical endoscopy*. 2013 Nov;27(11):3960-80. PubMed PMID: 24018761.
10. Beldegrun A, Hussain S, Seltzer SE, Loughlin KR, Gittes RF, Richie JP. Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1986 Sep;163(3):203-8. PubMed PMID: 3750174.
11. Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, Paunovic I, Puccini M, Vidal O, et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: results of a multicenter European study. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1215-22; discussion 22-3. PubMed PMID: 24238044.
12. 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. *Urologia internationalis*. 2015;94(2):144-8. PubMed PMID: 25613550.
13. Surgit O. Clipless and sutureless laparoscopic adrenalectomy carried out with the LigaSure device in 32 patients. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2010 Apr;20(2):109-13. PubMed PMID: 20393338.
14. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *The Journal of urology*. 1991 Aug;146(2):278-82. PubMed PMID: 1830346.
15. Nadu A, Ekstein P, Szold A, Friedman A, Nakache R, Cohen Y, et al. Ventilatory and hemodynamic changes during retroperitoneal and transperitoneal laparoscopic nephrectomy: a prospective real-time comparison. *The Journal of urology*. 2005 Sep;174(3):1013-7. PubMed PMID: 16094033.
16. Bishoff JT, Allaf ME, Kirkels W, Moore RG, Kavoussi LR, Schroder F. Laparoscopic bowel injury: incidence and clinical presentation. *The Journal of urology*. 1999 Mar;161(3):887-90. PubMed PMID: 10022706.
17. Chertin B, Benjamin S, Reissman P, Kheifets A, Prat O, Shenfeld OZ, et al. Transperitoneal Laparoscopic Radical Nephrectomy is an Effective Procedure for Large (More Than 7 cm) Renal Masses. *Surg Laparo Endo Per*. 2009 Aug;19(4):353-5. PubMed PMID: WOS:000269323900019. English.
18. Ouellet S, Carmel M, Martel A, Sabbagh R. Perioperative outcomes for laparoscopic radical nephrectomies performed on ≥ 10 cm tumors. *The Canadian journal of urology*. 2014 Oct;21(5):7487-95. PubMed PMID: 25347376.
19. Nagele U, Walcher U, Herrmann TR. Initial experience with laparoscopic single-incision triangulated umbilical surgery (SITUS) in simple and radical nephrectomy. *World journal of urology*. 2012 Oct;30(5):613-8. PubMed PMID: 21461722.
20. Hammond L, Powell TM, Schwartz BF. Pure laparoscopic radical nephrectomy for stage T-3b renal-cell carcinoma: More than 2-year follow-up. *Journal of Endourology*. 2007 Apr;21(4):408-10. PubMed PMID: WOS:000246422300015. English.
21. Steinner LE, Vardi IY, Bhayani SB. Laparoscopic radical nephrectomy for renal carcinoma with known level I renal vein tumor thrombus. *Urology*. 2007 Apr;69(4):662-5. PubMed PMID: WOS:000246474800016. English.
22. Kouba E, Smith AM, Derksen JE, Gunn K, Wallen E, Pruthi RS. Efficacy and safety of en bloc ligation of renal hilum during laparoscopic nephrectomy. *Urology*. 2007 Feb;69(2):226-9. PubMed PMID: 17275073.
23. Tisdale BE, Kapoor A, Hussain A, Piercey K, Whelan JP. Intact specimen extraction in laparoscopic nephrectomy procedures: Pfannenstiel versus expanded port site incisions. *Urology*. 2007 Feb;69(2):241-4. PubMed PMID: 17320656.

24. Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. *The Urologic clinics of North America*. 2008 Nov;35(4):635-43; vii. PubMed PMID: 18992617.
25. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *European urology*. 2012 May;61(5):972-93. PubMed PMID: 22405593.
26. Rassweiler JJ, Abbou C, Janetschek G, Jeschke K. Laparoscopic partial nephrectomy. *The European experience. The Urologic clinics of North America*. 2000 Nov;27(4):721-36. PubMed PMID: 11098770.
27. Heuer R, Gill IS, Guazzoni G, Kirkali Z, Marberger M, Richie JP, et al. A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer. *European urology*. 2010 Feb;57(2):223-32. PubMed PMID: 19853989.
28. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *The Journal of urology*. 2010 Feb;183(2):473-9. PubMed PMID: 20006866.
29. Ono Y, Hattori R, Gotoh M, Yoshino Y, Yoshikawa Y, Kamihira O. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? *Current opinion in urology*. 2005 Mar;15(2):75-8. PubMed PMID: 15725928.
30. 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. *The Journal of urology*. 2008 Mar;179(3):847-51; discussion 52. PubMed PMID: 18221958.
31. Patel MN, Bhandari M, Menon M, Rogers CG. Robotic-assisted partial nephrectomy. *BJU international*. 2009 May;103(9):1296-311. PubMed PMID: 19402830.
32. Allaf M, Patriciu A, Mazilu D, Kavoussi L, Stoianovici D. Overview and fundamentals of urologic robot-integrated systems. *The Urologic clinics of North America*. 2004 Nov;31(4):671-82, vii. PubMed PMID: 15474594.
33. Naeem N, Petros F, Sukumar S, Patel M, Bhandari A, Kaul S, et al. Robot-assisted partial nephrectomy in obese patients. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2011 Jan;25(1):101-5. PubMed PMID: 21204675.
34. Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM. Laparoscopic dismembered pyeloplasty. *The Journal of urology*. 1993 Dec;150(6):1795-9. PubMed PMID: 8230507.
35. El-Moula MG, Abdallah A, El-Anany F, Abdelsalam Y, Abolyosr A, Abdelhameed D, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: Our experience with 74 cases. *Int J Urol*. 2008 Jul;15(7):593-7. PubMed PMID: WOS:000257551700005. English.

Alt Üriner Sistem Laparoskopik Cerrahileri

61

Serkan Altınova

Giriş

Laparoskopik ilk ürolojik uygulama pelvik lenfadenopati olup, bunu hemen sonrası çocuk ve erişkinlerde başarılı nefrektomi uygulaması takip etmiştir. Daha sonraki yıllarda daha iyi uygulanabilir hale gelen bu teknik günümüzde çok sayıda ürolojik operasyonda kullanılmaktadır. Alt üriner sistemde uygulanabilecek laparoskopik cerrahiler; radikal prostatektomi, radikal sistoprostektomi, pelvik lenf nodu diseksiyonu, basit prostatektomi, divertikülektomi (mesane), üreterolitotomi, kolposüspansiyon sayılabilir.

LAPAROSKOPİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ

Lokalize prostat kanserinde, açık radikal retropubik prostatektomi geniş kitlelerce ilk basamak tedavi olarak yıllarca kabul edilmiş olup, son yıllarda daha az invaziv tedaviler daha popüler olmuş ve daha çok uygulanmaya başlamıştır. Laparoskopik radikal prostatektominin (LRP) uygulanabilir olduğu ilk olarak 1997 yılında Schuessler tara-

findan rapor edilmiş de, standart teknik olarak uygulanmaya başlaması 1999'da Guillonneau ile olmuştur ve giderek daha popüler hale gelmiştir. Minimal invaziv tekniklerin avantajlarının daha iyi anlaşılmasıyla da cesaret verici ilerlemeler kaydedilmiştir. Açık cerrahiye göre genel avantajları; daha az kanama ve transfüzyon oranı, daha kısa hastanede kalış ve kateterizasyon süresi, daha iyi ağrı kontrolü ve günlük aktivitelere hızlı dönüşür.

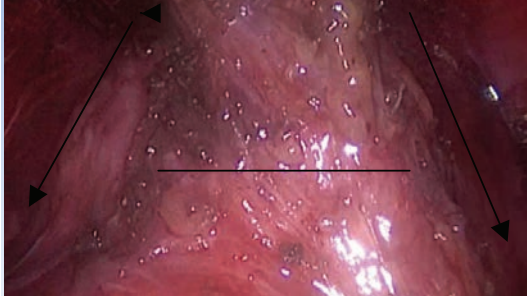
Preoperatif hazırlık

Cerrahi sırasında oluşabilecek hiperkapni ve asidoz myokard ve akciğere ciddi etki verebileceğinden preop bu sistemler değerlendirilir. Barsak temizliği şart değildir ama rektum temizliği için lavman yapılabilir. Tromboemboli profilaksisi muhakkak yapılmalıdır. Medikal profilaksiye ek varis çorabı kullanılmalı ve post-op erken mobilizasyon sağlanmalıdır. Hastaya 1. veya 2. kuşak sefalosporin ile antibiyotik profilaksi uygulanmalıdır.

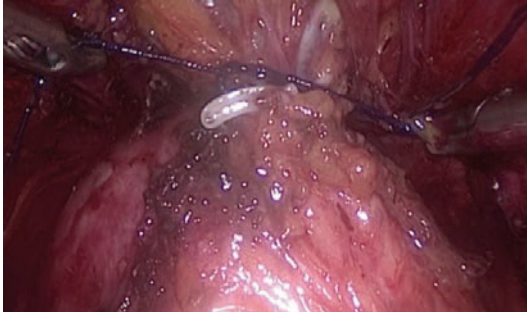
Teknik



Klasik olarak uygulanan tekniğe göre göbük üstü veya altına kamera portu yerleştirilir. Lateral ve inferiora cerrahin tercihinine göre sağa ve sola genellikle 2 adet port daha konulur. Teknik tamamen ekstrapéritoneal olarak uygulanabildiği gibi transperitoneal de yapılabilir ki biraz daha kolay olduğu için daha çok tercih edilir.



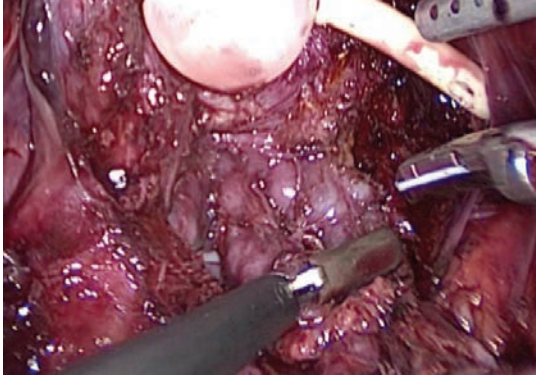
Her iki endopelvik faysa ve mesane prostat bileşkesi görülüyor.



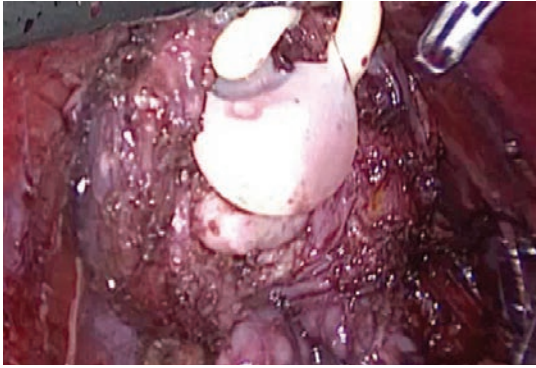
Endopelvik faysalar açılır ve sonrası dorsal ven bağlanır. Dorsal veni prostati çıkarmadan en son bağlamayı tercih eden cerrahlar vardır. Ayrıca sütür yerine enerji kaynakları dahi kullanılan cerrahlar mevcuttur.



Ardından mesane boynu açılır. Mesane boynu koruyucu yaklaşım hem rekonstrüksiyon gerektirmez hem de erken dönemde kontinansa katkı sağlar. Lokalize tümörde usülüne uygun teknik cerrahi sınır pozitifliği yaratmaz.



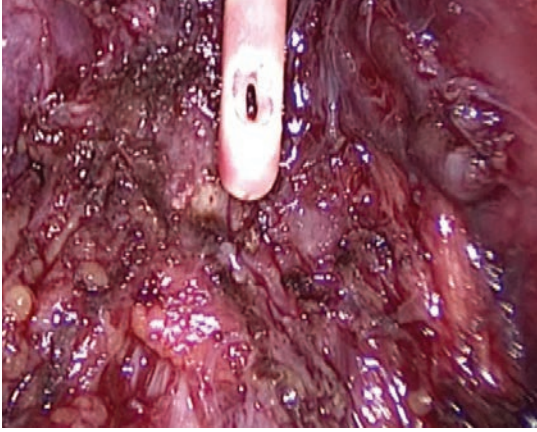
Mesane boynu posterioru düşüldükten sonra bilateral seminal veziküller ve vaz deferensler diske edilir. Transperitoneal teknikte ilk basamak olarak bu işlemin yapılması ameliyatı kolaylaştırabilir.



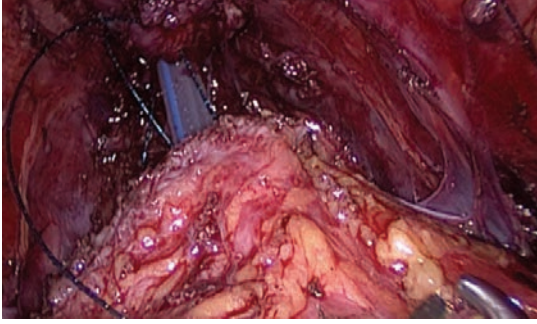
Asistanın bir el aleti yardımı ile sondadan traksiyon yapması lateral pedikülleri düşürken yardımcı olur. Sonrası tümörün derecesine, görüntülemeler ve cerrahın tercihine bağlı olarak damar-sinir paketi korunur veya prostat ile beraber çıkarılır.



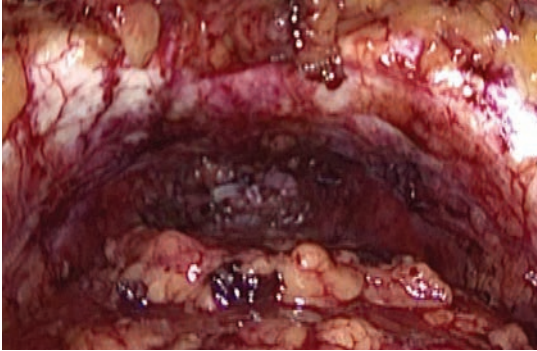
Dorsal ven ve üretra kesilir.



Prostat organ torbasına alınır. Anastamoz öncesi posterior rekonstrüksiyon yapılabilir. Bu işlem genel kontinansa katkı sağlamaz fakat erken dönemde fayda verir. Ayrıca bazı hastalarda birkaç ay sürebilen perineal ağrı yapabilir.



En çok uygulanan anastamoz şekli çift iğneli sütürle devamlı olanıdır. (Van-Velthoven) Bu amaçla son yıllarda çok fazla kullanılan dikenli sütürler daha sızdırmaz anastamoz sağlar.



Anastamoz sonrası sızdırmazlık kontrolü yapılır. Dren konur. Lenf diseksiyonuna karar vermede preop PSA değeri, Gleason grade ve skoru, preop görüntüleme karar vermede faydalıdır. Partin tablosu gibi bazı yardımcı teknikler kullanılabilir.

Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu önerilir. Eksternal iliak, obtrator, internal iliak ve üreter çaprazına kadar ana iliak lenf nodları diseke edilmelidir.

İntra ve postperatif komplikasyonlar

Açığa geçme oranları tekniğin ilerlemesi ile son derece düşüktür. Açığa geçmeyi gerektiren ne-

denler, kanama ve visseral organ yaranması gibi intraoperatif komplikasyonlardan daha ziyade, morbid obezite, geçirilmiş pelvik cerrahi, adezyonlar, üreterovezikal anastamoz zorluğu ve belirsiz tümör anatomisi gibi nedenlerdir. Kanama miktarı cerrahın tecrübesine bağlı değişken olup genel olarak azdır (189-1100 ml).

Total, minör ve majör komplikasyon oranları %17, %4 ve %14.6 olarak sıralanabilir. Morbidite

%13.8 olup, hayatı tehdit eden komplikasyon oranı sadece %5.9'dur. İntraoperatif komplikasyonlar; rektal yaralanma (%1-2.4), ileal ve sigmoid yaralanma (%0.8-1.9), epigastrik damar yaralanması (%0-0.5), mesane yaralanması (%0-1.6), üreteral yaralanma (%0-0.7), eksternal iliak ven yaralanması (%0-0.8) olarak sayılabilir. Erken postoperatif komplikasyonlar %20 civarındadır. En çok anastomotik kaçak görülür (%10.3). Hemoraji (%2,8), üriner retansiyon (%2-3), ve ileus (%1.4) görülebilecek diğer komplikasyonlardır. Anastomoz darlığı, emboli, üriner enfeksiyon, nörolojik problemler, fistül, lenfösel ve trokar hernisi daha az oranda görülür.

Transfüzyon ihtiyacını %1.6-31 arasında bildiren seriler vardır. Prostat kanser cerrahisi sonrası perioperatif en önemli ölüm nedeni pulmoner embolidir ki %0.5 oranında görülebilir. En önemli neden (%71) derin venöz trombozistir.

Cerrahi sınırlar ve kanser kontrolü

Laparoskopik radikal prostatektomi sonrası trokar trakt metastazı veya lokal relaps bildirilmemiştir. cerrahi sınır pozitifliğindeki en önemli nokta, cerrahi prosedürdür. Açık radikal prostatektomide apeks, perineal radikal prostatektomide mesane boynu ve LRP'de posterolateral bölgede daha siktir.

LRP sonrası cerrahi sınır pozitiflik oranı ortalama %22.2'dir. Analiz edildiğinde, $\leq pT2$ tümörlerde %9.9 iken, $pT3 \geq$ tümörlerde %35.8'dir. Biyokimyasal rekürrenste genel kabul görmüş oran PSA ≥ 0.2 ng/ml'dir. LRP sonrası genel biyokimyasal rekürrens oranı %5.3'tür. Bu oran $\leq pT2$ tümörler için %4.2 iken, $pT3 \geq$ tümörlerde %50'dir.

Kontinans

LRP açık radikal prostatektomiye oranla daha erken kontinans sağlasa da uzun dönem sonuçlar benzerdir. LRP sonrası, 12. ayda %82.3-91 oranında kontinans sağlanır.

Potens

Ameliyat sonrası potens için en önemli parametreler; preoperatif seksüel fonksiyon, hastanın yaşı

ve nörovasküler demetin korunma derecesidir. Potens aylar veya yıllar içinde düzelebilir.

Öğrenme eğrisi

LRP teknik olarak zor sayılabilecek bir operasyondur. Çalışmalarda 50 vaka yapmanın komplikasyonları azalttığı ve fonksiyel sonuçları iyileştirdiği gözlenmiştir. (16)

LRP Transperitoneal-Ekstraperitoneal

Uygulama kolaylığı açısından transperitoneal LRP daha çok tercih edilir. Ekstraperitoneal teknikle kateterizasyon süresi daha kısa, transfüzyon oranları daha düşük, intestinal fonksiyonların yerine gelme süresi daha kısa ve hastanede kalış süresi daha kısadır.

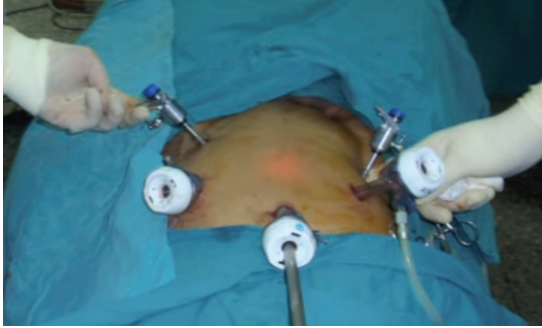
LAPAROSKOPİK RADİKAL SİSTEKTOMİ

Lokalize, kas invaziv mesane tümörü tedavisinde halen altın standart yöntem açık radikal sistoprostektomidir. Son yıllarda minimal invaziv teknikler pek çok klinikte uygulanmaya başlamıştır. İlk laparoskopik radikal sistektomi 1993 yılında Badajoz ve ark tarafından uygulanmıştır. Uygulama düşüncesindeki en önemli nedenler açık ameliyatla benzer onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar sağlamakla beraber, daha hızlı iyileşme, kısa hastanede kalış süresi, azalmış morbidite ve günlük aktivitelere daha hızlı dönüştür. Ayrıca, daha az kan kaybı ve analjezik ihtiyacı ve daha küçük skar gibi ek avantajlar sağlayabilir.

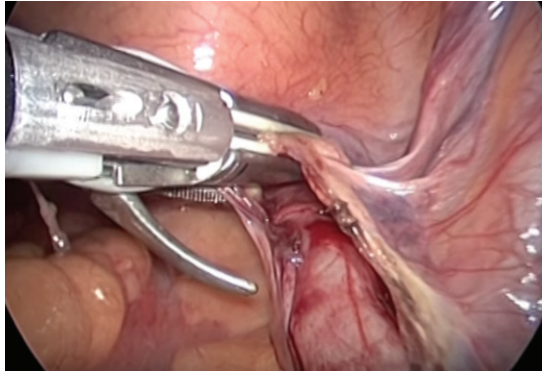
Preoperatif hazırlık

Ameliyat öncesi kültür yaparak idrar yolu enfeksiyonu olmadığı doğrulanmalıdır. Her hastaya iyi bir barsak temizliği yapılmalıdır. Medikal olarak tromboemboli profilaksisi yapılmalı, varis çorabı kullanılmalı ve post-op erken mobilizasyon sağlanmalıdır. Çok uzun süre oral verilmesi düşünülmeyen hastalara preop nutrisyon başlanabilir. Kondüit yapılması düşünülüyorsa stoma yeri önceden işaretlenmelidir. Antibiyotik profilaksisi gerekir.

Teknik



Port girişleri görülmektedir. Port girişleri laparoskopik radikal prostatektomiye benzerdir. Cerrahlar arası farklılıklar olabilir. Pozisyon verilirken hastayı trendelenburg pozisyonuna almak barsakları uzaklaştırır ve fayda sağlar.

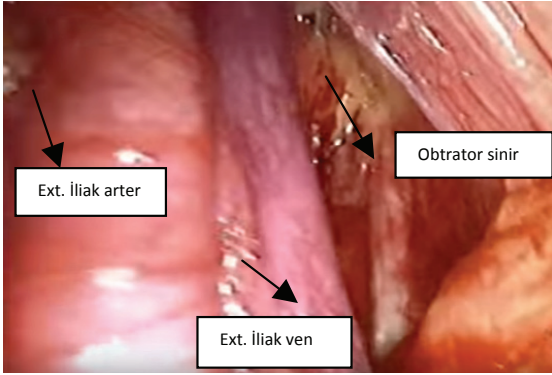


Öncelikle her iki üreter alt ucuna kadar diseksiyon yapılır ce alt uçlardan “frozen” yollanır. Monopolar veya bipolar sistemler bu esnada kullanılabilir.

Ardından aynı prostatektomide olduğu gibi seminal veziküller diseke edilir. Sonrası periton açılır ve ön yüze geçilir. Bu esnada endopelvik faysalar açılıp dorsal ven bağlanabilir. Ayrıca önce lateral pediküller düşülüp damar-sinir paketi ayrıldıktan sonra da bu işlem yapılabilir. Sonra dorsal ven kesilir. Bayanlarda total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi de yapılır ve vagen cuff ı da çıkarılır.



Şekilde dorsal venin sütürasyonu görülüyor. Bu esnada bipolar enerji kaynağı kullanan cerrahlar da mevcuttur



Üretra kesildikten sonra frozen yollarır. Negatif ise “neobladder” yapılabilir aksi takdirde üreterektomi de gerekir. Ardından lenf nodu diseksiyonu yapılır. Kloake, internal iliak, obtrator, eksternal iliak, ana iliak ve presakral lenf nodları aorta-iliak arter ayırımına kadar (extended lenf nodu diseksiyonu) alınır. Bazı ötürler inferir mezenterik arter seviyesine kadar (superextended) alınmasını önerir.

Ardından barsak hazırlığına geçilir. Terminal ileum yaklaşık 20 cm bırakıldıktan sonra konduit yapılacaksa yaklaşık 20 cm, yeni mesane yapılacaksa 45-60 cm ileal segment kullanılır. Üreter anastomozları esnasında stent kullanılmalıdır.

Komplikasyonlar

Peroperatif, postoperatif erken (ilk 90 gün) ve geç komplikasyonlar olarak sınıflanabilir. Büyük laparoskopik radikal sistektomi (LRC) serilerinde komplikasyon oranları %8-44.6 olarak bildirilmiştir. Hastanın yaşı, daha önce geçirilmiş abdominal/pelvik cerrahi ve ASA>2 olması önemli komplikasyonlar için (Clavien grade 3-4) belirleyici faktörlerdir. Komplikasyonların %85’i düşük dereceli (grade 1-2) düşük derecelidir ve grade 3-4 komplikasyon oranı %13’tür. Neoadjuvan kemoterapi komplikasyon riskini 2 kat artırır.

En önemli intraoperatif komplikasyonlar; kanama, büyük damar yaralanması ve organ yaralanmalarıdır. Açığa geçiş %2-3 görülebilir. En önemli nedenleri kanama ve intraabdominal yapışıklıklardır. Unutulmamalıdır ki tecrübe ile komplikasyon oranları azalmaktadır.

Erken postoperatif komplikasyonlar; enfeksiyon (%28), gastrointestinal komplikasyonlar (%17), genitoüriner komplikasyonlar (%11), kanama (%5), vasküler komplikasyonlar (%5), kardiyak (%4) ve pulmoner (%2) komplikasyonlar olarak sayılabilir. Geç komplikasyonlar; üreteroileal striktür (4), insizyonel herni (%3), stoma düzeltilmesi

(%1), enterokutanöz fistül (%1), üretral darlık (%1) ve lenfösel (%0.2) olarak sıralanabilir.

Reoperasyon endikasyonları; barsak anastomoz kaçağı, abdominal enfeksiyon, üriner kaçak/fistül, mekanik ileus, hemoraji, üreteral reimplantasyon, lenfösel drenajı ve rektovajinal fistül onarımıdır.

Sistektomi ile beraber ileal kondüit ve yeni mesane yapılan hastalarda kan kaybı, transfüzyon, açığa geçiş, lenf nodu sayıları, hastanede kalış, analjezik gerekliliği, cerrahi sınır pozitifliği ve postoperatif komplikasyonlarda fark yokken sadece ameliyat süresi yeni mesane yapılanlarda daha uzundur.

Onkolojik sonuçlar

Laparoskopik radikal sistektomi sonrası teknik ve onkolojik olarak iyi başarılı bir lokal kanser kontrolü diyebilmek için en az 10-14 lenf nodu çıkarılmalı ve cerrahi sınır pozitifliği <%10 olmalıdır. Geniş laparoskopi serilerinde pozitiflik oranları cerrahi sınır %2-9’ dur. Artan yaş, patolojik evrenin yüksek olması ve lenf nodu pozitifliği pozitif cerrahi sınır için prediktif faktörlerdir.

Sistektomi sonrası 5 yılda lokal rekürrens oranları cerrahi sınır pozitifliği olanlar ve olmayanlar için sırası ile %21-%6’dır. Lokal rekürrens olan hastaların büyük kısmında 6 ay içinde metastatik hastalık gelişir. (34) Genel sağkalım 2 yılda %74-90, 5 yılda %66-72 ve 10 yılda %50-62’dir. Kanser spesifik sağkalım için tümör evresi ve lenf nodu

tutulumu prediktif faktörler olup 5 ve 10 yılda %71 ve %63'tür.

Kaynaklar

- Schuessler WW, Vancaillie TG, Reich H, Griffith DP. Transperitoneal endoscopic lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. *J Urol* 1991;145:988-991.
- Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol* 1991;146:278-282.
- Walsh PC. Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1802-7.
- Huang X, Wang L, Chen Y, Zheng X, Wang X. Comparison of perioperative, functional, and oncologic outcomes between standard laparoscopic and robotic-assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2016 Jul 21. [Epub ahead of print]
- Akand M, Celik O, Avci E, Duman I, Erdogru T. Open, laparoscopic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: comparative analysis of operative and pathologic outcomes for three techniques with a single surgeon's experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Feb;19(4):525-31.
- Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):1-15.
- Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*. 1997 Dec;50(6):854-7.
- Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, Rozet F, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assessment of 40 operations. *Eur Urol*. 1999;36(1):14-20.
- Omar AM, Townell N. Laparoscopic radical prostatectomy a review of the literature and comparison with open techniques. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004;7(4):295-301.
- Hoznek A, Menard Y, Salomon L, Abbou CC. Update on laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *Curr Opin Urol*. 2005 May;15(3):173-80.
- Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieta MA, Chaudhan S, Ficarra V, Melegari S, Palmer KJ, Patel VR. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol*. 2010 Dec;24(12):2003-15.
- Bhayani SB, Pavlovich CP, Strup SE, Dahl DM, Landman J, Fabrizio MD, Sundaram CP, Kaouk JH, Su LM. Laparoscopic radical prostatectomy: a multi-institutional study of conversion to open surgery. *Urology*. 2004 Jan;63(1):99-102.
- Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbé J, Hofmockel G, John H, Janetschek G, Fehr JL, Hatzinger M, Probst M, Rothenberger KH, Poulakis V, Truss M, Popken G, Westphal J, Alles U, Fornara P. Laparoscopic radical prostatectomy--the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol*. 2006 Jan;49(1):113-9.
- Artibani W, Grosso G, Novara G, Pecoraro G, Sidoti O, Sarti A, Ficarra V. Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol*. 2003 Oct;44(4):401-6.
- Bove P, Asimakopoulos AD, Kim FJ, Vespasiani G. Laparoscopic radical prostatectomy: a review. *Int Braz J Urol*. 2009 Mar-Apr;35(2):125-37; discussion 137-9.
- Gonzalvo ML, Pavlovich CP, Trock BJ, Link RE, Sullivan W, Su LM. Classification and trends of perioperative morbidities following laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2005 Jul;174(1):135-9; discussion 139.
- Türk I, Deger S, Winkelmann B, Schönberger B, Loening SA. Laparoscopic radical prostatectomy. Technical aspects and experience with 125 cases. *Eur Urol*. 2001 Jul;40(1):46-52; discussion 53.
- Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol*. 2002 Jan;167(1):51-6.
- Hoznek A, Salomon L, Olsson LE, Antiphon P, Saint F, Cicco A, Chopin D, Abbou CC. Laparoscopic radical prostatectomy. The Créteil experience. *Eur Urol*. 2001 Jul;40(1):38-45.
- Eden CG, Cahill D, Vass JA, Adams TH, Dauleh MI. Laparoscopic radical prostatectomy: the initial UK series. *BJU Int*. 2002 Dec;90(9):876-82.
- Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, Jung K, Kristiansen G, Schnorr D, Loening SA, Deger S. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies-experience at the Charité Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol*. 2006 Dec;50(6):1278-82; discussion 1283-4.
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, Moia M, Parazzini F, Rossi R, Sonaglia F, Valarani B, Bianchini C, Gussoni G. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RIS-TOS project. *Ann Surg*. 2006 Jan;243(1):89-95.

23. Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS, Fournier G, Salomon L, Abbou CC, Haber GP, Gill IS, Crocitto LE, Nelson RA, Cansino Alcaide JR, Martínez-Piñero L, Cohen MS, Tuerk I, Schulman C, Gianduzzo T, Eden C, Baumgartner R, Smith JA, Entezari K, van Velthoven R, Janetschek G, Serio AM, Vickers AJ, Touijer K, Guillonneau B. Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):134-45. Epub 2007 Jun 11.
24. Stolzenburg JU, Do M, Rabenalt R, Pfeiffer H, Horn L, Truss MC, Jonas U, Dorschner W. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: initial experience after 70 procedures.
25. Katz R, Salomon L, Hoznek A, de la Taille A, Antiphon P, Abbou CC. Positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy: the impact of apical dissection, bladder neck remodeling and nerve preservation. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2049-52.
26. Kasraeian A, Barret E, Chan J, Sanchez-Salas R, Validire P, Cathelineau X, Rozet F, Galiano M, Vallancien G. Comparison of the rate, location and size of positive surgical margins after laparoscopic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2011 Oct;108(7):1174-8.
27. Park B, Kim W, Jeong BC, Jeon SS, Lee HM, Choi HY, Seo SI. Comparison of oncological and functional outcomes of pure versus robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy performed by a single surgeon. *Scand J Urol.* 2013 Feb;47(1):10-8.
28. Wolanski P, Chabert C, Jones L, Mullavey T, Walsh S, Gianduzzo T. Preliminary results of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALP) after fellowship training and experience in laparoscopic radical prostatectomy (LRP). *BJU Int.* 2012 Dec;110 Suppl 4:64-70.
29. Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, Mugnier C. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2011 May;8(5):1503-12.
30. Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, Manfredi M, Mele F, Grande S, Ragni F, Poggio M, Fiori C. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2013 Apr;63(4):606-14.
31. Ploussard G, de la Taille A, Moulin M, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, Salomon L. Comparisons of the perioperative, functional, and oncologic outcomes after robot-assisted versus pure extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2014 Mar;65(3):610-9.
32. Stolzenburg JU, Qazi HA, Holze S, Mende M, Nicolaus M, Franz T, Ho Thi P, Dietel A, Liatsikos E, Do M. Evaluating the learning curve of experienced laparoscopic surgeons in robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol.* 2013 Jan;27(1):80-5.
33. De Hong C, Liang Ren L, Qiang W, Jia W, Ying Chun H, Lu Y, Zheng Hua L, Heng Ping L, Shi Bing Y, Yun Xi-ang L. Comparison of efficacy and safety of conventional laparoscopic radical prostatectomy by the transperitoneal versus extraperitoneal procedure. *Sci Rep.* 2015 Oct 13;5:14442.
34. Challacombe BJ, Bochner BH, Dasgupta P, Gill I, Guru K, Herr H, Mottrie A, Pruthi R, Redorta JP, Wiklund P. The role of laparoscopic and robotic cystectomy in the management of muscle-invasive bladder cancer with special emphasis on cancer control and complications. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):767-75.
35. Aboumarzouk OM, Drewa T, Olejniczak P, Chlosta PL. Laparoscopic radical cystectomy: a 5-year review of a single institute's operative data and complications and a systematic review of the literature. *Int Braz J Urol.* 2012 May-Jun;38(3):330-40.
36. Fonseka T, Ahmed K, Frogghi S, Khan SA, Dasgupta P, Shamim Khan M. Comparing robotic, laparoscopic and open cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl.* 2015 Mar 31;87(1):41-8.
37. Hemal AK. Robotic and laparoscopic radical cystectomy in the management of bladder cancer. *Curr Urol Rep.* 2009 Jan;10(1):45-54.
38. Irwin BH, Gill IS, Haber GP, Campbell SC. Laparoscopic radical cystectomy: current status, outcomes, and patient selection. *Curr Treat Options Oncol.* 2009 Aug;10(3-4):243-55.
39. Albisinni S, Oderda M, Fossion L, Varca V, Rassweiler J, Cathelineau X, Chlosta P, De la Taille A, Gaboardi F, Piechaud T, Rimington P, Salomon L, Sanchez-Salas R, Stolzenburg JU, Teber D, Van Velthoven R. The morbidity of laparoscopic radical cystectomy: analysis of postoperative complications in a multicenter cohort by the European Association of Urology (EAU)-Section of Uro-Technology. *World J Urol.* 2016 Feb;34(2):149-56.
40. Albisinni S, Rassweiler J, Abbou CC, Cathelineau X, Chlosta P, Fossion L, Gaboardi F, Rimington P, Salomon L, Sanchez-Salas R, Stolzenburg JU, Teber D, van Velthoven R. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. *BJU Int.* 2015 Jun;115(6):937-45.
41. Aboumarzouk OM, Drewa T, Olejniczak P, Chlosta PL. Laparoscopic radical cystectomy: neobladder or ileal conduit, debate still goes on. *Cent European J Urol.* 2014;67(1):9-15.

42. Snow-Lisy DC, Campbell SC, Gill IS, Hernandez AV, Fergany A, Kaouk J, Haber GP. Robotic and laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer: long-term oncologic outcomes. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):193-200.
43. Huang J, Lin T, Liu H, Xu K, Zhang C, Jiang C, Huang H, Yao Y, Guo Z, Xie W. Laparoscopic radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder for bladder cancer: oncologic results of 171 cases with a median 3-year follow-up. *Eur Urol.* 2010 Sep;58(3):442-9.
44. Mmeje CO, Nunez-Nateras R, Nielsen ME, Pruthi RS, Smith A, Wallen EM, Humphreys MR, Woods ME, Castle EP. Oncologic outcomes for lymph node-positive urothelial carcinoma patients treated with robot assisted radical cystectomy: with mean follow-up of 3.5 years. *Urol Oncol.* 2013 Nov;31(8):1621-7.

Laparoskopik Cerrahi Komplikasyonları

62

Yaşar Özgök • Serdar Yalçın

GİRİŞ

Genel olarak bakıldığında laparoskopik girişimlere bağlı ciddi komplikasyon oranı düşüktür. Komplikasyonların yarısı kamera veya port yerleşimi sırasında gerçekleşmektedir. Abdominal insuflasyon, doku diseksiyonu ve hemostaz sırasında da komplikasyonlar görülebilmektedir. İnteroperatif bir komplikasyonun düzeltilmesi için açık cerrahiye dönülebilir; ancak bazı komplikasyonlar postoperatif dönemde bulgu vermektedir. Vasküler hasar ve barsak perforasyonları gibi ciddi komplikasyonlar laparoskopik cerrahiye bağlı morbidite ve mortalitenin asıl nedenini oluşturmaktadır.

Laparoskopik cerrahiye bağlı komplikasyonları konu alan literatür çalışmalarının bir çoğu jinekologlar tarafından kaleme alınmıştır; ancak genel cerrahi ve üroloji laparoskopik girişimlerinin komplikasyonları da bildirilmiştir. Abdominal ve retroperitoneal laparoskopik cerrahilerdeki komplikasyonlar farklı branşlarda olsa da birbirine genellenebilir.

Bu bölümde laparoskopik yaklaşımlara özgü komplikasyonlar tartışılacaktır.

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Genel olarak bakıldığında laparoskopik girişime bağlı spesifik komplikasyon oranları düşüktür. Kamera veya port yerleşimi için yapılan ilk girişime bağlı komplikasyon oranı %1'in altındadır. Abdominal giriş sağlandıktan sonra prosedürün ilerleyen aşamalarındaki komplikasyonlar da oldukça az görülmektedir; ancak postoperatif geç dönemde karşılaşılabilen bir problem olan port bölgesi hernileri hastaların %6 sını etkileyebilmektedir.

2000 yılında Chandler ve ark.'nın yaptığı çalışma sonuçları abdominal girişe bağlı komplikasyonları %0,05-0,3 olarak göstermişlerdir. Barsak ve retroperitoneal vasküler yaralanmalar tüm yaralanmaların %76'sını oluşturmuştur. Tüm ince ve kalın barsak yaralanmalarının yaklaşık %50'sinin ilk 24 saatte tespit edilemediğini göstermişlerdir. Yapılan çalışmada organ yaralanma oranları şu şekilde verilmiştir; ince barsak %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.

- Jansen ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları derleme çalışmalarında jinekolojik girişimlerde girişe bağlı barsak hasarı her 1000 girişimde 4,4; vasküler hasar ise 3,1 olarak gösterilmiştir. Açık giriş tekniklerinin (Hasson gibi) kapalı giriş tekniklerine oranları açısından komplikasyon üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir.
- Bhoyrul ve ark.'nın yaptığı çalışmada girişe bağlı bildirilmiş 629 trokar hasarına bağlı 32 ölüm bildirilmiştir. Bunlardan 26'sı vasküler yaralanmaya bağlı iken 6'sı barsak yaralanmasına bağlı olarak görülmüştür. Ölüme neden olan damar yaralanmaları en çok aort ve vena kava yaralanmalarına bağlı görülmüştür. Gastrointestinal yaralanma görülen hastaların %10'unda tanının geciktiği ve bu hastalarda mortalite oranının %21 olduğu gösterilmiştir.
- Abdominal laparoskopik girişim geçiren 403 hastanın en az 3 aylık takiplerinin incelendiği başka bir çalışmada komplikasyon oranı %3 olarak bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada da komplikasyonların çoğunlukla abdominal giriş bölgesindeki abdominal duvar hematomu, port bölgesi hernileri ve port bölgesi enfeksiyonlarını içeren komplikasyonlar olduğu (%75) görülmüştür.

Risk faktörleri

Daha önce intraabdominal veya pelvik hastalığa (divertikülit, pelvik inflamatuvar hastalık gibi...) bağlı cerrahi geçirmiş olan hastalarda komplikasyonla karşılaşılma riski, cerrahi öyküsü olmayan hastalara göre daha fazladır. Riski artıran diğer durumlar ise ileri derecede distandü barsaklar, büyük abdominal veya pelvik kitle ve diaframatik herni olarak sıralanabilir. Düşük kardiyopulmoner rezervi bulunan hastalar da pneumoperitoneumun fizyolojik etkilerinden dolayı laparoskopik cerrahi için uygun aday değildirler. Komplikasyonlar açısından yüksek riskli hasta grubunda laparoskopik girişim çok dikkatli planlanmalı ve mümkünse açık girişim yöntemleri tercih edilmelidir.

Komplikasyon oranları bazı spesifik prosedürler için yapılmış olan vaka sayısı ve cerrahin

tecrübesiyle ilişkili olabilir. Çeşitli çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde çelişkili sonuçlar bulunmuştur;

- Csikesz ve ark. yapmış oldukları çalışmada, akut kolesistitli hastalara uygulanan acil laparoskopik kolesistektomi ameliyatının, düşük hasta tecrübesine sahip cerrahlarca yapılması sonrası açık cerrahiye geçme ve ameliyat sonrası hastanede kalış süresinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir.
- See ve ark. 181 ürolog üzerinde yapmış oldukları çalışmada, laparoskopik eğitim kurslarına katılmayan ürologların, katılanlara göre laparoskopik ameliyatlarda 3-5 kat daha fazla komplikasyonla karşılaştıklarını göstermişlerdir.
- Başka bir çalışmada ise açık ve laparoskopik barsak rezeksiyonu ameliyatları sonrası komplikasyon oranları karşılaştırılmıştır. Cerrahi sayısı ve eğitim ile komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki çıkmamıştır.
- Benzer şekilde, düşük volüme sahip cerrahlar ile yüksek volümlü cerrahların, laparoskopik histerektomi vakaları sonrası komplikasyon oranları karşılaştırılmış ve komplikasyon oranları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

ABDOMİNAL GİRİŞ İLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR

Insuflasyon sağlamak, kamera portu veya diğer portları yerleştirmek için abdominal giriş sırasında birtakım komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bunlar; vasküler hasar, gastrointestinal perforasyon, solid organ yaralanması, sinir yaralanması, port bölgesi hernisi ve cerrahi bölge enfeksiyonları olarak sıralanabilir. Giriş sırasında ortaya çıkan vasküler ve gastrointestinal hasarlanmalar, laparoskopik cerrahiye bağlı fatalitelerin en önemli iki sebebidir.

Girişe bağlı komplikasyonları konu alan çalışmalar daha çok jinekologlar tarafından bildirilmiştir. Bunlardan biri olan derleme bir çalışmada, laparoskopik komplikasyonların %50'sinin girişe bağlı komplikasyonlar olduğu bildirilmiştir. Laparoskopik tekniklerin geniş kullanım alanı bulmasıyla birlikte, bildirilen laparoskopik komplikas-

yonlara bağlı mortalite ve morbidite oranlarında da artış görülmüştür ve öğrenme eğrilerinin önemi ortaya konulmuştur. Laparoskopik kolesistektomi ameliyatları sırasında da en sık mortalite ve morbiditeye neden olan komplikasyonlar giriş ile ilgili olanlar olarak gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ile MAUDE (Üretici ve Kullanıcı Tesisi Aygıt Deneyimi) verilerinden, trokarla ilişkili yaralanma ve fatalite oranlarının laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında diğer ameliyatlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu durum laparoskopik kolesistektomi ameliyatının ABD'de en fazla yapılan laparoskopik prosedür olmasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Komplikasyonların büyük çoğunluğu cerrahların tekniğiyle ilişkilidir. Cihaz arızası veya sorunu tüm komplikasyonların %8'ini oluşturmuştur.

Uygun giriş tekniklerini bilmek bu komplikasyonları önlemek açısından önemlidir. Bununla birlikte, deneyimli cerrahların elinde, abdominal insuflasyon öncesi açık veya kapalı giriş tekniklerini uygulamanın komplikasyon gelişmesi açısından fark göstermediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ciddi yaralanmaların nedeni çalışmalarda girişlerin körleme olarak yapılmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bazı retrospektif çalışmalarda kör giriş tekniklerinin sonuçları değerlendirilmiştir. Bununla birlikte birçok cerrah ilk trokarlarını gö-rerek yerleştirmeyi ve sonraki trokarlarını insuflasyon sonrası direk laparoskopik görüş altında yerleştirmeyi tercih etmektedir.

Abdominal giriş sırasında meydana gelen komplikasyonları düzeltmek için açık cerrahiye geçmek gerekebilmektedir. Laparoskopik kolesistektomi deneyimlerini değerlendiren bir çalışmada, kanama veya barsak yaralanması meydana gelen giriş komplikasyonları nedeniyle açık cerrahiye geçme oranı %15 (1400/78747) olarak bildirilmiştir.

Vasküler hasar

Her 1000 laparoskopik girişimde 0,1-6,4 arteriyal veya venöz hasarlanma bildirilmiştir. Yaralanmaların büyük kısmı minör damar yaralanmalarını içermektedir; ancak yinede oranlar aşağıya çekil-

me eğilimindedir. Derleme bir çalışmada, vasküler yaralanma sonrası ölüm oranı %15 olarak bildirilmiştir.

Vasküler yaralanma genellikle, Veres iğnesi veya ilk trokar yerleştirilmesi sırasında meydana gelmektedir. Veres iğnesine bağlı yaralanmalar genellikle distal aort veya iliak damar yaralanmaları ile ilişkilendirilir; ancak açık veya kapalı giriş tekniklerinin kullanıldığı üst abdominal laparoskopik girişimler dahil tüm laparoskopik girişimler sırasında kullanılan herhangi bir alet ile damar yaralanması görmek mümkündür. MAUDE veri tabanının kullanıldığı bir derlemede laparoskopik girişim sırasında ölümle sonuçlanan 9 aort yaralanmasının 4'ünün laparoskopik kolesistektomi ameliyatı sırasında meydana geldiği gösterilmiştir.

Abdominal girişe bağlı yaralanmalar major ve minör vaküler yaralanmalar olarak gruplanabilir. Major vasküler yaralanmalar ile aort, inferior vena kava ve iliak damarlar kastedilirken; minör vasküler yaralanmalar ile abdominal duvar, mezenter veya diğer organ damarları belirtilmektedir.

Minör damar yaralanması

Vasküler komplikasyonlar genellikle minör damar laserasyonlarına bağlıdır. Her ne kadar minör damar yaralanması da olsa, bu yaralanmalar transfüzyon, açık cerrahiye dönme veya reoperasyon nedeni olmaktadır. Minör yüzeysel kanama alanları tespit edildiğinde koagüle edilebilir veya klip takılabilir.

Özellikle adezyon olan vakalarda, ilk girişe bağlı kanamalar genellikle omental veya mezenterik damar yaralanmalarına bağlı olmaktadır. Alt abdominal girişimlerde görülen en sık damar yaralanması olan epigastrik arter yaralanması genellikle lateral trokar sıklıkla da ikinci trokar yerleştirilmesi sırasında görülmektedir. Inferior epigastrik damar yaralanmaları, superior epigastrik damar yaralanmalarından daha sık görülür; çünkü superior epigastrik damarlar üst abdominal duvarda arterial pleksus şeklinde şekillenir.

Ucunda bıçakları bulunan keskin uçlu trokarlarla yaralanma, künt uçlu trokarlarla yaralanmaya

göre daha fazladır. Inferior epigastrik arterlerin parsiyel laserasyonlarında damarların gergin olmasından ve spazm oluşturarak kanamayı durduramadığından dolayı kanamayı spontan olarak durduramaz. Özellikle trokarın direk görüş altında yerleştirilmediği durumlarda ve diğer trokarların kamera ışığı translüminasyonu ile damarların abdominal duvar üzerinde belirlenmeden yerleştirildiği durumlarda Inferior epigastrik damarlara benzer olarak, diğer abdominal duvar damarları da yaralanabilir.

Port giriş yeri kanamaları, trokar basısı ve intraabdominal yüksek basınç nedeniyle görülemeyebilir. Gecikmiş kanamalar, özellikle hasta ameliyathaneden çıkarıldıktan sonra özellikle ilk bir saat içinde görülebilmektedir. Gecikmiş abdominal duvar hematoma cerrahiden 2 veya 3 gün sonrasına kadar görülebilmektedir. Abdominal duvar ağrısı, abdominal duvar ve flank ekimozları ve port bölgesinden dışarı kanama bu durumun klinik bulguları olabilmektedir.

Laparoskopik giriş yerinden abdominal duvar hematoma olan ve hemodinamik olarak stabil ve hematoma büyüme göstermeyen hastalar konservatif olarak tedavi edilebilir. Hematom bir veya daha fazla port yerinden drene olabilir. Eğer hematoma büyüme oluyorsa, hasta hemodinamik olarak stabil durumunu koruyamıyorsa veya hematoma enfekte olmuş ise müdahale gerekmektedir. Bazı hastalar için, kanamayan damarın perkütanöz embolizasyonu yapılabilmektedir; ancak hızlı genişleyen hematoma veya enfekte hematoma açık cerrahi yöntem ile daha etkili müdahale gerektirmektedir.

Major damar yaralanması

Retroperitoneal major damarların yaralanması %0,1-1 oranıyla oldukça nadir görülmektedir. Major venöz yapıların (inferior vena kava, iliak ven gibi) yaralanması da görülebilmektedir. Ayrıca pnömoperitoneum iğnesinin intravenöz yerleştirilmesi sonucu ortaya çıkan masiv hava embolisi ve gaz insuflasyonu da literatürde bildirilmiş durumlardandır.

Önemli vasküler yapıların karın ön duvarına yakınlığının değerlendirilemediği durumlarda da

major damar yaralanmaları görülebilmektedir. Zayıf bireylerde aortun abdominal duvara uzaklığı 2 cm ye kadar olabilmektedir. Distal aort tam olarak umblikus altında uzanmaktadır ve yine common iliak arter orta hattı çaprazlamaktadır; bu nedenle de pron yaralanmalarda dikkat edilmesi gerekmektedir.

Aorta veya iliak damarlara abdominal giriş sırasında zarar verilmesi sonrası eğer çok hızlı müdahale ve onarım yapılamaz ise çok masif kanama ve ölüm görülebilmektedir. Major damar yaralanmaları abdominal boşluk içindeki serbest kanın gözlemlenmesiyle kolaylıkla anlaşılabilir. Mezenter veya retroperitoneal boşluk içine kanama olması durumlarında peritoneal boşlukta olduğu gibi kanama kolaylıkla anlaşılabilir. Major damar yaralanmalarında onarım hemen ve tecrübeli cerrahlarca yapılmalıdır. Gerekirse ilgili branşlardan konsültasyon almak gerekmektedir. Anestezi ekibi konu hakkında derhal bilgilendirilmelidir. Litotomi pozisyonundaki hastalar için (jinekolojik, rektal cerrahi gibi), hipotansiyonun önlenmesi için hastanın ekstremitelerinin elevasyonu önerilmektedir. Üst abdominal cerrahi girişimler için ters Trendelenburg pozisyonu verilmiş hastalarda, gereği kadar masaya düz pozisyon verilmeli veya Trendelenburg pozisyonuna alınmalıdır. Vasküler veya travma cerrahinin halihazırda hastanede bulunmadığı durumlarda, hasarın kontrolü yaklaşımları önerilmektedir. Kaybedilmekte olan kanı en aza indirmek için, abdomen hızlı bir şekilde orta hattan açılmalıdır. İlk kontrol için kanama alanına basınç uygulanmalıdır ve gerekli ise abdominal boşluğa "packing" denilen intraabdominal boşlukta basınç oluşturarak kanama kontrolü sağlayacak işlem uygulanmalıdır. Bu manevralar, vasküler veya travma cerrahi salona gelene kadar veya hasta başka merkeze transfer edilecek ise sıvı resusitasyonu için zaman kazandıracaktır.

Gastrointestinal yaralanma

Laparoskopik prosedürü takiben görülen ölüm nedenleri arasında anestezi ve major vasküler problemler takiben en sık görülen 3'üncü neden intestinal yaralanmalarıdır. Laparoskopik girişim

sırasında intestinal yaralanmalarının en sık nedeni pnömoperitoneum iğnesi (Veress gibi) veya trokar yerleştirilmesidir. Laparoskopik girişimlerde gastrointestinal trakt yaralanma oranı % 0.03-0.18'dir. Dikkatsizliğe bağlı intestinal yaralanmaların %30-50'sinin nedeni abdominal giriştir.

Laparoskopik giriş sırasında en sık yaralanan organ ince bağırsaklar olmasına rağmen; subkostal giriş sırasında karaciğer, mide ve kolon yaralanmaları da bildirilmiştir. Üst abdominal giriş öncesi orogastrik veya nazogastrik tüp yardımıyla mide dekompresyonu yapmak potansiyel istenmeyen olayların önüne geçmeye yardımcı olacaktır.

Abdominal girişe bağlı komplikasyonlar prosedüre göre değişiklik göstermektedir;

- Geniş bir jinekolojik cerrahi serisinde komplikasyonların 3'te 1'i girişe bağlı olarak görülürken, kalan 3'te 2'lik kısmı diseksiyon, elektrokoagülasyon ve dokunun el aletleri yaralanmasına bağlı (grasping) görülmüştür.
- 29.966 jinekoloji hastasının retrospektif tarandığı başka bir çalışmada intestinal yaralanmaların %33'ünün pnömoperitoneum iğnesinin girilmesi sırasında olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada %50 yaralanmanın umbilikal trokar yerleştirilmesi sırasında ve %17 yaralanmanın da sekonder trokarların yerleştirilmesi sırasında olduğu gözlenmiştir.
- Laparoskopik kolesistektomi sonrası intestinal yaralanma oranı 0.05-0.3 oranları ile nadir olduğu bildirilmiştir.

İntestinal yaralanmaların çoğu ameliyat sonrası hastanede kalış süresi içinde farkedilmeyecek, taburculuk sonrası peritonit ile karşımıza çıkmaktadır. Girişe bağlı komplikasyonların geç tanısı ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir ve özellikle Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde ciddi yasal yaptırım nedenidir. 21 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede 14447 laparoskopik girişim sırasında laparoskopiyeye bağlı intestinal yaralanma insidansı %0,65 olarak belirtilmiştir. İntestinal yaralanmalarının yaklaşık yarısı cerrahi sırasında farkedilememektedir. Cerrahi sırasında intestinal yaralanma tespit edilen hastalarda ise ameliyat sonrası yan etki görülmezken, tespit edi-

lemeyenler ve geç dönemde tanı konulanlar çoklu tedavi yaklaşımları ile karşı karşıya kalmaktadır. Yapılan bir çalışmada, zaman içinde gecikmiş intestinal yaralanma tanısı oranının %70'ten %37'ye gerilediği bildirilmiştir.

Açık giriş teknikleri ile bağırsak yaralanmalarında azalma olması beklenirken, bazı çalışmalarda açık teknik ile bağırsak yaralanmasında artış olduğu bildirilmiştir. Geniş bir retrospektif çalışmada Veress iğnesi ile girişte %0,4 oranında intestinal yaralanma görülürken, açık teknik ile %1,1 oranında görülmüştür.

Gastrointestinal yaralanma farkedildiği anda tedavi edilmelidir. İatrojenik ince ve kalın barsak yaralanmaları, travmatik barsak yaralanmaları gibi yaralanmanın derecesine uygun olarak tedavi edilmelidir.

Mesane yaralanması

Laparoskopik girişimler sırasında mesane yaralanması nadir görülen bir komplikasyondur. Geçirilmiş pelvik cerrahi mesane yaralanması riskini artırmaktadır. Mesane yaralanmaları genelde ilk trokar veya izleyen trokarların yerleştirilmesi sırasında görülür. Genel olarak mesane yaralanması, distandü mesane varlığında ve midline, suprapubik trokar yerleştirilmesi sırasında görülür. Kanada'da yapılan bir çalışmada 136997 hastanın dahil edildiği, 407 obstetrisyen-jinekolojistin verilerinde 8 mesane yaralanması bildirilmiştir. Bu çalışmada yaralanmaların 4'ü pnömoperitoneum iğnesi ile, 2'si ilk trokar ile ve 2'si de izleyen trokarların yerleştirilmesi sırasında görülmüştür.

Umlikus seviyesi altından midline port girişi yapılacağı zaman mesanenin dekomprese edilmesi için üretral foley yerleştirilmelidir. Hastalarda ameliyat öncesi işeme isteği alınmış bir durumdur; bu nedenle anesteziyi takiben mesanenin kateter ile boşaltılması güvenli bir yaklaşımdır. Kateter yerleştirilmesi bu komplikasyonunun erken tanısına da yardımcı olur. İdrar torbasındaki gaz distansiyonu ve kanlı idrar laparoskopik girişim sırasındaki mesane yaralanmasının habercisi olabilir. Mesane yaralanması şüphesi olması durumunda mesaneye "indigo carmine" verilmesi mesane ya-

ralanmasının yerinin tespit edilmesine yardımcı olabilir.

Mesane pnömoperitoneum iğnesi ile yaralanmış ise genellikle tamire gerek yoktur. 3-5 mm'lik mesane kubbesindeki yaralanmalar, mesanenin 7-10 gün dekomprese edilmesiyle spontan olarak düzelmektedir. Geniş veya düzensiz defektler absorbe olabilen bir sütür kullanarak açık veya laparoskopik teknik ile sütüre ederek kapatma gerektirmektedir. Foley kateter, yaralanmanın yerine göre 4-10 gün tutulmalıdır.

Sinir Yaralanması

Port yerlerinin seçimi abdominal duvar sinirlerinin traselerine uygun olarak, onları hasarlamayacak şekilde yapılmalıdır.

Prosedüre spesifik olarak anatomik yapılarla komşuluğu olan sinirler bilinmeli ve diseksiyon sırasında dikkatli olunmalıdır. Sinir yaralanması intraoperatif olarak tanı koyulabilecek bir durum değildir. Sinir yaralanmaları persistan postopratif ağrı ile kendini gösterebilir.

Port yeri hernileri

Açık cerrahi izleyen insizyonel hernilere kıyasla, laparoskopik cerrahi izleyen port yeri hernileri oldukça nadirdir. Açık ve laparoskopik cerrahi sonrası gözlenen insizyonel herni insidansını araştıran bir çalışmada insidans oranları açık ve laparoskopik cerrahi için sırasıyla %1.9 ve %3.2 olarak verilmiştir.

Amerikan jinekolojik laparoskopi derneği üyeleri arasında yapılan bir çalışmada port bölgesi hernileri %0,21 olarak verilmiştir. Bu hernilerin %18'inin fasyal kapatma kusuruna bağlı olarak geliştiği belirlenmiştir. Çeşitli derlemelerde benzer sonuçlar gösterilmiştir. Koleistektomi sonrası port bölgesi hernilerini araştıran başka bir sistemik derleme çalışmada ortalama insidans %1.7 (0.3-5.4) olarak bulunmuştur. Sonraki çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Trokar/port çapı ve giriş tekniği herni formasyonu gelişim sıklığında belirleyicidir. Port yeri hernileri çoklu yardımcı trokar kullanımı gerektiren, spesmen çıkarmak için geniş çaplı trokar kullanı-

mı olan, çeşitli stapler cihazları kullanımı gerektiren veya single-port cerrahi (tek port cerrahi) gibi kompleks girişimlerde daha sık görülme eğilimindedir. Single-port cerrahi ile klasik çoklu port kullanılarak yapılan laparoskopik girişimleri karşılaştıran bir çalışmada, daha geniş bir port kullanım olan single-port cerrahi sonrası daha sık herni geliştiği gösterilmiştir. Insufle edilen intraabdominal gazın kaçacağını önlemek için dizayn edilmiş port cihazları (fasyal vidalar gibi) insizyon genişliğini artırmakta ve daha fazla fasyal hasar vererek port yeri herni oluşumunu artırmaktadır. Aynı zamanda ileri yaş ve vücut kitle indeksinin yüksek olması da diğer risk faktörleri olarak bilinmektedir. Uzun süreli operasyon süresi ve zorlamalı-aşırı doku manipulasyonları fasyal zayıflama yapan diğer risk faktörleridir.

On iki mm ve daha altı genişliklerde, radial olarak dilate eden veya bıçaksız olan trokarların kullanımı ile insizyonel herni oranların düştüğü gösterilmiştir. Bu bilgilere rağmen 5 mm'lik trokar bölgesinden bile herni bildirilmiştir. Çoğu otör 12 mm üzerindeki büyüklüklerde primer fasyal onarımı önerirken, bazıları da 10 mm ve üzeri genişliklerdeki trokar kullanımlarında primer fasyal onarım önermektedirler. On mm ve üzerinde primer fasyal onarım yapılmış olmasına rağmen herni görülme oranı düşmektedir.

Port yeri hernisi tanısı konulduğunda intestinal komplikasyonların önüne geçmek için herni tamiri yapılmalıdır.

Cerrahi yara yeri enfeksiyonları

Yara yeri enfeksiyonları açık cerrahi ile kıyaslandığında laparoskopik cerrahide daha nadir görülmektedir; ancak ciddi morbidite nedeni olabilmektedir. Insizyon çevresi eritemi, yara drenajı ve ateş nekrotizan fasyal enfeksiyonun habercisi olabilir, dikkatli olunmalıdır.

Umlikal bölgede kullanılan trokarlarda enfeksiyon görülme oranı diğer bölgelere nazaran daha fazla bildirilmiştir; ancak bu durum spesmen çıkarmada genellikle umbilikal bölge trokarının kullanılmasıyla ilişkili de olabileceği düşünülmektedir. Yara yeri enfeksiyon oranı doğru profilaktik antibiyotik seçimi, steril teknik kullanımı ve spes-

men çıkartılması sırasında endobag (organ çıkartma poşetleri) kullanımı ile azaltılabilir.

PNÖMOPERİTONEUM İLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR

Pnömooperitoneum oluşturmak için gaz insuflasyonuna bağlı görülen komplikasyonlar subkutanöz amfizem, mediastinal amfizem, pnömotoraks, kardiyak aritmi, karbon dioksit retansiyonu, desufle edilemeyen karın içi basınca bağlı postoperatif ağrı ve venöz hasara bağlı gaz embolisini içermektedir.

Subkutanöz ve mediastinal amfizemin nedeni doğru yerleştirilememiş insuflasyon iğnesi (örneğin Veress) veya porta bağlı olarak görülmektedir. Pnömotoraks, kardiyak aritmi veya karbon dioksit retansiyonu gibi komplikasyonlar insuflasyonun fiziksel etkilerine bağlı olarak oluşmaktadır. Kardiyopulmoner rezervi düşük olan hastalara genel olarak laparoskopik girişim önerilmemektedir. Laparoskopik cerrahi sonrası postoperatif abdominal ağrı veya omuz ağrısı görülebilmektedir. Bu ağrının genellikle diafram iritasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

DOKU DİSEKSİYONU VE HEMOSTAZA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

Elektrocerrahi yaralanmalar laparoskopik girişim sırasında görülebilmektedir. Bunun yanında laparoskopik cerrahinin diseksiyon fazında vasküler yaralanmalar görülebilmektedir. Ancak vasküler yaralanmalar en çok abdominal girişe bağlı olarak görülmektedir. Inferior vena kava, sol hepatic ven, abdominal aort ve inferior frenik damarların yaralanmaları laparoskopik antireflü prosedürlerinde bildirilmiştir.

Gastrointestinal yaralanma

Barsak yaralanmaları ciddi komplikasyonlardır; çünkü bu komplikasyon primer girişim sırasında gözden kaçabilir ve gecikmiş tanı barsak nekrozu, perforasyon ve potansiyel ölüm riskini artırır.

Pnömooperitoneum oluşturulduktan sonra elektrocerrahi yaralanma, diseksiyon veya manu-

pülasyonlara bağlı olarak intestinal yaralanmalar görülebilmektedir. Jinekolojik cerrahilerin değerlendirildiği bir retrospektif geniş hasta sayısına sahip çalışmada barsak yaralanmalarının 1/3'nün abdominal giriş sırasında ve kalan 2/3'ünün ise diseksiyon, elektrokoagülasyon ve laparoskopik entranmanlar ile doku kavramasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Gastrointestinal yaralanmalara bağlı semptomlar genelde 12-36 saat içinde belirginleşir, fakat 5-7 güne kadar da gecikebilir. Laparoskopik cerrahi takiben hasta giderek düzelmiyor ve abdominal ağrısı devam ediyorsa ve özellikle taşikardisi ve ateşi oluyorsa barsak yaralanmasından şüphelenilmelidir.

Görüntüleme yöntemleriyle intraabdominal serbest hava olması barsak yaralanmalarında bir belirti olarak kabul edilse de laparoskopik cerrahiler sonrası bu durum yol gösterici olamamaktadır; çünkü hastaların %40'ında laparoskopiyi takip eden 24 saat süresince hiçbir barsak hasarı olmamasına rağmen 2 cm'den daha geniş serbest hava görülmektedir. Intraabdominal serbest hava laparoskopik cerrahi takiben yaklaşık 1 hafta boyunca gözlemlenebilir ancak bu serbest havanın giderek azalması beklenir. Gözlem altındaki hastada intraabdominal serbest havanın artması aksi ispat edilene kadar organ yaralanması olarak değerlendirilmelidir.

Elektrocerrahi yaralanma tespit edilmesi durumunda, doku invert edilmeli ve sağlam dokuya dikilmelidir ya da yaralanma etrafında 1-2 cm sınır kalacak şekilde rezeke edilmelidir. Görünen yaralanmanın gerçek yaralanmadan daha az olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Sağlam doku sınırı sağlayacak şekilde barsak rezeksiyonu yapmak her zaman en iyi yaklaşımdır.

Üriner sistem yaralanması

Laparoskopik cerrahi prosedüre bağlı olarak trokarların yerleştirilmesi sırasında en çok yaralanan üriner organ mesanedir. Mesanenin laparoskopik histerektomi, endometriozisin termal destrüksiyonu veya alçak anterior rezeksiyon gibi prosedürlerde mesanenin termal yaralanmaları da görülebilmektedir.

Laparoskopik girişim sırasında mesane yaralanması görmek yapılan cerrahi yönetime göre değişiklik gösterse de genel olarak %0,5 oranında görülmektedir. Bu tip yaralanmalar genellikle jinekolojik ve ürolojik pelvik cerrahilerde görülmektedir; ancak inguinal herni onarımı sırasında, diagnostik laparoskopik girişimler sırasında veya appendektomi sonrası görülebilmektedir. Laparoskopik herniorafi sırasında diseksiyon ve elektrokoagulasyona bağlı mesane yaralanmaları da bildirilmiştir. Yaralanmanın şiddetine göre, mesane yaralanmaları kateter ile tedavi edilebildiği gibi laparotomi gerektirecek derecelerde karşımıza çıkabilir.

Distal kolon/rektal, jinekolojik veya ürolojik pelvik cerrahiler sırasında görülebilen üreteral yaralanmalar %2'den daha az görülmektedir. Üreter yaralanmaları üreter cerrahisi sırasında veya komşuluğunda yoğun termal enerji kullanımına bağlı da olabilmektedir.

Eğer pelvik diseksiyon inflame bir operasyon bölgesinde yapılacaksa veya ilgili bölgeye reoperasyon uygulanıyorsa üretere stent yerleştirilmesi üreterin tanınmasının kolaylaştırılması amacıyla önerilmektedir. Üreteral stente rağmen üreter yaralanması olabilen bir komplikasyondur. Üreter yaralanması komplikasyonunun önüne geçmenin en iyi yolu, üreteri anatomik landmarkları kullanarak ortaya koymak, peristaltizmini gözlemektir. Kompleks cerrahi girişimlerde veya anatominin zor olduğu vakalarda üreter diseksiyonu ve mobilizasyonu gereklidir. Üreter komşuluğunda uygulanan ve cerrahi sırasında üreterin yaralanma riskinin olduğu vakaların sonunda, cerrahi vakayı kapatmadan önce üreterin bütünlüğünün bozulmadığını ortaya koymak durumundadır.

DİĞER KOMPLİKASYONLAR

Port Bölgesi Metastazı

Port bölgesi metastazı, port insizyonuna kanser hücrelerinin ekimini ifade eder. Port bölgesi metastazları laparoskopik prosedürlerde ve açık girişimlerde %1-2 oranında görülmektedir. İki girişim arasında istatistiksel farklılık bulunmamaktadır. Port bölgesi metastazı en erken 10 gün içinde gözlenmiştir.

Port bölgesi metastazının olası sebeplerinin hemojenöz yayılım veya direk kontaminasyon olduğu düşünülmektedir. Sekonder nedenler ise pnömoperitoneum ve cerrahi teknikle ilgili düşünülmüştür. Port bölgesi metastazlarının önüne geçmenin bu gün için en iyi önlemi yara koruyucular ve spesmen torbaları kullanmaktır.

Vulvar Ödem

Laparoskopi sonrası nadi bir komplikasyon olmasına rağmen, tek taraflı vulvar ödem literatürde bildirilmiştir. Bu komplikasyonun mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır; ancak kendini sınırlayan ve kendiliğinden düzelen bir durumdur (buz torbası, mesane kateterizasyonu, analjezi). Çok nadir ilerleyici olabilmektedir, kanama meydana gelmektedir ve girişim gerektirmektedir.

LAPAROSKOPİK GİRİŞİMLERİN ÜRİNER VE ÜROLOJİK KOMPLİKASYONLARI

Ürolojik laparoskopik cerrahinin en sık karşılaşılan komplikasyonları üriner komplikasyonlardır. Geniş seri çalışmalarında bildirilen laparoskopik ürolojik cerrahi sonrası gözlenen üriner sistem yaralanma insidansı %1'in altındadır. Bu yaralanmalar hem üst üriner sistem girişimlerinde hem de pelvik organ girişimlerinde görülebilmektedir. Üreter yaralanmaları, ekstirpatif ve rekonstrüktif prosedürler sonrası üriner sızıdırma, mesane yaralanmaları ve anastomoz kaçakları olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Üst üriner sistem cerrahisi sonrası idrar kaçakları laparoskopik pyeloplasti ve laparoskopik parsiyel nefrektomi sonrası görülebilir. Anostomoz kaçakları sıklıkları laparoskopik prostatektomi sonrası karşımıza çıkabilmektedir ve hastalarda morbidite nedeni olurken, hastanede kalış süresini artırmaktadır. Ayrıca laparoskopik üreteral reimplantasyon ve sistektomi ameliyatlarında uygulanan üreterointestinal girişimleri takiben de kaçak görülebilmektedir. Üreteral komplikasyonlar hem üst üriner sistem hem de alt üriner sistem girişimlerinden sonra görülebilmekte-

dir. Üriner komplikasyonlar intraoperatif olarak tespit edilerek düzeltilebilir. Erken tespit edilen komplikasyonların düzeltilmesi sayesinde morbidite engellenebilir; ancak tüm komplikasyonları intraoperatif olarak tespit etmek mümkün değildir. Bazı komplikasyonlar ve yaralanmalar günler hatta haftalar sonra kendini gösterebilmektedir.

Üst Üriner Sistemin Laparoskopik Girişimleri Sonrası İdrar Kaçakları

İdrar kaçağı üst üriner sistemin laparoskopik parsiyel nefrektomi gibi ekstirpatif cerrahileri sonrası görülebileceği gibi pyeloplasti gibi rekonstrüktif cerrahileri sonrası da görülebilmektedir. Üreterler üst üriner sistemin üreterolizis gibi diğer prosedürleri sırasında da yaralanabilmektedir.

Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi Sonrası Üriner Kaçak

İdrar kaçağı laparoskopik parsiyel nefrektomi sonrası görülen en sık komplikasyondur. Laparoskopik parsiyel nefrektomi sonrası idrar kaçağı sıklığının literatürü incelediğimizde çok değişken olduğunu görmekteyiz. Kompleks tümörlerin tedavisi laparoskopik olarak yapıldığında sıklığın arttığını görmekteyiz. Bildirilen oranlar %0,5 ile %21 arasında değişmektedir. Gill ve arkadaşları Cleveland Klinik'in komplikasyon oranını 507 laparoskopik parsiyel nefrektomi vakası sonrası %9,4 olarak bildirmiştir. İdrar kaçağı oranını %2,4 olarak bildirmiştir. Ancak bu çalışmada hiçbir spesifik prediktör bildirilmemiştir. Diğer bir çalışmada ise geniş tümörler, endofitik kitleler ve toplayıcı sistemle ilişkili kitlelerde artmış kaçak oranları görülebileceği bildirilmiştir. Meeks ve arkadaşları çıkartılan renal parankim volümünün üriner kaçakla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Porpiglia ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada açık parsiyel nefrektomi ile laparoskopik parsiyel nefrektomi karşılaştırılmış ve açık cerrahide daha fazla komplikasyon ile karşılaşıldığı bildirilmiştir. Laparoskopik parsiyel nefrektomilerde kanama komplikasyonları daha fazla görülmüştür.

Laparoskopik Pyeloplasti Sonrası Üriner Komplikasyonlar

Açık ve laparoskopik pyeloplasti sonrası sütürler arasından kaçak ve anastomoz bölgesinde obstrüksiyon nadir görülen ancak iyi dökümanite edilmiş komplikasyonlardır. Rassweiler ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 189 pyeloplasti vakası sonuçları değerlendirilmiş ve toplam komplikasyon oranı %7,9 olarak bulunmuştur. Üriner komplikasyon oranı ise %3,1 olarak gösterilmiştir. Üriner komplikasyonlar: idrar kaçağı 4 ve stent obstrüksiyonu 2 olarak verilmiştir. 1 hastada ise izlem sırasında taş oluşumu gözlenmiştir. Kavoussi ve arkadaşları ise laparoskopik pyeloplasti takiben üriner kaçak komplikasyon oranını %2,33 olarak göstermişlerdir.

Üreteral Yaralanma

Üreteral yaralanma ürolojik cerrahide sık görülen komplikasyonlardır; aynı şekilde bu yaralanmalar laparoskopik cerrahilerde de karşımıza çıkmaktadır. Özellikle jinekolojik ve kolorektal cerrahi girişimler sırasında laparoskopik olarak meydana gelmiş üreteral yaralanmalara ürologlar sıklıkla konsültasyona çağırılırlar. Jinekolojik cerrahilerde üriner sistem yaralanma sıklığı %0,5 ile %4,8 arasında değişmektedir ve en sık görülen yaralanma %80 ile mesaneyedir. Üriner sistem, uterus ve yumurtaların vasküler yapılarına yakınlığı nedeniyle jinekolojik girişimlerde yaralanma riski altındadır. Yaralanmaya neden olacak risk faktörleri arasında önceden alınmış pelvik radyoterapi, malignite ve pelvik adezyonlar gösterilmektedir. Vakili ve arkadaşlarının yapmış olduğu derleme çalışmada histerektomi sonrası yapılan sistoskopilerde %4,8 oranında üriner sistem yaralanması olduğu gösterilmiştir ve bunların %1,7'sinin üreter yaralanması olduğu bulunmuştur. Üreteral yaralanmalar sıklıkla proksimal olarak pelvik girişte infundibulopelvik ligamanın bağlanması sırasında ve distal olarak uterin arterin histerektomi sırasında bağlanması sırasında olmaktadır. Laparoskopik histerektomi sırasında üreteral yaralanma oranı %0,3 olarak bulunmuştur; bu yaralanmaların tamamının distal üreterin uterin arter veya uterosakral

ligaman seviyesinde olduğu gösterilmiştir. Üreteral yaralanmaların %50'si postoperatif dönemde asemptomatiktir. Kavoussi ve arkadaşlarının derlemesinde 2775 prosedür incelenmiş ve 6 vakada üreteral yaralanma tespit edilmiştir. Bunların 1 tanesi intraoperatif olarak tespit edilmişken kalan 5 tanesi postoperatif dönemde anlaşılabilmiştir.

Üreteral yaralanmaların önüne geçmenin en iyi yolu üreterlerin mümkün olduğunca erken di-seke edilerek ortaya konulmasıdır. Üreteral yaralanmalar kesilme, bağlanma veya koterize edilme şeklinde olmaktadır. Devaskülarizasyon yaralanmaları striktür gelişimine veya gecikmiş nekroza neden olabilir. Çoğunlukla üreter ayrılmaları intraoperatif dönemde tespit edilirken, koter yalanmaları çoğunlukla geç dönemde bulgu vermektedir.

Alt Üriner Sistem Komplikasyonları

Mesane Yaralanması

Mesane yaralanmaları, laparoskopik ürolojik girişimlerde nadir görülen komplikasyonlardır. Bunun yanında, özellikle daha önceden sezeryan ameliyatı geçirmiş veya pelvik malignite girişimlerinin tedavisi amaçlı olarak yapılan jinekolojik girişimlerde daha sıklıkla görülmektedir. Laparoskopik abdominal histerektomi sırasında, mesane kubbesi ile alt uterin segmentin diseksiyonunun yapıldığı ve mesane flebi oluşturulması sırasında yaralanma riski altındadır.

Laparoskopik Radikal Prostatektomi Sonrası Anastomoz Kaçağı

Laparoskopik radikal prostatektominin korkulan komplikasyonu anastomoz kaçağıdır. Radikal prostatektomi prosedürünün en önemli basamaklarından birisi su sızdırmaz ureterovezikal anastomozun sağlanmasıdır. Anastomoz kaçağının insidansının belirlenmesi, literatürdeki çok çeşitli tanımlama ve oranlar nedeniyle oldukça zordur. Anastomoz bölgesinden sızan idrarın kısa ve uzun dönem etkileri bulunmaktadır. Hastalarda uzamış postoperatif ileus, ateş ve üriner sistem enfeksiyonları görülebilmektedir. Ayrıca bu hastalar uzun dönemde de işeme zorluğuna neden

olan mesane boynu kontraksiyonu gelişmesi ve tekrarlayan insizyon veya dilatasyonlara maruz kalma riski ile karşı karşıyadır. Skar gelişimi de zaman içinde uygun sfinkterik koaptasyon ve desteği bozabilmektedir. Mesane boynu kontraksiyonu aynı zamanda iyileşme periyodunda eksternal sfinkter mekanizmasını bozar ve uygun koaptasyon ve fonksiyonun oluşmasına engel olur. Bütün bunlar da hastaya yaşam boyu, prostat kanseri yanında kontinans problemleriyle başetme sorununu beraberinde getirir.

Kateter çekilmesinden sonra tüm hastalar rutin olarak anastomoz kaçağı açısından değerlendirilmediğinden dolayı radikal prostatektomi sonrası anastomoz kaçağını ölçmek mümkün değildir. Menon ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 2004-2005 yılları arasında robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi uygulanan 450 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar rutin olarak prosedürden 7 gün sonra, halen üretral kateterleri yerinde iken, sistografi ile değerlendirilmişlerdir. Tüm hastalara sistografi, 125-250 cc radio opak sıvı instilasyonu ile AP ve oblik görüntüler alınarak yapılmıştır. Tüm görüntüler iki radyolog tarafından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplam 67 kaçak tespit edilmiştir (%15,2). Kaçakların %60'ı küçük, ekstrapitoneal ve cerrahi yatağa sınırlı olarak bulunmuştur. 21 hastada (%31) orta boyutlu ekstrapitoneal kaçak tespit edilmiştir. 6 üriner kaçak vakası geniş ve ekstrapitoneal alandan intraperitoneal alana yayılım gösterir tarzda idi ve bunlardan 2 tanesi tomografi eşliğinde ürinom boşaltılması işlemi yapılması gerektirmiştir. Hastalardan bir tanesinde kolovezikal fistül gelişmiş ve düzeltme operasyonu gerektirmiştir. 2 hastada Grade 1 vezikoüreteral reflü oluşmuştur. Guillonnet ve arkadaşları kendi serilerinde anastomoz kaçağı oranını %10 olarak belirlemişlerdir.

Menon ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada anastomoz kaçağının uzun dönem kontinans üzerine etkisini dergelen-dirmişlerdir. Anastomoz kaçağı olan ve olmayan hastaları 1 yıllık süre ile kontinans durumları açısından değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak anastomoz kaçağı olan hastalarda kontinansa ulaşma süresinin uzadığını ancak 1 yıl sonunda anastomoz kaçağı olmayan

hastalarla aynı oranda kontinan olduklarını bulmuşlardır. Ancak anostomoz kaçağı olan hasta grubunda daha fazla mesane boynu kontraksiyonu gözlemlenmiştir.

LAPAROSKOPİK CERRAHİNİN POZİSYONEL VE NÖROMUSKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Laparoskopik cerrahi giderek artan sıklıkta ürolojik patolojilerde kullanılmaktadır. Laparoskopik cerrahi teknik ile açık cerrahiye göre postoparetil dönemde hastalarda genel olarak daha az ağrı ve daha hızlı iyileşme görülmektedir. Ancak laparoskopinin artan sıklıkta kullanılması laparoskopik cerrahinin komplikasyonlarıyla karşılaşma hızını da artırmış durumdadır. Permpngkosol ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmada 2775 laparoskopik prosedür incelenmiş ve nörovasküler komplikasyonlar sık görülen komplikasyonlar arasında değerlendirilmiştir.

Nöromusküler komplikasyonlar çok nadir görülür; ancak hastanın yaşam kalitesini ileri derecede bozan komplikasyonlardır. Nöromusküler komplikasyonların çoğu önlenabilir komplikasyonlardır ve önlenmesi için gerekli adımların uygulanması mecburidir. Bu komplikasyonlar direkt cerrahi travmadan veya uygun olmayan pozisyon nedeniyle ortaya çıkan anatomik stresten kaynaklanabilmektedir.

Laparoskopik cerrahiye bağlı nöromusküler komplikasyon oranı oldukça düşüktür. Fahlenkamp ve arkadaşları 2407 prosedürü değerlendirdikleri çalışmalarında %4,4 oranında nöral yaralanmadan bahsetmişlerdir. Bu çalışmada direkt travma nöromusküler komplikasyon nedenleri arasında en sık gözlenen neden olarak bildirilmiştir. Yazarlar bu komplikasyonların önüne geçmede cerrahların anatomik komşuluktaki sinirleri bilmesi ve dikkatli olmasının en önemli etken olduğunu yorumlamışlardır. Ayrıca intraoperatif olarak yakalanmış bir sinir hasarının tamirinin intraoperatif yapılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Başka bir çalışmada 1867 ürolojik kanser laparoskopik girişim vakaları değerlendirilmiş ve hastaların yaklaşık %1'inde musküler komplikasyon

olduğu gösterilmiştir. Bunların birinde laboratuvar olarak rabdomiyoliz ve birinde de fasiyotomi gerektiren alt ekstremite kompartman sendromu gelişmiştir.

Laparoskopiye takiben ortaya çıkan komplikasyonlar lokal veya rejyonel anestezi sonrası hasta şikayetleri, parestezi, hipoestezi veya ağrı olarak gözlenir klinik olarak tespit edilir. Major nöromusküler yaralanma komplikasyonları etkilenen kasın parezisi veya paralizisi ile ilişkili olarak ortaya çıkar.

Laparoskopik girişimleri takiben ortaya çıkan nöromusküler komplikasyonlar abdominal duvar nevraljisi, duyu kaybı, motor kayıp, rabdomiyoliz, omuz ağrısı ve sırt spazmları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar hasta pozisyonundan, trokar yerleştirilmesinden, azalmış periferel perfüzyondan veya direkt sinir hasarından kaynaklanmaktadır.

Bu komplikasyonların gözlemlendiği hasta grubunu değerlendiren başka bir çalışmada, bu komplikasyonların geliştiği hasta grubunda daha uzun süreli hastanede kalış ve taburculuk sonrası daha fazla hastane başvurusu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada pozisyona bağlı komplikasyonların yaşlı, erkek ve retroperitoneal girişim uygulanan hastalarda daha fazla gözlemlendiği gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Magrina JF. Complications of laparoscopic surgery. Clin Obstet Gynecol 2002; 45:469.
2. Trottier DC, Martel G, Boushey RP. Complications in laparoscopic intestinal surgery: prevention and management. Minerva Chir 2009; 64:339.
3. Philips PA, Amaral JF. Abdominal access complications in laparoscopic surgery. J Am Coll Surg 2001; 192:525.
4. Molloy D, Kaloo PD, Cooper M, Nguyen TV. Laparoscopic entry: a literature review and analysis of techniques and complications of primary port entry. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2002; 42:246.
5. Jiang X, Anderson C, Schnatz PF. The safety of direct trocar versus Veress needle for laparoscopic entry: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2012; 22:362.
6. Ahmad G, O'Flynn H, Duffy JM, et al. Laparoscopic entry techniques. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2:CD006583.
7. Kirchhoff P, Dincler S, Buchmann P. A multivariate analysis of potential risk factors for intra- and

- postoperative complications in 1316 elective laparoscopic colorectal procedures. *Ann Surg* 2008; 248:259.
8. Chandler JG, Corson SL, Way LW. Three spectra of laparoscopic entry access injuries. *J Am Coll Surg* 2001; 192:478.
 9. Jansen FW, Kolkman W, Bakkum EA, et al. Complications of laparoscopy: an inquiry about closed-versus open-entry technique. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:634.
 10. Bhojryl S, Vierra MA, Nezhat CR, et al. Trocar injuries in laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg* 2001; 192:677.
 11. Mayol J, Garcia-Aguilar J, Ortiz-Oshiro E, et al. Risks of the minimal access approach for laparoscopic surgery: multivariate analysis of morbidity related to umbilical trocar insertion. *World J Surg* 1997; 21:529.
 12. Amato L, Colais P, Davoli M, et al. [Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data]. *Epidemiol Prev* 2013; 37:1.
 13. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349:2117.
 14. Csikesz NG, Singla A, Murphy MM, et al. Surgeon volume metrics in laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2398.
 15. See WA, Cooper CS, Fisher RJ. Predictors of laparoscopic complications after formal training in laparoscopic surgery. *JAMA* 1993; 270:2689.
 16. Hyman N, Borrazzo E, Trevisani G, et al. Credentialing for laparoscopic bowel operation: there is no substitute for knowing the outcomes. *J Am Coll Surg* 2007; 205:576.
 17. Wright JD, Hershman DL, Burke WM, et al. Influence of surgical volume on outcome for laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:948.
 18. Fuller J, Ashar BS, Carey-Corrado J. Trocar-associated injuries and fatalities: an analysis of 1399 reports to the FDA. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:302.
 19. Ponsky JL. Complications of laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991; 161:393.
 20. Nuzzo G, Giuliante F, Tebala GD, et al. Routine use of open technique in laparoscopic operations. *J Am Coll Surg* 1997; 184:58.
 21. Deziel DJ, Millikan KW, Economou SG, et al. Complications of laparoscopic cholecystectomy: a national survey of 4,292 hospitals and an analysis of 77,604 cases. *Am J Surg* 1993; 165:9.
 22. Ahmad, G, Duffy, JM, Phillips, K, Watson, A. Laparoscopic entry techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006583.
 23. Sigman HH, Fried GM, Garzon J, et al. Risks of blind versus open approach to celiotomy for laparoscopic surgery. *Surg Laparosc Endosc* 1993; 3:296.
 24. Chapron CM, Pierre F, Lacroix S, et al. Major vascular injuries during gynecologic laparoscopy. *J Am Coll Surg* 1997; 185:461.
 25. Sandadi S, Johannigman JA, Wong VL, et al. Recognition and management of major vessel injury during laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17:692.
 26. Abu-Amara M, Akle C, Adiseshiah M. Blind peritoneal access during laparoscopy: why is it still being used? *Int Surg* 2009; 94:201.
 27. Agresta F, Mazarolo G, Bedin N. Direct trocar insertion for laparoscopy. *JLS* 2012; 16:255.
 28. Jarrett JC 2nd. Laparoscopy: direct trocar insertion without pneumoperitoneum. *Obstet Gynecol* 1990; 75:725.
 29. Copeland C, Wing R, Hulka JF. Direct trocar insertion at laparoscopy: an evaluation. *Obstet Gynecol* 1983; 62:655.
 30. Borgatta L, Gruss L, Barad D, Kaali SG. Direct trocar insertion vs. Verres needle use for laparoscopic sterilization. *J Reprod Med* 1990; 35:891.
 31. Byron JW, Markenson G, Miyazawa K. A randomized comparison of Verres needle and direct trocar insertion for laparoscopy. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:259.
 32. Kaali SG, Bartfai G. Direct insertion of the laparoscopic trocar after an earlier laparotomy. *J Reprod Med* 1988; 33:739.
 33. Shea JA, Healey MJ, Berlin JA, et al. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. *Ann Surg* 1996; 224:609.
 34. Nordestgaard AG, Bodily KC, Osborne RW Jr, Buttorff JD. Major vascular injuries during laparoscopic procedures. *Am J Surg* 1995; 169:543.
 35. Larson GM, Vitale GC, Casey J, et al. Multipractice analysis of laparoscopic cholecystectomy in 1,983 patients. *Am J Surg* 1992; 163:221.
 36. Leibl BJ, Schmedt CG, Schwarz J, et al. A single institution's experience with transperitoneal laparoscopic hernia repair. *Am J Surg* 1998; 175:446.
 37. McDonald PT, Rich NM, Collins GJ Jr, et al. Vascular trauma secondary to diagnostic and therapeutic procedures: laparoscopy. *Am J Surg* 1978; 135:651.
 38. Mintz M. Risks and prophylaxis in laparoscopy: a survey of 100,000 cases. *J Reprod Med* 1977; 18:269.
 39. Peterson HB, Hulka JF, Phillips JM. American Association of Gynecologic Laparoscopists' 1988 membership survey on operative laparoscopy. *J Reprod Med* 1990; 35:587.
 40. Phillips JM, Hulka JF, Peterson HB. American Association of Gynecologic Laparoscopists' 1982 membership survey. *J Reprod Med* 1984; 29:592.
 41. Phillips J, Keith D, Hulka J, et al. Gynecologic laparoscopy in 1975. *J Reprod Med* 1976; 16:105.
 42. Riedel HH, Lehmann-Willenbrock E, Conrad P, Semm K. German pelvicoscopic statistics for the years 1978-1982. *Endoscopy* 1986; 18:219.

43. Yuzpe AA. Pneumoperitoneum needle and trocar injuries in laparoscopy. A survey on possible contributing factors and prevention. *J Reprod Med* 1990; 35:485.
44. Baadsgaard SE, Bille S, Egeblad K. Major vascular injury during gynecologic laparoscopy. Report of a case and review of published cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68:283.
45. Chapron C, Pierre F, Harchaoui Y, et al. Gastrointestinal injuries during gynaecological laparoscopy. *Hum Reprod* 1999; 14:333.
46. Shirk GJ, Johns A, Redwine DB. Complications of laparoscopic surgery: How to avoid them and how to repair them. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13:352.
47. Quilici PJ, Greaney EM, Quilici J, Anderson S. Transabdominal preperitoneal laparoscopic inguinal herniorrhaphy: results of 509 repairs. *Am Surg* 1996; 62:849.
48. Tews G, Arzt W, Bohamilitzky T, et al. Significant reduction of operational risk in laparoscopy through the use of a new blunt trocar. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173:67.
49. Fernández EM, Malagón AM, Arteaga I, et al. Conservative treatment of a huge abdominal wall hematoma after laparoscopic appendectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005; 15:634.
50. Phillips EH, Arregui M, Carroll BJ, et al. Incidence of complications following laparoscopic hernioplasty. *Surg Endosc* 1995; 9:16.
51. Levinson CJ. Laparoscopy is easy—except for the complications: a review with suggestions. *J Reprod Med* 1974; 13:187.
52. Sharp HT, Dodson MK, Draper ML, et al. Complications associated with optical-access laparoscopic trocars. *Obstet Gynecol* 2002; 99:553. treatment of spleen trauma. *Surg Endosc* 2007; 21:2051.
53. Levy BS, Soderstrom RM, Dail DH. Bowel injuries during laparoscopy. Gross anatomy and histology. *J Reprod Med* 1985; 30:168.
54. Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, et al. Surgical complications of diagnostic and operative gynecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod* 1998; 13:867.
55. Jansen FW, Kapiteyn K, Trimbo-Kemper T, et al. Complications of laparoscopy: a prospective multicenter observational study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:595.
56. Härkki-Sirén P, Kurki T. A nationwide analysis of laparoscopic complications. *Obstet Gynecol* 1997; 89:108.
57. Härkki-Siren P, Sjöberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. *Obstet Gynecol* 1999; 94:94.
58. Philosophe R. Avoiding complications of laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 2003; 80 Suppl 4:30.
59. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club. *N Engl J Med* 1991; 324:1073.
60. Soderstrom RM. Bowel injury litigation after laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1993; 1:74.
61. Schwartz MJ, Faiena I, Cinman N, et al. Laparoscopic bowel injury in retroperitoneal surgery: current incidence and outcomes. *J Urol* 2010; 184:589.
62. Georgy FM, Fetterman HH, Chefetz MD. Complication of laparoscopy: two cases of perforated urinary bladder. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120:1121.
63. Sia-Kho E, Kelly RE. Urinary drainage bag distention: an indication of bladder injury during laparoscopy. *J Clin Anesth* 1992; 4:346.
64. Poffenberger RJ. Laparoscopic repair of intraperitoneal bladder injury: a simple new technique. *Urology* 1996; 47:248.
65. Swank HA, Mulder IM, la Chapelle CF, et al. Systematic review of trocar-site hernia. *Br J Surg* 2012; 99:315.
66. Azurin DJ, Go LS, Arroyo LR, Kirkland ML. Trocar site herniation following laparoscopic cholecystectomy and the significance of an incidental preexisting umbilical hernia. *Am Surg* 1995; 61:718.
67. George JP. Presentation and Management of Laparoscopic Incisional Hernias. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1:S12.
68. Felix EL, Harbertson N, Vartanian S. Laparoscopic hernioplasty: significant complications. *Surg Endosc* 1999; 13:328.
69. Fitzgibbons RJ Jr, Camps J, Cornet DA, et al. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy. Results of a multicenter trial. *Ann Surg* 1995; 221:3.
70. Ramshaw BJ, Tucker JG, Conner T, et al. A comparison of the approaches to laparoscopic herniorrhaphy. *Surg Endosc* 1996; 10:29.
71. Bensley RP, Schermerhorn ML, Hurks R, et al. Risk of late-onset adhesions and incisional hernia repairs after surgery. *J Am Coll Surg* 2013; 216:1159.
72. Montz FJ, Holschneider CH, Munro MG. Incisional hernia following laparoscopy: a survey of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. *Obstet Gynecol* 1994; 84:881.
73. Boike GM, Miller CE, Spirtos NM, et al. Incisional bowel herniations after operative laparoscopy: a series of nineteen cases and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1726.
74. Kadar N, Reich H, Liu CY, et al. Incisional hernias after major laparoscopic gynecologic procedures. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1493.
75. Bunting DM. Port-site hernia following laparoscopic cholecystectomy. *JSLs* 2010; 14:490.
76. Alptekin H, Yilmaz H, Acar F, et al. Incisional hernia rate may increase after single-port cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22:731.
77. Yi F, Jin WS, Xiang DB, et al. Complications of laparoscopic cholecystectomy and its prevention: a review and experience of 400 cases. *Hepatogastroenterology* 2012; 59:47.

78. Johnson WH, Fecher AM, McMahon RL, et al. VersaStep trocar hernia rate in unclosed fascial defects in bariatric patients. *Surg Endosc* 2006; 20:1584.
79. Marks JM, Phillips MS, Tacchino R, et al. Single-incision laparoscopic cholecystectomy is associated with improved cosmesis scoring at the cost of significantly higher hernia rates: 1-year results of a prospective randomized, multicenter, single-blinded trial of traditional multiport laparoscopic cholecystectomy vs singleincision laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 2013; 216:1037.
80. Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, Kusunoki M. Trocar site hernia. *Arch Surg* 2004; 139:1248.
81. Liu CD, McFadden DW. Laparoscopic port sites do not require fascial closure when nonbladed trocars are used. *Am Surg* 2000; 66:853.
82. Bhojyul S, Payne J, Steffes B, et al. A randomized prospective study of radially expanding trocars in laparoscopic surgery. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:392.
83. Bruyère F, Sun J, Cosson JP, Kouri G. Incarceration of bowel through opening of a 5-mm port. *J Endourol* 2004; 18:675.
84. Chen LF, Anderson DJ, Hartwig MG, et al. Surgical site infections after laparoscopic and open cholecystectomies in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:92.
85. Tan LG, See JY, Wong KS. Necrotizing fasciitis after laparoscopic colonic surgery: case report and review of the literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007; 17:551.
86. Losanoff JE, Richman BW, Jones JW. Trocar-site hernia complicated by necrotizing fasciitis—case report and review of the literature. *Hernia* 2003; 7:220.
87. Bharathan R, Hanson M. Diagnostic laparoscopy complicated by group A streptococcal necrotizing fasciitis. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17:121.
88. Voitk AJ, Tsao SG. The umbilicus in laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2001; 15:878.
89. Coelho JC, Wiederkehr JC, Campos AC, Andrigueto PC. Conversions and complications of laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 1999; 189:356.
90. Laine S, Rantala A, Gullichsen R, Ovaska J. Laparoscopic vs conventional Nissen fundoplication. A prospective randomized study. *Surg Endosc* 1997; 11:441.
91. Goldberg JM, Chen CCG, Falcone T. Complication of laparoscopic surgery. In: *Basic, Advanced, and Robotic Laparoscopic Surgery*, Falcone T, Goldberg JM. (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2010. p.221.
92. Farooqui MO, Bazzoli JM. Significance of radiologic evidence of free air following laparoscopy. *J Reprod Med* 1976; 16:119.
93. Roonnarinesingh S, Raj-Kumar G, Woo J. Laparoscopic trocar point perforation of the small bowel. *Int Surg* 1977; 62:76.
94. Milliken, RA, Milliken, GM. Gastric perforation: rare complications of laparoscopy. *NY State J Med* 1975; Jan:77.
95. Endler GC, Moghissi KS. Gastric perforation during pelvic laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1976; 47:405.
96. Esposito JM. Hematoma of the sigmoid colon as a complication of laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117:581.
97. Birns MT. Inadvertent instrumental perforation of the colon during laparoscopy: nonsurgical repair. *Gastrointest Endosc* 1989; 35:54.
98. Thompson BH, Wheelless CR Jr. Gastrointestinal complications of laparoscopy sterilization. *Obstet Gynecol* 1973; 41:669.
99. Shell JH Jr, Myers RC Jr. Small bowel injury after laparoscopic sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115:285.
100. Levy BF, De Guara J, Willson PD, et al. Bladder injuries in emergency/expedited laparoscopic surgery in the absence of previous surgery: a case series. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94:e118.
101. Sandbichler P, Draxl H, Gstr H, et al. Laparoscopic repair of recurrent inguinal hernias. *Am J Surg* 1996; 171:366.
102. Wheeler KH. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy with mesh: an 18-month experience. *J Laparoendosc Surg* 1993; 3:345.
103. Grainger DA, Soderstrom RM, Schiff SF, et al. Ureteral injuries at laparoscopy: insights into diagnosis, management, and prevention. *Obstet Gynecol* 1990; 75:839.
104. Gomel V, James C. Intraoperative management of ureteral injury during operative laparoscopy. *Fertil Steril* 1991; 55:416.
105. Woodland MB. Ureter injury during laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy with the endoscopic linear stapler. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:756.
106. Kadar N, Lemmerling L. Urinary tract injuries during laparoscopically assisted hysterectomy: causes and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:47.
107. Tamussino KF, Lang PF, Breinl E. Ureteral complications with operative gynecologic laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:967.
108. Saidi MH, Sadler RK, Vancaillie TG, et al. Diagnosis and management of serious urinary complications after major operative laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1996; 87:272.
109. Gao JS, Leng JH, Liu ZF, et al. Ureteral injury during gynecological laparoscopic surgeries: report of twelve cases. *Chin Med Sci J* 2007; 22:13.
110. Abu-Rustum NR, Rhee EH, Chi DS, et al. Subcutaneous tumor implantation after laparoscopic procedures in women with malignant disease. *Obstet Gynecol* 2004; 103:480.
111. Ramirez PT, Wolf JK, Levenback C. Laparoscopic port-site metastases: etiology and prevention. *Gynecol Oncol* 2003; 91:179.

112. Ost MC, Tan BJ, Lee BR. Urological laparoscopy: basic physiological considerations and immunological consequences. *J Urol* 2005; 174:1183.
113. Pados G, Vavilis D, Pantazis K, et al. Unilateral vulvar edema after operative laparoscopy: a case report and literature review. *Fertil Steril* 2005; 83:471.
114. Guven S, Guven ES, Ayhan A. Vulvar edema as a rare complication of laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11:429.
115. Marcovici I, Shadigian E. Operative laparoscopy and vulvar hematoma: an unusual association. *JSL* 2001; 5:87.
116. Permpongkosol S, Link RE, Su LM, Romero FR, Bagga HS, Pavlovich CP, Jarrett TW, Kavoussi LR. Complications of 2,775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. *J Urol*. 2007 Feb;177(2):580–5.
117. Colombo JR Jr, Haber GP, Jelovsek JE, Nguyen M, Fergany A, Desai MM, Kaouk JH, Gill IS. Complications of laparoscopic surgery for urological cancer: a single institution analysis. *J Urol*. 2007 Sep;178(3 Pt 1):786–91.
118. Simmons MN, Gill IS. Decreased complications of contemporary laparoscopic partial nephrectomy: use of a standardized reporting system. *J Urol* 2007;177:2067.
119. Campbell SC, Novick AC, Strem SB, Klein E, Licht M. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J Urol*. 1994;151:1177.
120. Wille AH, Tullmann M, Roigas J, Loening SA, Deger S. Laparoscopic partial nephrectomy in renal cell cancer – results and reproducibility by different surgeons in a high volume laparoscopic center. *Eur Urol*. 2006;49:337.
121. Rassweiler JJ, Teber D, Frede T. Complications of laparoscopic pyeloplasty. *World J Urol*. 2008 Dec;26(6): 539–47.
122. Meeks JJ, Zhao LC, Navai N, Perry KT Jr, Nadler RB, Smith ND. Risk factors and management of urine leaks after partial nephrectomy. *J Urol*. 2008 Dec;180(6): 2375–8.
123. Porpiglia F, Volpe A, Billia M, Scarpa RM. Laparoscopic versus open partial nephrectomy: analysis of the current literature. *Eur Urol*. 2008 Apr;53(4):732–42.
124. French DB, Marcovich R. Fibrin sealant for retrograde ureteroscopic closure of urine leak after partial nephrectomy. *Urology*. 2006 May;67(5):1085.e1–3.
125. Seo IY, Lee YH, Rim JS. Case report: percutaneous fibrin glue injection for urine leakage in laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2008 May;22(5):959–62.
126. Razzaghi MR, Rezaei A, Javanmard B, Lotfi B. Desmopressin as an alternative solution for urinary leakage after ureterocaliceal surgeries. *Urol J*. 2009 Spring;6(2): 120–2.
127. Shapiro E, Benway BM, Wang AJ, Bhayani SB. The role of nephron-sparing robotic surgery in the management of renal malignancy. *Curr Opin Urol*. 2009 Jan;19(1):76–80.
128. Braga LH, 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 Apr 1.
129. Stany MP, Farley JH. Complications of gynecologic surgery. *Surg Clin North Am*. 2008 Apr;88(2):343–59.
130. Leonard F, Fotso A, Borghese B, et al. Ureteral complications from laparoscopic hysterectomy indicated for benign uterine pathologies: a 13-year experience in a continuous series of 1300 patients. *Hum Reprod*. 2007;22:2006 11.
131. Boukerrou M, Lambaudie E, Collinet P, et al. A history of cesareans is a risk factor in vaginal hysterectomies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:1135–9.
132. Williams TR, Longoria OJ, Asselmeier S, Menon M. Incidence and imaging appearance of urethrovesical anastomotic urinary leaks following da Vinci robotic prostatectomy. *Abdom Imaging*. 2008 May–Jun;33(3):367–70.
133. Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol*. 2002 Jan;167(1): 51–6.
134. Patil N, Krane L, Javed K, Williams T, Bhandari M, Menon M. Evaluating and grading cystographic leakage: correlation with clinical outcomes in patients undergoing robotic prostatectomy. *BJU Int*. 2009 Apr;103(8):1108–10.
135. Fahlenkamp D, Rassweiler J, Fornara P, Frede T, Loening SA. Complications of laparoscopic procedures in urology: experience with 2,407 procedures at 4 German centers. *J Urol*. 1999;162(3 Pt 1):765–70.
136. 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.

Ürolojide Robotik Cerrahi

63

Cem Başataç • Uğur Boylu

Giriş

Robotik cerrahi sistemleri başlangıçta uzak lokasyonlarda (astronotların tedavisi vb.) telecerrahi amaçlı üretilmiştir. Bununla birlikte cerrahi uygulamalarda son birkaç dekatta yaygınlaşan minimal invazif cerrahi uygulamaları sayesinde birçok açık cerrahi prosedür yerini laparoskopik yaklaşımlara bırakmıştır. Her ne kadar geleneksel laparoskopi günümüzde açık cerrahinin minimal invazif bir alternatifi olarak görülsede, laparoskopik cerrahi teknik olarak zor bir yöntemdir. Uzun öğrenme eğrisinin yanında radikal sistektomi ve prostatektomi gibi rekonstrüksiyon gerektiren prosedürlerde ileri düzeyde intrakorporeal sütür atma beceresi gerektirmektedir. Bu dezavantajlara uzun operasyon sürelerinin de eklenmesi ile beraber laparoskopik cerrahinin kullanımı günümüzde bu konuda tecrübeli merkezler ile sınırlı kalmıştır. İşte robotik cerrahinin en önemli çıkış noktalarından biri laparoskopi ile ilişkili bu dezavantajları elemine etmek içindir.

İlk defa 1991 yılında "Probot" sistemi transüretal prostat rezeksiyonlarında kullanılmıştır. Bunu 1992 yılında "Robodoc" sistemlerin kalça protez cerrahisinde kullanılması izlemiştir. Teknolojik anlamda önemli gelişmeler ve minimal

invazif cerrahi uygulamaların yaygınlaşması sesle yönetilen laparoskopik sistemlerin geliştirilmesine sebep olmuştur. 1990'larda daha geniş kullanım alanı olan robotlar ve aletler geliştirilmeye başlanmıştır. İlk laparoskopik kamera tutucusu, AESOP (Automated Endoscopic System for Optimal Positioning), Amerika'da dizayn edilmiştir. AESOP'ta amaçlanan cerraha operasyon sırasında görüntü üzerinde kontrol imkânı sağlamak ve kamerayı tutması gereken asistan ihtiyacını ortadan kaldırmaktır. Cihaz kamerayı tutmakta ve cerrahin ses komutları ile hareket etmekteydi. Yeni kuşak robotik cerrahi sistemleri ise master(operatör)-slave(robot) sistemlerini içermektedir. Da Vinci robotik cerrahi sistemleri (Intuitive Surgicals, Sunnyvale, CA, USA) 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA onayı almıştır. Son on beş yıl içerisinde ABD ve Avrupa başta olmak üzere dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Robotik Cerrahi Sistemleri

Robotik cerrahi sistemleri cerrahi konsol, endovizyon sistemi ve robotik kuleden oluşmaktadır. Cerrahin bulunduğu konsolda robotik kolların hareketlerinin yönetildiği kumanda sahası ve pedallar ile ameliyat sahasının 3 boyutlu, büyütmeli,

yüksek çözünürlüklü görüntüsü mevcuttur. Robotik kule 3 ya da 4 adet robotik koldan oluşmaktadır. Merkezi kolda 3 boyutlu robotik teleskop, 2. ya da 3. kolda 8 mm lik robotik cerrahi enstrümanlar mevcuttur. Endovizyon sisteminde 2 adet kamera kontrol ünitesi, video senkronizörü, insuflasyon aleti ve asistanlar için 2D monitör mevcuttur. Ameliyat sahasında sağ kamera ve sol kameranın sağladığı iki görüntü ekranda birleşerek konsola yansıtılır. Böylece 3 boyutlu görüntü sağlanmış olur.

Robotik cerrahi sistemlerinin avantajları

1. Modern laparoskopik sistemlerin sağladığı iki boyutlu görsel imajların aksine özellikle açık cerrahiye alışkın cerrahlar için robotik sistemler sürekli bir üç boyutlu görüntü ve derinlik hissi vermektedir.
2. Standart laparoskopik ekipmanlar cerraha dört dereceli bir hareket kolaylığı sunarken modern robotik sistemler bir insan elinin ve el bileğinin hareketlerine yedi derecede hareket özgürlüğü sağlamaktadırlar.
3. Standart laparoskopinin aksine robotik sistemde el göz hedef aksının korunması.
4. Cerrah konsol sayesinde ergonomik olarak daha konforlu pozisyon.
5. Robotik sistemde bulunan tremor filtrasyonu sayesinde enstrüman hareketleri daha kolay ve daha kesindir.
6. Cerraha göre robotik kolların hareketlerinin 3:1 ve 5:1 oranında ayarlanması.

Robotik cerrahi sistemlerinin dezavantajları

1. Yüksek maliyet (Robotik cerrahi sistemin kurulması yaklaşık 1,4 milyon dolar, yıllık bakım ise 100 bin dolardır. Robotik cerrahide kullanılan her enstrümanın ortalama on kullanımlık ömrü vardır).
2. Dokunma duyusunun yokluğu.
3. Tecrübeli hasta yanı asistan gereksinimi.

Ürolojide Robotik Cerrahi Uygulamaları

Robotik Radikal Prostatektomi

Günümüzde en sık yapılan robot yardımcı ürolojik ameliyat robot yardımcı radikal prostatektomidir

(RYRP). İlk robotik radikal prostatektomi operasyonu Mayıs 2000'de Binder ve Kramer tarafından Frankfurt'ta yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ise ilk RYRP ameliyatı Menon ve ark. tarafından Ekim 2000'de Detroit'te gerçekleştirilmiştir. 2004 yılında dünya genelinde 7000'den fazla RYRP yapılırken, 2007 yılında radikal prostatektomilerin %90'dan fazlasının robotik sistemle yapıldığı bildirilmiştir.

Güncel literatüre bakıldığında bir minimal invazif alternatif olarak RYRP'nin geleneksel retropubik radikal prostatektomiye (RRP) üstünlüğünü gösteren birçok çalışma mevcuttur. Birçok çalışmada RYRP yapılan hastalarda daha az kan kaybı olduğu bildirilmiştir. Robotik cerrahide daha az kan kaybı ile karşılaşılmaması, 3 boyutlu ve x10 büyütme optik sistem sayesinde dorsal venöz kompleksin ve posterolateral damar sinir paketinin daha iyi görüntülenmesine ve pnömo-peritonyuma bağlanılabilir. Her ne kadar özellikle ABD'deki bazı merkezlerde hastanede kalış süreli bir takım politik uygulamalar sebebiyle doğru bildirilemese de, genel olarak literatürde RYRP yapılan serilerde daha kısa hastanede kalış süreleri olduğu bildirilmektedir. Bunun yanında klinik çalışmalarda öğrenme eğrisinin ilk dönemlerinde RYRP'nin ameliyat sürelerinin açık cerrahiden daha uzun olduğu ancak öğrenme eğrisinin tamamlanması ile beraber operasyon süreleri açısından yöntemler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir.

Patel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilk 50 hastada 202 dakika olan operasyon süresinin 400. hastadan sonra 100 dakikanın altına indiğini bildirilmiştir. Buna ilaveten 2012 yılında Trinh ve arkadaşları cerrahi yöntem çeşidinin radikal prostatektominin operatif sonuçlarına etkisini 19462 hasta üzerinde değerlendirmişlerdir. Bu hastaların %61,1'ine RYRP, %38'ine RRP ve %0,9'una ise laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) yapıldı. Yapılan çok değişkenli analizde kan transfüzyon oranları, intraoperatif ve post operatif komplikasyonlar ile hastanede kalış sürelerinin RYRP yapılan hastalarda diğer yöntemlere göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yazarlar RYRP'nin daha iyi perioperatif sonuçlar

ile özellikle ABD'de açık cerrahinin yerini aldığını belirtmişlerdir.

Robot yardımlı radikal prostatektomi yapılan hastaların ameliyat sonrası takiplerindeki en önemli parametrelerden biri de, ereksiyon ve kontinans durumunun belirtildiği fonksiyonel sonuçlardır. Robotik cerrahi sistemlerin yukarıda belirtmiş olduğumuz teknolojik avantajları sayesinde RYRP ile eksternal sfinkter daha iyi korunmakta ve kontinans için yeterli uzunlukta üretra geride bırakılmaktadır. Bu sayede literatürde birçok çalışmada RYRP sonrası idrar kontinans oranlarında hızlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık hasta profillerindeki ve ameliyat öncesi erektil fonksiyonların belirlenmesindeki farklılıklar sebebiyle robotik cerrahinin erektil fonksiyonları daha iyi koruduğunu söylemek güçtür. Ancak, buna rağmen literatürde RRP ile karşılaştırıldığında RYRP yapılan hastalarda erektil fonksiyonların daha hızlı normal seviyelere döndüğünü bildiren bazı çalışmalar mevcuttur.

Porpiglia ve arkadaşları ise RYRP'nin kontinans ve erektil fonksiyonlar açısından LRP'ye üstün olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada RYRP yapılan 60 hastada potens oranı %80 olarak bil-

dirilirken, LRP yapılan diğer 60 hastada bu oran %52 olarak verilmiştir. Bunun yanında radikal prostatektomi sonrası onkolojik sonuçlar cerrahi sınır pozitiflik durumuna ve ameliyat sonrası ardışık iki PSA ölçümünün > 0,2 ng/ml olmasına göre belirlenmektedir. Literatürde yayınlanan çalışmalarda RYRP ve RRP arasında onkolojik sonuçlar açısından bariz bir farklılık izlenmemiştir. Bunun yanında 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada Vora ve arkadaşları radikal prostatektomi yapılan hastalarda cerrahi yöntem çeşidinin lokal ileri prostat kanseri olan hastalarda onkolojik sonuçlar üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada RYRP yapılan 1011 hasta ile RRP yapılan 415 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Final patolojide lokal ileri hastalık rapor edilen 140 RYRP hastası ile 95 RRP hastasının verileri karşılaştırılmıştır. Yapılan analizde her iki grupta da cerrahi sınır pozitiflikleri ve biyokimyasal rekürrens oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bunun yanında RYRP'de öğrenme eğrisinin onkolojik sonuçlar üzerine etkisi olduğu vurgulanmıştır. RYRP yapılan ilk 300 hastanın içinde olan lokal ileri prostat kanserinde cerrahi sınır pozitiflik oranları %66,7 olarak bildirilirken, kalan 700 hasta içerisinde-

TABLO 1. Retropubik radikal prostatektomi ve robotik radikal prostatektomi. Perioperatif parametreler ve komplikasyon oranları

	Menon ve ark. (12)	Fracalanza ve ark.(13)	Ahlering ve ark.(14)	Tewari ve ark. (15)
Hasta sayısı	30 RRP 30 RALP	26 RRP 35 RALP	60 RRP 60 RALP	100 RRP 200RALP
Ortalama operasyon süresi (dak)	138* 288	127* 195	214 231	163 160
Ortalama kan kaybı (ml)	970 329*	500 300*	418 103*	910 153*
Transfüzyon oranları (%)	17 7*	34 17*	2 0	67 0*
Kateterizasyon zamanı (gün)	14 11	- -	9 7	15,8 7*
Hastanede kalış süresi (gün)	56 (saat) 36 (saat)*	8 5*	9 7	3,5 1,2*
Komplikasyon oranları (%)	6 6	27 9*	10 6,7	15 3*

* p<0.05.

TABLO 2. Robotik radikal prostatektomi serilerinin fonksiyonel sonuçları

	Hasta sayısı	Kontinans oranları (%)	Potens oranları (%)
Joseph ve ark.(16)	325	6. ay: 96	12. ay: 80,6
Menon ve ark.(17)	2652	12. ay: 84	12. ay: 70 24. ay: 86 36. ay: 86 48. ay: 100
Mottrie ve ark.(18)	184	6. ay: 85,3	6. ay: 70
Patel ve ark.(6)	500	6. ay: 95 12. ay: 97	12. ay: 78
Zorn ve ark.(19)	300	6. ay: 68 12. ay:90 24. ay: 92	6. ay: 61 12. ay:80 24.ay: 84

dekilerde bu oran %41,8 olarak bildirilmiştir. Aynı şekilde biyokimyasal rekürrens oranlarında da cerrahi tecrübe arttıkça istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir (%30,6 vs %9,5).

Avrupa üroloji Kılavuzlarına bakıldığında prostat kanserinin tedavisinde robotik cerrahinin özellikle ABD ve birçok Avrupa ülkesinde altın standart olarak açık cerrahinin yerini aldığı görülmektedir. Ancak yöntemlerin birbirine üstünlüğünü gösteren yeterli çalışma bulunmadığı da özellikle vurgulanmaktadır. Bundan dolayı kılavuzlar radikal prostatektomi endikasyonu olan hastalarda yöntem seçiminin cerrahin tecrübesine ve hastane imkânlarına göre yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (Kanıt düzeyi=1a, Öneri derecesi=A). Retropubik radikal prostatektomi ve robotik radikal prostatektomi serilerinin perioperatif parametreleri ve komplikasyon oranlarının karşılaştırıldığı çalışmalar Tablo 1’de, güncel literatürden seçilmiş RYRP serileri ise Tablo 2’de verilmiştir.

Robotik Parsiyel Nefrektomi

Dijital görüntüleme sistemleri ve cerrahi donanımlardaki teknolojik ilerlemeler sayesinde böbrek tümörlerinin tedavisinde minimal invaziv yaklaşımların kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Günümüzde parsiyel nefrektomi (PN) klinik evre T1a ve seçilmiş T1b renal kitlelerde standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte cerrahi deneyimi yüksek merkezlerde teknik

olarak uygulanabilir olduğu her hastaya yapılabilir. Parsiyel nefrektomi açık, laparoskopik ya da robotik cerrahi yardımıyla yapılabilir. Literatürde laparoskopik parsiyel nefrektominin (LPN) onkolojik sonuçları açık parsiyel nefrektomi (APN) ile benzerdir. Her ne kadar hızlı iyileşme süreleri ve kısa hastanede kalış süreleri, APN ile karşılaştırıldığında, laparoskopik cerrahinin avantajları olarak görülse de, LPN teknik olarak zor bir cerrahidir. Bununla birlikte robotik cerrahi sistemlerin cerraha tanıdığı teknolojik imkânlar sayesinde geleneksel laparoskopide karşılaşılan teknik zorluklar daha kolay aşılabilmektedir. Bununla birlikte cerraha göre robotik kolların hareketlerinin üçe bir ile beşe bir oranında ölçeklenebilmesi ve tremor filtrasyonu özellikle PN gibi rekonstrüksiyon gerektiren ameliyatlarda cerraha avantaj kazandırmaktadır. Ayrıca robotik sistemler, artikülasyon becerisine sahip olduğundan, konvansiyonel laparoskopiyeye kıyasla ulaşılması zor lokasyonlarda cerraha avantaj sağlamaktadır. Bu sayede PN’de robotik sistemlerin kullanımı özellikle gelişmiş ülkelerde hızla artmakta ve seçilmiş T2 (>7 cm) renal kitlelerde dahi başarı ile uygulanmaktadır.

Güncel literatüre bakıldığında, RPN serilerinde ortalama operasyon süresi 90-238 dakika aralığında değişmektedir. Bununla birlikte tahmini kan kaybı 100-275 mililitre ve ortalama hastanede kalış süresi ise 2-6,2 gün olarak bildirilmiştir. Çok merkezli yapılan bir çalışmada 450 RPN hastasının ortalama operasyon süresi ve tahmini kan

kayıbı sırasıyla 188 dakika ve 213 mililitre olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte Nefron koruyucu cerrahide birincil amaç onkolojik prensiplerden ödün vermeden olabildiğince kısa sıcak iskemi ile maksimum renal ünitenin korunmasıdır. Ancak güncel literatürde sıcak iskemi süresi (SİS) ile ilgili net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yayınlanmış RPN serilerinde sıcak iskemi süreleri 21-32 dakika arasında verilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda SİS'leri azaltmak için birçok teknik bildirilmiştir. Bu teknikler arasında hiler kontrol yapılmadan sıfır iskemi, hiler klempin erken açılması, tümöre komşu renal parankimin selektif olarak klempenmesi ve tümöre giden segmenter arteriyel dalların selektif olarak klempenmesi sayılabilir. 2012 yılında yayınlanan bir meta-analizde RPN ve LPN'nin karşılaştırıldığı 7 çalışma değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde operasyon süresi, tahmini kan kaybı, hastanede kalış süresi ve komplikasyonlar açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen SİS'in LPN yapılan hastalarda daha uzun olduğu görülmüştür. Bu meta-analizde yazarlar, PN'de nefronların korunması için her bir dakikanın önemli olduğunu ve bu sebeple RPN'nin renal fonksiyonları korumada LPN'ye karşı avantajlı olabileceğini vurgulamışlardır. 2015 yılında yayınlanan bir diğer meta analizde ise renal fonksiyonların yeterli düzeyde korunabilmesi için SİS'in 25 dakikanın altında tutulması gerektiği belirtilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, cerrahi teknikten bağımsız olarak SİS'in olabildiğince kısa tutulduğu ya da hiler kontrolün yapılmadığı operasyon-

larda postoperatif renal fonksiyonların daha yüz güldürücü olabileceği vurgulanmıştır. Güncel literatürden seçilmiş RPN serileri Tablo 3'de verilmiştir.

Robotik parsiyel nefrektominin intraoperatif komplikasyon oranları geleneksel LPN ile benzerdir. Ortalama tümör boyutunun 2 ile 3,6 cm arasında olduğu RPN serilerinde komplikasyon oranları %6,6 olarak bildirilmiştir. Bu serilerde en sık bildirilen komplikasyonlar ileus, idrar kaçacağı ve postoperatif kanamadır. RPN sonrası en istenmeyecek durumlardan birisi de 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.

Her ne kadar geleneksel APN ile karşılaştırıldığında onkolojik ve renal fonksiyonel sonuçlar benzer olsa da; kısa hastanede kalış süreleri, postoperatif kanama ve üriner fistül gibi re-operasyon gerektiren komplikasyonların ve tahmini kan kaybının daha az olması RPN'nin belirgin avantajlarıdır. RPN ve APN'nin karşılaştırıldığı bir meta-analizde operasyon sürelerinin RPN yapılan hastalarda daha uzun olmasına rağmen, hastanede kalış süresi, postoperatif komplikasyonlar ve tahmini kan kaybı değerlerinin RPN grubunda anlamlı oranda iyi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, cerrahi marjin statüsü, sıcak iskemi süreleri, postoperatif renal fonksiyonlar ve maliyet açısından gruplar arasında farklılık izlen-

TABLO 3. Güncel literatürden seçilmiş RPN serileri

	Hasta sayısı	Ort. tümör büyüklüğü (cm)	Ort. operasyon süresi (dakika)	Tahmini kan kaybı (mL)	Sıcak iskemi süresi (dakika)	Hastanede kalış (gün)
Gettman ve ark.	13	3,5	215	170	22	4,3
Boylu ve ark.	45	3,56	133	210	23,5	4,3
Scoll ve ark.	100	2,8	206	127	25,5	3,2
Mottrie ve ark.	62	2,8	91	95	20	5
Patel ve ark.	71	3,55	256	100	22,5	2
Benway ve ark.	50	2,7	145	140	17,8	2,5
Wang ve ark.	40	2,5	140	136	19	2,5

mediği bildirilmiştir. Bunun yanında, son yıllarda yayınlanan meta-analizler değerlendirildiğinde RPN ve LPN'nin cerrahi, fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar açısından günümüzde birbirine üstünlükleri olmadığı ancak sıcak iskemi sürelerinin RPN yapılan hastalarda daha kısa olduğu görülmektedir.

Güncel literatüre bakıldığında, her ne kadar sıcak iskemi ve operasyon sürelerinin robotik cerrahide daha uzun olduğu görülse de RPN'nin organa sınırlı böbrek tümörlerinin tedavisinde geleneksel açık cerrahinin etkin ve güvenilir bir alternatifi olduğu görülmektedir. Ayrıca, RPN'nin nefron koruyucu cerrahide LPN'ye göre daha etkin ve güvenilir olduğu söylenebilir ancak standart minimal invazif tedavi alternatifinin belirlenmesi için benzer demografik verilere ve tümör karakteristiklerine sahip, karşılaştırmalı, yüksek hasta sayılarına sahip çalışmaların uzun dönem sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, Avrupa Üroloji ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Kılavuzlarında da belirtildiği gibi lokalize böbrek tümörlerinde standart tedavi PN'dir. PN; açık, laparoskopik ve robot yardımlı yapılabilir. Literatürde yöntemlerin birbirine açık bir üstünlüğü gösterilememiştir. Bu nedenle PN yapılırken hangi yöntemin seçileceğine cerrahin tecrübesine, teknolojik imkanlara ve hastanın seçimine göre karar vermenin en doğrusu olacağı bildirilmektedir.

Robotik Radikal Sistektomi

Kasa invazif mesane kanseri tedavisinde altın standart yöntem açık radikal sistektomi, pelvik lenf nodu disseksiyonu ve üriner diversiyondur. Laparoskopik ve robot yardımlı radikal sistektomi (RYRS) günümüzde açık cerrahinin minimal invazif alternatifleridir. İnvazif ve yüksek risk mesane kanserlerinin cerrahi tedavisinde robotik cerrahi sistemlerin kullanılmasıyla ilgili yayınlarda özellikle son on yılda önemli bir artış görülmektedir. 2015 yılında yayınlanan bir sistematik araştırmada literatürde yayınlanan 93 RYRS serisinin verileri analiz edilmiştir. Bu analizde operasyon süreleri yapılan diversiyon tipine göre çeşitlilik göstermekle be-

haber 340 ile 420 dakika aralığında belirlenmiştir. Bunun yanında tahmini kan kayıpları 270 ile 480 mililitre, transfüzyon oranları ise %7-44 aralığında bildirilmiştir. Ortalama hastanede kalış süresinin 8,7 gün (Aralık=3,3-20 gün) olarak bildirildiği bu analizde, intaoperatif komplikasyonlar ise sadece ekstarkorporeal konduit yapılan hastalarda bildirilmiş ve %3 olarak raporlanmıştır. Ancak tekrar hospitalizasyon oranlarına bakıldığında bir hayli yüksek olduğu ve %19 ile %75 (intrakorporeal neobladder yapılan küçük bir seri) aralığında olduğu bildirilmiştir. Bu sistematik analizde yazarlar sonuç olarak, RYRS'nin kabul edilebilir operasyon süresi, tahmini kan kaybı ve transfüzyon oranları ile güvenle hastalara önerilebilecek bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan karşılaştırmalı analizde de her ne kadar operasyon süreleri açık cerrahiye göre daha uzun olsa da, tahmini kan kaybı ve transfüzyon oranlarının RYRS'de, açık ve laparoskopik radikal sistektomi yapılan hastalara göre, istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunduğu belirtilmiştir. Buna ilaveten postoperatif komplikasyonlar açısından RYRS'nin açık ve laparoskopik radikal sistektomiye üstün olduğu belirtilmiştir. Literatürden seçilen RYRS serileri Tablo 4'de verilmiştir.

Güncel literatürde RYRS'nin güvenilirliği ve yapılabilirliği gösterilmiş ve geleneksel açık cerrahi ile benzer etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmalar genel olarak geriye dönük analizler ile yapılmış gözlemsel çalışmalardır. Bununla beraber hasta sayısının yetersiz olması sebebiyle yöntemlerin birbirine üstünlüklerini gösterecek güvenilir istatistiksel analiz yapmak zorlaşmaktadır. Ayrıca yayınlanan karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışmaların tamamı tek merkezli çalışmalardır. Hasta sayılarının yetersiz olduğu bu tek merkezden yapılan çalışmalarda sağ kalım analizleri de bulunmamaktadır. Sonuç olarak RYRS'nin açık radikal sistektomiye güçlü bir minimal invazif alternatif olduğu söylenebilir ancak cerrahi yöntemlerin operatif ve onkolojik sonuçlara olan etkisinin istatistiksel olarak daha anlamlı değerlendirilebilmesi için çok merkezli iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu amaçla çok merkezli yürütülen özellikle onkolojik

TABLO 4. Güncel literatürden seçilmiş robotik radikal sistektomi serileri

	Pruthi ve ark. (38)	Schumacher ve ark. (39)	Woods ve ark. (40)	Yüh ve ark. (41)
Hasta sayısı	100	18	27	54
Ortalama operasyon süresi (dak)	276	501	400	294-334
Ortalama kan kaybı (ml)	271	525	277	450-615
Transfüzyon gereksinimi (%)	0	-	3	1
Hastanede kalış süresi (gün)	4,9	12	-	9,1
Cerrahi sınır pozitifliği (n)	0	1	2	7
Çıkarılan lenf nodları	19	20	12,3	20-15
Komplikasyonlar	Major	8	-	0
	Minor	36	-	0

sonuçların değerlendirildiği RAZOR çalışmasının sonuçları beklenmektedir.

Robotik Piyeloplasti

Üreteropelvik bileşke darlıklarının (UPBD) cerrahi tedavisinde tarihsel olarak standart tedavi açık Anderson-Hynes dismembred piyeloplastidir. Açık piyeloplastinin cerrahi başarısı birçok seride %95 ve üzerinde bildirilmiştir. Bununla birlikte minimal invazif bir alternatif olarak ilk laparoskopik piyeloplasti (LP) Schussler ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yapılmıştır. Günümüzde LP artan cerrahi tecrübe sayesinde yüksek başarıyla uygulanmaktadır. Birçok çalışmada laparoskopik yaklaşımın etkinliği, geleneksel açık piyeloplasti ile karşılaştırılmış ve benzer cerrahi başarı oranları bildirilmiştir. Buna karşılık büyütme 3 boyutlu görüntü imkanı, tremor redüksiyonu, enstrüman

hareketlerindeki yüksek derece özgürlük ve el-göz-hedef aksının korunması gibi avantajları ile robotik cerrahi günümüzde UPBD tedavisinde konvansiyonel tekniklere güçlü bir alternatif olmuştur. Robotik cerrahinin bu avantajları üreteropelvik bileşkenin (UPB) diseksiyonunda ve rekonstrüksiyonunda ileri avantajlar sağlamaktadır. Açık cerrahi ile elde edilen %90-95'lik başarı oranları, yakın zamanlarda bildirilen robotik serilerde de yakalanmıştır. Güncel literatürden seçilmiş robotik piyeloplasti (RP) serileri Tablo 5'de verilmiştir.

Robotun standart laparoskopiye göre en belirgin avantajı renkonstrüksiyonun ve intrakorporal dikiş atmanın kolay olmasıdır. Passerotti ve ark. yaptıkları çalışmada, öncesinde laparoskopik tecrübesi olsun ya da olmasın her cerrahın robot yardımcı laparoskopik ile daha hızlı UPB anastomozu yapabildiklerini belirtmişlerdir. Gettman ve arkadaşları ise robotik cerrahide operasyon ve

TABLO 5. Robotik piyeloplasti serilerinin sonuçları

	Hasta sayısı	Ortalama operasyon süresi (dakika)	Ortalama kan kaybı (ml)	Hastanede kalış süresi (gün)	Başarı oranı (%)
Patel ve ark.(20)	50	122	40	1,1	100
Getmann ve ark.(22)	9	140	<50	4,7	100
Eichel ve ark.(23).	13	350	71	2	100
Yanke ve ark.(24)	29	196	39	2,2	100
Munver ve ark.(25)	15	190	37	3,1	100

anastomoz sürelerinin LP ile kıyaslandığında daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanında UPB rekonstrüksiyonların çeşitli tipleri (Dismembred piyeloplasti, non-dismembred piyeloplasti, pelvis redüksiyonu, çaprazlayan damar transpozisyonu, eş zamanlı piyelolitotomi) robotik cerrahi ile başarılı bir şekilde yapılabilmektedir.

Literatürde yayınlanan diğer karşılaştırmalı çalışmalara bakıldığında operasyon sürelerinin LP ile karşılaştırıldığında RP'de daha kısa olduğu görülmektedir. Bansal ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan çalışmalarında operasyon sürelerinin RP yapılan hastalarda LP ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda kısa olduğu bildirilmiştir (122 vs 244, $p<0,01$). Braga ve arkadaşlarının meta analizinde ise RP yapılan hastalarda operasyon sürerinin LP'ye göre 10 dakika daha az olduğu bildirilmiştir. Buna ilaveten Lucas ve arkadaşları da 2012 yılında laparoskopik ve robotik piyeloplasti ortak çalışma grubu tarafından yapılan çok merkezli karşılaştırmalı analiz sonucularını 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 kaçağı (%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.

Sonuç olarak, açık Anderson-Hynes dismembred piyeloplastisi UPBD'nin tarihsel altın standart tedavisi olmasına rağmen, LP artık pek çok merkez tarafından standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. RP ise LP'ye eş değer başarı oranları ve operatif sonuçları ile etkin ve güvenilir bir alternatif gibi görünse de yüksek maliyeti yöntemin en büyük dezavantajıdır. UPBD'nin hangi yöntem ile tedavi edileceğine karar verirken hastanın tercihi, cerrahın tecrübesi ve mevcut ekipman göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Çocuk Ürolojisinde Robotik Cerrahi Uygulamaları

Robotik cerrahi günümüzde çocuk üroloji ameliyatlarında da başarı ile kullanılmaktadır. Optik büyütme, tremor filtrasyonu ve robotik kolların

hareketlerinin ölçeklenebilmesi gibi özellikler abdominal kavitenin daha küçük olması sebebiyle çalışma alanının kısıtlı olduğu pediyatrik hastalarda cerraha ileri avantajlar sağlamaktadır. Meininger ve arkadaşlarının pediyatrik hastada gerçekleştirdiği ilk robotik deneyimin ardından çocuk ürolojisi ameliyatlarında robotik cerrahinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. En sık yapılan çocuk ürolojisi prosedürleri, robotik piyeloplasti ve üreteral reimplantasyondur. Bu iki prosedürle ilgili literatürde yayınlanan çalışmalarda robotik cerrahinin bu ameliyatlarda açık cerrahinin etkin ve güvenilir bir minimal invazif alternatifi olduğu bildirilmiştir. Bu ümit verici çalışmaların ardından bir çok pediyatrik prosedür robotik cerrahi yardımıyla yapılabilmektedir. Üreteroüreterostomi, nefrektomi ve heminefektomi ile odmentasyon sistoplastisi ve apendikovezikostomi bu prosedürler arasında sayılabilir.

Sonuç olarak robotik cerrahi, çocuk ürolojisi alanında da, operatif olarak güvenilirliği ve uygulanabilirliği ile yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Her ne kadar üreteral reimplantasyon, piyeloplasti ve odmentasyon sistoplastisi gibi rekonstrüksiyon gerektiren ameliyatlarda robotik cerrahinin başarılı bir alternatif olduğu söylenebilir.

Sonuç

Güncel üroloji pratiğinde robotik cerrahi ile bir çok ürolojik girişim başarı ile yapılabilmektedir. Bunun yanında radikal prostatektomi, parsiyel nefrektomi ve piyeloplasti gibi üroloji pratiğinde sıkça uygulanan girişimlerde robotik cerrahinin kullanımı giderek yaygınlaşmakta ve özellik gelişmiş ülkeler standart tedavi yöntemi haline gelmektedir. Ancak her ne kadar robotik cerrahinin etkinliği ve güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmişse de robotik cerrahi sistemlerin yüksek maliyeti bu yöntemin yaygınlaşmasındaki en büyük engel olarak görülmektedir.

Kaynaklar

1. Harris SJ, Armbrula-Cosio F, Mei Q, Hibberd RD, Davies BL, Wickham JEA, et al. The probot-an active robot for prostate resection. Proc Inst Mech Eng 1997;211:317-25

2. Spencer EH. The ROBODOC clinical trials. A robotic assistant for total hip arthroplasty. *Orthop Nurs*. 1996;15:9-14
3. Mettler L, Ibrahim M, Jonat W. One year of experience working with the aid of a robotic assistant (the voice-controlled optic holder AESOP) in gynaecological endoscopic surgery. *Hum Reprod* 1998;13:2748-50.
4. Binder J, Kramer W. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001;87:408-10.
5. Menon M, Shrivastava A, Tewari A, Sarle R, Hemal A, Peabody JO, et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. *J Urol* 2002;168:945-9.
6. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: A systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55:1037-63.
7. Kordan Y, Barocas DA, Altamar HO, Clark PE, Chang SS, Davis R, et al. Comparison of transfusion requirements between open and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2010;106:1036-40.
8. Rocco B, Matei DV, Melegari S, Ospina JC, Mazzoleni F, Errico G, et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: A matched-pair analysis. *BJU Int* 2009;104:991-5.
9. Patel VR, Thaly R, Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int*. 2007;99:1109-2.
10. Trinh QD, Sammon J, Sun M, Ravi P, Ghani KR, Bianchi M, et al. Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Eur Urol*. 2012;61:679-5.
11. Skolarus TA, Zhang Y, Hollenbeck BK. Robotic surgery in urologic oncology: Gathering the evidence. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10:421-2.
12. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Myers RP, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: A matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int*. 2009;103:448-3.
13. Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, Manfredi M, Mele F, Grande S, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2013;63:606-4.
14. Masterson TA, Cheng L, Boris RS, Koch MO. Open vs. robotic-assisted radical prostatectomy: A single surgeon and pathologic comparison of pathologic and oncologic outcomes. *Urol Oncol* 2013;31:1043-8.
15. Barocas DA, Salem S, Kordan Y, Herrell SD, Chang SS, Clark PE, et al. Robotic assisted laparoscopic prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer: Comparison of short-term biochemical recurrence-free survival. *J Urol* 2010;183:990-6.
16. Vora AA, Marchalik D, Kowalczyk KJ, Nissim H, Bandi G, McGeagh KG et al. Robotically assisted prostatectomy and open radical retropubic prostatectomy for locally advanced prostate cancer: multi-institution comparison of oncologic outcomes. *Prostate Int*. 2013;1:31-6.
17. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Kwast TVD, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. *Eur Urol* 2014;65: 124-7.
18. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on renal cell carcinoma, 2013 update. European Association of Urology Web site: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.
19. Burgess NA, Koo BC, Calvert RC, Hindmarsh A, Donaldson PJ, Rhodes M. Randomized trial of laparoscopic vs open nephrectomy. *J Endourol*. 2007;21:610-3.
20. 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.
21. Gümüş E, Boylu U, Başataç C. Ürolojide robotik cerrahi uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2011;4:1-6.
22. Benoit T, Nouhaud FX, Roumiguié M, Mérigot De Treigny O, Thoulouzan M, Doumerc N, et al. Does a tumor size higher than 7cm impact partial nephrectomy outcomes for the treatment of renal cancer? *Prog Urol*. 2015;25:138-44.
23. Wang L, Lee BR. Robotic partial nephrectomy: current technique and outcomes. *Int J Urol*. 2013;20:848-59.
24. Spana G, Haber GP, Dulabon LM, Petros F, Rogers CG, Bhayani SB, et al. Complications after robotic partial nephrectomy at centers of excellence: multi-institutional analysis of 450 cases. *J Urol* 2011;78:1338-4.
25. San Francisco IF, Sweeney MC, Wagner AA. Robot-assisted partial nephrectomy: early unclamping technique. *J Endourol*. 2011;25:305-08.
26. Kreshover JE, Kavoussi LR, Richstone L. Hilar clamping versus off-clamp laparoscopic partial nephrectomy for T1b tumors. *Curr Opin Urol* 2013;23:399-02.
27. Rizkala ER, Khalifeh A, Autorino R, Samarasekera D, Laydner H, Kaouk JH. Zero ischemia robotic partial nephrectomy: sequential preplaced suture renorrhaphy technique. *Urology* 2013;82:100-04.

28. Gill IS, Patil MB, Abreu AL, Ng C, Cai J, Berger A, et al. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. *J Urol*. 2012;187:807-4.
29. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, Haber GP, Chlosta PL, Somani BK, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: A systematic review and meta-Analysis. *Eur Urol* 2012;62:1023-3.
30. Volpe A, Blute ML, Ficarra V, Gill IS, Kutikov A, Porpiglia F, et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: A collaborative review of the literature. *Eur Urol*. 2015;68:61-74.
31. Shapiro E, Benway BM, Wang AJ, Bhayani SB. The role of nephron-sparing robotic surgery in the management of renal malignancy. *Curr Opin Urol* 2009;19:76-80.
32. 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;182:866-2
33. 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;61:1257-2.
34. 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: 1328-4.
35. Minervini A, Vittori G, Antonelli A, Celia A, Crivellaro S, Dente D, et al. Open versus robotic-assisted partial nephrectomy: a multicenter comparison study of perioperative results and complications. *World J Urol*. 2014;32:287-3.
36. Wu Z, Li M, Liu B, Cai C, Ye H, Lv C, et al. Robotic versus open partial nephrectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e94195.
37. Zhang X, Yan J, Ren Y, Shen C, Ying X, Pan S. Robot-assisted versus laparoscopic partial nephrectomy for localized renal tumors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:4770-9
38. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: longterm results of a standard procedure. *World J Urol* 2006; 24:296-04.
39. 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;67:376-01
40. 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;67:402-22.
41. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, Ahmed K, Agarwal P, Balbay MD, et al. Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the international robotic cystectomy consortium. *Eur Urol*. 2013;64:52-7
42. Scardino PT, Scardino PL. Obstruction at the ureteropelvic junction, in BergmanH(Ed): *The Ureter*. pp: 697-716, Springer-Verlag, New York, 1981.
43. Pattaras JG, Moore RG. Laparoscopic pyeloplasty. *J Endourol* 2000;14: 895-04.
44. Bauer JJ, Bishoff JT, Moore RG, Chen RN, Iverson AJ, Kavoussi LR. Laparoscopic versus open pyeloplasty: assessment of objectives and subjective outcome. *J Urol* 1999;162: 692-5.
45. Albqami N, Janetschek G. Laparoscopic pyeloplasty. *Ann Urol* 2006;40: 363-7.
46. Heemskerk J, Zandbergen R, Maessen JG, Greve JW, Bouvy ND. Advantages of advanced laparoscopic systems. *Surg Endosc* 2006;20:730-3.
47. Uberio J, Disick GI, Munver R. Minimally invasive surgical management of pelvic-ureteric junction obstruction: Up date on the current status of robotic-assisted pyeloplasty. *BJU Int* 2009;104:1722-9.
48. Lucas SM, Sundaram CP. Transperitoneal robot-assisted laparoscopic pyeloplasty: *J Endo Urol* 2011;25:167-2.
49. Passerotti CC, Passerotti AM, Dall'Oglio MF, Leite KR, Nunes RL, Srougi M, et al. Comparing the quality of the suture anastomosis and the learning curves associated with performing open, freehand, and robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty in a swine animal model. *J Am Coll Surg*. 2009;208:576-6.
50. Gettman MT, Peschel R, Neururer R, Bartsch G. Laparoscopic pyeloplasty: comparison of procedures performed with the daVinci robotic system versus standard techniques. *Eur Urol* 2002;42:453-8.
51. Bansal P, Gupta A, Mongha R, Narayan S, Das RK, Bera M, et al. Laparoscopic versus open pyeloplasty: Comparison of two surgical approaches- a single center experience. *Indian J Surg* 2011;73:264-7.
52. 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;56:848-8.
53. 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;187:522-7.
54. Symons JS, Palit V, Biyani CS, Cartledge JJ, Browning AJ, Joyce AD. Minimally invasive surgical options for ureteropelvic junction obstruction: A significant step in the right direction. *Indian J Urol* 2009;25:27-3.
55. Song SH, Kim KS. Current status of robot-assisted laparoscopic surgery in pediatric urology. *Korean J Urol*. 2014;55:499-04.

KISIM 8

PEDİATRİK ÜROLOJİ

Yılmaz Aksoy

Enurezis dünya üzerinde milyonlarca çocuğu ilgilendiren, kendine güven ve yaşam kalitesinde önemli derecede olumsuz etkileri olan bir durumdur.

Tanım, terminoloji ve sınıflama

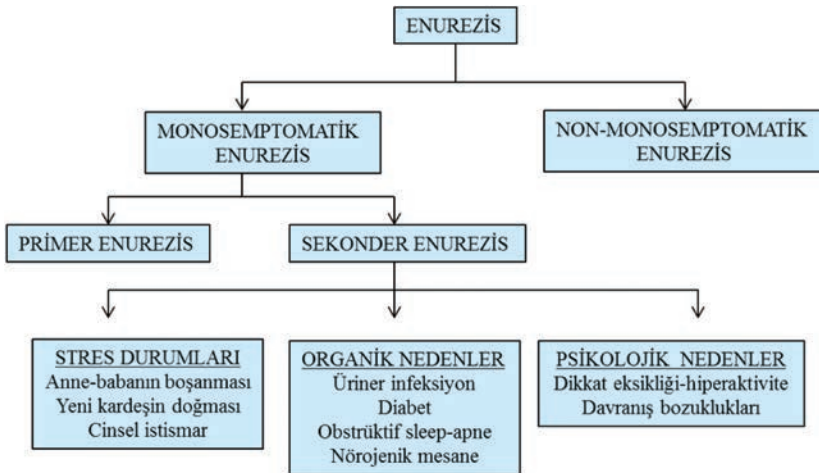
Enurezis terimi nokturnal enurezis ile sinonim olarak kullanılmaktadır. Enurezis, bir nörolojik bozukluk olmaksızın 5 yaşından büyük çocukların uyku sırasında istem dışı idrar kaçırmaları olarak tanımlanır. Diurnal enurezis tanımı günümüzde artık

kullanılmamaktadır. Gündüz ve gece ıslak olan çocuklar daytime üriner inkontinans olarak kabul edilir ve enurezis veya non-monosemptomatik enurezis olarak adlandırılır.

Enurezis iki kategoride incelenir:

1. Monosemptomatik enurezis (MSE)
2. Non-monosemptomatik enurezis (NMSE)

MSE, herhangi alt üriner sistem semptomu (AÜSS) ve mesane disfonksiyonu öyküsü olmayan çocuklardaki enurezisi tanımlamak için kullanılır. Aşağıdaki şekilde enurezis sınıflandırılmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Enurezisin sınıflandırılması.

Gece boyu kuru kalmayı hiçbir zaman yeterli derecede başaramamış çocuklar **primer MSE** olarak adlandırılır ve enuretik çocukların yaklaşık %80'ini oluştururlar. En az 6 ay kuru bir dönem yaşadıktan sonra enurezis gelişen çocuklardaki enurezise ise **sekonder enurezis** denir. Sekonder enureziste sıklıkla altta yatan başka bir neden vardır. Ebeveynlerin 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 net olarak bilinmemektedir. Primer ve sekonder MSE'li çocukların klinik görünümleri oldukça benzerdir ve bu durum genel bir patogenezi olabileceğini düşündürmektedir.

Herhangi bir gündüz 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 ırge, 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. Bu hastalarda konstipasyon varlığı mutlaka sorgulanmalı ve varsa tedavi edilmelidir. Etkin şekilde barsak problemlerinin tedavi edilmesi, gündüz inkontinansında spontan remisyonu neden olur. 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 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 immatüresine göre değişir. Birleşik Devletlerde 11.000 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada enurezis prevalansı erkek çocuklarda 7 yaşında %9, 9 yaşında %7 iken, kızlarda sırasıyla %6 ve %3 olarak bulunmuştur. Genel olarak batıda 5 yaşındaki çocukların yaklaşık %15'i çeşitli derecelerde geceleri yatak ıslatmaktadır ve yıllık spontan rezolüsyon oranı ortalama %15 bulunmuştur. 15 yaşındaki gençlerin sadece %1 ile %2'si hala yatak ıslatmaktadır. Bu yaşa kadar süren enurezislerde spontan düzelmeye ihtimali çok düşüktür.

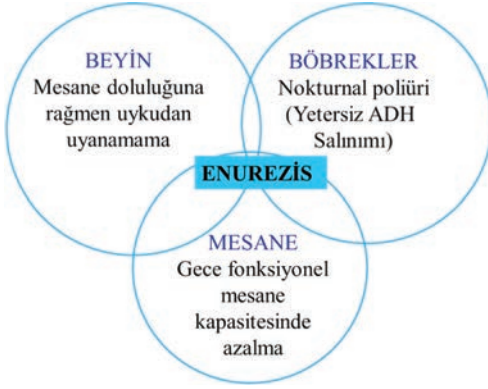
Enurezis erkek çocuklarda kızlardan iki kat daha fazla görülür. Adölesanlarda ise prevalansı dengeye ulaşır. Dikkat eksikliği-hiperaktivite, karışık gelme bozukluğu, davranış bozukluğu, anksiyete ve depresyon gibi komorbiditesi olan çocuklarda enurezis yaygın bir durumdur. Enurezisli çocukların yaklaşık %20 ile %30'unda Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) psikiyatrik hastalık kriterlerini karşılayan klinik davranış bozuklukları vardır.

Genetik

Enurezis güçlü genetik alt yapısı olan kompleks ve multifaktoriyel patofizyolojiye sahiptir. Ebeveynlerden birinde uzun süreli enurezis öyküsü varsa çocukların %43'ü, ikisinde de varsa %77'si etkilenir. Ebeveynlerin hiçbirinde enurezis öyküsü yoksa, çocukların sadece %15'inde enurezis görülebilir. Monozigot ikizlerde enurezisin birinde olması durumunda diğerinde olma ihtimali %68 iken, dizigotiklerde %36 bulunmuştur. **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.**

Patofizyoloji

Enurezisin genel olarak mesane kontrolünün gelişimindeki matürasyonel gecikmeden kay-



Şekil 2. Enurezis patofizyolojisi.

naklandığı düşünülmektedir. Günümüzde basit olarak beyin, böbrekler ve mesane ile ilgili patolojilerle enurezisin patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmaktadır. Beyinle ilgili olarak uykudan uyanmayı etkileyen bozukluklar, böbreklerle ilgili olarak nokturnal poliüri olması, mesane ile ilgili olarak da gece azalmış mesane kapasitesi olması suçlanmaktadır. 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.

Mesane aşırı aktivitesi ve azalmış nokturnal mesane kapasitesi

Yeung ve ark. primer MSE'li çocukların bir grubunda idrar miktarından bağımsız olarak nokturnal mesane aşırı aktivitesi olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada nokturnal poliürisi olmayan ve desmopressin veya enuretik alarmandan oluşan standart tedaviye yanıt vermeyen enuretik hastaların hemen hemen yarısında normal gündüz mesane fonksiyonunları mevcut olmasına rağmen, enurezisle sonuçlanan uyku esnasında ciddi detrüör aşırı aktivitesi olduğunu göstermişlerdir. Ürodinamik çalışmalar uyku esnasında nokturnal enurezis, pelvik taban aktivitesi ve enuretik epizodlar sırasındaki mesane kontraksiyonlarını

gösterebilmektedir. Detrüör kontraksiyonları ile birlikte pelvik taban aktivitesi arttığında sıklıkla hasta kuru kalabilmekte ve işeme için uyanmaktadır. Aksine pelvik taban aktivitesi artmadığında detrüör kontraksiyonları sıklıkla enurezisle sonuçlanmaktadır. Bu çocukların hemen hemen hiç birisinde nokturnal poliüri bulunamamıştır. Uyku esnasında ürodinamik çalışmalar yapıldığında, MSE'si olan ve olmayan çocuklar arasındaki fark sadece, enuretik epizodlar ile birlikte oluşan mesane kontraksiyonlarındaki artıştır.

Nokturnal poliüri

Nokturnal enureziste gece artmış idrar üretiminin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Enurezisi olmayan çocuk ve adolesanlarda idrar üretiminin günlük değişimine bakıldığında geceleri gündüz üretilen idrarın yarısı kadar idrar ürettiği gösterilmiştir. Bu durumun posterior hipofizden salınan serbest su ekskresyonunu regüle eden antidiüretik hormon (ADH)'daki nokturnal sirkadiyen pikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Nokturnal poliüriye neden olabileceği düşünülen diğer faktörler ise şunlardır.

- 1) Yatmadan önce aşırı sıvı tüketilmesi
- 2) ADH'ya yetersiz yanıt
- 3) Yüksek nokturnal idrar osmolaritesi ile akşamları artmış solid yüklenmesi
- 4) Angiotenzin II ve natriüretik peptid salınımı ile ilgili anormal renal sodyum değişiklikleri
- 5) Glomerüler filtrasyon oranlarındaki anormal sirkadiyen ritim,
- 6) Anormal sodyum ve kalsiyum ekskresyonu
- 7) Obstrüktif sleep-apnenin neden olduğu hipoventilasyon.

Bu mekanizmalara bağlı olarak geceleri artan idrar miktarı, fonksiyonel mesane kapasitesini aşarak enuretik ataklara neden olabilir.

Uyarılma bozuklukları ve Uyku

Nokturnal poliüri ve/veya detrüör aşırı aktivitesinden bağımsız olarak enuretik çocukların niçin yatağı ıslatmadan önce uyanarak tuvalete gide-

medikleri açıklanamamıştır. Hem mesane distansiyonu hem de detrüsör 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. İsveç'te yapılan bir anket çalışmasında 1413 çocuğa ulaşılmış ve enuretiklerde yüksek uyarılma eşiği ve uykudan uyandıklarında konfüzyon halinin yaygın olduğu bulunmuştur. Başka bir laboratuvar çalışmasında enuretik ve normal çocuklar karşılaştırıldığında, uyarılma sağlıklı çocuklarda %40 oranında başarılı bulunmasına rağmen, enuretiklerde %9'da kalmıştır.

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 konulmuş ve enuretik çocuklarda beyin sapında matürasyonel bir yetersizlik olduğu ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda enuretik olan ve olmayan çocukların uyku paternlerinin benzer olduğu bulunmasına rağmen, enuretik atakların gece boyunca random oluşabileceği, 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.

Enuretik çocuklarda serebral korteksin uyku sırasında aşırı aktif mesaneden sürekli afferent uyarı aldığı ve bu sık uyarılmalardan dolayı korteksin duyarsızlaşarak 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. Özet olarak, altını ıslatan çocukların uykuları, uykunun çeşitli evrelerinin oranı ve dağılımı bakımından çoğunlukla normal limitler içerisinde.

Enurezisli hastaya yaklaşım

MSE'de temel değerlendirme:

- 1) Öykü (işeme günlüğünü ve genetik geçişi ortaya koymak için aile öyküsünü içermelidir),
- 2) Fizik muayene,
- 3) Ürinalizi içermelidir.

İşeme günlüğü; çocuğun içtiği sıvı çeşiti ve miktarı, işeme sıklığı, fonksiyonel mesane kapasitesi, dışkılama alışkanlığı, sıkışma ve idrar kaçırma epizotlarını gösterdiğinden hekime önemli bilgiler sağlayabilir. Değerlendirmede temel amaç; alta 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 sıktır. Yine ebeveynlerin ve yakın akrabaların enurezis yönüyle sorgulanması genetik geçiş ile ilgili bilgi verebilir.

Fizik muayenede genital bölgede mead darlığı, hipospadiak meada darlık, introitusta eritem, labial füzyon varlığı, iç çamaşırdaki nem veya ıslaklık, aşağı lomber bölgede spinal disrafizmi düşündürülen sakral dimple (çukur), gluteal yarığın düşük yerleşimi veya asimetrisi, kıllanma ve renk değişikliğine bakılmalıdır. Sakral refleks arkının muayenesi, nörojenik mesane varlığından şüphelenilirse, alt ekstremitelerin duyu, refleksleri ve motor fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir.

Laboratuvar testi olarak yapılan ürinalizde glukozüri, proteinüri, hematüri, pyüri ve/veya bakteriüri varlığı değerlendirilmelidir.

MSE'de radyolojik görüntüleme veya ürodinamik incelemeye gerek yoktur. Ancak, öykü ve fizik muayene non-MSE düşündürüyorsa, alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocuklardaki üroflovetri ve pelvik ultrasonografii de içeren tanı protokolleri ile hastanın değerlendirilmesi gerekir.

Enurezisin tedavisi

Enurezisin konvansiyonel tedavisinde;

- 1) Davranış modifikasyonu
- 2) Enuretik alarm
- 3) Farmakolojik tedavi
 - a. Desmopressin
 - b. Antikolinergikler
 - c. Antidepresan ilaçlar (İmipramin gibi) kullanılmaktadır.

Enurezis her yıl ortalama %15 spontan düzalebilen bir hastalık olduğundan dolayı, tedavi seçeneklerinden bir tanesi sadece hastalığın doğal gidişinin gözlenmesi ve takip edilmesidir. Ayda birden az olmayan enurezislerde hastanın öz güveninde azalma olduğu ve tedavinin çeşitli ve başarısından bağımsız olarak tedaviye başlanmasının kişinin kendine güvenini iyileştirdiği

bildirilmiştir. Emosyonel destek ve motivasyon için hastaların sık aralıklarla takibi, enurezisli çocuklarda tedavinin etkin bir komponenti olarak bulunmuştur. 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 tedavi programı sorumluluğunu yerine getiremeyen ya da ilgisiz çocuk varlığında tedavi geciktirilmelidir. Çocuğun tedaviye katılımını sağlamak için mutlaka motive edilmelidir. 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 kriter de yaş olmamalıdır.

Davranışsal tedavi

Davranışsal tedavi ile ilgili iyi planlanmış randomize çalışmalar mevcut değildir. Bununla birlikte

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 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.

linik deneyimler bu yaklaşımın yararlı olduğunu savunmaktadır. Tedavi başarısında klinisyenin rolü formal olarak çalışılmamış olmasına rağmen, klinik deneyimler çocukla iyi bir iletişim kurarak uyumunu sağlamak ve motivasyonunu sağlayıp onu uzun süre sürdürebilmek ile başarının olumlu yönde artabileceği gösterilmiştir.

Davranışsal tedavinin temel amacı, gündüz olan üriner inkontinansın tedavisine çok benzerdir ve iyi bir mesane ve barsak alışkanlığının etrafında döner. Davranışsal tedavide sıvı alımı, beslenme, işeme ve defekasyonla ilgili öneriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

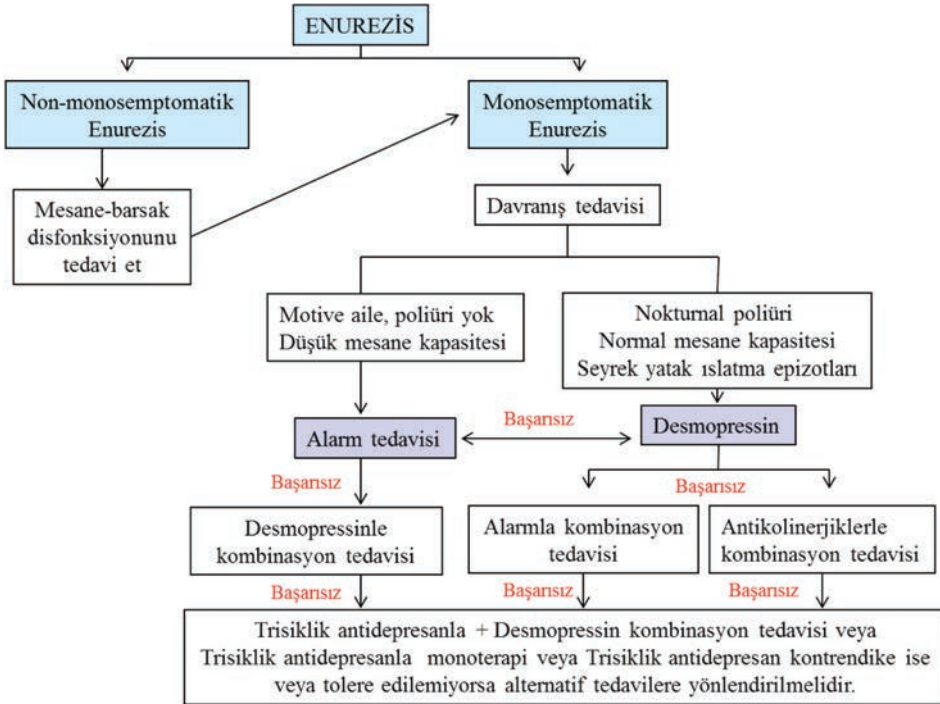
Ebeveynler ve çocuk normal mesane fonksiyonları ve enurezisin patofizyolojisi hakkında onların anlayacağı şekilde yeterince bilgilendirilmelidirler. Çocukları enurezisin kendi hataları olmadığına inandırmak gerekir. Ayrıca ebeveynlere bu hastalığın kalıtsal zemini hatırlatılmalı ve asla altını ıslattığı için çocuk cezalandırılmamalıdır. Çünkü bu durum tedaviye sıklıkla zarar verir. Hastanın aylık takibi ve randevüler arasında kişisel

leştirilmiş gerçekçi tedavi hedeflerini içeren programlar çocuğun motivasyonunu 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 enuretik alarm kullanımını, desmopressini, antikolinerjikleri ve trisiklik antidepressanları (imipramin) ya tek başına ya da kombinasyon olarak önermektedir. Genellikle davranışsal tedaviye ilave olarak MSE'nin çağdaş ilk basamak tedavisi enuretik alarm ve desmopressindir. Enuretik bir çocuktaki tedavi algoritması Şekil 3'te verilmiştir.

Enuretik alarm

Alarm tedavisi MSE tedavisinde en etkin uzun dönem sonuçlarına sahip bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Bu tedavi, motive ailelerin çocuklarında, poliüri olmayan çocuklarda ve yoğun alt ıslatması olmayan çocuklarda tercih edilmelidir.



Şekil 3. Enureziste tedavi algoritması.

1930'lardan beri kullanılan enuretik alarmin enureziste nasıl etkili olduğu ile ilgili çeşitli açıklamalar yapılmıştır. Önerilen mekanizmalar şunlardır:

- 1) Uyku sırasında mesanenin boşalmasını inhibe etmek,
- 2) Gece mesane volümünü artırmak,
- 3) İşeme isteği geldiğinde uyarı yoluyla işeme için hastanın uyanmasını sağlamak.

Enuretik 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. Enuretik 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 tuvalette 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 alınmazsa tedavinin sonlandırılması mantıklı bir yaklaşımdır.

Farmakolojik tedavi

Bu amaçla 3 grup ilaç kullanılmaktadır.

- 1) Desmopressin
- 2) Antikolinergikler
- 3) Trisiklik ajanlar

Desmopressin

Desmopressin [1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP)] kollektör tüplerden su reabsorbsiyonunu artırarak idrar üretimini azaltan, posterior hipofizden salınan anti-diüretik hormonun sentetik analogudur. Yaklaşık 40 yıldan beri enurezis tedavisinde 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 sprengi 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.

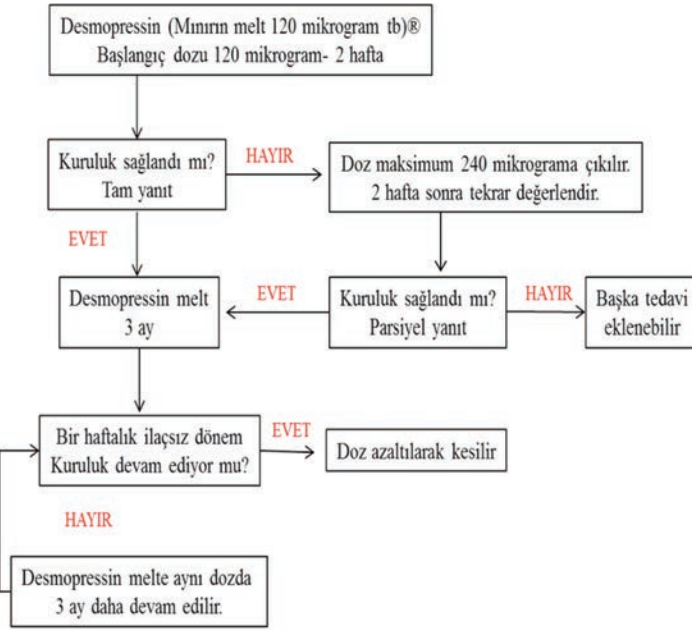
Genellikle başlangıç dozu oral formda yatmaya gitmeden 1 saat önce alınmak kaydıyla 0.2 mg olup doz maksimum 0.6 mg'a kadar titre edilebilir. Sublingual formunda ise yatmadan 30-60 dakika önce dilaltına 120 mikrogram tablet konur ve doz 360 mikrograma kadar titre edilebilir. Yatmadan önce çocuğun mutlaka tuvalette gitmesi önerilir.

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. 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.

Desmopressinin klinik kullanımı ile ilgili doz titrasyonlu kullanım şeması Türk Enurezis Kılavuzu'nda aşağıdaki şekilde önerilmektedir (Şekil 4).

Antikolinergikler

Oksibutinun veya tolterodin gibi antikolinergiklerin MSE'nin birincil tedavisinde etkili olmadığı



Şekil 4. Enureziste desmopressinin kullanım şeması

gösterilmiştir. Randomize ve kontrollü olmayan çalışmalarda NMSE olgularında antikolinerjik tedavinin etkili olduğu bulunmuş olmasına rağmen, bu olguların azalmış mesane kapasitesine sahip hastalar olduğu için tedaviye yanıt verdiği düşünülmektedir. Yapılan ürodinamik çalışmalarda özellikle nokturnal poliüri olmayan enuretiklerde nokturnal detrüsr aşırı aktivitesinin enurezis patogeneğinde rol oynadığı düşünüldüğünden, bu olgularda antikolinerjik ajanlar cazip farmakoterapi seçeneğidirler. Desmopressin tedavisine dirençli olan çocukların tedavisinde antikolinerjiklerle kombine tedavinin rolü aşıkardır. Özellikle gece mesane kapasitesi azalmış ve/veya detrüsr aşırı aktivitesi olan enuretiklere gece yatmadan bir saat kadar önce oxybutinin 5 mg tablet veya şurup ya da 2 mg tolterodine tabletin oral olarak verilmesi önerilmektedir. Austin ve ark. 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-antikolinerjik kombine tedavinin rolü aşıkardır. Özellikle gece mesane kapasitesi azalmış ve/veya detrüsr aşırı aktivitesi olan enuretiklere gece yatmadan bir saat kadar önce oxybutinin 5 mg tablet veya şurup ya da 2 mg tolterodine tabletin oral olarak verilmesi önerilmektedir. Austin ve ark. 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-antikolinerjik kombine tedavinin rolü aşıkardır. Özellikle gece mesane kapasitesi azalmış ve/veya detrüsr aşırı aktivitesi olan enuretiklere gece yatmadan bir saat kadar önce oxybutinin 5 mg tablet veya şurup ya da 2 mg tolterodine tabletin oral olarak verilmesi önerilmektedir. Austin ve ark. 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

Trisiklik antidepresanlar

Trisiklik antidepresanların (TCA) uykunun REM periyodunu azalttığı, ADH sekresyonunu uyardığı ve zayıf antikolinerjik özellikleri yoluyla detrüsr kasını gevşettiği gösterilmiştir. Bu ilaçların antinüretik özellikleri, böbrek ve mesane üzerine olan etkileri az olduğundan dolayı teoriktir. Daha olası etkisi beyin sapına spesifik olarak da locus coeruleusa yaptığı noradrenerjik uyardır. Diğer tedavilere dirençli enuretikler TCA ile tedavi edildiklerinde, yaşı büyük olan çocuklar ve düşük spontan mesane kapasitesi olanlarda TCA tedavisi daha başarılı

TABLO 2. Monoseptomatik 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 başarısı sınırlıdır, ancak diğer tedavi modaliteleri ile birlikte uygulanmalıdır. Farmakolojik tedavi ve alarm tedavisi iki önemli tedavi yöntemidir.	1	A
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

olmasına rağmen, konstipasyon ve gündüz inkontinansı başarıyı olumsuz olarak etkilemektedir. İmipramine, amitriptyline ve desipramine gibi TCA'lar tedaviye dirençli MSE tedavisinde üçüncül tedavi seçeneği olarak önerilmektedirler. 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. 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. 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, ki-

şilik değişiklikleri ve uyku bozuklukları gibi nörolojik semptomlar görülmektedir. En ciddi yan etkisi kardiyak iletim bozukluğu ve özellikle yüksek dozlarda miyokard depresyonu ve ölüme yol açmasıdır.

2016 European Society for Paediatric Urology (ESPU) kılavuzunda monoseptomatik enurezisin tanı ve tedavisi ile ilgili olarak yapılan önerilerin kanıt ve öneri düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

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, Nevés 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, Mauel 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. Nevéus 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. Nevéus T, Stenberg A, Läckgren G, Tuvemo T, Hetta J. Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. *Pediatrics*. 1999;103:1193–7.
24. Robson WL. Clinical practice: evaluation and management of enuresis. *N Engl J Med* 2009;360:1429–36.
25. 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.
26. 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.
27. Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002911.
28. 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.
29. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002112.
30. Türk Pediatri Kurumu. *Türk Enuresis Kılavuzu*. 2010; p.15.
31. 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.
32. Nevéus T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis. *J Urol* 2001;166:2459–62.
33. 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.
34. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122:1027–32.
35. Gepertz S, Nevéus T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. *J Urol* 2004;171:2607–10.
36. Glazener CM, Evans JH. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD002117.
37. Swanson JR, Jones GR, Krassell 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.
38. 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 İşeme Disfonksiyonu

65

Perviz Hacıyev • Onur Telli • Tarkan Soygür

İşeme disfonksiyonu, mesane sfinkter kompleksinin inkomplet veya gecikmiş maturasyonu olarak tanımlanabilir. Çocuklarda önce gece barsak sonra sırası ile gündüz barsak, gündüz idrar ve gece idrar kontrolleri kazanılır. Genel olarak 2 yaşa kadar gündüz ve 4 yaş sonuna kadar da gece idrar kontrolü sağlanır. Yedi yaşına kadar gelmiş kızların %6'sında, erkeklerin de %3.8'de gündüz idrar kaçırma problemi ile karşılaşılır. Fonksiyonel işeme bozukluklarının asıl önemi sıklıkla idrar yolu enfeksiyonları (İYE) ve veziko-üreteral reflü (VUR) ile birlikte görülmesidir. Fonksiyonel işeme bozukluklarının varlığında normal mesane dinamikleri bozulmakta ve buna bağlı olarak da İYE sıklığı artmaktadır. Reflü ile işeme bozukluğu arasında da bir birteliktir vardır. Hastaların %15-50 kadarında reflü ve işeme bozukluğunun birlikte görüldüğü bildirilmektedir. Altta yatan işeme bozukluğunun tedavisi reflünün kendi kendine düzelmesini hızlandırmaktadır. Ayrıca, işeme bozukluğuna sıklıkla kabızlık ya da gaita kaçırma gibi barsak boşaltım (eliminasyon) problemleri de eşlik etmektedir.

Çocuklarda işeme disfonksiyonu anatomik, nörojenik veya daha sıklıkla nonnörojenik kökenli olabilir.

Mesane disfonksiyonunun etiyolojik sınıflaması

Çocuklarda alt üriner sistem disfonksiyonu, sinir kontrolünün düzensizliğine, detrüör bozukluklarına, sfinkterik kas fonksiyonlarındaki bozukluğa, yapısal anomalilere ve diğer sınıflandırılmamış durumlara bağlı olarak oluşabilmektedir.

- Sinir kontrolündeki dengesizlikler
 - o Santral sinir sistemi (SSS)'nin konjenital malformasyonları (meningomyelose, spina bifida okkulta, kaudal regresyon sendromu, gergin omurilik sendromu)
 - o 2. Gelişimsel bozukluklar (mental retardasyon, disfonksiyonel işeme, sıkışma sendromu)
 - o 3. Edinsel durumlar (serebral palsi, spastisite ile birlikte SSS'nin ilerleyici dejeneratif hastalıkları, transvers myelit, multipl skleroz, vasküler malformasyonlar ve spinal kord travması)
- Detrüör ve sfinkterik kas fonksiyonundaki bozukluklar
 - o Konjenital durumlar (müsküler distrofi, nöronal displazi, megakolon-megasisti sendromu)
 - o Edinsel durumlar (kronik mesane distansiyonu, mesane duvarında fibrozis)

- Yapısal anomaliler
 - o Konjenital durumlar (mesane ekstrofisi, epispadias, kloakal anomali, üreterosele, posterior üretral valv, diğer üreteral anomaliler, Prune-belly sendromu)
 - o Edinsel durumlar (travmatik darlıklar veya sfinkter veya üretrada hasar)
- Diğer durumlar
 - o Giggie inkontinans
 - o Hinman sendromu
 - o Ochoa sendromu (Urofasial sendrom)

Tanı ve değerlendirme

Öykü

İşeme sıklığı, idrar kaçırma, ani işeme hissi ve çocuğun buna cevap olarak yaptığı idrar tutma manevralarının varlığı önemlidir. İşeme sırasında ağrı olup olmaması, kesintili yada tek seferde işemesi, işeme için abdominal basıncın kullanılması sorgulanmalıdır. Kabızlık durumu sorgulanmalı. Semptom sorgulama formlarının kullanımı (Örneğin; İşeme Bozukluğu Semptom Skoru) faydalı olacaktır.

İşeme günlüğü

İşeme günlüğü normal şartlarda evdeki günlük sıvı alımı ve idrar çıkışını kaydeder. Günlük boşaltım sayısı, boşaltımın gün içindeki dağılımı ve her bir boşaltımdaki idrar hacmi kaydedilir. Herhangi bir sıkışma ve sızıntı epizodu da kaydedilir.

Fizik inceleme

Nörolojik ve anatomik bozukluklar ayırt edilmelidir. Fizik muayene, nonnörojenik mesane-sfinkter disfonksiyonu olan çocuklarda genellikle normaldir, fakat her hastanın dikkatli bir şekilde fizik muayenelerinin yapılması gerekir. Nadir olarak dekompanse mesanelerde abdominal muayenede palpabl mesane bulunabilir. Alt spinal vertebradaki anormallikler özellikle okkült spinal disrafizm ihtimalini ekarte etmek için dikkatle araştırılmalıdır. Asimetrik gluteal kıvrım, kıllı yama (hair patch), dermovasküler malformasyon ve sakral bölgedeki

lipomatöz anormallik durumunda ileri görüntüleme yöntemlerine başvurularak değerlendirilmeleri gerekir. Üriner semptomları açıklayabilecek anatomik bir problemi dışlamak için eksternal genital muayene yapılmalıdır. Kronik kabızlığı olanlarda rektal muayene ile fekal impaksiyon ya da distandü rektum belirlenebilir.

Ultrason

Hem üriner sistem yapısal bozuklukları ve rezidüel idrar miktarının belirlenmesi için yardımcıdır.

Üroflowmetri

İdeali 3 olmakla beraber en az 2 testin sonucu birlikte değerlendirilmelidir. Çocukluk çağında işeme eğrisi akım hızlarından daha önemli ipuçları vermektedir.

Sistometri

Tanıda ilk basamakta değil tedaviye cevap veremeyen çocukların değerlendirilmesinde kullanılmalıdır.

Genel tedavi prensipleri

İşeme disfonksiyonunun tedavisinde; üroterapi, pelvik taban kasları rehabilitasyonu, biofeedback, barsak yönetimi, farmakoterapi, botulinum toksin enjeksiyonu, nöromodülasyon, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK), ve cerrahi yaklaşımlar gibi seçenekler bulunmaktadır.

1. Standart Üroterapi

Temel tedavidir. Çocuk ve aile öncelikle işeme disfonksiyonunun nedenleri ve tedavi süreci hakkında aydınlatılmalıdır.

İşeme disfonksiyonlu hasta grubunda en önemli basamak artmış pelvik taban aktivitesini azaltabilmektir. Eğer bekletme alışkanlığı varsa bu mutlaka kırılmaya çalışılmalıdır. Zamanlı idrar yapma (2 saat'te bir kere) alışkanlığının kazandırılması çok önemlidir. Eğer rezidü varsa zamanlı idrar yapmaya ikili idrar yapma alışkanlığı da ek-

lenmelidir. Çocuk tuvalette, bacaklarını açarak, kendini sıkmadan oturmalı ve ayakları yere ya da bir basamağa değebilmelidir.

“Bio-feedback”, disfonksiyonel işeme tedavisinde oldukça başarılı ve kalıcı sonuçlar vermektedir. 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 detrüsrör 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

2. İlaç tedavisi

İşeme bozukluğunun tipine göre antimuskarinik ajanlar, β -adrenerjik blokerler, botulinum toksin ilk basamak tedaviden başarı sağlanamadığı durumlarda tedaviye eklenebilir.

3. TAK

Büyük kapasitesi olup yüksek rezidüel idrar miktarı olan hastalarda kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Hellstrom AL, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U: Micturation habits and incontinence in 7 year old Swedish scholl entrance. *Eur J Pediatr*, 149: 434-437, 1990.
2. Sillen U, Hjalmas K, Hanson E, Hansson S: Pronounced detrusor hypercontractility in infant with gross bilateral reflux. *J Urol* 148: 598-599, 1992.
3. Schulman SL, Quinn CK, Plachter N, Komdan Jones C: Comprehensive management of dysfunctional voiding. *Pediatrics* 103:e31, 1999.
4. Yeung CK and Sihoe JDY. Non-Neuropathic Dysfunction of the Lower Urinary Tract in Children. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell’s Urology*. Tenth ed. Philadelphia: WB Saunders; 2012
5. Guidelines on Paediatric Urology, 2016, EAU

Hipospadias- Epispadias-Ektrofi Vezika

66

R. Cankon Germiyanoğlu

Hipospadias, penisin normal gelişindeki anomali nedeniyle meanın normal olması gereken pozisyonda olmayıp, glans altında, penis gövdesi, skrotumda veya perineum üzerinde herhangi bir yerde oluşmasıdır. Penisin ventral kurvatürü (Kordi), prepüsyum cildindeki defekt ve korpus spongiosum gelişimindeki yetersizlik gibi bir kısım anomaliler çoğunlukla hipospadias ile ilişkilidir.

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 yüzeysel epitelin invajinasyonu sonucu oluşur. Ürogenital katlantıların oluşum basamaklarındaki herhangi tam ya da parsiyel eksiklik olması ya da katlantıların invajinasyonundaki bir kusur hipospadias ile sonuçlanır.

Üretrayı oluşturacak katlantıların tam kapanmayarak hipospadiasa neden olmasında birden çok faktörün etkisi olabilir:

1. Fetal testisin anormal androjen üretimi
2. Hedef organda androjen duyarlılığının yetersizliği
3. Fetal testisteki Leydig hücrelerinin erken gerilemesi sonucu androjenik uyarılmanın erken dönemde durması

Endokrin Faktörler

Androjen sentezindeki bir kesinti hipospadiasa neden olabilir. Androjen reseptör anomalisi veya postreseptör seviyedeki bir eksiklik hastaların bir kısmında hipospadias nedenini açıklayabilir. Hipospadiaslı hastaların birçoğunda hCG enjeksiyonuna cevabın azalmış olması testisteki luteniye hormon reseptörlerinde mutasyon olduğunu veya reseptör sayısında artış olduğunu desteklemektedir.

Genetik Faktörler

Ailesel hipospadias görülmesi sıklığı ortalama %7 iken sporadik görülme birçok vakada daha sık olarak izlenmektedir. Son çalışmalar Müllerialin inhibe

edici faktörün (Müllerian 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

Araştırmacılar bazıları hipospadias sıklığının gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olduğunu 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. Diyet 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) bazı hipospadias olgularında izlenmektedir. Tek başına görülebilse de ciddi hipospadias olgularında daha sık izlenmektedir. Ventral penil kurvatür özellikle ereksiyon durumunda penisin aşağı doğru bükülmesine ve dolayısıyla cinsel birleşmede güçlüğüne neden olmaktadır.

İLİŞKİLİ BULGULAR

Kriptorşidizm ve İnguinal Herni

8-10% arasında hipospadiaslı hastalarda inmemiş testis tespit edilirken, 9-15% arasında inguinal herni tespit edilmektedir. Bu oran proksimal hipospadiaslı çocuklarda 32% ye kadar yükselmektedir. Bu ilişki endokrin aksaklığı desteklemektedir. **Ayrıca hipospadias ve kriptorşidizmin birlikte görüldüğü vakalarda kromozomal anomali görülme sıklığı tek başlarına görülenlere göre daha fazladır.**

Seks Karakter Gelişimindeki Hastalıklar

Hipospadias ve seks karakter gelişim hastalığı (disorders of sex development-DSD) bir arada oluşumu bir spektrumun iki sonucu gibidir. Ciddi hipospadiaslarda DSD oranı daha yüksektir.

Parsiyel androjen duyarsızlığı, kromozomal anomaliler, Smith-Lemli-Opitz sendromu, 5 alfa redüktaz eksikliği, Denys-Drash sendromu ve bazı diğer durumlar hipospadiasla görülebilir.

Prostatik Ütrikül

Hipospadiaslı hastalarda prostatik ütrikülde genişlik sıklıkla görülmektedir. Bu genişlik tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna, taş oluşumuna, psödoinkontinansa ve sıkça görülen kataterizasyonda güçlüğüne neden olmaktadır.

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. 6% distal hipospadiasta megameatus görülebilmektedir.

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 kriptomizim 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.

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 üret-

rale zarar vermeden diseke edilerek sıyrılır. Kordi veya penil torsiyon bu aşamada düzeltilebilir. Distal meatal uçtan distal glans çukuruca doğru boylamasına insizyon yapılır. İnsizyon hattının kenarları tranvers olarak absorbe olabilen sütür ile Heineke-Mikulicz yöntemiyle yaklaştırılır. Mea ventral kenarı distale çekilir Sonrasında glans derin ve yüzeysel sütürlerle birbirine yaklaştırılır. Bu işlem sırasında dorsal sünnet derisi Byars flepte olduğu gibi traşlanarak yeterli cilt dokusu elde edilir.

Üretral Plate'in 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 sirkumferensiyel 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 konfigürasyonuna bağlıdır. Katater mesaneyeye kadar geçirilir. 2 katlı devamlı subepitelyal kapatma ile tübülerize plak kapatılır ve yeni üretra oluşturulur. Subepitelyal 6-0 poliglaktin sütür ile glans kanatları coronadan itibaren birbirine yaklaştırılır. Glans kanatları, mukosal yapılılar ve ventral şaft cildi birbirine yaklaştırılır. Bu yaklaştırmının dezavantajları neoüretranın 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 Onarımı (Onlay Flep)

Van Hook 1986'da proksimal hipospadias onarımında vasküler pedikül tabanlı prepüsyel flep konseptini tanımlamıştır. Asopa ve arkadaşları bu tekniği geliştirerek prepüsyel derinin iç kısmını üretroplastide kullanmışlardır. Duckett 1980'de daha ileri bir geliştirme ile transvers ada flep onarımını tanımlamıştır. Ada onlay flep tranvers prepüsyel ada flepten elde edilmektedir. Kordi mevcut olması halinde onarım subkütan doku 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.

Sirküferansiyel 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 spongiös dokuya zarar vermemek esas olmalıdır. Cilt ve dartos fasya kalan kordini düzeltilmesi için düşülür. Flep için diseke edilen cildin kanlanması bozulmamasına dikkat edilmelidir. Üretral plak kalınlığı 2 mm üzerinde olmasına gerek yoktur.

Ada onlay fleb 5-0 askı sütürleri ile prepüsyel cildin iç kısmından ayrılır, bu sütürler ile dokunun prepüsyumun iç ve dışı arasında tutulumu sağlanır. Bu epitelyum dokudan 8-10 mm'lik kısmı prepüsyum iç ve dışının birleşim yerindeki cildin altından keskince bölünür. Flep ve üretral platein kombinasyonundaki uzunluk yaklaşık 10 mm olmalıdır. Bu genişlik anastomoz hattında üretral meatusundan daha geniş olmamalıdır.

Vasküler pedikülün serbestlenmesi orta hat-tan 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 bağlanır. 8f feeding tüp glansplastide ve üretra oluşumunda üretra içine yerleştirilir. Glanüloplasti 6-0 poliglikonat sütür ile yapılır. 6 f Kendall üretral stent yerleştirilir. Dorsal prepüsyel cilt orta hatta ayrılır ve ventral olarak döndürülerek yeterli sirküferansiyel cilt sağlanır.

Transvers Ada Tüp Flebi

Transvers ada tüp onarımı tek basamakta düzeltilebilecek ciddi kordi ile beraber proksimal hipospadiasta tercih edilmekte ve önerilmektedir. Bu teknikte onlay tekniğinde olduğu gibi iç prepüsyel cilt kullanılmaktadır. Fakat yeni üretra yapımı için vaskülarize üretral pleyt kullanılmamaktadır.

Büyük glansplasti, penil eğrilik ve yarık şeklinde gözükün 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 onarımında 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 yapılır. İkinci tek tek atılan sütürlerle tüp glans içine gömülür.

Glansplasti 6-0 poliglikonat sütür ile glans kesik uçlarına paralel atılır. Üretral stent yerleştirilir, dorsal prepüsyel cilt bütün hipospadias onarım bölgesini kaplar.

İki Basamaklı Onarım

Tek basamakta onarımın güç olacağı, ciddi kurvatür bulunan proksimal hipospadiaslarda iki basamaklı onarım tercih edilir. Vasküler pedikülün onlay tüp sırasında zarar görmüş az bir vakada bu onarım gerekebilir. Bildirilen vakalarda bu tür durumlarda tek basamaklı onarıma göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Onarımda bir fistül bırakılır, bu fistül ikinci kısımda onlay onarım veya tüp onarım ile kapatılır.

İki basamaklı onarım sıklıkla 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 glanstı başlanan 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 mukoza, tunika vajinalis ve bukkal mukoza serbest greft için kullanılan dokulardır.

Deneyimlerde mesane mukozası bukkal mukozaya göre daha sert bir dokudur. Esneme payı daha azdır. Bukkal mukoza kalın epitelyuma, kuvvetli gerginliğe ve tip 4 kollojene sahip olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Bukkal mukoza alt dudaktan veya iç yanaktan Stenon kanalına zarar vermeden alınır. Bu greft onlay onarımında iskele olarak kullanılır. Bu yapımda greft 18 gauge iğne ile deliklere ayrılarak bütün adipoz dokuya yayılması sağlanır. Böylece sıvı ve kan beslenmesini sağlamakta, hematoma 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 inflamasyonun 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 sağlanılabilir. 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 sağlanılabilir. %8.6 gibi yüksek başarılar gösterilmiştir.

Bukkal mukoza greftinin kompleks hipospadias hastalarında kullanımı komplikasyonlara neden olabilir. 12,5% meatal stenoz, 31% oranında üretral striktür ve 25% oranında 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 işeme ve yassı çıkışa neden olmaktadır. Cerrahi öneriler divertikül onarımı için bir yıl beklenilmesi gerektiğidir. Bir yıl onlay onarımdan veya tüp onarımından sonra yeniden kanlanma için gerekli olan bir zamandır.

Üretral meatal darlık 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 üretranın anterior kısmı ve abdominal duvar kasları defektli olup simfizis pubis orta hatta geniş olarak ayrılmıştır. İlginç olarak bu defekt izole izlenir, diğer organ ve sistemler nadiren etkilenir. Ekstrofi epispadias kompleksi olarak isimlendirilen bu hastalıklar içinde epispadias, klasik mesane ekstrofisi, kloakal ekstrofi ve süperior vezikal fissür bulunmaktadır.

Embriyoloji ve Patojeniz

Embriyolojik olarak gelişmenin 3. haftasında kloakal membran çölokik boşluğu amniyotik boşluktan ayırır. Bunu fetal gelişimin 4. haftasında anterior ürogenital sinüsten mesane tamamen oluşmadan önce üretral 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 detrüссор kası haline gelecek olan yumuşak dokuya değişir. Motor üniteyi oluşturacak olan nöronal dokunun bu kas içine doğru büyümesi fonksiyonel bir mesane oluşabilmesi için önemli bir aşamadır. Pelvik tabanın embriyogenezide normal fetal mesane gelişimi ve fonksiyonu açısından önemlidir, pelvik taban mesane için dinamik bir destek oluşturur ve bu da kontinans ile istemli boşaltımda yardımcıdır.

Ekstrofi Patogenezi

İlk teoriler ekstrofinin altında yatan neden olarak doğum öncesi travma ya da hayatın 2. ve 3. aylarında mesane ve abdominal duvar ülserasyonunu öne çıkarmaktaydı.

Modern teorilerin hepsi gelişmenin duraklamasından çok 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 çölokik boşluk ile amniyotik boşluğu birbirinden ayırmaktadır.

Ekstrofi, kloakal membranın fetal gelişim sırasındaki persistansına bağlanmıştır, bu membranın kalışı mezodermin orta hatta birleşmesini engellemektedir. Kloakal membran daha sonra kendi instabilitesi nedeniyle ekstrofik durumun oluşumu için rüptüre olmaktadır. Thamallo ve Mitchell'in geliştirdiği hayvan modelinde omfolomezenterik damarlara karbondioksit laser kullanılarak kaudal tomurcukta erken yarıma sağlanmıştır bununla ekstrofinin ektoderm ile endoderm arasına mezoderm büyümesindeki hatadan kaynaklanabileceğini gösterilmiştir. Basit olarak abdominal duvardaki bir delik mesane herniasyonuna neden

olmakta ve bu oluşumun anteriora hareketi ventral kapanmada arıza ile sonlanmaktadır.

Diğer bir teori ise genital tüberküllerin öncü çiftlerinin yerleşmemesidir. Bu teoride ekstrofi-epispadias kompleksinde gözlenen değişkenliğin spektrumunu açıklayabilmektedir. Kaudal yerleşememe minimal olursa epispadiası oluşturur, belirgin bir kaudal yerleşememe ekstrofi ile sonlanmaktadır. Ancak bu teoride ekstrofi insidansı yüksekliğini açıklayamamaktadır. Bu hipoteze göre epispadias insidansının yüksek olması gerekmektedir.

Günümüzde ekstrofinin altında yatan spesifik neden bilinmemektedir ender rastlanan bir doğumsal defektir, hayvan modelleri ve moleküler çalışmalar ile sonuç almaya yönelik çabalar devam etmektedir.

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 dejenerasyona ilerleyebilir.

İlişkili Anomaliler

Klasik ekstrofi - epispadias kemik pelvis ve genitoüriner sistem organları dışında bir organ tutulumu görülme insidansı düşüktür. Kloakal ekstrofil hastalarda ise anomaliler daha fazladır. Bu anomaliler üst üriner sistem, intestinal sistem, iskelet sistemi ve nörolojik sistemi etkileyebilir. Bu duru-

mun olası nedeni kloakal ekstrofi defektinin gelişmede daha önce ortaya çıkmasındandır.

Üst Üriner Sistem

Mesane ekstrofisinde renal anomaliler karakteristik olmamakla birlikte kistik displazi, üreteropelvik bileşke darlığı, pelvik böbrek, megaüreter, renal hipoplazi ve atnalı böbrek gözlenebilmektedir. Ekstrofi kapatılması sonrası daha önce varolmayan veziköüreteral 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.

İyatrojenik bir hasar oluşmadıkça klasik ekstrofide vas deferens ve ejakulatuar kanallar etkilenmez. Bununla beraber altta yatan mesane boynu anomalisi nedeniyle bu hastalarda fertilitate azalmış olabilir. Eğer mesane boynu rekonstrüksiyonunu takiben mesane boynu tamamen kapatılmaz ise olaya retrograd ejakülasyon problemi eklenmektedir.

Penis innervasyonu korunurken sinirlerin anatomik lokalizasyonları etkilenmiştir. Normal bir gelişim sürecinde sinirler membranöz üretra ve prostatın posterolateral yüzeyinden geçtikten sonra penisin dorsal yüzeyinde bulunurlar. Ekstrofide ise kavernoza sinirler korpus kavernosumun lateral yüzünde lokalize olmuştur.

Skrotum genellikle etkilenmemiştir ancak penis kökü ile skrotum arası mesafe artmıştır. Ekstrofide testisler inmemiş olabilir.

Ekstrofik dişilerde genital sistemin etkilendiği nadir anatomik özelliklere sahiptir. Mons pubis yoktur. Bifid klitorisle ilişkili olarak posteriora orta hatta birleşmiş olan labialar anteriora 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 üreterosigmoidostomi ve varyantlarının kullanımını sınırlandırır. Tedavi edilmeyen hastalarda yetersiz pelvik taban desteği nedeniyle rektal prolapsus görülebilir. Bu durum anterior pelvik destek eksikliğini düzeltecek formal ekstrofi tamiri ile tedavi edilebilir. Rektal prolapsusun çoğu intermitant ve düzeltilebilirdir.

İskelet Anomalileri

Simfizis pubis diastazi ekstrofi kompleksinin bir parçasıdır. Pelvis anteriora açık ve anterior-posterior yönünde düzleşmiştir. Bu her iki sakroiliak eklem boyunca kalça kemiğinin dışa rotasyonu ile sonuçlanır. Pubik ramusun iliak ve iskiak eklemde dışa rotasyonu da gözlenir. Bu çocuklardaki yürüyüş bozukluklarında bu kemik anomalilerinden kaynaklanır.

Pelvik kemik anomalileri ekstrofi ve epispadias hastalarında penis eğimine yol açar ve penis kısalığına neden olur.

Fasyal Anomaliler

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 üretranın posterioruna uzanmaktadır. Rektus kasları genişleyen pubis simfizisinde lateral olarak ayrılırlar.

Kloakal ekstrofide abdominal defektler daha ciddidir. İnguinal herni her iki cinsdeki ekstrofi hastalarında sıklıkla mevcuttur ve çoğu indirektir. Bu inguinal kanal oblikliğinin kaybolması ve iç ile dış inguinal halkanın genişlemesinin bir sonucudur. Bu hernilerin onarımı primer kapatma sırasında yapılmalıdır (ilk iki yıl içinde gelişebilecek inkarsere herniden korunulması nedeniyle). Herni onarımı sırasında transvers ve internal oblik fasyanın güçlendirilmesi ile daha sonra oluşması muhtemel direk herni insidansı azaltılabilmektedir.

Klasik ekstrofide çok seyrek olsa da omfolosel de gözlenebilir. Bu defekt tipik olarak kloakal ekstrofi ile ilişkilidir.

Nörolojik Sistem

Spinal kord anomalileri nadir olarak izlenmektedir. Gizli spina bifida ve meningomyelosele veya kombinasyonu görülebilmektedir.

Epispadias

Epispadias bu hastalık grubundaki defeklerden biridir. Epispadiasdaki defekt üretranın dorsal yüzündeki eksiklik ile ilişkilidir. Ekstrofil hastalarda tarif edilen dış genital anomaliler epispadiaslı hastalar içinde geçerlidir. Etkilenen kızlarda klitoris bifid, perineal cisim genişlemiş, vajen ortotopik pozisyonda ve anteriordadır. Klasik ekstrofide olduğu gibi çok ciddi olmasa da pubik diastazisde genişleme mevcuttur. Mesane boynu sıklıkla olayın içindedir, genellikle geniş ve yetersizdir. Bu direk olarak çocukların kontinans mekanizmasını etkiler. Tedavi edilmemiş epispadiaslı çocuklarda eğer epispadias distale lokalize ve mesane boynu ile ilişkili değilse kontinans mümkündür. Kız ço-

cuklarında 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 üriner 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 umbilikal kord vardır. Bunlara ek olarak sonografi-

de 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 umbilikal 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 Tarihçesi

Ekstrofi-epispadias kompleksi ölümlü 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 irritabıldır ve ağlamaları umbilikal 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 kullanmıştır. 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.

Ekstrofide Modern Cerrahi Yaklaşımlar

Ekstrofi tedavisi için uygulanan sayısız operasyonlara rağmen günümüzde ekstrofi operasyonları geniş olarak iki stratejiye ayrılmıştır. Birincisi ekstrofik mesanenin uzaklaştırılması ve yeni idrar yolu ile yerine yerleştirilmesini içerir. İkincisi ise bir veya birçok basamakta mesane rekonstrüksiyonunu içeren prosedürleri kapsar. Cerrahın tercihi, hastanın anatomisi, daha önce uygulanan cerrahi prosedürler, bakım şartları hangi operatif prosedürün 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 umbilikal kordu plastik veya metal bir klemp yerine ipek sütün ile ligate etmek gerekmektedir. Ekstrofik mesane ona zarar verebilecek her türlü materyalden korunmalıdır. Örne-

ğın Vigilon gibi hidrate bir jel ile mesane kaplandı-ğında mesane plağının korunması yanında daha az travma riski ve bebeği kucağa alabilme kolaylığı sağlar. Bu koruma özellikle ciddi prematüre doğum nedeniyle acil operasyon uygulanamayan hastalarda 2 ay kadar kullanılabilmekte ve bu koruma sonrasında daha sonra yapılan primer tamir esnasında minimal bir mesane inflamasyonu izlenmektedir. Bir başka kabul edilebilir yöntemde mesanenin plastik bir bant ile sarılabilmektedir. Her ikisi de günlük değiştirilmeli ve değiştirilme sırasında mesane normal izotonik solusyonlarla yıkanmalıdır.

Preoperatif ve postoperatif dönemde rutin i.v. antibiyotik kullanımı infeksiyon riskini azaltmaktadır.

Böbreklerin preoperatif durumunu tayin etmek ve daha sonraki incelemeler için taban oluşturmak için rutin olarak ultrasonografi uygulanmalıdır.

Eğer fizik muayenede sakral çukurlaşma veya diğer spina bifida bulguları dikkati çekerse spinal ileri tetkiklerde yapılabilir.

Operatif

Yenidoğan döneminde primer kapama genel anestezi altında yapılmaktadır. Bu anestezide nitröz oksit kullanımından kaçınılmalıdır(çünkü barsak distansiyonuna neden olduğundan yara açılmalarına neden olabilmektedir). Epidural kateter uygulanması postoperatif ağrı kontrolünü kolaylaştırmaktadır.

Üç günlükten büyük ve geniş pubik 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 sağlanır. 3-4 haftalık bir dönem için modifiye Buck traksiyonu kullanılabilir. Yenidoğanda hafif ağırlıklı bir posterior atel kullanılabilir. Birçok merkez eksternal fiksasyon kullanmaktadır. Daha ileri yaşlarda internal fiksasyonlar kullanılmaktadır.

Yüksek VUR insidansı nedeniyle mesane kaplanması sonrası bütün yenidoğanlara düşük doz supresif antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bu profilaksi reflü düzeleneye 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 kontinans 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 taşınmamıştır. Üreter kontinans oranı % 9'un altında kalmıştır ve % 60'dan fazla hastanın kuru kalabilmesi için temiz aralıklı kateterizasyona ihtiyacı vardır. Başarısız aşamalı rekonstrüksiyon sonrası üreter 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, üreter 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 üreter kontinansın sağlanmasındaki yardımcı rolünün oluşumunu sağlar. Mesane boynu ve üretranın posteriora taşınması aynı zamanda simfizis pubisin yakınlaşmasını kolaylaştırır sonuç olarak da üretra ve mesane boynunun anteriora hareketi engellenerek anatomik olarak daha normal pelvik diafram kasları oluşumu sağlanır.

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 kavernosumdan 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 ilgilendirilir.

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 sütürlere tespit edilir. İlk diseksiyon mesane plağının etrafında dairesel bir insizyon ile başlar, bu göbekten başlayabilir. Altta yatan detrüссор kas peritonu çıkarmak için rektus kılıfından ayrılır. Mesanenin lateralinden ekstraparitoneal diseksiyon retroperitoneal açıklığı ve intersimfizial bandı ortaya çıkarır. Bu band prostatik üretranın her iki tarafından insize edilir ki mesane ve mesane boyunun 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 absorbl sütürler ile kapatılır. Posterior üretra da penis tabanı üzerinde 14 Fr kateterin üzerinden kapatılır. Üriner çıkış erkelerde 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 arttırır. 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 posterio- ra beraber bir bütün halinde kaydırılır.

Penil diseksiyona penisin ventral yüzünden sünnet insizyonu şeklinde başlanır. Bu üretral plak vealtındaki korpus spongiosum korpus kavernosumlarından 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 kavernosumlarından 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 bandın iki taraflı derin insizyonu mesane boynu ve proksimal üretranın pelvis içinde posterio- ra yerleşmesine izin vermesi açısından önemlidir.

Mesane kapatılmadan önce suprapubik bir tüp yerleştirilerek göbekten çıkarılır. Mesane üç

tabak halinde monoflaman sütürlerle, üretra iki tabaka kontinu monoflaman sütürlerle tübüleri-ze edilerek kapatılır. Bu aşamada mesane normal olmadığında gerekli olsa bile üretral 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 kanlanması bozarsa açılarak yeniden atılmalı gerekirse osteotomi yapılmalıdır. Rektus fasyası kapatıldıktan sonra tübüleri-ze 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 uznlukta 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 simfizis yerleşimini optimize eder. Aynı zamanda klitoral ve korporal cisimlerin yaklaşmasına da yardımcı olur. Sonuç olarak osteotomiler daha sonraki uterin prolapsus oranını da düşürür. Çünkü anterior kapama pelvik diaframı daha çok destek sağlayabileceği daha normal bir anatomik pozisyona getirir.

Osteotomi gerekliliği en iyi kapatmadan önce belirlenir. Osteotomi adayları 72 saatlikten büyük hastalar, geniş pubik diastazlı yenidoğanlar, daha önce başarısız kapatma ameliyatı geçirmiş olan

hastalardır. Osteotomi genellikle mesane kapaması ile aynı zamanda yapılır çünkü kapamanın sağlam olmasına yardım eder. Osteotomi ve kapamanın aşamalı olarak yapılması bazı merkezler tarafından savunulmuş olsa da çok nadir gerek duyulduğu görülmektedir.

Osteotomiler anterior veya posterior yaklaşımla ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir. Posterior iliak osteotomiler hasta supin pozisyonda iken yapılır bu yüzden anterior osteotomiler operasyon sırasında tek pozisyondan çalışma avantajı da sağlamaktadır. Her iki yaklaşımda benzer sonuçlar alınmıştır. Mc Kenna aynı insizyondan diogonal orta iliak osteotominin uygulanabileceğini söylemiştir. Ancak çeşitli yöntemler tarif edilse de bilateral anterior pubik osteotomi herhangi bir ortopedik hüner gereksinimi doğurmaması nedeniyle çocuk ürologları tarafından uygulanabilir.

İliak osteotomi komplikasyonları; geçici femoral sinir zedelenmesi, abduktor atrofi, geçici perineal sinir zedelenmesi ve osteomyelittir. Kombine yaklaşımda sinir zedelenmeleri daha az izlenmektedir. Bu çocuklar uzun dönem izlemlerinde pubik diastaz genellikle tekrarlamaktadır, son zamanlarda intersimfizial bandın derin insizyonu ve üretranın agresif posterior mobilizasyonu bu tekrarlama azaltılmıştır.

Epispadias Tamiri

Epispadias tamirinin zamanı Jeff'in aşamalı rekonstrüksiyonu ilk tanımlamasında bu yana sürekli değişmiştir. 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 üret-

ranın kısalığı 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 tamininin 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- Ransly tekniği gerekse total penil disassembly tekniği daha büyük çocuklarda kurtarma prosedürü olarak kullanılsa da bu çocuklar düzgün bir penise sahip olabilmek için dorsal dermal grefte ihtiyaç duyabilirler. Bu durumda nörovasküler yumağın greft yerleştirilmesine izin verilebilmesi 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.

Epispadiasa 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 belirtirse 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 glanulplastisi (MAGPI) veya iPGAM 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 üretra ya kadar diseke edilir. Korporal cisimler daha sonra medial rotasyona izin vermesi için birbirinden ayrılır. Üretra 6F veya 8F üretral kateter üzerinden tübülerize edilir. Korporal cisimler üretra üzerinde rotasyona uğrattılır ve emilebilir sütür ile yeniden birleştirilir. Dirençli kordileri düzeltmeye yardımcı olması için birleştirmeden önce kavernozyotomiler açılabilir. Bunlar en geniş açılmalardan yapılmalıdır. Eğer kavernozyotomi açılacaksa nörovasküler yumak hasardan korunması için hareket ettirilmemelidir. Glans kanatları dorsal olarak üretra üzerinde tek tek emilebilir sütürlerle kapatılır. Pubis seviyesindeki Z plastiler ile penis tabanında dorsal retraktıl skar oluşma şansı azaltılabilir.

Komplet Penil Disassembly Tekniği

1989'dan beri epispadias tamiri için bu teknik kullanılmaktadır. Bu yöntem bir önceki teknikle karşılaştırıldığında bir çok avantajlar sunulmaktadır. Diseksiyon anatomik olarak mesane boynuna kadar uzanır. Bu prosedür mesane boynu rekonstrüksiyonu uygulanmasını da kolaylaştırır. Teknik epispadiasın tek olan anatomisine dayanır. Her bir hemi glansın kan desteği korporanın lateral yüzünde bulunan dorsal komplesten gelir. Korpora ayrıldığından çapraz kan desteği yoktur ve her bir korpus kavernozyumun primer sirkülasyonu santal arterden gelir. Benzer şekilde üretral plak ve spongiöz cisiminde tek kan desteği vardır ve innervasyonunda proksimal uretradan alır. Bu nedenle korpus kavernozyum hemiglanslarla birlikte birbirlerinden tamamen ayrılabilir ve spongiözüm fonksiyonları zarar görmez. Bu disassembled anatomic rekonstrüksiyonun potansiyelini artırır. 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) me-

sane 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 ekstrofili olgularda mesaneye üretral 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 operasyonun 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 tamirinde 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 kullanımına kararına yardımcı olur.

Mitchell Tamiri

Daha önce Leadbetter tekniği olarak tariflenen tekniğin modifikasyonudur. Bu yöntem mesane çıkış tamiri gereken ekstrofil hastaların mesane boynu rekonstrüksiyonu için istemli işeme şansı tanıdığından kullanılmaktadır. Bu modifikasyonla anterior üretra transvers olarak yukarıya kadar insize edilir. Üretral insizyon tam tabakadır. Çapraz trigonal üretral reimplantasyon sonrası üretera 8 veya 10F kateter üzerine tübülerize edilerek iki tabaka halinde kapatılır. Bu prosedür üretrayı etkili bir şekilde uzatır ve daraltır. Aynı zamanda fibrotik dokuyu eski mesane boynu seviyesine taşır ve yeni mesane boynundan uzaklaştırır. Kombine olarak mesane boynu sarılması veya sling yapılacaksa mesane boynu etrafına diseksiyon yapılabilir. Postoperatif olarak idrar üretral stent, suprapubik tüp ve üretral kateter kombinasyonundan akar. Üretral kateter operasyon sonrası 7-10 gün, üretral 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 kontinans 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 ola-

bileceğinden 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 triangular 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 başarılı bildirilmiştir. Birçok faktör bu sonuçları etkilemektedir. Daha önce geçirilen operasyonlar bunlardandır. Gerilimsiz anastomozlar yapmak için uygulanan pelvik osteotomiler, postoperatif hasta immobilizasyonu mesane kapama ve takip eden prosedürlerin şansını arttırmaktadır. Ertelemiş mesane kapaması mesane genişletilmesine olan ihtiyacı artırır. Bunun nedeni de istemli işeme şansını azaltan yetersiz mesane kapasitesidir.

Woodhouse ve Redgrave 13 hastalık bir serilerinde 8 hastadaki başarılı sonuçların hastaların hayatlarının 2. dekadında yine cerrahi ihtiyacı doğurduğunu bildirmişlerdir. Aşamalı olarak gelişen zayıf komplianslı, düşük kapasiteli mesanedir bu da üriner inkontinansa neden olur. Bu yüzden takip uzun süreli yapılmalıdır.

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 ureter kullanımı barsak ve mide kullanımından daha az komplikasyon oranlarına sahiptir. Ekstrofil hastalarda mesane büyütmesi için kullanılacak gastrointestinal

parçalar; mide, ileum, çekum ve sigmoid kolondur. Mide barsaklar kadar etkilidir ve spondan işeme olanağı sunmaktadır. Genellikle mesane büyümesinin üriner kuruluk şansını sağlaması için mesane boynu rekonstrüksiyonu ile kombine edilir. Hastaların çoğu büyüme operasyonu sonrası idrarı boşaltabilmek için TAK'a ihtiyaç duyarlar.

Artifisyonel Üriner Sfinkter

Bu yeterli mesane kapasitesi ve kompliyansına sahip fakat mesane boynu rekonstrüksiyonu sonrası yetersiz mesane boynu olan hastalarda üriner kontinans sağlaması 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.

Artifisyonel 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 me-

sane boynu rekonstrüksiyonu öncesi de kullanılabilir. Caione bu şekilde kullanımın çıkış direncine arttırarak mesane kapasitesinin arttırılabileceğini savunmaktadır.

Olası bir hipersensivite reaksiyonu için hasta- lar dört hafta önce bir deri testinden geçmektedir. Kollojen ile tedavide çoklu enjeksiyon gereksinimine 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 başvurulan işlemdir çünkü üretral işeme 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 ihtiyazı doğurmamaktadır (Mainz II, sigmoid poş). Stein hastalarının %92'sinde bu yöntemle böbreklerin korunduğunu bildirmiştir. 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 İlgi

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 ekstrofili hastaların seksüel ve sosyal durumlarının altından daha kolay kalkılabilir ve yaşam kaliteleri arttırılabilir. Reiner'e göre anksiyete ve psikososyal bozukluklar bu hastalarda evrenseldir. Bu yüzden rutin hasta ve aile eğitimi çok önemlidir.

Woodhouse'un araştırmasına göre erişkin ekstrofili 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. Ekstrofili çocukları olan ebeveynler için, ekstrofili ailelerin oluşturduğu yardımlaşma dernekleri birer kaynaktırlar.

Androloji, Jinekoloji ve Fertilitte

Ekstrofili hastaların üriner kontinansı ve fiziksel görüntüsü hastanın yaşı, seksüel fonksiyonları ile yakından ilgilidir. Cerrahi düzeltmeli olsun veya olmasın ekstrofili hastalarda klasik olarak libido mevcuttur. Erkek hastalarda erektil fonksiyon genellikle intaktır fakat bazı hastalarda değişik derecelerdeki kordiler ilişkileri güçleştirebilir.

Erkek ekstrofi hastalarında yoğun rekonstruktif prosedürler uygulanmış olsa bile ejakulasyon çoğu zaman vardır. Fertilitte değişkendir. Seminal emisyon yavaş olabilir ve orgazm sonrası saatlerce devam edebilir. Sperm kalitesi ve kantitesi genellikle bozulmuştur. Bu parsiyel obstrüksiyonu ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına bağlı olabilir. Küçük bir erişkin erkek ekstrofi hasta grubunda TRUSG bulguları seminal vezikül/ejekulator 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 fertilitesi olan hastalar bile çocuk sahibi olabilmektedirler.

Ekstrofili kadın hastalarda fertilitte bozulmasıdır fakat gebeliğin devam ettirilmesi oldukça zordur. Bu gebelikler uterin veya vajinal prolapsus, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, preterm doğum, malprezentasyon, hidronefroz gibi komplikasyonlarla seyredir. 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 diyafrazının posterior insizyonu; pelvik çıkışın geniş olarak açılması ve destek oluşumların azalması ile uterus, mesane ve rektal prolaps ortaya çıkar. Bu yüzden normal doğuma izin verilmez ve sezeryan uygulanır.

Üriner inkontinans ve prolapsus gebelik sonrası da oluşabilir. Bu hastalarda prolapsusu düzeltmek için sakro-kolpopeksi uygulanabilmektedir. Histerektomi önerilmez çünkü uterus bu hastalarda pelvik tabanı destekleyen tek solid organdır.

Malignite Riski

Ekstrofik mesanenin malign transformasyon gösterme riski yüksektir. Tedavi edilmemiş hastalarda hayatın erken döneminde tedavi görmüş olanları göre risk daha fazladır ancak rekonstrüksiyon riski ortadan kaldırmaz. Justrabo ve ark.'ları tedavi edilmemiş ekstrofik hastaların mesane kanseri riskinin normal popülasyona göre 235 kat fazla olduğunu tahmin etmişlerdir. Latent dönem ortalama olarak 40-50 yıl sürer. Kadınlar 2,5: 1 oranında daha fazla etkilenirler. Tümör gelişmesinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Hipotezler kronik inflamasyon üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu prekar-sinojenik metaplastik cevabı indükleyebilmekte-

dir. Bir grup mesane plağındaki ektopik glandüler dokunun daha sonra tümör gelişmesinin odağı olabileceğini savunmaktadırlar. İntestinal metaplazili hastalar ortalama 12 yıl takip edilmiş ve hiçbirinde mesanede adenokanser gelişmemiştir. Bu popülasyondaki mesane tümörlerinin çoğu histopatolojik olarak adenokanserdir. Bazıları skuamöz ve transizyonel hücre komponentleri içerirler.

Üreterosigmoidostomi ve üriner diversiyon geçiren hastalar anastomoz bölgesinde adenokarsinom geliştirme riskine sahiptirler. Latent periyod 40-50 yıldır. Erkek/kadın oranı 1:2,5 dir. Sigmoidoskopi ile rutin inceleme neredeyse zorunludur çünkü tümör oluşturma potansiyeli genel popülasyona göre yüzlerce kat 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 ekstrofilili bütün hastalar hayatları boyunca kontrol altında olacaklardır. 1926'da ekstrofi mesane plağı malignitesinden ölüm oranı % 67'den yüksek bulunmuştur. Günümüzde modern endoskopik aletler ve yakın takiple bu oran belirgin olarak düşük olacaktır. Tedavi seçeneği üriner diversiyon ile radikal sistektomidir. Radyoterapi ve kemoterapi mesane adenokarsinom tedavisinde sınırlı rol oynarlar.

Posterior Üretral Valv

67

Yılmaz Aksoy

Posterior üretral valv (PUV) erkek çocuklarda mesane çıkım obstrüksiyonunun en yaygın sebebidir. Fötal ultrasonografi (US) taraması yapılan popülasyondaki görülme sıklığı 1/1 250 kadardır. İnsidansı **1.6-2.1/10 000 doğum, 1/5 000-8 000** erkek doğum olup, intrauterin tanı konulan üriner obstrüktif patolojilerin yaklaşık %10'unu oluşturur.^{1,2} Bu patoloji erkek çocuklarda görülür ve posterior üretrada konjenital olarak obstrüksiyon yapan membranöz bir yapı mevcuttur. PUV tanısı sıklıkla antenatal olarak konulmasına rağmen, olguların yaklaşık 1/3'ünde tanı çocukluk veya adölesan yaş grubunda konulmaktadır. Valvli hastalarda optimal tedavilerin yapılmasına rağmen, olguların yaklaşık 1/3'ünde son dönem böbrek yetmezliğine gidiş kaçınılmazdır. Ayrıca, pulmoner hipoplazi, mesane fonksiyon bozukluğu, gelişme geriliği ve inkontinans gibi ciddi morbiditelere de neden olabilir. Son yıllarda prenatal tanıdaki ilerlemeler sayesinde PUV'u olan olguların %46'sında gebelik sonlandırıldığından insidansı giderek azalmaktadır.¹

SINIFLAMA

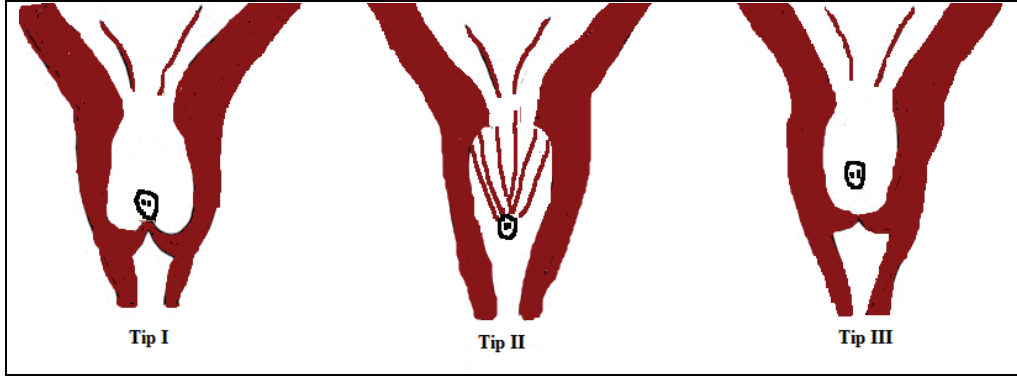
İlk olarak Langenbeck 1802 yılında posterior üretranın konjenital obstrüksiyonunu tanımla-

mıştır. Bu gözlemden yaklaşık 100 yıl sonra Hugh Hampton Young 1919 yılında PUV'u sistematik olarak tanımlamış ve sınıflandırmıştır. Son yıllarda yeni bir sınıflandırma yapıp konjenital obstrükte eden posterior üretral membran (COPUM) olarak adlandırılmasına rağmen, hala dünyada klasik Young sınıflaması tercih edilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre:

Tip I: Olguların %95'ini oluşturur. Verumontanumun posterior ve inferior kenarından başlayıp, distalde membranöz üretraya doğru uzanarak anteriorda membranöz üretranın proksimal kenarına yapışan tıkaçıcı bir membrandır (Şekil 1, Resim 1A).

Tip II: Günümüzde bu yapının obstrüktif olmadığı gösterilmiş ve artık valv olarak kabul edilmemektedir. Üreter orifislerinden verumontanumdaki ejakülatuar kanalların açıklıklarına kadar uzanan, artmış işeme basınçlarına bağlı olarak hipertrofiye olmuş ince yüzeysel kasların görünümünden ibaret obstrüksiyon yapmayan yapılardır (Şekil 1, Resim 1B).

Tip III: Olguların %5'ini oluşturur. Verumontanumun distalinde, verumontanumla ilişkisi



Şekil 1. Young sınıflamasının şematik görünümü.

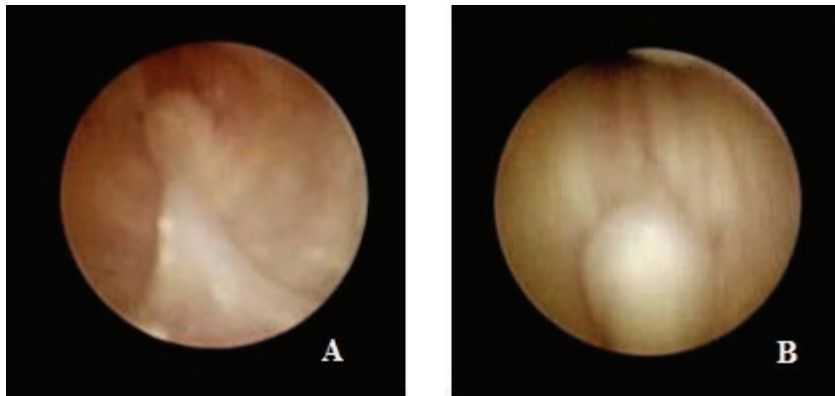
membranöz üretrada yerleşik olan sirküler tarzda membranöz bir yapıdır. Ortasında küçük bir açıklık bulunan bu membran işeme esnasında distale doğru bombeleşerek ciddi obstrüksiyona yol açar. Tip I'den daha kötü prognoza sahiptir (Şekil 1).²

ANTENATAL TANI, TEDAVİ VE SONUÇLARI

Doğumdan önce prenatal ultrasonografi (US) ile PUV tanısı, fetusların yaklaşık 2/3'üne konulabilmektedir. İntrauterin olarak önemli hidroüretonefroz, distandü ve duvarı kalınlaşmış mesane ve dilate posterior üretra varlığının gözlenmesi

(anahtar deliği işareti =keyhole sign) valv tanısını düşündürür. Bununla birlikte bu görünümün güvenilir bir bulgu olmadığı da ileri sürülmüştür.³ Günümüzde böbreklerde artmış ekojenite, üriner trakt dilatasyonu ve oligohidramniosun PUV tanısı için daha güçlü göstergeler olduğu kabul edilmektedir. İntrauterin mesane çıkım obstrüksiyonu idrar çıkışını engelleyerek oligohidramniosa neden olur. Çünkü amniotik sıvının çoğu intrauterin 20. haftadan sonra fetal idrardır.¹

Hidronefrozun tanındığı gestasyonel yaş prognoz bakımından önemlidir. Bir çalışmada, 24. haftadan önce renal anatominin normal olduğu fetuslarda prognozun aynı haftalarda hidronefroz



Resim 1. Posterior üretral valvin endoskopik görünümü. A: Obstrüktif tip I valv, B: Obstrüktif olmayan tip II valv.

saptanan fetuslardan daha iyi olduğu gösterilmiştir.⁴ Postnatal renal fonksiyonları tahmin etmede en güvenilir parametrenin fetal renal korteks ultrasonografik görünümü olduğu bir meta-analizde ortaya konmuştur.⁵

PUV şüphesi olan fetuslarda amniotik sıvı volümü normale, hidronefrozun derecesini ve amnion mayisinin miktarını değerlendirmek için seri fetal US yapılması önerilmektedir. Amniotik sıvı akciğerlerin normal gelişimi için gereklidir. Bu nedenle oligohidramnios yaşamı tehdit eden önemli bir sorun olan pulmoner hipoplaziye neden olur. PUV'u olan fetuslarda oligohidramnios gelişirse, mesane drenajını sağlamak amniotik sıvıyı restore ederek normal pulmoner gelişimi sağlayabilir. Girişim öncesi karyotip analizi yapılması hem erkek cinsiyeti belirlemede hem de olguların yaklaşık %12'sinde bulunan kromozomal anomalileri ortaya koymak için önerilmektedir. Renal displazi varlığı irreversibl bir durum olduğundan, intrauterin girişim öncesi iyi renal fonksiyona sahip olan fetusların belirlenmesi gerekir. İyi renal prognozu belirlemek için PUV düşünülen fetuslarda 20-32. haftalarda üç farklı günde fetal idrar örnekleri alınarak aşağıdaki parametreler değerlendirilir. PUV'lu fetuslarda doğum sonrası renal fonksiyonları öngörmede kullanılan parametreler ve normal değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.^{1,3}

Fötal idrarda elektrolit ve β_2 -mikroglobulin düzeyleri yüksekse irreversibl renal disfonksiyonu gösterir. Fötal idrar hipotonikse ve oligohidramnios varsa fetal girişim yapılması önerilir. Bu

girişimin temel amacı öncelikli olarak amniotik sıvıyı restore etmek suretiyle yaşamı tehdit eden pulmoner hipoplaziye önlemektir. Fetus 32. gebelik haftasından daha küçükse vezikoamniotik şunt (VAS) yapılması önerilirken, gestasyonel yaş ≥ 32 hafta ise erken doğum tavsiye edilmektedir. Bu girişim fetusun perinatal yaşama şansını ve mesane çıkım obstrüksiyonunu iyileştirmesine rağmen, mesane ve böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiğine dair elimizde kanıt yoktur. VAS işleminin komplikasyon oranı %21-59, şant dislokasyonu %44, mortalite %33-43 ve renal yetmezlik oranı ise %50'nin üzerindedir. İşleme bağlı fetus kaybı oranı da %5'dir.^{1,2} Oligohidramnios düzeltildiğinde pulmoner hipoplazi riski azalır. Uluslararası randomize kontrollü bir çalışma olan PLUTO (Percutaneous Shunting in Lower Urinary Tract Obstruction) çalışmasında VAS yerleştirmenin renal ve mesane fonksiyonları üzerine bir fayda sağladığı ispat edilememiştir.⁶ Son yıllarda fetal sistoskopik valv ablasyonu da eksperimental olarak yapılmaktadır.¹

FİZYOPATOLOJİ

Üretradaki obstrüksiyona bağlı olarak obstrüksiyonun proksimalindeki üriner traktta önemli değişiklikler oluşur. Konjenital üretral obstrüksiyona bağlı olarak üriner traktta oluşan fizyopatolojik değişiklikler beş farklı başlık altında özetlenebilir:

- 1) Azalmış glomerüler filtrasyon, 2) Anormal renal tübüler fonksiyon, 3) Hidronefroz, 4) Vezikoüre-

TABLO 1. Posterior üretral valvli fetusta renal fonksiyonları öngörmede kullanılan parametreler

Değişken	Öngörülen renal fonksiyonların durumu	
	İyi	Kötü
Amniyotik sıvı hacmi	Normal veya hafif azalmış	Orta veya ileri derecede azalmış
Renal parankimin sonografik görünümü	Normal veya hafif artmış ekojenite varlığı	Belirgin artmış ekojeniteden belirgin kistik görünüme kadar
Fötal idrar biyokimyası		
Sodyum (mEq/L)	<100	>100
Klorid (mEq/L)	<90	>90
Osmolarite (mEq/L)	<200	>200
β_2 -mikroglobulin (mg/L)	<6	>6

TABLO 2. Posterior üretral valve bağlı organ hasarları

ORGAN	ETKİ	KLİNİK GİDİŞ
Akciğerler	Pulmoner hipoplazi	Yenidoğanda fatal olabilir Yaşarsa uzun dönemde daha az sorun oluşturur.
Böbrekler		
Glomerüler hasar		
Obstrüktif üropati	Reversible BY	Başlangıç tedavisi ile genellikle iyileşir, mesane disfonksiyonu ile tekrarlar
Displazi	İrreversibl BY	Kalıcı renal hasar vardır, ilerleyici BY ve büyümeyi sınırlandırır, hipertansiyon oluşturur.
Tübüler hasar	Sodyum ve su kaybını sınırlayamaz	Yaşla artan nefrojenik diabetes insipidus
Prostatik üretra	Dilatasyon, ejakülatör kanallarda dilatasyon	Ejakülatör kanallara idrar reflüsü
Mesane boynu	Hipertrofik ve rijid	Çıkım obstrüksiyonu
Mesane	His bozukluğu, hiperkontraktilite, düşük komplians myojenik yetmezlik, inkontinans ve kötü boşaltma	Mesane problemleri yaşam boyu sürer ve yaşla değişiklik gösterir
Üreterler	Kötü kontraktilite, koaptasyon ve idrar transport bozukluğu	Çoğu başlangıçta gerilemesine rağmen kalıcı hidronefroz

BY: Böbrek yetmezliği

teral reflü, 5) Detrüsör disfonksiyonu. Akciğerler, böbrekler, üreterler, mesane ve posterior üretra-daki PUV'a bağlı değişiklikler şunlardır (Tablo 2).^{1,3}

Böbrekler

Lümen içi basınçtaki artış, renal perfüzyon ve filtrasyonda azalmaya neden olarak, glomerüler ve tübüler hasara yol açar. Obstrüksiyon kaldırılırsa basınçlar düşer ve hasar kısmen geri dönebilir. Artmış lümen içi basınç ayrıca tübüler hasar oluşturup, konsantrasyon ve idrarın asidifikasyonunda da bozulmaya neden olur. Bu durum PUV'lu olguların %59'unda görülür. Glomerüler filtrasyon oranlarının normal olduğu durumlarda dahi belirgin idrar konsantrasyon bozukluklarına neden olarak, sıvı alımından bağımsız ciddi su ve tuz kaybı ile seyreden **progressif nefrojenik diabetes insipidus** oluşur. Sabit yüksek idrar akım hızına sahip olan yeni doğan ve infantlarda, belirgin gastrointestinal kayıplar, yüksek ateş ve

üçüncü boşluklara sıvı sekestrasyonu durumunda şiddetli dehidratasyon ve elektrolit düzensizlikleri yaşanması kaçınılmazdır. Ayrıca bebek yeterli sıvı alımını idame ettiremezse de şiddetli dehidratasyon gelişebilir. Bunun dışında yüksek idrar akımı üreteral ve vezikal disfonksiyona neden olabilir. Üreterlerdeki dilatasyon daha belirgin hale gelir, mesane daha erken dolar ve mesane kompliansının bozuk olduğu durumlarda yüksek dinlenme basınçlarına daha kısa sürede ulaşılır. Bütün bu değişiklikler üst üriner traktı tehlikeye sokar.

Üriner obstrüksiyon erken dönemde ortaya çıktığında, gelişmekte olan fetal böbreklerde displaziye ve kalıcı renal hasara yol açar. Displazi, erken embriyolojik dönemde ortaya çıkan ve ilerideki böbrek fonksiyonlarını belirleyecek olan önemli bir durumdur. Displazi klinisyenin de de-ğıştirmeyeceği en önemli prognostik faktördür. Renal displazi mikrokistik yapıda olup, en şiddetli olduğu bölge periferik kortikal zondur. Bu hastalarda progressif renal yetmezlik, proteinüri

ve hipertansiyon oluşur. Valv, unilateral reflü, renal displaziden oluşan VURD sendromu, hatalı üreteral tomurcuklanmadan kaynaklanabilir. Bu hastalarda progressif böbrek yetmezliğinin diğer nedenleri, tekrarlayan üriner infeksiyonlar ve hiperfiltrasyon injürisine bağlı glomerülosklerozdur.

Üreterler

Üreterlerdeki hasar genellikle şiddetlidir. Üreter duvarı kalın ve ileri derecede dilatedir. Üreterlerin koaptasyonu ve peristaltizmleri bozulmuştur. Obstrüksiyon düzeltilmesine rağmen üreterlerdeki disfonksiyon yaşam boyu sürer. Renal fonksiyon stabil ve üriner infeksiyonlar kontrol altında olduğu sürece valvli hastaların üreterlerinde düzeltici bir cerrahiye başvurmada sabırsız davranılmamalıdır.

Alt üriner trakt (Mesane ve üretra)

Fötal dönemdeki alt üriner trakt obstrüksiyonuna sekonder olarak mesane hipertrofiye olur ve kompansasyon fazda mesane boşaltılıncaya kadar işeme basınçları giderek yükselir. Artan basınçtan dolayı mesane duvarında değişiklikler meydana gelir. Ancak artan basınç ve postvoid rezidüel idrar sonucunda mesane artık tam olarak boşaltılamaz. Ayrıca böbrekteki konsantrasyon bozukluğu ve glomerüler disfonksiyondan dolayı artan poliüri, bu durumu daha da bozarak üst üriner traktta idrar stazına neden olur. Detrüsörde fibrozis sonucu his bozukluğu, hiperkontraktilite, düşük komplians ve sonuçta miyojenik hasar sonucu mesanenin boşaltılmasında yetersizlik ve inkontinans oluşur. Mesanedeki değişiklikler yaşla değişim gösterir. **Mesane; hipokomplian, hiperrefleks, düşük kapasiteli mesaneden, hiperrefleks mesaneye ve sonuçta miyojenik yetmezlik sonucu boşalamayan mesaneye doğru bir gidış gösterir.**^{1,3}

EMBRYOLOJİ

Embriyolojik gelişimin nasıl olduğu tartışmalıdır. Tip I valvde, mezonefrik kanalların primitif fötal

kloakaya normalden daha anteriordan girmeleri sonucunda, kanalın normal migrasyonu sekteye uğrayarak daha anteriora yapışmakta ve anormal bir köprü şeklinde valvin oluşmasına neden olmaktadır. Üreteral septumun kloakal membranı bölmesinden sonra, ürogenital membranın persistans göstermesi sonucunda Tip III valvin oluştuğuna inanılmaktadır.^{1,3}

POSTERİOR ÜRETRAL VALVİN KLİNİK GÖRÜNÜMÜ

PUV'lu çocuklar çeşitli yaşlarda farklı semptomlarla müracaat edebilirler. Klinik görünüm, yeni doğanlarda yaşamı tehdit eden renal ve pulmoner problemlerden, daha büyük çocuklarda minor işeme disfonksiyonuna kadar değişen bir spektrum sergileyebilir. PUV'dan etkilenen infantlarda pulmoner hipoplazi, oligohidramnios sonucu fiziksel deformiteler, Potter yüzü, ayak ve ellerde deformiteler, kötü abdominal kas tonusu gibi şiddetli komorbiditelerden dolayı, bu hastalarda yoğun bir başlangıç tedavisi gerekebilir. Prenatal tanı almamış PUV'lu yeni doğanlarda; idrar akımında azalma, zorlanarak ve gecikerek işeme şeklinde semptomlar görülebilir. Bazen pulmoner hipoplaziye sekonder solunum zorluğu PUV'un primer göstergesi olabilir. Pulmoner hipoplazinin gerçek etiyojisi hala net olarak bilinmemektedir. Fetusu sararak onu intraabdominal basınçtan koruyan amnion mayisinin eksikliğinde göğüs duvarı hareketleri engellenmekte ve göğüs kafesi hipoplazik kalmaktadır. Fetal pulmoner ağacın gelişmesi için amniotik sıvı intraluminal basınç, volüm ve akım sağlayarak önemli katkı sağladığı artık bilinmektedir. Bu olgularda bronşial ağacın dallanması, alveol sayısı ve boyutu da azalmaktadır. **Oligohidramnios, sonuç olarak yeni doğanda yaşamı tehdit eden pulmoner yetmezliğe neden olur.** Daha büyük çocuklarda ise daha az pulmoner patolojiye rastlanır.^{1,3}

Abdominal kitle varlığı, gelişme geriliği, letarji, kötü beslenme, üriner infeksiyon ve üriner asit, diğer postnatal bulgular olabilir. Yeni doğanın fizik muayenesinde hipertrofik detrüsör kasına sekonder palpabl ceviz büyüklüğünde me-

sane bulunabilir. Üriner asit önemli abdominal distansiyonla sonuçlanır. Neonatal asitlerin %40 kadarına, üriner kaynaklı patolojiler neden olur. Yüksek lümen içi basınca bağlı olarak, idrar renal fornikslerden retroperitoneal bölgeye ekstrasvaze olup, buradan da periton içerisine geçer. İlginç şekilde ekstrasvaze olan idrar sonucunda oluşan üriner asit, serumdaki değerlere benzer kreatinin ve elektrolit içerir. Bunun nedeni tıpkı peritoneal diyalizde olduğu gibi oldukça geniş bir absorptif mezotelyal alanda değerlerin hızla normalize olmasıdır. Ekstrasvaze olan idrar retroperitonda ürinoma şeklinde de kalabilir. Bilateral ürinomasi olan olguların renal fonksiyonlarının, sadece asidi olan veya tek taraflı ürinomasi olan olgulardan daha iyi olduğu gösterilmiştir. Büyük çocuklarda ise sürekli gündüz idrar inkontinansı veya abdominal distansiyon görülebilir. Bu çocuklarda üriner trakt enfeksiyonu ve/veya işeme disfonksiyonu bulguları vardır. Okul çağında başvuran valvli çocukların genellikle daha normal üriner traktları olduğuna inanılır. Valv tedavisi gören çocuklarda değişik düzeylerde anormal mesane fonksiyonları olduğu bilinmektedir. Bu durum klinikte kendini üriner inkontinans olarak gösterir ve geç çocukluk döneminde bile çocukların yarısı gün içinde ıslak kalmaya devam eder.^{1,3}

BAŞLANGIÇ TANISAL DEĞERLENDİRME

PUV günümüzde tanı konulan 3. en yaygın genitouriner sistem patolojisi olup, tüm fetal üropatilerin %10'unu oluşturur.

Ultrasonografi

Ultrasonografi (US) fetal hidronefrozda güvenilir bir tanı yöntemi olmasına rağmen, bu tetkikle tek başına spesifik olarak PUV tanısı koymak oldukça zordur. **Ayırıcı tanıda;** bilateral üreteropelvik bileşke darlığı, prune-belly sendromu, bilateral yüksek dereceli reflü, bilateral üreterovezikal bileşke darlığı, konjenital üretral atrezi ve anterior üretra darlığı dikkate alınmalıdır. US ile taramanın yapılacağı gestasyon haftası da önemli olup, 24. haftadan önce yapılan US'de valv tanısı konulamaz.

PUV'u olan hastaların klasik US bulguları şunlardır:

- Bilateral hidroüreteronefroz
- Distandü ve kalın duvarlı mesane
- Suprapubik veya perinal US'de dilate posterior üretra varlığı (anahtar deliği=**keyhole** görünümü)
- Kortikomedüller diferansiasyon (iyi renal fonksiyonlar için olumlu prognostik bir faktördür).

Kortikomedüller ayırımının yapılamaması, ekojenik böbrek varlığı veya böbreklerde subkortikal kistlerin görülmesi renal fonksiyonlar bakımından olumsuz bulgudur.¹

Voiding Sistoüretrografi

Voiding Sistoüretrografi (VCUG), PUV tanısında mesane, mesane boynu ve üretranın anatomisi ve fonksiyonları hakkında bilgi verdiğinden dolayı **kesin tanıyı koyduran en önemli tanı yöntemidir.** Valv şüphesi olan olgularda mümkün olan en kısa sürede VCUG yapılmalıdır. Nöropatik me-



Resim 2. Posterior üretral valvli bir hastanın işeme sistoüretrografisi.

sane, üretral darlık, anterior üretral obstrüksiyon ve PUV'lu çocuklarda üst üriner trakt görüntüleri birbirlerine benzer olduğundan, **doğru tanı için mutlaka işeme esnasındaki üretra görüntüsü gereklidir.** Posterior üretra dilate ve uzamıştır (Resim 2). Mesane boynu net olarak görülür ve müsküler hipertrofiye bağlı olarak mesane kalın, trabeküle ve multipl divertiküller vardır. VCUg sıklıkla geniş mesane divertikülü ve %50 olguda yüksek dereceli veziköüreteral reflü (VUR) varlığını gösterir.^{1,3}

Radionüklid Renal Görüntüleme

Yüksek dereceli reflüsü olanlarda ve/veya US'de incelenmiş veya skar varlığını düşündüren anormal renal parankimi olan olgularda mercapto-acetyltriglisin (MAG3) veya ^{99m}Tc- Dimercaptosuccinic asid (DMSA) radyofarmasötüğü kullanılarak yapılan nükleer görüntüleme ile split renal fonksiyonlar ve renal skar durumu belirlenebilir. Bu işlem esnasında mesane sondayla boşaltılmalıdır. Renal matürasyonun tamamlanması için bu işlem doğumdan sonra 6-8. haftaya kadar ertelenmelidir. Bazal diferansiyel renal fonksiyonları belirlemek için etkin bir yöntemdir. Böbrek fonksiyonlarının kötü olduğu durumlarda böbreklerin vizüalizasyonu optimal değildir. Renal sintigrafinin alternatifi dinamik kontrastlı magnetik rezonans ürografi (MRU)'dir. Bu yöntem yüksek çözünürlükte renal görüntü sağlamanın yanı sıra, diferansiyel renal fonksiyonları da değerlendirebilmektedir, ancak anestezi gereksinimi kullanımını sınırlandırmaktadır.^{1,3}

Laboratuvar İnceleme

Valvli yenidoğanda başlangıç laboratuvar değerlendirmesi çok erken dönemde yapılırsa yanlış olarak annenin kreatinin, kan üre nitrojen (BUN) ve elektrolit düzeylerini gösterir. **Ortalama olarak doğumdan 48 saat sonraki serum değerleri bebeğin intrensek renal fonksiyonları hakkında doğru bilgi verir.** Takip eden birkaç gün kreatinin plato oluşturuncaya kadar günde 2 kez kreatinin ve elektrolitlere bakmak ve sıvı durumunu dikkatlice monitorize etmek gerekir.¹

BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ

Antenatal US'de PUV tanısı veya şüphesi olan her yeni doğanın mesanesi doğumdan hemen sonra 5 French (Fr) veya 8 Fr feeding tüple dekomprese edilmelidir. Prostatik üretra valvüler obstrüksiyondan dolayı ileri derecede genişlediğinden ve mesane boynu hipertrofisinden dolayı, kateter prostatik üretrada takılabileceğinden üretral kateterizasyon zor olabilir. US ile kateterin mesaneye geçip geçmediği kontrol edilmelidir. Foley kateter konulması, şişirilen sonda balonunun kalın duvarlı mesanede üreter orifislerinde obstrüksiyona neden olabileceği ayrıca mesanede spazma neden olarak idrar drenajını olumsuz etkileyebileceğinden önerilmemektedir.

Hastalara hemen amoxicillin veya cephalixin profilaksisi başlanmalıdır. Elektrolitler, BUN, kreatinin ve sıvı dengesi yakın olarak takip edilmelidir. Yeni doğanda serum kreatinini doğumdan hemen sonra ölçüldüğünde annenin renal fonksiyonlarını gösterdiği unutulmamalıdır. Yeni doğan renal fonksiyonlarının yeterli olduğunu düşünmek için, kreatinin değerinin tedrici olarak 0.3-0.4 mg/dL'ye kadar inmesi gerekir. Bununla birlikte renal fonksiyonlar sınırlı ise kreatinin, mesane dekompresyonuna rağmen aynı kalır veya yükselir. Renal fonksiyonlar yetersizse, metabolik asidoz ve hiperkalemi gibi önemli komplikasyonlar karşımıza çıkar. Bu hastalarda renal tübüler asidoz (RTA), renal yetmezlik, son dönem böbrek yetmezliği ve somatik büyüme anormallikleri oldukça yaygın olup, uzun dönem takip gerektirdiği için pediatrik nefroloji konsültasyonu mutlaka yaptırılmalıdır. Yeni doğanlardaki respiratuar distress, endotrakeal intübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyonla yapılabilen acil pulmoner resüsitasyon gerektirir. Üriner asit varlığında sıvı ve elektrolit imbalansını düzeltmek için parasentez yapılması gerekli olabilir. Genel durumu bozuk olan hastalarda destekleyici tedavi yapıldıktan sonra hasta stabilize olur olmaz VCUg yapılıp tanı kesinleştirilmelidir. **VCUg'yi takiben hasta anestezi alabilecek stabiliteye ulaşıncaya da valv ablasyonu yapılmalıdır.**¹⁻³

CERRAHİ GİRİŞİMLER

Primer valv ablasyonu

Günümüzde PUV tanısı alan her hangi bir yeni doğanda sistoskopik valv ablasyonu tercih edilecek ilk cerrahi işlem olmalıdır. Günümüzde endoskopların minyatürize edilmesinin yanı sıra, fiberoptik ve digital teknolojisindeki hızlı değişimler bu seçimde önemli rol oynamıştır. Tedavinin amacı, üretraya normal idrar akımını sağlamak ve mesanenin siklik olarak dolup boşalmasını temin etmektir. Endoskopik valv ablasyonunun üriner diversiyon ve pasif üriner drenaja göre daha üstün olmasının nedeni de mesanenin bu sirkadiyen ritmini sağlamasıdır.⁷ Bunu destekleyen deneysel bir çalışmada, köpeklerde yüksek diversiyon yapılmasını takiben mesane kapasitesi ve kompliansında azalma, muskarinik stimülasyona bağlı kontraksiyonlarda ve muskarinik reseptör yoğunluğunda azalma olduğu belirlenmiştir.⁸ Öncelikle iyice kayganlaştırılmış infant üretral sondası çentil şekilde üretraya itilerek eksternal meatus ve glandüler üretra dilate edilmelidir. Erkek yeni doğan üretrası genellikle 7.5 Fr den 9.5 Fr'e kadar sistoskopları tolere edebilir. Daha büyük sistoskopların kullanılması amacıyla aşırı dilatasyon yapılması, üretral travmaya ve sonuçta üretral darlıklara neden olur. Hatta aşırı dilatasyon yapılması subkoronal seviyeden glansın ayrılmasına neden olarak iyatrojenik hipospadias bile sebep olabilir.

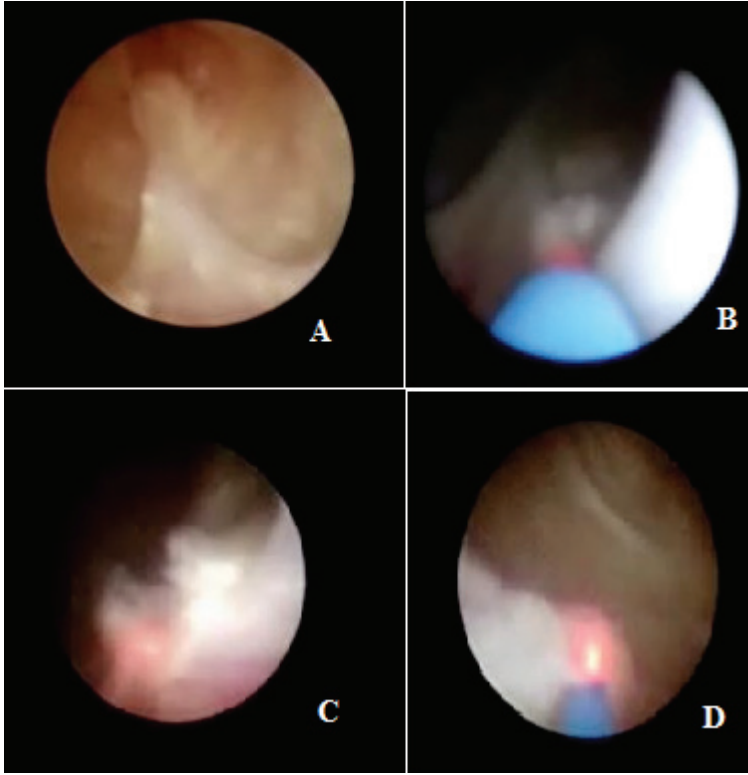
Günümüzde küçük kalibreli pediatrik sistoskop ve rezektoskoplar mevcut olup, 8 F veya 9.5 F sistoskop kullanılarak valv ablasyonu işlemi gerçekleştirilebilir. Tipik olarak sistoskopun çalışma kanalından itilen Bugbee elektrod ile düşük enerji kullanılarak posterior üretradaki valv, saat 5 ve 7 hizasından kesilir. Şayet valv anteriorda birleşiyorsa saat 12 pozisyonundan insize edilmesi de gerekir. Normal kalibrede üretrası olan infantlarda 9.5 Fr rezektoskop çalışma elemanı ile Collins bıçağı kullanılabilir. Posterior üretradaki valvler ince ve minimal vaskülariteye sahip olduklarından dolayı, agresif rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Alternatif bir yöntem de Nd:YAG laser kullanılmasıdır.

Prematüre veya çok küçük yeni doğanlarda 6.9 Fr kadar ince yeni doğan sistoskopları kullanılabilir, ancak bunların vizüalizasyonu iyi değildir. Elektroagülasyona bağlı üretra darlığı gelişebileceğinden, bazı pediatrik ürologlar soğuk bıçakla insizyonu tercih etmektedirler. Bu işlem sırasında valvin tam olarak rezekt edilmesi gereksizdir, çünkü ince olan membran kesildiğinde takip eden günlerde valvin absorbe olduğu izlenmiştir. Son yıllarda bu valvlerin holmium:YAG lazerle de ablate edildiği bildirilmiştir.⁹ Ablasyon sonrası pediatrik feeding tüp bir veya iki gün üretrada bırakılmalıdır. Kliniğimizde yeni doğanlarda holmium:YAG lazerle valv ablasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır (Resim 3).

Ablasyondan sonra kalan valv kalıntıları çoğunlukla obstrüktif değildir. Başarılı bir ablasyondan sonra trabekülasyonda azalma, reflü rezolüsyonu, daha uniform üretra görünümü obstrüksiyonun başarılı şekilde tedavi edildiğini gösteren bulgulardır. Postoperatif 3 ay sonra **posterior üretra çapının anterior üretra çapına oranı 2.5-3** ise işlem başarılı kabul edilmektedir. Erken valv ablasyonu mesanenin fizyolojik dolup boşalmasına olanak sağlayarak daha iyi kompliansa ve mesane stabilitesine neden olur.¹

Ablasyondan 1 ay sonra VCUG tekrarlanarak valvin yeterli ablate olup olmadığı değerlendirilmelidir. Renal US ile üst üriner trakt görüntülenmeli, renal fonksiyonlar da takip edilmelidir. Hastalarda valv ablasyonunun başarısı %90'dan fazladır. En yaygın komplikasyon inkomplet valv ablasyonu olup, tekrarlayan sistoskopi ve valv rezeksiyonu gerekli olabilir. Küçük kalibreli endoskop kullanılması durumunda önemli bir komplikasyon olan üretra darlığı sık değildir.

Mesane boynu hipertrofisi ve mesane boynunun dorsalde elevasyonu mesanenin inkomplet boşalmasına neden olabilir. Bu hastalarda valv ablasyonu ile eş zamanlı olarak veya daha sonra mesane boynuna transüretral insizyon yapılabilir. Ancak bu girişim mesanenin boşalmasını kolaylaştırırken, retrograd ejakülasyona ve iyileşmede gecikmeye neden olabilir.³



Resim 3. PUV'lu bir yeni doğanda holmium:YAG lazer kullanılarak valv ablasyonu uygulaması. **A:** Tip I valvin sistoskopik görünümü, **B,C,D:** Valvin holmium:YAG lazerle ablasyonundan görüntüler.

Vezikostomi

Primer valv ablasyonunun bir alternatifi de kutanöz vezikostomidir. Bu girişim; çok düşük doğum ağırlığı olan infantlarda, pediatrik sistoskopun üretra için çok kalın olduğu prematüre yeni doğanlarda, valv ablasyonu veya üretral kateterizasyona rağmen hidroüreteronefrozu artanlarda ve renal fonksiyonları giderek bozulan hastalarda gerekli olabilir. Özetle vezikostomi için aday olan hastalar, renal fonksiyonların korunması için optimal üst üriner trakt drenajının gerekli olduğu olgulardır. Vezikostomi bazı olgularda mesane depolama basınçlarını azaltarak ve glomerüler filtrasyon hızını optimize ederek klinik iyileşmeyi hızlandırır.⁸ En kabul gören teknik Blocksom tarafından tanımlanmış ve Duckett tarafından popülerize edilmiştir.¹⁰

Blocksom tekniği ile vezikostomi açılması özetle şöyledir

Simfiz pubisle umblikusun tam orta noktasından 2 cm'lik küçük bir transvers cilt insizyonu yapıldıktan sonra, fasya açılır, rektus kasları separe edilip mesane kubbesi cilde çekilip traksiyon sütürleri konur. Periton üst kısımdan mobilize edilip, mesane kubbesi ve posterior duvarından uzaklaştırılır. Mesane kubbesi bulunup urakustan izole edilip, urakus bağlanır. Detrüsör rektus fasyasına fikse edildikten sonra, mesane kubbesi açılarak stenozdan kaçınmak için 24-26 Fr kalibrasyon sağlanacak şekilde mesane mukozası cilde çepeçevre sütüre edilir. Stomanın günlük dilatasyonu stomal kontraksiyonu önlemede yardımcı olur. Vezikostomi bir toplama aygıtına gerek kalmaksızın, idrarın bebeğin bezine akmasına olanak sağlar.

Komplikasyonları, 24-26 Fr'den daha dar olan stomalarda stomal stenoz ve mesane kubbesinden çok mesane ön duvarının vezikostomi yerinden prolabe olmasıdır.

Valv ablasyonu vezikostomi ile eş zamanlı yapılmamalıdır, çünkü kuru kalan üretrada darlık gelişme ihtimali daha yüksektir. Vezikostomi mesane siklusuna fırsat vermesinin yanı sıra düşük mesane basınçları sağlar. Böylece mesane kapasitesinde azalmaya neden olmaz. Vezikostomi yapılmış yeni doğanlarda antibiyotik profilaksisine devam etmek gerekir.

Vezikostomi kapatılması

Erken vezikostomi açılması gereken çocuklarda vezikostomi kapatma kararı çok dikkatli verilmelidir. Vezikostomili çocukta febril üriner infeksiyon oluşuyorsa, üriner sistemin bakteriyel kontaminasyon riskini azaltmak için vezikostomi kapatma kararı alınabilir. Çoğu olguda vezikostomi 1-3 yaş arasında üst üriner trakt stabilize olduktan sonra, eş zamanlı etkin valv ablasyonu yapılan çocuklarda kapatılabilir. Operasyon öncesinde vezikostomiden foley kateter itilerek balonu şişirilip traksiyona alınır ve bu şekilde kontrast kaçıışı engellenerek sistografi çekilir. Böylece önemli reflü olup olmadığı, mesanenin kapasite durumu ve duvar düzeni görülmüş olur. Önemli reflü varlığında bile çocuk küçükse valv ablasyonu esnasında vezikostomi kapatmak genellikle emniyetlidir. Reflünün düzeltilmesi ise mesanenin genişlemesi ve çocuğun büyümesine kadar geciktirilebilir. Antikolinergik tedavi mesane boşaltıldığı sürece kullanılmalıdır. Vezikostomi kapatılmasını takiben hidronefrozda artış, mesanenin inkomplet boşalması ve serum kreatininde artış olup olmadığı yakinen takip edilmelidir.

Sirkümsizyon

PUV'lu infantlarda şiddetli üst üriner trakt dilatasyonu, inkomplet mesane boşalması ve VUR gibi morbiditelerin birlikteliğinden dolayı, idrar yolu infeksiyonu hızla pyelonefrite ve sepsise ilerleyebilir. PUV'lu çocuklarda üriner infeksiyonun overall riski %50-60 iken, etkilenmeyen çocuklar-

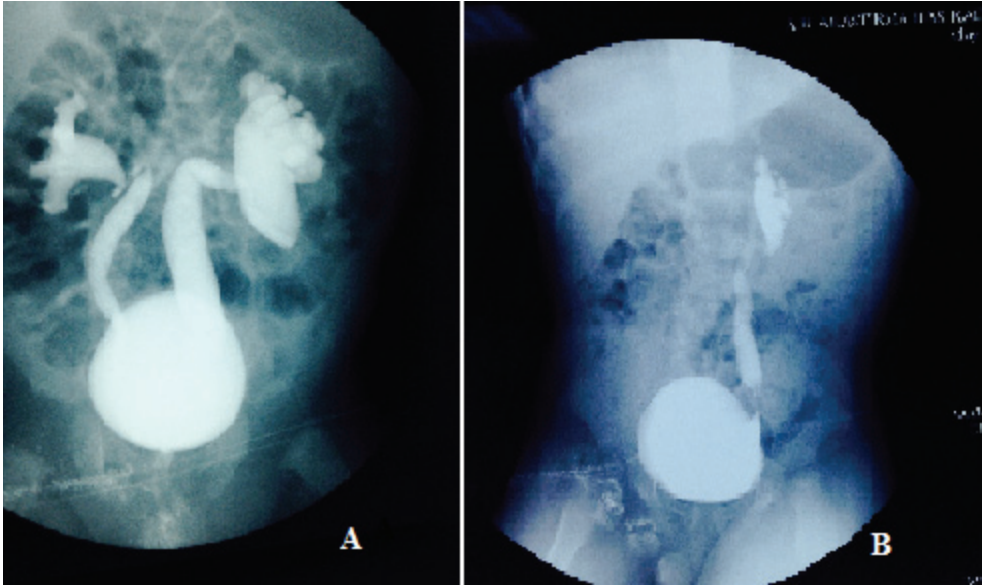
da %1 kadardır. Sirkümsizyon PUV'lu çocuklarda üriner infeksiyon riskini %83 ile %92 azaltarak, normal çocuklardaki seviyeye kadar düşürebilir.¹¹ Bu nedenle PUV'u olan çocuklarda sirkümsizyon profilaktik amaçlı olarak şiddetle önerilmektedir.

Nefroüretrektomi

VURD sendromlu çocuklarda nefroüretrektomi tarihsel olarak uygun bir girişim olarak kabul edilmektedir. Bu görüşe göre, dilate VUR ile birlikte olan nonfonksiyone böbrek, infeksiyon ve sepsisin potansiyel kaynağı olarak düşünülmekte ve profilaktik eksizyon yapılmaktadır. Günümüz pratiğinde ise, mesanenin uygun ve yeterli boşaltılması ve sirkümsizyon, üriner infeksiyon insidansını önemli derecede azaltmakta ve bu nedenle nefroüretrektomi nadiren gerekmektedir. Gerçekte böbreğin korunması kötü fonksiyone renal ünit bile olsa, orta derecede poliüri oluşturarak anüriden koruyucu bir etki oluşturabilir. Yüksek dereceli reflü sıklıkla kötü fonksiyone böbreklerde ve kötü fonksiyone renal üniten erkenden çıkartılması problem oluşturmadığı sürece gereksizdir. Bu hastalarda kötü kompliansa sahip yüksek basınçlı mesaneleri augmented etmek gerekebilir ve bu işlemde kötü fonksiyone renal üniten ureteri kullanılabilir.¹² Postoperatif dönemde pop-off mekanizması ortadan kaldırıldığı için kalan böbrek dikkatli şekilde monitorize edilmeli, artan basınçtan dolayı hidronefroz gelişebileceği unutulmamalıdır.

Posterior üretral valvle birlikte olan vezikoüreteral reflünün tedavisi

PUV'lu çocukların %50 ile %80'inde VUR görülebilmektedir. Ancak VUR artmış mesane basınçları nedeniyle olduğundan, üreteral reimplantasyon maksimum mesane rehabilitasyonuna rağmen üriner infeksiyonu süren olgularda düşünülmelidir. Valv ablasyonu veya vezikostomi yapılması normalde tek başına olguların %25 ile %40'ında VUR'da rezolüsyona neden olur. Valv ablasyonu takip eden bir yıl içerisinde hastaların hemen



Resim 4. Valv ablasyonu yapılan bir olgunun takibinde reflü rezolüsyonu. **A:** Posterior üretral valvli bir yeni doğanda bilateral yüksek dereceli reflü, **B:** Valv ablasyonundan 9 ay sonraki kontrol filminde sağda reflünün tamamen rezolüsyona uğradığı, solda ise reflü derecesinin azaldığı görülmekte.

hemen tümünde reflü derecesinde iyileşme görülebilmektedir. Bununla birlikte bazı olgularda başlangıç tedavisinden 3 yıl sonrasına kadar beklenmesine rağmen reflü rezolüsyonu sağlanamayabilir. Bu durum özellikle yüksek dereceli reflüler için geçerlidir ve böyle hastalarda antibiyotik profilaksisi mutlaka sürdürülmelidir. Ayrıca periyodik olarak üst üriner trakt görüntülenmeli ve sistografi yapılmalıdır. İnfeksiyon olmaksızın böbreklerde bozulma olması, mesane disfonksiyonunun bir işareti olabilir. Bu durumda videoürodinami ile alt üriner traktın değerlendirilmesi önemlidir. Valvi ve bilateral reflüsü olan endoskopik holmium:YAG lazerle valv ablasyonu ve eş zamanlı sirkümsizyon yapılan bir yenidoğanda 9 ay sonraki kontrol VCUG'de reflünün bir tarafta tamamen rezolüsyona uğradığı, karşı tarafta ise derecesinin düştüğü görülmektedir (Resim 4).

Hassan ve ark.¹³ VUR varlığının renal sonuçlarla korelasyon göstermediğini ortaya koyarak, tek başına reflü varlığının girişim için bir endikasyon oluşturmadığını ileri sürmüştür. Bu olgularda me-

sane çıkım obstrüksiyonu kaldırıldıktan sonra antikolinergiklerle intravezikal basınç düşürülmeye çalışılır. Ürodinamik değerlendirme tedavide yol göstericidir.¹³ Reflü hala yüksek derecede devam ediyorsa veya araya giren infeksiyonlar olursa VUR düzeltilmelidir. Endoskopik subüreterik injeksiyonun (STING) valve bağlı VUR'da etkinliği hala ispat edilememiştir, ancak bir opsiyon olarak kullanılabilir. Çoğu pediatrik ürolog bu durumda üreteral reimplantasyon yapmayı tercih etmektedir. Fakat kalın, dilate üreterlerin anormal bir mesane içerisine reimplantasyonu oldukça zor bir işlemdir ve komplikasyon oranları da %15-30 kadar yüksektir. En sık görülen komplikasyonlar reflünün devam etmesi ve üreteral obstrüksiyon gelişmesidir. Unilateral yüksek dereceli reflü varlığında non-reflüksif üretere transüreteroureteros-tomi yapılabilecek bir girişimdir.

Yüksek Diversiyon

Günümüzde proksimal diversiyon, valv ablasyonu veya vezikostomi yapılmasına rağmen üst üriner



Şekil 2. Sober Y Üreterostominin şematik görünümü.

traktın dekomprese olmadığı nadir olgulara uygulanmaktadır. Yeterli mesane drenajına rağmen, üst üreter sistemde rekürren üreter infeksiyon varlığı, renal fonksiyonlarda iyileşmenin olmaması ve/veya üst üreter sistem dilatasyonunda artış olması yüksek diversiyon için uygun endikasyonlardır. Bu amaçla distal üreterostomi, proksimal loop üreterostomi, kutanöz pyelostomi, ring üreterostomi ve Sober Y üreterostomi yapılabilir.³ Bu uygulamaların bir kısmında idrar mesaneye uğramadığından, mesane siklusu oluşmamakta ve mesane fonksiyonları hızla bozularak kompliansı bozuk, küçük bir mesane halini almaktadır. Bu nedenle proksimal diversiyon için daha çok tercih edilen yöntem, mesaneye de idrarın ulaştığı **Sober Y kutanöz üreterostomi** tekniğidir. Bu teknikte proksimal üreter kesilip abdominal duvara ağızlaştırılırken, distal üreteral segmentin proksimal ucu renal pelvise anastomoze edilir (Şekil 2.).

Bu yöntemle mesane siklusu sürdürülürken, aynı zamanda üst üreter traktın iyi bir şekilde drenajı da sağlanmış olur. Sober Y üreterostomi ile tedavi edilen 36 PUV'lu çocukta 55 aylık takip sonucunda mesane kompliansı olguların %69'unda, mesane kapasitesi ise %80'inde normal bulun-

muştur.¹⁴ Rekonstrüktif cerrahi üst üreter traktta istenilen düzelme sağlanana kadar geciktirilmelidir.

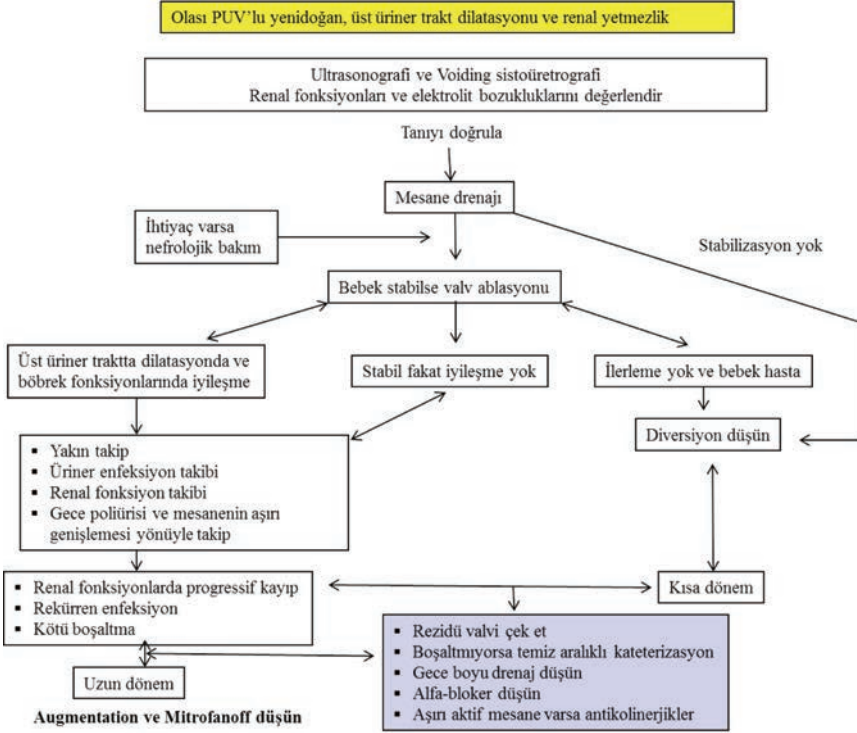
Diğer girişimler

Renal forniks rüptürü ile oluşan üreter ekstrasvazasyon sonrası retroperitona ulaşan idrarın periton içerisine transudasyonu, PUV'lu yeni doğanların %5 ile %15'inde görülmektedir. Bazı infantlarda perirenal ürinom gelişirken, bazılarında üreter asit gelişmektedir. Ürinomasi olan ve olmayan olguların diferansiyel renal fonksiyonları benzer bulunmuştur. Bununla birlikte üreter asidi olanlarda idrarın peritoneal yüzeyden reabsorbsiyonundan dolayı önemli elektrolit anormallikleri oluşabilmekte, ayrıca şiddetli abdominal distansiyondan dolayı bu hastalar solunum sıkıntısı da yaşayabilmektedir.

Ekstrasvazasyonu değerlendirmeye US, VCUg ve renal sintigrafi ile başlanır. ^{99m}Tc-MAG3 renal skenin erken uptake fazı sıklıkla böbrek tutulumunu gösterir. Mesane içerisine 5 Fr veya 8 Fr feeding tüp konularak mesanenin dekomprese edilmesiyle fornikslerden olan ekstrasvazasyon durur. Ekstrasvazasyon ve serum kreatinini sürekli bir şekilde artarsa, solunum sıkıntısı varsa, infeksiyon, hipertansiyon veya önemli parenkimal kompresyon gelişirse perkütan drenaj gerekir. Ekstrasvazasyonun ısrarla devam ettiği olgularda perkütan nefrostomi konulması sıklıkla problemi çözer. Bununla birlikte fornikslerden olan ekstrasvazasyon tipik olarak renal pelvisi dekomprese ettiğinden, perkütan nefrostomi yerleştirilmesi zor olabilir. Bu olgularda ürinoma içerisine dren konulabilir. Bazen küçük bir flank insizyon ile eksplorasyon gerekebilir. Olguların çoğunda böbrek intakt olup kutanöz pyelostomi veya üreterostomi nadiren gerekir. Zor olgularda alt üreter traktın dekompresyonu sağlandıktan sonra, böbreğin mobilize edilerek komşu peritondan ayrılması ve retroperitona dren konulması çoğu hastada kaçığı durdurur.^{1,3}

Başlangıç tedavisinden sonra takip

Antibiyotik profilaksisi üst üreter trakt dilatasyonu düzelene kadar sürdürülmelidir ve reflü-



Şekil 3. Posterior üretral valv tanı, tedavi ve takip algoritması.

nün birkaç yıl sürebileceği de unutulmamalıdır. PUV'lu infantların çoğu doğumdan itibaren ürolojik ve nefrolojik takibe alınmalıdır. En yaygın klinik problemler; böbreklerin konsantrasyon yeteneğinin bozulmasına sekonder oluşan önemli poliüri, somatik büyümede sorun oluşturan metabolik asidoz, hipokalsemi ve hipofosfate mi ile seyreden böbrek yetmezliği ve hipertansiyondur. Şayet hasta klinik olarak iyi durumdaysa ve somatik büyümesi normalse, periyodik olarak US, elektrolit ölçümleri, BUN, kreatinin düzeyleri, ürogram, kan basıncı ölçümleri ve yeterli büyüme gelişmenin olup olmadığı yönüyle takibi yapılmalıdır.¹ PUV tanı, tedavi ve takip protokolü 2016 EAU kılavuzunda aşağıdaki şekilde önerilmektedir.²

Başlangıç tedavisinden sonra prognoz

Başlangıç tedavisinden sonra renal fonksiyonla-

rın iyiye ya da kötüye gidebileceğini ön görmede bazı prognostik faktörler belirlenmiştir.¹

Renal fonksiyonlar için olumlu prognostik faktörler şunlardır:

- Başlangıç tedavisinden 1 ay sonra serum kreatininin 0.8 mg/dL'den düşük olması,
- Renal US'de kortikomedüller ayırımın yapılabilmesi,
- 5 yaşına kadar gündüz kontinansının sağlanmış olması,
- Pop-off mekanizması ile mesane basıncının düşmüş olması [Nonfonksiyone kontrolateral böbreğe massif reflü varlığı (VURD Sendromu: Valv, unilateral reflü, displazi)- üriner asit varlığı- geniş mesane divertikülü varlığı],
- Tanı anında normal görünümde kontrolateral böbrek varlığı,
- İlk VCUG'de reflü olmaması.¹

Renal fonksiyonlar için olumsuz prognostik faktörler şunlardır:

- Erken gestasyonel yaşta PUV tanısı konulması ve oligohidramnios varlığı,
- Bilateral VUR varlığı,
- Başlangıç tedavisinden sonra serum kreatinin düzeyinin 1.0 mg/dL'den yüksek seyretmesi,
- 1 yaşındaki kreatinin değerinin 1.2 mg/dL ve üzerinde olması,
- Renal displazi göstergesi olan küçük subkap-süller kistlerin varlığı,
- Renal ekojenitede artış,
- Kortikomedüller ayırımın kaybolması,
- Gündüz kontinansının sağlanılamamış olması,
- Detrüsör sfinkter dissinerjisi (DSD) varlığı.¹

Yeni retrospektif bir çalışmada 260 PUV'lu çocukta son dönem böbrek yetmezliğine (ESRD) progresyondaki risk faktörleri; nadir serum kreatinin düzeylerinin 1 mg/dL'den yüksek olması, tanı anında bilateral grade 3 veya daha yüksek dereceli VUR varlığı, rekürren ateşli üriner infeksiyon ve şiddetli mesane disfonksiyonu varlığı olarak belirlenmiştir. Bu çocukların yaklaşık %12'si ortalama 11 yıllık takipte ESRD'ye girmiştir. Bu çalışmada nadir serum kreatinin düzeyi ve mesane disfonk-

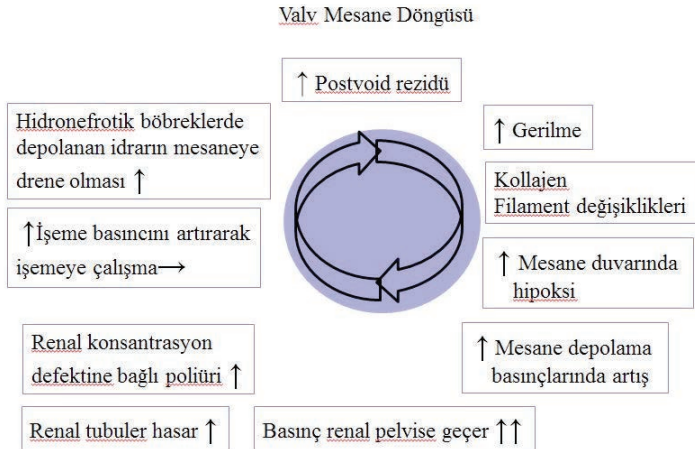
siyonu varlığı ESRD'ye progresyonda en önemli bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir.¹⁵

Geç tanı alan olgular

PUV nedeniyle geç müracaat edenlerde hastalığın daha iyi seyrettiğine dair yaygın bir inanış olmasına rağmen, geçen 15 yıl içerisindeki çalışmalar bu inanışın doğru olmadığını ortaya koymuştur. 5-35 yaşları arasında tanı konulan 47 hastada en yaygın semptom olarak gün boyu inkontinansın %60, üriner infeksiyon ve hidronefrozun %40 oranında, VUR'un ise %33'ünde görüldüğü bildirilirken, olguların %13'ünde işerken ağrı, %35'inde serum kreatinin yüksekliği ve %10'unda ise ESRD varlığı saptanmıştır.¹⁶

Mesane disfonksiyonu ve valv mesane sendromu

Mesane disfonksiyonu, mesanedeki patofizyolojik değişikliklerin bir kısır döngüsünden kaynaklandığından, mesanede yeniden yapılanma ve işeme disfonksiyonu, VUR, renal displazide kötüleşme ve obstrüktif üropati gibi istenmeyen durumlara neden olur. Bu disfonksiyonun nihai görünümü valv mesane sendromu olarak adlandırılır.



Şekil 4. Valv mesane döngüsü. Etkilenen mesanede postvoid rezidüel idrar artar. Mesanedeki gerilmeye bağlı olarak kollajen depozisyonu ve filament değişiklikleri oluşur. Artan intravezikal basınç renal pelvise ulaşır. Renal tubuler hasara bağlı olarak poliüri meydana gelir. Zaten kötü boşalan mesane volümü giderek artar. Siklus bu şekilde devam ederek ilave hasarlara neden olur.

Mitchell¹⁷ 1982 yılında işeme disfonksiyonunda bir fasit daire tanımlamış ve obstrüksiyonun son dönem mesane veya valv mesanesine kadar giden zincirleme olayları başlattığını bildirmiştir. Mesane çıkım obstrüksiyonunun klinik delili olmamasına rağmen hidroüreteronefrozu ve renal fonksiyonları artan bir şekilde bozulan 11 hastasındaki deneyimlerini ortaya koyarak tanımladığı bir durumdur. Mitchell'in valv mesane döngüsü aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 4).

Mesane çıkımında obstrüksiyon oluştuğunda, mesane daha çok çalışarak obstrüksiyonu aşmaya çalışır. Detrüsör hipertrofik hale gelerek, mesane nin komplet boşalmasını sağlamaya çalışır. Çocuğun büyümesi ile artan idrar miktarı ve nefrojenik diabetes insipidusa bağlı poliüri nedeniyle yüksek mesane volümleri oluşarak, zaman içerisinde mesanede yeniden yapılanma oluşur. Giderek mesane tam olarak boşaltılamaz ve işeme sonrası rezidüel idrar miktarı artmaya başlar. Sonuçta mesane boşalamaz ve detrüsör artık komplet relaksasyon fazını hiç yaşayamaz. Bunun sonucunda detrüsör lifleri parsiyel ya da komplet gerilir ve gen ekspresyonu kaskadını başlatır. Sonuçta fenotipik değişiklikler oluşarak mesanenin kontraktilesi zamanla bozulur.^{18,19} Mesane dekompanse hale gelir. Mesane parsiyel olarak boşaltıldığında idrar hidronefrotik böbreklerde depolanarak hızlıca mesaneye dolar ve mesane kasında relaksasyon periyodunun oluşmasına fırsat vermez. Kontraktilede yetersizlik ve artmış postvoid rezidüel idrara bağlı olarak artan mesane basınçları böbreklere ulaşarak zaten bozuk olan böbrek fonksiyonları daha da kötüleşir. Özet olarak PUV'lu hastalarda aşağıda belirtilen 3 faktör mesanenin valv mesanesine dönüşmesinde rol oynar:

1. Poliüri,
2. Yüksek işeme basınçları ve artmış duvar tansiyonu nedeniyle kötü mesane kompliansı varlığı,
3. Rezidüel idrar volümünde artış. Bu üç faktör mesane overdansiyonuna neden olur.²⁰

Mesane disfonksiyonu yoğun şekilde tedavi edilmesine rağmen, valv mesane sendromunun geç dönemine ilerlemesi sıklıkla durdurulamaz

ve gerçekte valv mesane sendromu mesane disfonksiyonunun süren semptomlarını tanımlamak için kullanılan geniş kapsamlı bir terimdir. Daha öncede kısmen değinildiği gibi valv mesane sendromunda takip yöntemleri:

- a. Postvoid rezidüel idrarın monitorizasyonu
- b. İdrar akım hızı
- c. İşeme basınçları

Temel tedavi yöntemleri ise:

- a. Saatli işeme
- b. İkili işeme
- c. Antikolinerjikler ve/veya alfa-blokerler
- d. Miyojenik hasar varlığında temiz aralıklı kateterizasyon (TAK)³

Gece boyu mesane drenajı önemli bir yardımcı tedavi yöntemidir ve artan bir şekilde valv mesane sendromunu düşündüren bulguları olan çocuklarda standart tedaviye adapte edilmektedir.^{20,21} Gece boyu idrar drenajı, üreteral dilatasyon ve hidronefrozun davranış modifikasyonlarıyla düzeltilemediği durumlarda, renal fonksiyonlarda bozulma olması durumunda ve rekürren infeksiyon varlığında önerilmektedir. Bu işlemde kateter 7-10 saatin üzerinde mesanede bırakılmalıdır. Bu şekilde hidronefrozda, kontinansa ve üriner infeksiyon gelişiminde önemli iyileşmeler bildirilmiştir. Bu işlem kronik mesane distansiyonundan kaynaklanan renal etkileri ve mesanedeki kalıcı hasarı, kısır döngüyü kırarak engellemektedir.^{20,21}

Bununla birlikte TAK veya gece boyu mesane drenajı, valvli hastalardaki mesane boynu yüksekliği ve hassas üretra varlığından dolayı oldukça zor uygulanabilen bir işlemdir. Bu nedenle Mitrofanoff prosedürü olarak da bilinen apendikovezikostomi günümüzde kullanışlı bir tedavi opsiyonudur.²² Bu işlem laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik yöntemle de yapılabilen kateterize edilebilir kanal oluşturan minimal invazif bir tekniktir.

Günümüzde mesane disfonksiyonu daha iyi anlaşıldığından, davranış modifikasyonu ve gece boyu mesane drenajı gibi etkin işlemler başarıyla uygulandığından, augmentasyon sistoplastisine valv mesanesi olgularında nadiren gerek duyul-

maktadır. Küçük kapasiteli, yüksek basınçlı, kalın duvarlı valv mesanesi varlığında, konservatif işlemlere rağmen üst üriner sistem anatomisinde bozulma sürüyorsa mesane augmentasyonu düşünülebilir. Bu amaçla nonfonksiyone böbreğin genişlemiş üreteri kullanılabilir. Üreterle mesaneyi augmented etmenin ileum kullanımından daha avantajlı olduğu bilinmektedir. Mukus üretimi, asidoz ve taş oluşumu gibi komplikasyonların gelişmesi ureterosistoplastide minimumdur.²³

PUV'lu çocuklarda klinik bir bulgu yokluğunda bile mesane disfonksiyonundan şüphelenilmesi gerekir. Hastalarda sadece klinik muayeneye ya da hasta sorgulama formlarına güvenildiğinde mesane disfonksiyonu olduğundan çok daha az belirlenebilir. Bu nedenle PUV öyküsü olan tuvalet eğitimi almış olan çocuklarda, üroflowmetri ve postvoid rezidüel idrar ölçümleri rutin takibin bir parçası olmalıdır.³

PUV'lu çocukların yarısında gün boyu süren inkontinans geç çocukluk dönemine kadar sürmektedir. Önemli ürodinamik anormallikler mesane çıkım obstrüksiyonunun iyileşmesini takiben de sürebilir. PUV'lu çocuklarda üriner inkontinansın birçok potansiyel sebebinin olduğu bildirilmiştir.

PUV'lu çocuklarda üriner inkontinans sebepleri şunlardır:¹

1. Detrüsör anormallikleri
 - a. Unihibe detrüsör kontraksiyonlarına sekonder aşırı aktif mesane
 - b. Overflow (dolup taşma) inkontinansı
 - c. Kötü komplians
 - d. Myojenik yetmezlik
2. İnkomplet valv ablasyonuna sekonder yüksek basınçlı işeme
3. Mesane kontraksiyonları sırasında sfinkter kasının gevşemesinde yetersizlik sonucu oluşan detrüsör sfinkter dissinerjisi (DSD)
4. Uzun süren obstrüktif üropatiye bağlı renal tubuler hasarın yol açtığı konsantrasyon defekti sonucu oluşan poliüri
5. Uzun süren obstrüksiyona sekonder gelişen fibrozis sonucunda kötü kompliansı olan valv mesanesi varlığı.

Bu klinik durumda mesane basıncı 35 cm H₂O'nun üzerine çıkarsa, üreteral obstrüksiyona sekonder olarak hidronefroza kötüleşme olabilir. PUV'lu çocukların uzun dönem takiplerinde yaklaşık 1/3'ünün ESRD'ye gittiği bildirilmiştir.

Mesanenin rehabilitasyonu

Valv ablasyonundan sonra PUV'lu çocukların mesane disfonksiyonlarının klasik takiplerinde; gözlem, klinik öykü ve ürodinamik değerlendirmeye odaklanılmalıdır. Ebeveynlerin ve büyüyen çocuğun eğitimi, mesane rehabilitasyonu ve tarif edilen davranış modifikasyonlarının başarısı için kritik bir işlemdir. Aileler çocuğa agresif tuvalet eğitimi vermemeli ve bu çocukların tuvalet eğitimlerinin normal çocuklara göre gecikeceğini bilmelidirler. Gündüz inkontinansı %7 ile %35 oranında, nokturnal enurezis ise valv ablasyon öyküsü olan dört çocuğun birinde beklenmelidir.²⁴ Tuvalet eğitimi tamamlandıktan sonra çocuklar ve onlara bakan kişiler yeterli sıvı alımı, zamanlı işeme ve ikili işeme konusunda eğitilmelidirler. Biofeedback tedavisi ve pelvik taban egzersizlerinin de faydalı olduğu bulunmuştur.²⁵

Yardımcı ilaçların rolü açık değildir. Tercih edilecek olan girişimler valv ablasyonundan sonra işeme disfonksiyonu etiolojisinde rolü olduğu kabul edilen aşağıdaki durumlara yönelik olmalıdır:

1. Eksternal sfinkter hiperrefleksi ve hipertrofinin bir sonucu olarak mesane boynunda fonksiyonel obstrüksiyon,
2. Detrüsörde artmış kollagen birikiminden dolayı mesane duvarının kalınlaşması.

Alfa-adrenerjik blokajın, sfinkterdeki tonus artışını iyileştirdiği ve artmış postvoid rezidüsü olan çocuklarda mesane boynunu gevşetip rezidüel idrarda anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir.²⁶ Oxybutinin kullanımı ile ilgili çelişkili çalışma sonuçları vardır. Oxybutinin verilecekse hastada etkileri çok yakın takip edilmeli, rezidüel idrar miktarında artma veya mesanede önemli kapasite artışı gözlenmesi durumunda ilaç kesilmelidir. Miyojenik yetmezlik varlığında hastaya aralıklı TAK uygulanan-

ması gerekir.²⁷ Miyojenik yetmezliğin PUV'a bağlı mesane disfonksiyonuna mı, oksibutinine mi bağlı olarak geliştiği bilinmemektedir.

Renal Transplantasyon

Renal fonksiyonlar çoğu PUV'lu hastada çocukluk çağıında stabilize olmasına rağmen, adölesan dönemde yeterli renal rezerv kalmayabilir ve diyaliz veya renal transplantasyon (Tx) gerekli olabilir. Kuzey Amerika Pediatrik Renal Çalışma Grubunun 2006 yıllık raporuna göre obstrüktif üropati 1987'den itibaren 8990 renal Tx vakasının 1424'ünü (%15.8) oluşturarak renal Tx için 2. en yaygın sebep olarak belirlenmiştir.²⁸ PUV'lu hastalar, nativ nonfonksiyone böbreklere yüksek dereceli reflü varlığı, kalın duvarlı, kötü kontraktıl veya hiperkontraktıl mesane ile birlikte olan valv mesane sendromu gibi birçok morbiditelerinden dolayı renal Tx için zor hastalardır. Bu nedenle pediatrik ürolog transplantasyon ekibinin kritik bir komponenti olmak zorundadır. Çünkü transplantasyondan önce mesane fonksiyonları tam olarak düzeltilmemişse, mesanenin rezervuar fonksiyonu yeterli değilse yüksek komplikasyon oranları ve yüksek greft kaybı oranları bildirilmiştir.²⁹ PUV'lu hastalarda kalın duvarlı mesane nedeniyle üreteral obstrüksiyonun artmış insidansı gösterilmiştir. Ancak son yıllarda valv mesanesi eskiye göre daha efektif tedavi edilmekte, üreteral obstrüksiyon, stentleme veya dilatasyon girişimlerine ihtiyaç duyulmasına rağmen, greft sürvisi ve hasta ölümleri bakımından PUV'lu ve nonobstrüktif sebepli böbrek yetmezliği olan çocuklar arasında fark bulunamamıştır.^{30,31} Fine ve ark.³¹ 59 valvli hastanın renal Tx sonuçlarını ortalama 8 yıl takip ettiklerinde, başlangıç tedavisi olarak primer valv ablasyonu, vezikostomi veya yüksek diversiyon yapılan hastaların sonuçlarının birbirinden farklı olmadığını rapor etmişler, mesane disfonksiyonu olan olgularda greft kaybı riski artmasına rağmen istatistiksel öneme ulaşmadığını bildirmişlerdir.

Transplant adaylarının mesane fonksiyonlarının video ürodinami ile değerlendirilmesi emniyetli depolama basınçları ve gelecekteki re-

zervuarın kontraktıl fonksiyonlarını değerlendirmek açısından çok önemlidir. Renal Tx planlanan hastalarda gece boyu mesane drenajı veya TAK, rezervuarın fonksiyonlarını optimize etmek için başlatılmalıdır, çünkü mesanenin uygun özelliklere sahip olması Tx'de greft sürvisine olumlu katkı sağlamaktadır. Renal Tx öncesi nativ böbreklere nefrektomi yapılması sıklıkla gerekli değildir, ancak şiddetli proteinüri veya şiddetli poliüri durumunda hemodinamik sorun oluşturabileceğinden nefrektomi yapılmalıdır.

Mesane augmentasyonu mesanede emniyetli depolama basınçları sağlayacağına inanılan olgularda, renal Tx öncesi veya sonrasında yapılabilir. Daha önceleri renal Tx sonrası immunosupressif kullanılacağından ve küçük çocuğun rezervuarın kateterizasyon sorumluluğunu alamayacağı dikkate alınarak augmentasyonun mutlaka renal Tx'den önce yapılması öneriliyordu. Ancak günümüzde çocuk sistoplasti ve TAK için uygun yaşa gelinceye kadar vezikostominin bile renal Tx hastaları için emniyetli bir yol olduğu bildirilmiştir.^{32,33}

Valvi olanların adult seksüel fonksiyonları ve fertilitite durumları

Valvli hastalar yaşam boyu valv mesane sendromu, böbrek yetmezliği ve renal Tx yönüyle takip edilmelidirler. Bu hastalarla ilgili olarak seksüel bakımdan en önemli iki risk erektil disfonksiyon ve infertilitedir. Taskinen ve ark.³⁴ 67 PUV öyküsü olan hastayı incelediklerinde erektil disfonksiyon ve infertilite oranlarının aynı yaş grubundaki normal popülasyondan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte subgrup analizleri yapıldığında inkontinans ve renal yetmezlik nedeniyle bu hastaların yaşam kalitelerinin düşük olduğu bulunmuştur. Gerçekte mesane disfonksiyonunun kronik seyretmesi, üriner infeksiyon ve renal disfonksiyon riskinden dolayı pediatrik ve erişkin ürologlar arasında iletişim olması, bu hastaların yaşam kalitelerini artırmak adına faydalı olacaktır.³

Sonuç olarak, valvi olan hastaları uzun dönem hasta bazında belirlenecek bir protokol ile

takip etmek zorunludur. Ürodinami, idrar volümleri, renal fonksiyon, infeksiyon ve hidronefroz yönünden hastalar yakın takibe alınmalıdır. Hastalara mevcut klinik ve ürodinamik bulgularına göre antikolinergikler, α -blokerler, TAK, gece kontinü mesane drenajı, saatli işeme, ikili işeme gibi tedavi opsiyonlarından uygun olan kombinasyonlar önerilmelidir.

KAYNAKLAR

- Elder JS and Shapiro E. Posterior urethral valves. In: Holcomb GW, Murphy JP, Ostlie DJ (eds). *Ashcraft's Pediatric Surgery*. Sixth ed. W.Saunders; 2014.p.762-772.
- Tekgül S, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr C, Stein R, Erdem E, Nambiar AK, Silay MS, Undre S. Posterior urethral valves. *Paediatric Urology Guideline*, 2016.
- Shukla AR. Posterior urethral valves and urethral anomalies. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell's Urology*. Eleventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.3252-3271.
- Hutton KA, Thomas DF, Arthur RJ, Irving HC, Smith SE. Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome? *J Urol*. 1994;152:698-701.
- Morris RK, Malin GL, Khan KS, Kilby MD. Antenatal ultrasound to predict postnatal renal function in congenital lower urinary tract obstruction: systematic review of test accuracy. *BJOG*. 2009;116:1290-9.
- Morris RK, Kilby MD. An overview of the literature on congenital lower urinary tract obstruction and introduction to the PLUTO trial: percutaneous shunting in lower urinary tract obstruction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009; 49:6-10.
- Smith GH1, Canning DA, Schulman SL, Snyder HM 3rd, Duckett JW. The long-term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. *J Urol*. 1996;155:1730-4.
- Kim YH, Horowitz M, Combs AJ, Nitti VW, Borer J, Glassberg KI. Management of posterior urethral valves on the basis of urodynamic findings. *J Urol*. 1997;158:1011-6.
- Mandal S, Goel A, Kumar M, Singh MK, Singh V, Sankhwar SN, Singh BP, Dalela D. Use of holmium: YAG laser in posterior urethral valves: another method of fulguration. *J Pediatr Urol*. 2013; 9:1093-7.
- Duckett JW Jr. Cutaneous vesicostomy in childhood. The Blocksom technique. *Urol Clin North Am*. 1974; 1:485-95.
- Mukherjee S, Joshi A, Carroll D, Chandran H, Parashar K, McCarthy L. What is the effect of circumcision on risk of urinary tract infection in boys with posterior urethral valves? *J Pediatr Surg*. 2009;44:417-21.
- Husmann DA, Snodgrass WT, Koyle MA, Furness PD 3rd, Kropp BP, Cheng EY, Kaplan WE, Kramer SA. Ureterocystoplasty: indications for a successful augmentation. *J Urol*. 2004;171:376-80.
- Hassan JM, Pope JC 4th, Brock JW 3rd, Adams MC. Vesicoureteral reflux in patients with posterior urethral valves. *J Urol*. 2003;170:1677-80.
- Ghanem MA, Nijman RJ. Long-term followup of bilateral high (sober) urinary diversion in patients with posterior urethral valves and its effect on bladder function. *J Urol* 2005;173:1721-4.
- Ansari MS, Surdas R, Barai S, Srivastava A, Kapoor R. Renal function reserve in children with posterior urethral valve: a novel test to predict long-term outcome. *J Urol*. 2011;185:2329-33.
- Bomalaski MD, Anema JG, Coplen DE, Koo HP, Rozanski T, Bloom DA. Delayed presentation of posterior urethral valves: a not so benign condition. *J Urol*. 1999;162:2130-2.
- Mitchell ME. Persistent ureteral dilation following valve resection. *Dial Pediatr Urol* 1982; 5:8-11.
- Kirsch AJ, Macarak EJ, Chaqour B, Quinn T, Zderic S, Flake A, Crombleholme T, Adzick NS, Canning D, Hubbard AM, Rosenbloom J, Snyder HM, Howard PS. Molecular response of the bladder to obstruction. *Adv Exp Med Biol*. 2003;539(Pt A):195-216.
- Shukla AR, Nguyen T, Zheng Y, Zderic SA, DiSanto M, Wein AJ, Chacko S. 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.
- Koff SA, Mutabagani KH, Jayanthi VR. The valve bladder syndrome: pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying. *J Urol*. 2002;167:291-7.
- Nguyen MT, Pavlock CL, Zderic SA, Carr MC, Canning DA. Overnight catheter drainage in children with poorly compliant bladders improves post-obstructive diuresis and urinary incontinence. *J Urol*. 2005;174:1633-6.
- Mitrofanoff P. Trans-appendicular continent cystostomy in the management of the neurogenic bladder. *Chir Pediatr*. 1980;21:297-305.
- Johal NS, Hamid R, Aslam Z, Carr B, Cuckow PM, Duffy PG. Ureterocystoplasty: long-term functional results. *J Urol*. 2008;179:2373-5.
- Hennus PM, van der Heijden GJ, Bosch JL, de Jong TP, de Kort LM. A systematic review on renal and bladder dysfunction after endoscopic treatment

- of infravesical obstruction in boys. *PLoS One*. 2012;7:e44663
25. Ansari MS, Srivastava A, Kapoor R, Dubey D, Mandani A, Kumar A. Biofeedback therapy and home pelvic floor exercises for lower urinary tract dysfunction after posterior urethral valve ablation. *J Urol*. 2008;179:708-11.
 26. Abraham MK, Nasir AR, Sudarsanan B, Puzhankara R, Kedari PM, Unnithan GR, Damiseti KR, Narayanan T. Role of alpha adrenergic blocker in the management of posterior urethral valves. *Pediatr Surg Int*. 2009;25:1113-5.
 27. Kim YH, Horowitz M, Combs AJ, Nitti VW, Borer J, Glassberg KI. Management of posterior urethral valves on the basis of urodynamic findings. *J Urol*. 1997;158:1011-6.
 28. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant*. 2007; 11:366-73.
 29. Mendizábal S, Estornell F, Zamora I, Sabater A, Ibarra FG, Simon J. Renal transplantation in children with severe bladder dysfunction. *J Urol*. 2005; 173:226-9.
 30. Smith KM, Windsperger A, Alanee S, Humar A, Kashan C, Shukla AR. Risk factors and treatment success for ureteral obstruction after pediatric renal transplantation. *J Urol*. 2010;183:317-22.
 31. Fine MS, Smith KM, Shrivastava D, Cook ME, Shukla AR. Posterior urethral valve treatments and outcomes in children receiving kidney transplants. *J Urol*. 2011;185:2507-11.
 32. Rigamonti W, Capizzi A, Zacchello G, Capizzi V, Zanon GF, Montini G, Murer L, Glazel GP. Kidney transplantation into bladder augmentation or urinary diversion: long-term results. *Transplantation*. 2005;80:1435-40.
 33. Christman MS, Canning DA, Schast AP, Baluarte HJ, Kaplan BS. Renal transplantation into a diverted urinary system-is it safe in children? *J Urol*. 2013;190:678-82.
 34. Taskinen S, Heikkilä J, Santtila P, Rintala R. Posterior urethral valves and adult sexual function. *BJU Int*. 2012;110(8 Pt B):E392-6.

Megaüreter ve Üreterosel

68

Haluk Şen

MEGAÜRETER

Megaüreter 7 mm ve daha geniş çaplı üreter için kullanılan bir terimdir. Çocukluk çağında genellikle üreter çapı 5 mm'nin altında kabul edilir. Pediatrik üroloji kliniklerine refere edilen obstrüktif üropati vakalarının %25'ini megaüreterler oluşturmaktadır. Erkek çocuklarda kızlara oranla 2-4 kat fazla görülmektedir. Megaüreterli olguların yaklaşık %25'i bilateraldir. Tek taraflı megaüreterde ise karşı böbrekte %10-15 agenezi veya displazi görülebilmektedir. Megaüreterler genel olarak 2 patolojik tipe ayrılmıştır.

10. Masif vezikoüreteral reflü ile oluşan megaüreter (distal obstrüksiyona primer ya da sekunder gelişebilen)
2. Terminal üreterin segmental daralması veya peristaltizminin olmamasına bağlı obstrüktif megaüreter.

Her iki tipte de üreter aşırı dilate ve tortüoze olabilir. Ancak megaüreterlerin çok az kısmı yukarıda bahsedilen reflü ve obstrüksiyon bulguları ile birlikte bulunabilir.

Megaüreterler 1980 yılında King tarafından yapılan sınıflamaya göre 4 tipe ayrılmış ve bu etyolojik sınıflamaya göre tedavi planının belirlenmesi büyük önem arz etmektedir.

Sınıflandırma

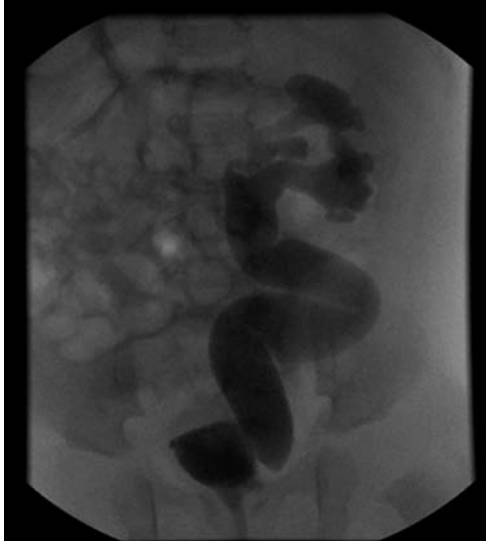
Dilatasyonun nedenine göre 4 sınıfa ayrılmaktadır.

a) Obstrüktif b) Reflüksif c) Obstrüktif ve reflüksif d) Non-obstrüksif non-reflüksif

Ayrıca yukarıda bahsedilen her grup kendi içinde primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Üreterin kendi yapısal anomalisine bağlı olan patolojileri primer, üreter dışı patolojilere bağlı olarak megaüreter gelişmesine ise sekonder olarak sınıflanmaktadır. Sekonder sebep olabilecek patolojiler, mesane çıkım obstrüksiyonu, nörojen mesane hastalığı, üretere dıştan baskı yapabilecek patolojiler, üreterosel, diabetes insipidus ve üriner sistem enfeksiyonları sayılabilir.

Obstrüktif Megaüreter

Obstrüktif megaüreterin oluşumu endoskopik olarak rahat bir şekilde kateter ilerletilmesinden dolayı başta Hirschsprung's hastalığındaki megakolonun nedeni gibi sinir gangliyonlarına bağlanmış ancak sonraki çalışmalarda üreterin bu bölgesindeki gangliyonların normal üreter segmentleriyle aynı olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan histolojik çalışmalarda üç histolojik değişken tanımlanmıştır. Bunlar terminal üreterde



Resim 1. Reflüksif megaüreter.

yoğun kollajen infiltrasyonu, distal sirküler kaslarda hipertrofi ve farklı derecede distal muskuler distrofidir. Yine tip 1 ve tip 3 kollajen birikiminde artışlar olduğunda gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda bu alandaki anormal asetilkolinesteraz aktivitesi sorumlu tutulmuştur. Distal üreterdeki segmental hipoplazinin bu alanda artmış TGF-beta aktivitesi-ne bağlı olduğu ve 2 yaşından sonra TGB-beta'nın

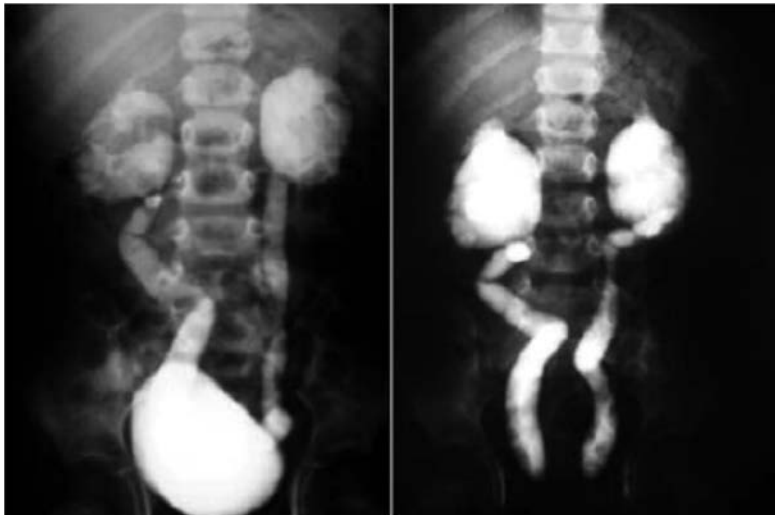
azalması ile spontan gerileme olabileceği ileri sürülmüştür.

Reflüksif Megaüreter

Dilate bir üreter ile yüksek dereceli (grade IV-V) VUR'un eşlik ettiği yaygın bir megaüreter varyantıdır. Histolojik olarak kas lifleri arasında yoğun olarak tip III kollajen birikimi görülür. Miksiyon sırasında üreterden üst üriner sisteme geçen idrar dilatasyona neden olur. İntravezikal üreterdeki darlık, disgenetik üreteral segment ve vezikö-üreteral bileşkedeki yerleşim anomalileri reflüksif megaüretere neden olurlar. Distal üreteral kısımdaki bu anormallikler cerrahi müdahale sırasında göz önünde bulundurulması gereken önemli noktalar. **Resim 1**'de reflüksif megaüreter görüntüsü verilmektedir.

Obstrüktif ve Reflüksif Megaüreter

Bu tip megaüreter diğer tiplere oranla daha seyrek görülür (%2). Üreter orifisinin ektopik olarak mesane boynuna yakın bir yere açılması sorumlu tutulmaktadır. Mesane dolumu esnasında, mesane boynu kapalı olduğundan ilgili üreter orifisi obstrüktif durumdadır. İşeme fazında ise ektopik olan ve submukozal tüneli olmayan üreterde yük-



Resim 2. Obstrüktif ve reflüksif megaüreter.

sek dereceli reflü meydana gelir. Tanıda dolma ve boşalma sistoüretrografisi tanıya yardımcı olur (Resim 2).

Non-Obstrüksif Non-Reflüksif Megaüreter

Bu tip megaüreter en sık antenatal olarak teşhis edilmiş hidronefrozu yenidoğanlarda rastlanılır. Tanının konulması için VUR, obstrüksiyon ve dilatasyon yapabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır. Yenidoğan ve prenatal dönemde tespit edilen megaüreterlerin çoğu bu tiptedir. Etiyolojisi kesin olarak açıklanamamakla beraber fetal renal fizyolojinin önemli rolünün olabileceği düşünülmektedir. Gebeliğin son trimestrindeki fetal idrar üretiminin, postnatal dönemdeki idrar üretiminden 4-6 kat fazla olması nedeniyle üreter, idrar atılımındaki bu artışı dinamik yeteneğinin üzerine çıkarak yapmaya çalışırken geçici olarak dilatasyonu uğramaktadır.

Tanı

Prenatal dönemde USG'nin rutin kullanımı nedeniyle megaüreterlerin tanı sıklığını arttırmıştır. Günümüzde fetal rutin sonografi ile megaüreter asemptomatik yenidoğanların yaklaşık %23'ünde tespit edilirken bu oran hidronefrozu vakalarda %41'e ulaşmaktadır. Ultrasonografi diğer üriner anomalilerin belirlenmesini sağlayarak tanıda önemli bir rolü vardır. Ayrıca takiplerde kullanılmak üzere hidronefrozu derecesini belirleyebilmesi açısından da günümüzde ilk başvuru tanı ve takip yöntemi olma özelliğini korumaktadır.

VCUG reflüyü tanımlamada temel radyolojik görüntüleme yöntemidir. Bununla beraber sekonder megaüretere yol açabilecek posterior üretral valv veya nörojenik mesane gibi diğer patolojilerin de tanısında kullanılır. Normal veya işeme sistografisi ektopik üreter veya sfinkterik üreter gibi şüpheli durumlarda faydalıdır ve aynı zamanda reflüksif ve obstrüksif megaüreterin tanısında da tercih edilir.

IVP günümüzde hastanın x ışınına maruziyeti, yenidoğan dönemindeki renal immatürasyon ve aşırı barsak gaz gölgeleri nedeniyle pek tercih

edilmemektedir. Radyonükleid inceleme (DTPA, MAG3), üst üriner sistem obstrüksiyonun tanısının konulması ve böbrek fonksiyonları hakkında objektif bulgular elde edilmesi nedeniyle en sık tercih edilen yöntemdir. MAG3 atılımının glomerular filtrasyon oranından bağımsız olması ve efektif plazma akımına bağlı olması bununla birlikte zemin aktivitesinin düşük olması gibi avantajları nedeniyle günümüzde tercih sebebidir.

Magnetik Rezonans görüntüleme (MRI) radyasyon riski olmaması ve kullanılan kontrast ajanının toksisitesinin az olması nedeniyle özellikle böbreğin risk altında olduğu durumlarda görüntüleme yöntemi olarak tercih edilir. Yenidoğan ve çocuk yaş gruplarında bu uygulama için anestezi gerekliliği dezavantajdır.

Tedavi

Non-operatif ve cerrahi tedavi olmak üzere 2'ye ayrılabilir.

Non operatif tedavi

Megaüreterlerde tedavi şekli ve tedavinin başarısı megaüreterin doğru sınıflandırılmasına bağlıdır. Eğer varsa sekonder megaüreter sebepleri ortadan kaldırılmalıdır. Renal fonksiyonda bir bozulma yoksa ve yeterli üreteral drenaj sağlanabiliyorsa konservatif tedavi en iyi seçenektir. Hayatın ilk yılında üriner trakt enfeksiyonlarının önlenmesi için düşük doz antibiyotik tedavisi önerilir. Ancak bu tedavi rejimi ile ilgili olarak prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır. Tekrarlayan idrar yolları enfeksiyonu, split renal fonksiyonda bozulma ve önemli obstrüksiyon hariç primer megaüreter vakalarının %85'e kadarı spontan düzelmeye oranına sahiptir.

Cerrahi tedavi

Genel yaklaşım eğer takiplerde hidronefroz artıyor, renal fonksiyon düşüyor ise semptomatik çocuklar için cerrahi endikasyon endikedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki üreter çapı 10-15 mm'in üzerindeki çocuklar için cerrahi müdahale daha muhtemeldir.

Tedavide özetle: non-obstrüktif, non-reflüksif megaüreterde genellikle non-opertatif yöntemlerle ile takip ve tedavi edilir. Takiplerde renal büyüme ve hidronefroz için ilk yıl 3-6 ayda bir USG ve idrar kültürü yapılır. Antibiyotik profilaksisi çoğu vakada tuvalet alışkanlığı gelişinceye kadar devam edilir. Eğer megaüreter sabit kalıyor ve herhangi bir renal hasara yol açmıyorsa resole olana kadar (adölesan çağa kadar sürebilir) yıllık USG ile takip edilir. Şayet megaüreter ve/veya hidronefroz kötüleşiyor, diüretikli renogram ile böbrek fonksiyonlarında %10'un üzerinde bir kötüleşme oluyorsa ve obstrüktif bulgular ortaya çıkıyorsa cerrahi endikasyon gerekir.

Reflüksif, non obstrüktif megaüreterde: buradaki tedavi yaklaşımı klasik VUR tedavisinde olduğu gibi profilaksi ve/veya cerrahi müdahaleleri içerir.

Obstrüktif ve Reflüksif megaüreterde: Ciddi enfeksiyon sorunu olmaz ise 1 yaşına kadar antibiyotik profilaksisi yapılır. Ancak 1 yaşından sonra cerrahi tedaviyi gerektirir.

Obstrüktif megaüreter: Yenidoğan döneminde ciddi obstrüksiyon bulguları varsa, antibiyotik profilaksisine rağmen tekrarlayan enfeksiyonlar geliyorsa cerrahi tedavi endikedir. Yenidoğan dönemindeki açık cerrahi girişimlerin komplikasyonları ve %10'unda ikinci bir açık cerrahi girişim ihtimali nedeni ile günümüzde daha az invazif teknikler önerilmektedir (Endoskopik balon dilatasyonu ve stent veya çift stent uygulaması gibi yöntemler gibi). Bazen geçici diversiyon gerekebilir. İnternal diversiyonun etkili olmadığı veya yapılamayacağı vakalarda perkütan nefrostomi gibi bir eksternal diversiyon yöntemi tercih edilebilir. Temel prensip bu geniş üreterlerin kanlanmasını bozmadan çaplarını azaltmak ve klasik reflü cerrahi prensipleri içinde üreter orifis çapı/tünel uzunluğu = 1/5 oranına dikkat ederek reimplantasyon tekniğini uygulamaktır. Ekstravezikal ve intravezikal yöntemlerin birlikte uygulanması mümkündür. On mm'nin altındaki ureter çaplarında daraltma bazen gerekir. Ancak 10-15 mm ve üzerindeki çaplarda üreterin uygun kalibrasyonu zorunludur.

ÜRETEROSELE

Üreterosele terminal üreterin kistik dilatasyonu olarak tanımlanır. Kızlarda erkeklere oranla 4 kat fazla görülür. Prevelansı 4000 doğumda 1'dir. Olguların % 80'inde duplike sistem vardır ve % 10 olguda üreterosele bilateraldir. Üreter tomurcuğunun urogenital sinüse absorpsiyonundan önce ekspansiyonuna ve erken prenatal obstrüksiyonuna neden olan geçmiş ya da tam olmayan kanalizasyonundan dolayı oluştuğu ileri sürülmektedir.

Sınıflandırma: Üreteroseller üst pol kısmı için çoğunlukla obstrüktiftir ancak obstrüksiyonun ve fonksiyon kaybının derecesi, üreteroselin tipine ve üst kutup displazisine göre değişkenlik gösterir.

Ektopik Üreterosele: Bu tip üreterosele %80'inin üzerinde görülür ve en yaygındır. Olguların %40'ı bilateraldir. Mesane için geniş bir yer kapalayabilir ve nadirde olsa eksternal meaya kadar uzanabilir. İlişkili olduğu üreterde dilatasyon her zaman mevcuttur.

Ortotopik Üreterosele: %15'lik kısmı oluşturur. İntravezikal olarak kız çocuklarında gözlenir. Genellikle hafif derecede obstrüksiyon vardır. Fonksiyon kaybı ve dilatasyon minimaldir.

Çekoüreterosele: Olguların sadece %5'inde rastlanır. Mesane boynunun altında yerleşerek ektopik üreter ile ilişkili bir durumdur. Duplikasyonun üst polü her zaman displastiktir ve fonksiyon yoktur.

Tanı

Üreteroselin antenatal USG ile tanısı konulabilir. Bu dönemde USG yapılmamışsa doğumdan sonra üretral meaya kadar doğmuş ise inspeksiyonla veya erken dönemde piyelonefrit gelişmesiyle yapılan tetkikler sonucunda üreterosele açığa çıkarılabilir. Daha sonraki dönemdeki üreteroseleli çocuklarda sıklıkla idrar yolları enfeksiyonuna rastlanır. Beraberinde disüri, idrara sıkışma, tekrarlayan sistit ve ilgili üreterin alt uç taşlarına rastlanabilir.

Antenatal USG ile tanı konulan üreterosele sonrası üst üriner sistemin sintigrafii ile değerlendiril-

dirilmesi önemlidir. Bilgisayarlı tomografi veya MR ürografi üst kutup ve alt kısım ile kontralateral böbreğin morfolojisi hakkında bilgi edinilebilir.

Üreterosel tanısı konulması için USG yapılırken mesanenin aşırı dolu olamamasına dikkat edilmelidir, aşırı dolu mesanede üreterosel maskelenebilir. İntarvenöz piyelografi (İVP) üst pol veya üreter dilatasyonu olmayan ektopik üreter olgularında tanısında faydalıdır. Yapılan İVP incelemelerinde özellikle ortotopik üreteroselerde "kobra başı" görünümü patognomoniktir. Burada üreterosel mesane içerisinde etrafı radyolusen bir halka ile çevrili radyopak görünüm vermektedir. Duplike sistemi olan olgularda alt pol "solmuş zambak" görüntüsü şeklinde İVP'de görülebilir.

Voiding sistoüretrografi (VCUG) aynı taraf veya karşı taraf reflüyü saptamak ve intraüreteral bir prolapse dercesini değerlendirmek için gerekmektedir. Özellikle eş zamanlı VUR varlığının araştırılmasında veya tedavi sonrası reflünün gerileyip gerilemediğinin ya da tedavi sonrası yeni reflü oluşumunun değerlendirilmesinde VCUG vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemidir. Radyonükleid görüntüleme renal parankim ve özellikle böbreğin kurtarılması düşünüldüğünde çok önemli bilgiler verir.

Obstrüksiyonun derecesi, ektopik üreterin veya üreteroselin neden olduğu üreteral dilatasyona bağlı geçikmiş drenajı gösterir. Teknisyum 99m dietilentriamin penta-asetik asit (DTPA) ve merkaptasetiltriglisin (MAG3) sintigrafileri tıkanıklık ve fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılırken, dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi obstrüksiyondan etkilenmeyip renal fonksiyonu

gösterdiği için; renal fonksiyonu azalmış böbrekte daha duyarlı, obstrükte dupleks sistemlerin tanısında faydalıdır. Hatta subklinik kortikal defektlerin ve ultrasonografik olarak parankim hasarı görülemeyen alt pol fonksiyonunun azlığını göstermede önemlidir. Üreteroselin USG, VCUG ve sintigrafik örnek görüntüleri **Resim 3**'de verilmiştir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) toplayıcı sistem anatomisini göstermede yardımcıdır. Üreteral ektopisi olduğu düşünülen böbreklerde veya diğer yöntemlerle azalmış fonksiyon gösteren böbrek segmentinin belirlenemediği üreteroselerde kullanılabilir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) klasik görüntüleme yöntemlerinin başarısız kaldığı durumlarda kullanımı artmıştır. Sistoskopide ektopik üreter, üreterosel, mesane boynu ve trigon ilişkisi değerlendirilmelidir. Karşı taraf orifis ve etkilenen taraf orifis dikkatlice değerlendirilmelidir. Bazen üreterosel görünümü mesanenin doluluğundan etkileneneği için endoskopide hafif dolu mesanede ve doluluğu yavaşça artırarak inceleme yapılması gerekmektedir. Böylelikle insizyon için en uygun olan alt kısım belirgin bir şekilde görülür. Aynı zamanda çekö- üreteroselin bir belirtisi olan, üreteroselin üretraya uzandığı durumlarada yapılan insizyonun obstrüksiyona yol açmamasına dikkat edilmelidir. Sistoskopi sırasında gerekli durumlarda retrograd kontrast madde enjeksiyonu ile üreterosel teyit edilebilir. Duplikasyon tipi üreteral anomalilerde; böbrek alt polü drene eden üreter mesanenin daha üst dış yanına açılır ve reflü beklenirken, üst polü drene eden ise daha alt iç yana açılır ve üreterosele



Resim 3. Üreteroselin USG, VCUG ve Sintigrafik görüntüleri.

neden olabilir. Bu durum Weigert-Meyer Kuralı olarak bilinmektedir ve endoskopide dikkatlice değerlendirilmelidir. Endoskopik yolla edilen veriler mesane boynu rekonstrüksiyonu gibi klinik kararlar alınırken göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik

Genellikle hidronefroz araştırılırken ektopik ureter veya ureteroselle karşılaşıldığında tesadüfen tanı konulur. Enfeksiyon her yaş grubu çocukta önemli bir bulgudur ve bazen ürosepsiste görülebilir. Üreterosel prenatal dönemden başlayarak pek çok patolojik duruma yol açabilmektedir. Bu patolojiler arasında antenatal hidronefroz, VUR, üriner sistem enfeksiyonu, özellikle kız çocuklarında intralabial olarak görülen uretradan prolabe olmuş kitle sayılabilir. Genellikle etkilenen sistemde hidronefroz gözlenmekle birlikte, bazı büyük ureterosel varlığında, karşı taraf uretere basıya bağlı, ya da mesane çıkım obstrüksiyonuna neden olmak suretiyle bilateral hidronefroz da görülebilmektedir. Olgularda zaman zaman hematuri de gözlenebilmektedir. Ektopik ureteroseller bazen normal sfinkterik fonksiyonu engelleyerek inkontinansa da yol açabilirler.

Tedavi

Tedavi yaklaşımları arasında tartışmalar günümüzde devam etmektedir. Tedaviye başlamadan önce ektopik ureter veya ureteroselle ilişkili bir cerrahi öncesi hastanın fizyolojisi ve anatomisi ile ilgili mümkün olduğunca yeterli bilgiye sahip olunmalıdır. Ancak bu şekilde gerçekçi bir tedavi planlanabilir. Tedavinin temel amaçları ve klinik faktörler açıkça belirlenmelidir. Bu amaçlar: böbrek fonksiyonlarının korunması, enfeksiyonun, obstrüksiyon ve reflünün ortadan kaldırılması ve üriner inkontinansın sağlanması olmalıdır.

Antenatal dönemde tanı konulmuş basit ureterosellerde doğum sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişmeden erken dönemde endoskopik ureter insizyonunun oldukça başarılı sonuçlar verdiği bilinmektedir. Burada tedavi zamanlaması önem taşımaktadır. Erken dönemde yapılacak girişimin getirisi ile yenidoğanlarda anestezinin

getireceği risk arasındaki kar-zarar ilişkisi hesaplanarak tedavi zamanı planlanmalıdır.

Duplike sistemle ilişkili ektopik ureteroselde ilk hedef fonksiyonel renal parankimin korunmasıdır. Üst pole giden ektopik ureter veya ureteroselde cerrahin tercihi veya muhafaza edilebileceği düşünülen fonksiyon varlığında piyelourterostomi veya ureteroüretrostomi yapılabilir. Bu amaçla açık veya laparoskopik olarak hem proksimal hem de distal yaklaşım yapılabilir.

Üreteroselde özellikle son on yılda cerrahi tedavi alternatifleri arasında 4 yöntem öne çıkmaktadır;

1. Üst pol parsiyel nefrektomi: Üst polde kesin fonsiyon gösteren doku yoksa ve eğer massif dilatasyon nedeniyle yapılacak drenaj prosedürünün etkinliği konusunda şüphe varsa parsiyel nefrektomi ya da toplayıcı sistemde heminefroüretrektomi ile üst pol çıkarılabilir. Bu amaçla açık, konvansoyenel laparoskopi veya robotik cerrahi yöntemler tanımlanmış ve benzer şekilde uygulanmaktadır. Heminefektomiye bağlı komplikasyon olarak alt pol fonksiyon kaybı ve üst polde ürinom oluşması postoperatif dönemde akılda tutulması gerekir. Böyle bir durumla karşılaşıldığında ürinom varlığı ve alt pol kanlanması için en iyi tanı yöntemi renkli dopler sonografi en yararlı tetkiktir.

2. Üst pol parsiyel nefrektomi ile birlikte üst polü drene eden ureterin çıkarılması ve eş zamanlı olarak ureterosel eksizyonu ve alt polü drene eden ureterin reimplantasyonu: Bu yöntem kesin tedavi sağlamasına rağmen iki insizyon yapıldığından dolayı kapsamlı bir işlemdir. Bildirilen başarı oranları iyi olmasına rağmen obstrüksiyon ve reflünün bir ya da iki prosedürde düzeltilebilmesi bu yöntemin çoğu çocukta uygun olup olmadığını tartışılır hale getirmiştir.

3. Her iki ureterin reimplantasyonu: ureterosel için üst ve alt sistemin total rekonstrüksiyonu bazı yazarlar tarafından savunulmaktadır.

4. Endoskopik ureterosel insizyonu veya dekompresyonu; Endoskopik olarak insizyon yapılması düşünülüyorsa insizyonun nereye yapılacağı kritik önem arz etmektedir. Ancak önerilen derin insizyon yapılmasıdır, çünkü ürterosel kalın du-

TABLO 1. Üreteresel tedavi yöntemi

Prosedür	İdeal Endikasyon	Avantajları	Sınırları
Transüretral insizyon	İnfant, VUR' lu büyük üreteresel	Ayaktan tedavi, efektif dekompresyon, bazen kesin	Mesane cerrahisi gerektiren reflüye sebep olabilir
Üst pol nefrektomi	Büyük hastalar, VUR olmayan non fonksiyone üst pol	Kesin olabilir, patoloji ortadan kaldırılır, mesane seviyesi ameliyatı engeller	Kesin olmayabilir, önemli cerrahidir, alt pol risk altında, halen mesane içi cerrahi gerekebilir
Üreteroüreterostomi veya üreteropiyelostomi	Büyük hastalar, VUR olmayan fonksiyone üst pol	Obstrükte sistemi düşük tıkanıklık veya UTİ riskiyle drene eder	Üretereseli mesanede bırakabilir, bazen reflü oluşabilir
Üreteresel eksizyonu ve ortak kılıf reimplantasyonu	Reflü, ciddi dilatasyonu olmayan fonksiyone üst pol	Üretereseli eksize edip obstrüksiyonu ve reflüyü ortadan kaldırır, renal risk yok	Kompleks ameliyat, vagen ve mesane boynu risk altında, üretere tapering gerekebilir

varlı olabilmektedir. Üretereselin kesi yeterliliğini idrar jet akımı yada üreteresel iç ürotelyumunun gösterilmesi ile teyit edilmesi gerekir. Üretra içindeki eksternal üretereselde yeterli drenaj için üretral parçanın intravezikal parçasına yukarıdan aşağıya uzunlamasına bir kesi ile veya iki ayrı insizyon ile (üretral ve intravesikal kısımlara) tamamlanır. İşlem sonrası alt pol reflü varlığı ve de üretereselli üreterde yeni reflü oluşumunu araştırmak için 3 ay içinde VCUG yapılmalıdır. Çünkü bu işlem sonrasında %0 ile % 50 arası reflü olabileceği bildirilmiştir. Üreteresel tedavi yöntemi için seçenekler aşağıdaki **tablo 1**'de özetlenmiştir.

Kaynaklar

1. Michael C Carr, Casele P. Anomalies and Surgery of the Ureter in Children Campbell-Walsh Urology, 10th edition. Editors: Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. Elsevier saunders, Philadelphia, 2012:3212-3235.
2. EAU Guidelines 2016 edition.
3. Uptodate series 2016. www.uptodate.com
4. Atış G, Çaşkurlu T. Megaüreter. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2010;3(2):39-42.
5. Ander H. Megaüreter, reflü. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2013;6(1):33-39.
6. David B Joseph. Megaureter. Textbook of Clinical Pediatric Urology, 50th edition Editors: Kelalis-King-Belman. Informa Healthcare UK Ltd. 2007:577-592
7. Craig A. Peters, Richard N. Schlusel, Cathy Mendelsohn. Ectopic Ureter, Ureterocele, and Ureteral Anomalies. Campbell-Walsh Urology, 10th edition. Editors: Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. Elsevier saunders, Philadelphia, 2012:3236-3266.
8. Michael A Keating. Ureteral duplication anomalies: ectopic ureters and ureteroceles. Textbook of Clinical Pediatric Urology, 50th edition Editors: Kelalis-King-Belman. Informa Healthcare UK Ltd. 2007:593-648.
9. Tek M, Erdem E. Üreteresel:Endoskopik Yaklaşımın Yeri. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2015;8(2):6-10.

Üretero-Pelvik Bileşke Darlığı

69

Perviz Hacıyev • Onur Telli • Tarkan Soygür

Üreterin konjenital anomalilerinin en sık nedenleri arasında yer alan üreteropelvik bileşke darlığı (UPBDD), ilerleyen hidronefroz ve böbrek fonksiyonlarında kayba neden olabilen bir hastalıktır. UPBDD neticesinde renal pelvis volümünde artış, renal kaliklerde deformite ve renal parankimde incelmeye sonuçlanan bir tablo ile karşılaşmaktadır. Böbrek pelvisinden üretere idrar geçişini kısıtlayan UPBDD, infantlarda görülen hidronefroza en sık sebep olan konjenital anomalidir. UPBDD rutin antenatal ultrasonla takip edilen 500 canlı doğumda 1 olarak rapor edilmiştir. 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.

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 darlıkları klasik olarak iç (intrensek), dış (ekstrensek) ve ikincil (sekonder) nedenlere bağlı olmak üzere 3 grupta incelenir.

İntrensek nedenler

Üreterdeki dar segmentin neden olduğu obstrüksiyon 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 ayrı konumda ve zayıflamıştır. Dolayısıyla fonksiyonel bir kasılmanın olmadığı ve idrarın üretere yetersiz boşalmasıyla sonuçlandığı bir durum ortaya çıkmaktadır (5). Diğer nedenler arasında valvüler mukozal katlantılar, persistan fetal kıvrımlar ve üst üreter polipleri yer almaktadır.

Ekstrensek nedenler

Dış nedenlere bağlı bu obstrüksiyon, 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 obstrüksiyona yol açar. Bu vasküler kompresyona bağlı gelişen obstrüksiyonlar olguların %15 -%52'sinde görülür. Ek olarak proksimal üreterin renal pelvisle fazla açılarak girmesi sonucu (yüksek ve oblik şekilde) gelişen enflamatuvar 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.

Eşlik eden anomaliler

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 multikistik böbrektir. UPBD darlığı duplike toplayıcı sistemin ya da atnalı böbreğin ya da ektopik böbreğin alt segmentinde ve nadiren de olsa üst segmentinde de olabilir.

Klinik Presentasyon

İnfantlar çoğu zaman asemptomatiktir. Daha büyük çocuklarda ise genellikle semptomları nedeniyle UPBD darlığı saptanır. Önceleri, infantlar karında kitle sonucunda UPBD darlığı tanısı alırken artık prenatal ultrasonografinin yaygınlaşmasıyla daha erken saptanır hale gelmiştir. Fakat halen antenatal görüntülemenin yoksunluğunda gelişme geriliği, beslenme bozukluğu, üriner sistem enfeksiyonu, sepsis veya taşa bağlı ağrı ve hematüri nedeniyle başvurular sonrasında da UPBD darlığı tanısı konulmaktadır.

Neonatal dönem sonrası etkilenen çocukların %30'unda üriner sistem enfeksiyonu görülür. Daha büyük çocuklar ise flank bölgede veya batın üst bölgesinde kolik tarzda ağrı, bulantı ve kusma ile başvurabilir. Diğer taraftan yalnızca siklik kusma ile başvuran çocukta intermittan UPBD darlığı düşünülebilir.

Tanı

Günümüzde prenatal ultrasonografinin 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 ihtiyacı 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 tanısal doğruluğunu artırmak için renal parankim-pelvikalisyel bölge oran ölçülmeli, konvansiyonel diüretik renogram ile karşılaştırılmalıdır. Oranın 1,6'dan düşük olması obstrüksiyon lehinedir.

Postnatal 7-10. günlerde ve birinci ayda yapılan USG'lerde hidronefrozun sebat ettiği çocuklarda VUR'un ekarte edilmesi için endikasyonlar; bilateral yüksek dereceli hidronefroz, hidronefroz olan duplike böbrek, üreterosel, üreter dilatasyonu ve anormal mesane durumlarıdır. Reflü saptanmayan çocuklarda MAG3 ve DTPA sintigrafisiyle renal fonksiyon ve obstrüksiyon derecesi belirlenmelidir. Bu çalışmalar glomerüler filtrasyon hızının yeterli olduğu 6. haftadan itibaren en iyi sonuçları vermektedir. Fakat 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. T ½ 10 dakikanın altında olduğunda obstrüksiyon ihtimalinin çok düşük olduğu düşünülebilir ve normal olarak değerlendirilir.

T ½ 20 dk'nın üzerinde ise sıklıkla obstrüksiyon lehine yorumlanır. Separe böbrek fonksiyonlarının %40'ında altında olması veya takiplerde fonksiyonda %10'dan fazla azalma olması da cerrahi onarıma ihtiyaç olduğunu gösterir.

USG ve sintigrafik yöntemler sonucunda kesin tanıya ulaşmakta güçlük çekildiği durumlarda manyetik rezonans görüntüleme son dönemde tanı amaçlı kullanılan alternatif yöntemlerden biridir. MR ürografi hekime böbrek kanlanması, anatomisi, uptake ve ekskresyon fonksiyonu hakkında bilgi verir. Basınç-akım çalışmaları ile obstrüksiyon hakkında bilgi edinilebilir fakat invazif olması nedeniyle artık pek tercih edilmeyen Whitaker testiyle renal pelvis basıncı ölçülebilir. Whitaker testinde böbreğin intrapelvik basıncının ölçümü amacıyla böbrek pelvisi ve mesaneye kateter yerleştirilmesi ve böbreğe 10 ml/sn oranında sıvı infüzyonunu içermektedir. Böbrek pelvis basıncı 14 cmH2O'dan büyük tüm hastalarda basınç akım çalışmaları obstrüksiyon lehinedir.

Moleküler Tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte obstrüktif üropatiye bağlı renal tübüler hasara yönelik çeşitli biyokimyasal belirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Üriner N-Acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) ve transforming growth factor β1 (TGF-β1) başta olmak üzere monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), endotelin 1 gibi belirteçler ileride UPBD darlığı tanı ve takibinde kullanılması muhtemel belirteçlerdir.

Tedavi

Öncelikle belirtilmelidir ki her hidronefroz obstrüksiyon göstergesi değildir. Bu nedenle cerrahi girişim kararı vermeden önce obstrüksiyonun iyi tespit edilmesi gerekir. 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.

Ağrı, üriner sistem enfeksiyonu, taş oluşumu, hematüri vb. semptomatik olgularda cerrahi

müdahale gerekmektedir. Fetal Üroloji Cemiyeti cerrahi girişim endikasyonlarını, renal fonksiyonların bozulması (<%40), takiplerde renal fonksiyonda %10'dan fazla kayıp, ultrasonografik incelemede pelvis AP çapında artma ve grade 3-4 dilatasyon olması şeklinde tanımlamaktadır. Bilateral UPBD darlığı, şiddetli hidronefrozda, düşük fonksiyonda, progresyon varlığında rölatif cerrahi endikasyonlar olarak sayılabilir.

Tedavi Endikasyonları

Kesin

- Semptomatik; ağrı, üriner sistem enfeksiyonu, taş, hematüri
- Seri takiplerde fonksiyon kaybı
- Aile tercihi

Rölatif

- Bilateral UPBD darlığı
- Ciddi hidronefroz
- Seri takiplerde progresyon

UPBD darlığı tedavisinde başvurulacak cerrahi yöntemler açık cerrahi, endoskopik, laparoskopik veya robot yardımlı yaklaşımları içermektedir. 1886'dan beri yapılmakta olan piyeloplasti operasyonlarında en önemli adım 1949'da Anderson ve Hynes tarafından "Dismembered pyeloplasti"dir. UPBD darlığı tedavisinde halen altın standart yöntemdir. 1986'dan beri uygulanan antegrad ve retrograd endopiyelotomi, 1993'te tanımlanan laparoskopik piyeloplasti ve 1999'da ilk bildirilen robot yardımlı piyeloplastiyle birlikte minimal invazif yaklaşımlar UPBD darlığı tedavisinde giderek yaygınlaşmaktadır. Her tedavinin çeşitli avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte halen en yaygın uygulanan cerrahi yöntemi Andersen Hynes pyeloplasti tekniğidir. Bu tekniğin evrensel anlamda kabul görmesinin gerekçesi olarak alt polün veya çaprazlayan damarların korunmasını da sağlayan geniş uygulanabilirliği, UPBD'deki patolojik segmentin eksizyonu ve uygun repozisyonu ile başarılı redüksiyon pyeloplastisi olmasıdır.

Açık cerrahinin belli başlı dezavantajları ise postoperatif ağrı ve denervasyona bağlı kas atrofisidir. Endoürolojik girişimler değerlendirildiğin-

de teknik zorluklar, floroskopi kullanımı ve diğer yöntemlerin başarılı olması nedeniyle yenidoğan ve erken çocukluk döneminde endoskopik piyeloplasti uygun değildir. Ancak ergenlik dönemindeki çocuklarda seçilmiş olgularda endoskopik teknikler kullanılabilir.

Laparoskopinin yaygınlaşmasıyla birlikte son dönemdeki yayınlar incelendiğinde laparoskopik piyeloplastinin altın standart olan açık cerrahiye yakın oranlarda başarı sağladığı

görülmektedir. Bu cerrahi tekniğinin sağladığı iyileşmenin yanında daha az invazif olması ve dolayısıyla düşük morbidite oranıyla öne çıkmaktadır. Prensipleri laparoskopik teknikle aynı olan robot yardımcı piyeloplasti ise yeterli veriler olmaması nedeniyle henüz objektif değerlendirme yapılabilecek düzeyde değildir. Ancak çok iyi görüş olanağı ve hareket kabiliyeti sağlaması nedeniyle robotik cerrahiye eğilimin arttığı bir dönemde UPBD darlığı tedavisinde robot yardımcı piyeloplastinin yaygınlaşacağı kesindir. Sonuç olarak UPBD darlığı tedavisinde halen altın standart

tedavi olarak açık cerrahi teknikleri gibi görünse yakın gelecekte minimal invazif yöntemlerin ön plana çıkacağı düşünülmektedir.

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. Thomas DF. Fetal uropathy. Br J Urol 1990; 66: 225-31.
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.

Renal Anomaliler / Üreter ve Toplayıcı Sistem Anomalileri

70

Cemil Kutsal • Kaya Horasanlı

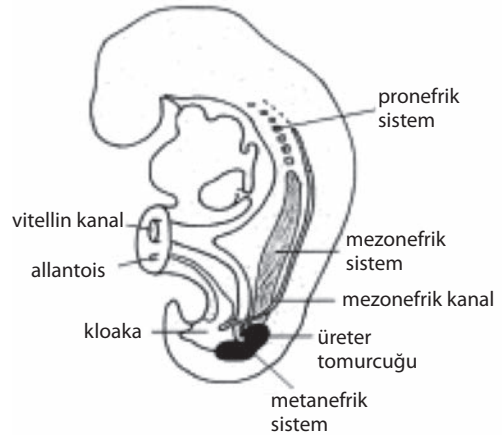
BÖBREK EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Renal anomaliler, böbreğin gelişim aşamasındaki bir duraklamadan ya da öngörülemeyen müdahaleden kaynaklanır. Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri tüm doğum defektleri nedenlerinden en sık görülenidir. Tüm defektlerin %23'ünü oluşturur. Sağlıklı infantlarda ultrasonografi ile yapılan taramalarda Steinhart ve arkadaşları genitoüriner sistem anomali oranını %3.2 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada, olguların yarısının cerrahi girişime gerek duyduğu bildirilmektedir. Shieh ve arkadaşları, okul çağı çocuklarında portabl ultrasonografi kullanarak yapılan değerlendirmelerde, renal anomalilerin insidansını %0,5 olarak bildirmişlerdir

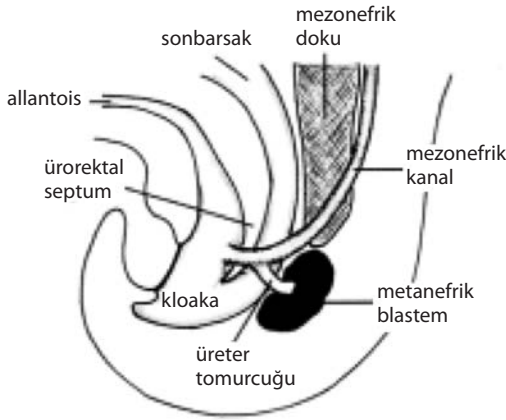
Üriner sistem anomalisi olduğu düşünülen çocukların değerlendirilmesinde öncelikle genitoüriner sistemin embriyolojik gelişiminin tam olarak anlaşılması gerekmektedir. Embriyolojik ve anatomik olarak üriner sistem ve genital sistem; özellikle gelişimin erken döneminde birbirleriyle çok yakın ilişkilidir. Tüm gelişim, posterior abdominal duvar boyunca ortak bir mezodermal şişkinlikten (intermediate mezoderm) gelişir. Başlangıçta iki sistem de Kloaka'ya açılır. Bu iki sistem erkekte birbirine daha yakın kalırken, kadında daha fark-

lı açılım göstermektedir. Böbrekler kraniokaudal yönde gelişimini sürdürür ve anterior kloaka ile ilişki kuracak şekilde uzanır (Resim 1).

Dördüncü haftada servikal bölgede intermediate mezoderm, somitle olan ilişkisini kaybeder ve nefrotom olarak bilinen segmental hücre topluluklarını oluşturur. Nefrotomlar laterale doğru Nefrik tubül adı verilen bu yeni tübüller medialden intraembriyonik Çöloma açılırken, lateral



Resim 1. Böbrekler kraniokaudal yönde gelişimini sürdürür ve anterior kloaka ile ilişki kuracak şekilde uzanır.

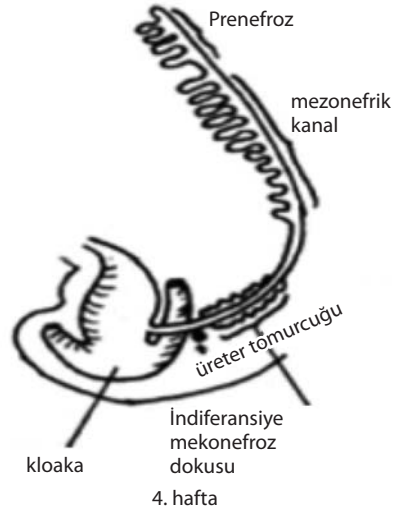


Resim 2. Kapiller yumaktan oluşan glomerül, nefrik tübülle beraber boşaltım birimini (nefron) oluşturur.

uçları da kaudal yönde büyür. Bu sırada birbirini izleyen segmentler, tübüllerin birleşmesiyle embriyonun her iki yanında yer alan longitudinal kanallar haline gelir. Bu sırada, dorsal aortadan ayrılan küçük dallar nefrik tübül duvarı içine invagine olarak internal ve eksternal glomerülleri oluşturur. Kapiller yumaktan oluşan glomerül, nefrik tübülle beraber boşaltım birimini (nefron) oluşturur (Resim 2).

İntermediate mezoderm torasik, lomber ve sakral bölgelerde Çölm boşluğuyla olan ilişkisini kaybeder. Orijinal segment başına iki üç ve hatta daha fazla boşaltım tübülü oluşturur. Sonuç olarak eksternal glomerüllerin gelişimi duraklar ve segmentte olmayan mezoderminden, nefrogenik doku kordonları gelişir. Bunlardan da bütün böbrek sisteminin boşaltım tübülleri meydana gelir ve kölom boşluğunun arka duvarında iki tarafa uzunlamasına yer alan ürogenital şişkinlik ortaya çıkar.

Bu bağlamda böbrek sistemlerini tanımlayacak olursak: Pronefroz Mezonefroz Metanefroz oluşmaktadır. Pronefrozlar ve mezonefrozlar regrese olurken kalıcı böbrekleri metanefrozlar oluşturmaktadır (Resim 3).



Resim 3. Nefrik sistemin gelişmesi.

Pronefroz

Gelişimin dördüncü haftasının başında, embriyonun servikal bölgesinde nefrojenik kordun kranial kısmında bir miktar hücre topluluğu olarak karşımıza çıkarlar. Bu hücre topluluğuna nefrotom adı verilir. Bunlar devamında lümen kazanarak pronefrik tübülleri oluşturur. Dördüncü haftanın sonunda dejenere olurlar ancak pronefrik kanalların bir kısmı kalır.

Mezonefroz

Dördüncü haftanın son dönemine doğru rudimenter olan pronefrozların kaudal kısmında üst torasik ve lomber segmentlerin ara mezoderminden gelişir. Pronefrozların gerilemeye başlamasıyla oluşmaya başlar. Mezonefrik tübüllerin boyu uzar. Bükülerek S şeklinde ve medial uzantılarıyla kapiller yumak olan glomerülü oluşturur. Glomerülün etrafında Bowman kapsülünü de meydana getirirler. Mezonefrik tübüller mezonefrik kanala (Wolff kanalı) bunlar da kloakaya açılır. Daha sonraki dönemde de ürogenital sinuse açılırlar. Kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar, yaklaşık dört hafta kadar ara böbrekler olarak fonksiyon görürler. Mezonefrozlar ilk trimestrin sonuna doğru deje-

nere olmaya başlarlar. Fakat mezonefrik tübüller erkeklerde testisin efferent kanalcıklarını oluştururlar. Bayanlarda bu yapı bir kısım kalıntıları bırakarak dejenere olmaktadır

Metanefrozlar

Kalıcı böbreklerin erken dönemi olan metanefrozlar beşinci haftanın başında gelişmeye başlar. Ortalama dört hafta sonra da fonksiyon görür hale gelirler. İdrar amnion sıvısıyla karışır. İntrauterin dönemde 4. Haftadan itibaren idrar yapılıır. Bu aşamadan sonra idrar akımı önündeki herhangi bir engelin sorun doğurması kaçınılmazdır.

Üreter tomurcuğu, mezonefrik kanalın kloakaya açılan kısmına yakın dışa doğru bir divertikül şeklindedir. Buradan üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tubüller gelişmektedir. Üreter tomurcuğu büyüyerek metanefrik blastem içine penetre olur. Metanefrik divertikülün ucu üretere dönüşür. Üst ucu renal pelvisi oluşturur. Metanefrik dokuya penetre olmaları sırasında kalikslerin her biri de iki yeni tomurcuk meydana getirirler. Bunların dallanması sonucu toplayıcı tübüller oluşur. Düz toplayıcı tübüller sürekli dallanarak gelen jenerasyonları oluştururlar. Bunların ilk dört tanesi gelişerek birleşir ve major kaliksleri oluştururlar. İkinci dörtlü birleşerek minör kaliksleri meydana getirir. Kalan jenerasyonlarda toplayıcı tübülleri oluşturur. Her bir toplayıcı tübülün sonu, metanefrik mezoderm içindeki mezodermal hücreleri uyararak küçük metanefrik vezikülleri meydana getirir. Bunlar da büyüyerek renal (metanefrik) tübülleri oluşturur. Bu metanefrik veziküller nefronların kökenidir. Gelişen toplayıcı tübüllerin distal ucu metanefrik bir kep ile örtülüdür. Sonraki dönemde bundan S şeklinde küçük tübüller oluşur. Proksimal uçta glomerül gelişir. Renal korpuskül (glomerül ve kapsülü) ile proksimal ve distal tübül, henle kulpu bir nefronu oluşturur. Her distal tübülünden biri kavis oluşturan bir toplayıcı tübül ile bağlantı kurar ve tübüller böylelikle birleşir. Üreter tomurcuğunun dallanması, metanefrik mezodermden gelen uyarıcı sinyale bağlıdır. Nefronların değişimi de toplayıcı tübüllerden gelen uyarıcıya bağlıdır. Nefronlar doğuma kadar oluşmaya devam eder-

ler. Fötal böbrekler lobludurlar. Bu lobulasyon genelde nefronların büyüyüp çoğaldığı infant döneminde kaybolur. Yeni doğanda yaklaşık iki milyon nefron vardır. Prematürelere hariç termde nefron oluşumu tamamlanır. Glomerüler filtrasyon fötal hayatın 9. haftasında başlamış olsa dahi böbreklerin tam anlamıyla fonksiyon görmesi ve filtrasyonunun artması doğumdan sonra gerçekleşir

Böbreklerin Pozisyon Değişiklikleri ve Kanlanmasındaki Değişiklikler

Gelişimlerinin başlangıcında pelvisde sakrumun ventralinde yer alan böbrekler, ilerleyen dönemde abdomenin üst kısımlarına doğru yer değiştirirler. Pelvisdeyken birbirlerine yakın olarak dururken, karın büyüdükçe böbrekler yavaş yavaş yayılarak birbirlerinden uzaklaşırlar. Böbrek yükselirken yaklaşık 90 derece medial yönde döner. Böbreklerin bu yer değiştirmesi böbreklere doğru büyüyen embriyonun kaudal vücut kısmından kaynaklanmaktadır. Başlangıçta böbrek hilusu ventrale bakmaktadır. Dokuzuncu haftada böbrekler son halini aldıklarında suprarenal bezlerle temas ederler ve retroperitoneal yerleşimlidirler. Pelvis içindeyken arteriyel kan dolaşımını yakınında-ki damarlardan alırlar. Başlangıçta renal arterler ana iliak arterlerin dallarıdır. Daha sonra böbreklerin kanlanması, aortanın distal dallarından olmaktadır. Yukarı doğru yer değiştirdikçe aortun yeni dallarından kan alırlar. Kaudaldeki damarlar involüsyona uğrayıp kaybolurlar. Dokuzuncu haftada son yerlerine ulaştıklarında kalıcı böbrek arterleri abdominal aortanın dallarıdır. Sağ renal arter, soldakinden daha uzundur ve daha yukarıdadır.

Üreter

Gelişimin erken safhalarında üreter tomurcuğunun ekstrarenal kısmı, etrafı mezenkimal hücrelerle sarılı tek sıralı küboid epitelden ibarettir. Gebeliğin 6.haftasında solid bir kordon halindedir. Bu kordon orta kesimden başlayarak iki uca doğru devam eden bir tıkanma ve rekanalizasyon sürecinden geçtiği düşünülmektedir. Üreterepelvik (UP) bileşke ve üreterovezikal (UV) bileşkeler

ortadan başlayan ve her iki uca doğru ilerleyen rekanalizasyonun en son ulaştığı segmenttir.

Üreterdeki düz kas farklılaşması insan fetüsünde gebeliğin 7. haftasında önce mesanede farkedilebilecek hale gelmekte ve yukarı doğru ilerleyerek 16. Haftada üreterin üst kısımlarına ulaşmaktadır. Bu farklılaşma UP bileşkede gerçekleşmediği takdirde bu bölgede aperistaltik segment ortaya çıkmaktadır. Böyle olgularda en önemli anamoli lamina müskülarisin normalden daha kalın olması ve düz kas hücrelerinin dağılımında bozukluktur. Kollajen ve elastin miktarında normalden fazladır. Bu bölgede yer alan pacemaker'dan çıkan elektrik aktivitesi UP bileşkede beklenen peristaltik hareketi sağlayamamaktadır. Başlangıçta mezonefrik kanal ve üreteral orifise nazaran daha yukarda ve lateralde yer alır. Bu iki yapı sonradan tam tersi yönde hareket ederken bir yandan da döndüklerinden üreter orifisleri yukarı ve laterale doğru, daha sonra vas deferens oluşturacak mezonefrik kanal da üreteri çaprazlayarak aşağı ve mediale doğru ilerler. Üreter tomurcuğunun sayısının, mezonefrik kanaldan ayrıldığı noktanın ve ayrılma zamanının üreter anomalilerinin ortaya çıkışında büyük rolü vardır. Üreter, toplayıcı sistem, distal tubulus Üreter tomurcuğundan glomerül ve proksimal tubulus metanefrik blastemden gelişir. Bu iki farklı embriyolojik yapının sağlıklı birleşimi ve idrar akımı önünde engel oluşmaması bir çok patolojinin ortaya çıkmasını engelleyecektir.

DOĞUMSAL ANOMALİLER

Sayı Anomalileri; Bilateral agenezi, unilateral agenezi

Pozisyon ve Şekil Anomalileri; Ektopik böbrek, çapraz renal ektopi, atnalı böbrek

Yapı Anomalileri; Renal displazi, hipoplazi, polistik böbrek, medüller sünger böbrek

RENAL SAYI ANOMALİLERİ

Bilateral ve Unilateral Renal Agenezi

Kalıcı böbreklerin gelişmesi için sağlıklı bir üreter tomurcuğuna ihtiyaç vardır. İntermediate mezo-

dermden 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 yapılarının mesane tabanıyla birleşmemesi nedeni ile trigon varsa bile, az gelişmiştir. Mesane, eğer oluşmuşsa hipoplaziktir. Klinik olarak gebelikte belirgin oligohidromniyoz 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 4). Fetüs yuttuğu amniyon sıvısını atamadığı için ağır oligohidroamniyoz 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 üretilmemesinden ileri gelmektedir. Vakaların %43'ünde 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 agenettir. Vajina kısa, kör bir kese halindedir veya yoktur. Her iki



Resim 4. Potter sendromu.

cinsde de adrenaller gelişmiş ve çoğunlukla normal lokalizasyondadır.

Son zamanlarda pediatrik ürologlar tarafından bildirilen böbrek anomalilerinin çoğunun prenatal olarak tanındığı bildirilmektedir. Ancak fetal ultrasonografi çalışmaları renal agenezinin 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 agenezi 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 kesinleştiğinde gebeliğin sonlandırılması gündeme getirilebilmektedir.

Renal agenezinin metanefrik blastemin yeterince vaskülarize olamaması veya metanefrik do-

kuya 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 testis de yoktur (%90). Üreter Tomurcuğunun gelişimiyle ilgili aksaklıklardan kaynaklanmışsa renal agenezilerde aynı taraftaki mesane trigonunun yarısında da gelişmemiştir. Metanefrik dokuyuyla ilgili bir aksaklık sonucu oluşan agenezilerde ise mesane trigonu, seminal veziküller, testis, epididim ve vas deferens normaldir. Multikistik 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. Binyüz 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.

İkiden Fazla Sayıda Böbrek

Bu anomalinin embriyolojik temeli üreteral duplikasyon anomalisi ile benzer özellikleri taşımakta-

dir. İki den fazla böbrek oldukça nadir görülen bir anomali olup literatürde simdiye kadar 100'den fazla olgu görülmektedir. Buna göre, ya iki üretere yol açan mezonefrik kanaldan 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 da nefrojenik 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 mekanizmalar 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 oluşur. 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 asimetric 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 parankim 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 girişiyle beraberdir. Ayrıca böbrek malrotasyonu ve anormal aberran damarlanması arasında da ilişki mevcuttur. Malrotasyone böbreklerde %20-30 oranında çoklu renal arter anomalileri ve aberan damarlanmalar bulunabilir. Bu gibi durumlarda açık cerrahi özellikle de kanser cerrahisi öncesinde lenfadenektomi planlanan hastalarda operasyon öncesi bir BT anjiyografi çekilmesi vasküler anatomiye net ortaya koyamada yardımcı olacaktır. Böylece olası komplikasyon gelişimi htimalini 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 pozisyonunda olmaması durumuna, böbreğin pozisyon ve yükselme anomalisi denilmektedir. Böbrek yükselmeyip pelviste kalırsa pelvik böbrek, beklenenden daha fazla yükselirse torasik böbrek meydana gelir. Ay-

rica böbrek; iliak, abdominal yada çapraz 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 bilateralidir.

Basit 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 koliğine 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 görüntüleme zorlanırken, renkli doppler USG ile böbrek yapısı 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 gelişirmeye 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 özellikli arz etmektedir.

Torasik 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 bilateralidir. 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, diafragmanın 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 diafragmanın 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 hemidiafragmanın hafif yükseldiğinin izlenmesi ile konulur. Mediastinal tümörü taklit ederek torakotomi yapılmasına neden olabilir. Geleneksel olarak I.V.P.ve renal sintigrafi ile tanı konulurken, BT veya MR ürografi 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 görümlü 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 umblikal arterleri çaprazlarlar. Umblikal 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 Nalı 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 pozisyondadır 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. 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 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 anomalilerde 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 bulunurlardır. At nalı böbrek anomalisine sahip hastaların %30-90'ı asemptomatiktir. Şikayetleri 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 anomaliler vardır. Bunlar arasında genitoüriner sistemle ilgili olanlar hipospadias, inmemiş testis, duplike toplayıcı sistemdir. At nalı böbreklerin çoğunda vezikoüreteral reflü mevcuttur. (1)Çeşitli santral sinir sistemi anomalileri, hidrosefali, meningomyelosel, (2) konjenital kalp anomalileri, aort anevrizması, (3) anal atrezi, malrotasyon, Meckel divertikülü benzeri gastrointestinal sistem anomalileri, (4) 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 söylenebilir 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

Kistik Displazi

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. Böbrek ortada solid yapı etrafında üzüm salkımı şeklinde çok sayıda kistlerden oluşmaktadır. Primitif tübüllerin varlığı displazinin en önemli göstergesidir. Bu duktuslar kolajenden zengin bağ dokusu ve düz kas hücrelerinden veya metaplastik 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 anomalilerdir. 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 yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyonlar görülebilir. Böbreğin periferine dizilmiş çok sayıda birbiri ile ilişkisi olmayan çok sayıda değişik büyüklükte ince cidarlı hipoekoik kistler vardır. Intravenöz pyelografide böbrekte sızma yoktur. Yapılan sintigrafik incelemelerde böbrekte fonksiyon görülmemesi tanıyı %93 kesinleştirir. Bazı %15 olguda geriye kalan normal glomerül ve tübüller nede-

niyle düşükte olsa fonksiyon gösteriyor olabilir. Ancak %5 ten fazla değildir.

Tek taraflı olgularda karşı böbrekte %20-43 sıklıkla başka anomaliler vardır. Bu nedenle karşı böbreğin dikkatli değerlendirilmesi gerekir. MKDB olgularda ortak kökenli olarak Wolffian kanalı olduğu için aynı tarafta testiküler ve epididimal anomaliler 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 stromadan 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.

Polikistik Böbrek Hastalığı

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 subkapsüller çok sayıda kortikomedullar kistler vardır. Nefron sayısı normaldir ve bu da hastalığın nefrogenез 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 dir. 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 almak gerekir. 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 bozukluklarında 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 hiperkalsiüri gibi nedenlerden dolayı kalsiyum oksalat çökmesi sıktır. MSB'de %40-50 oranında hiperkalsiüri görülür. Hiperkalsiüri kadınlar da erkeklere göre daha sıktır.

Basit Böbrek Kistleri

Çocuklarda nadir izlenir. % 50 si 50 yaşın üzerindedir. Takip edilmeleri yeterlidir. Renal kortekste tek yada multipl kistler olabilir. Semptomatik olduğu zaman büyüdüğüde aspirasyon veya kistin unroofing'i önerilir.

ÜRETER ANOMALİLERİ

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. Adventisya 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 pleksus oluşturur. Adventisya'yı 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 Duplikasyonu

Üreter duplikasyonu en sık karşılaşılan üreter anomalisidir. İki tip görülmektedir; Komplet ve inkomplet üreter duplikasyon şeklinde tanımlanır. Komplet duplikasyon daha nadir görülür.

Tesadüfî tespit edilen olgular dışında üreter enfeksiyonların %2-5'inin nedeni komplet üreter duplikasyonlarıdır. Enfeksiyonun sebebi Y'nin bacağından idrarın inip karşı üretere geçiş böbreğe reflü olması (Yo-Yo fenomeni) ile açıklanabilir. Aynı tarafa böbrekte skar dokusu nadir değildir.

Dublike sistem terimi; iki pelvikaliksel 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 bölünmesi 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 veziköüretoral reflü (VUR) görülebilir.

Komplet üreter duplikasyonunda iki üreter tomurcuğundan birinin mezonefrik kanalın daha yukarı yada 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 lateral dedir. Reflü olur. Reflünün olduğu alt kutup da genelde displastiktir. Bu çocukların 2/3'ü VUR'a bağlı olarak üreter enfeksiyon geçirirler. Alt böbrek kutpunda pyelonefritik değişiklikler daha sık rastlanır. Komplet üreteral duplikasyonlarda VUR yanısıra üreter ektopisi veya üreterosal gibi anomalilere 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 ureterosel dubleks sistemlerde üst kutbu drene eden üreter üzerindedir. Üreter üreter tomurcğundan gelişir. Vaz, epididim ve seminal vezikül Wolf kanalından gelişir. Her iki cinste de gonadların gelişimi bu gelişimlerden bağımsızdır. Dolayısıyla genetal ve üriner sistem benzer zamanlarda gelişirken olağan olmayan açılımlar olabilir.

Retrokaval Üreter

Erkek cinsiyette 3 kat daha çok görülür.1/1000 doğumda bir görülür. Genellikle sağda izlenir. Retrokaval üreter, vena cava inferior (VCI)'ün 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. Tesadüf olarak IVP çekiminde tanı konabilir. İki tip retrokaval üreter vardır: Tip 1, daha sıkıtır ve "S" şeklindedir, Tip 2 ise orak biçimindedir.

Retrokaval üreter ile ilişkili anomaliler %21 oranında saptanabilir. Bunlar bazı kardiyovasküler ve ürogenital anomalilerdir (at nalı böbrek, ureteropelvik bileşke obstrüksiyonu, konjenital vaz deferens agenezisi, hipospadias, divertikül, böbrek agenezisi, intestinal malrotasyon).

Cerrahi klasik olarak üreterin rezeke edilmesi, inferior vena kavanın ön tarafında yeniden üreter anastomuzu içerir.

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; 2012
7. Ingole IV, Ghosg SK. Laterally rotated kidney – a rare congenital anomaly. J Anat Soc India 2005
8. 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
9. Zăhoi DE, Miclăuș 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
11. Netter FH, Kelly CR, Landman J, Machado CA. The Netter Collection of Medical Illustrations-Urinary System: Volume 5: Elsevier Health Sciences; 2012
12. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C. Campbell-Walsh Urology Eleventh Edition. 2016.
13. 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
14. Padma S, Pande SR, Sundaram PS. (99m)Tc DTPA renogram identifies Bochdalek hernia with an intrathoracic kidney as its content. World J Nucl Med. 2014
15. Mensah YB, Forson C. Left thoracic kidney: a rare finding at intravenous urography. Ghana Med J. 2010
16. Ekrikpo UE, Effa EE, Akpan EE. Ectopic thoracic kidney and end-stage renal disease in a 38-year-old nigerian. Case Rep Nephrol. 2013
17. Weizer AZ, Silverstein AD, Auge BK et al. Determining the incidence of horseshoe kidney from radiograph data at a single institution. J Urol 2003
18. Coplen DE: Developmental and positional anomalies of the kidney. In Ashcraft KW et al(eds): Pediatric Surgery, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000
19. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, et al. Management and etiology of the unilateral multicystic -dysplastic kidney: a review. Pediatr Nephrol 2009
20. Cambio AJ, Evans CP, Kurzrock EA. Non-surgical management of multicystic dysplastic kidney. BJU Int 2008
21. 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
22. Soundappan SVS, Barker AP. Retrocaval ureter in children: a report of two cases. Pediatr Surg Int 2004.

Kriptorşidizm (İnmemiş Testis)

71

Yılmaz Aksoy

Kriptorşidizm, yenidoğanların genital organlarını etkileyen en yaygın anomalilerinden birisidir. İnsidansı gestasyonel yaşa bağlı olarak farklılık gösterir. Miyadında doğanların %1 ile %4.6'sında, preterm neonatallerin ise %1.1 ile %45 kadarında görülür. Miyadında doğmuş yeni doğanların birinci yılı sonunda insidansı yaklaşık %1'e kadar azalır. Bu konjenital anomali olguların %30 kadarında bilateraldir. Kriptorşidizm, testisin skrotumda olmayışını anlatmak için kullanılan bir terimdir. Kelime olarak "gizli testis" anlamına gelir. Klinikte daha çok inmemiş testis terimi kullanılmaktadır. Bu konjenital anomalide skrotal yerleşimli testislerle karşılaştırıldığında, testis travması, torsiyon, testis fonksiyonlarında bozulma, testis tümörü daha yüksek oranlarda görülür. Bu nedenle tanı ve tedavisinin geciktirilmeden yapılması oldukça önemlidir. Bu bölümde testislerin iniş mekanizmaları, insidansı, kliniği, tanısı ve tedavi yöntemleri güncel bilgiler ve kılavuzlar eşliğinde tartışılacaktır.

Testislerin İntrauterin Gelişimi ve İnşin Embriyolojisi

Testislerin embriyolojik gelişimi erken fetal hayatta başlar. Kromozomal cinsiyet, gametlerin füzyonu sırasında Y kromozomu varlığı veya yokluğu-

na göre belirlenir. Erkek seksüel farklılaşma ise Y kromozomu üzerindeki SRY geninin aktivasyonu ile gestasyonun 7. haftasında testiküler farklılaşmanın sonrasında başlar. Testiküler belirleme, doğrudan Sox9 ve Fgf9 (Fibroblast büyüme faktörü-9) genlerinin aktivasyonuna bağlıdır. 4 ile 6. haftalar arasında primordial germ hücrelerinin göçü ile genital katlantı oluşur. Bu safhada gonadal primordium farklılaşmamıştır ve her iki cinsde dönme potansiyeli taşır. İnsan fetal testisinin hormonal fonksiyonu, üreme kanallarının maskülinizasyonu ve testislerin inişi için kritik bir role sahiptir. Fetal Leydig hücre gelişimi üç aşamada tamamlanır:

- 1) Gebeliğin 7 ile 14. haftaları arasında oluşan **çoğalma ve farklılaşma aşaması**,
- 2) 18. haftaya kadar süren **matürasyon aşaması**,
- 3) Terme kadar süren **involüsyon aşamasıdır**.

Fetal Leydig hücrelerinden testosteron sentezi, gebeliğin 6 ile 7. haftalarında başlar. Bu dönemde testosteron sentezi gonadotropin uyarısından bağımsız olarak gerçekleşir. Plasental human koryonik gonadotropin (hCG), gebeliğin 14 ile 16. haftalarında androjen üretimini en üst düzeyde uyarır ve testis daha sonra fetal lüteinizan hormona (LH) duyarlı hale gelir. Leydig hücre kay-

naklı insülin benzeri 3 (INSL3) oranı, gebeliğin 13. haftasında amnion sıvısında ölçülebilir düzeye, 15 ile 17. haftalarda ise en yüksek seviyesine ulaşır. Erkek seksüel farklılaşma, fetal testisteki Leydig hücrelerinden salınan androjenlerin yanı sıra Sertoli hücrelerinden salınan Antimüllerian hormon (AMH) gibi hormonlar sayesinde oluşur. **Hayvan modelleri ve dolaylı klinik kanıtlar, testislerin inişi için INSL3 ve testosteronun temel hormonlar olduğunu göstermektedir.**

Androjen reseptörleri (AR), fetal dönemde peritübüler myoid hücrelerde, Leydig ve interstisyel hücrelerde bulunmasına rağmen, Sertoli hücrelerinde bulunmazlar. Androjenler Sertoli hücrelerinden salınan AMH üretimini inhibe ettiklerinden dolayı, fetal dönemde bu hücrelerde AR olmaması nedeniyle AMH'nin kontrolsüz salınımına neden olurlar.

Yeni doğan döneminde üreme hormonu sekresyonunda ve testis gelişiminde önemli değişiklikler meydana gelir. Fetal Leydig hücreleri doğumdan sonra regrese olurken, sonrasında 2 ile 3 aylık dönemde yeni doğan Leydig hücre popülasyonunun ortaya çıkması ile testosteron ve INSL3 seviyeleri pik yapar. Bunu serum gonadotropin seviyelerindeki dalgalanma takip eder. Doğum sonrası hormon düzeyleri azaldığı için fetal Leydig hücreleri ya dejenere olurlar ya da immatür kısmi farklılaşma göstererek Leydig/interstisyel hücrelere regrese olup, LH'a daha az duyarlı hale gelirler. Yaşamın ilk ayında intratübüler gonositler, bazal membrana migrate olarak spermatogonial kök hücrelerinin alt kümesini oluşturan spermatogonia tip A'ya farklılaşırlar. Sertoli hücre proliferasyonu yaşamın ilk yılı içerisinde oluşur ve bu artış nihai testis boyutunun önemli bir belirleyicisidir.

Gubernakulum Gelişimi ve Testislerin İnisi

Normal testis inişinin fizyolojisi ve insanlardaki anormal inişin etiolojisi hala tam olarak anlaşılammıştır. Barteczko ve Jacob³ insan fetusunda testis inişine dair beş faz tanımlamışlardır. Buna göre:

Faz 1: Kaudal mezonefroz, internal inguinal halka düzeyinde gelecekteki gubernakulumla temas eder (5. gebelik haftası).

Faz 2: Genitofemoral sinir, yeni oluşan gubernakulumla (abdominal, interstisyel ve subkutan kısımlar) ve prosesus vaginalise eşlik eder.

Faz 2a: Gubernakulumun büyümesi, prosesus vaginalisin derinleşmesi ve kremaster kas liflerinin interstisyel gubernakulumla uzanması (8 ile 10 hafta).

Faz 3: Testis büyür, müllerian kanallar regrese olur ve mezonefroz oluşur. Her iki cinsiyette gubernakulum ince bir kordon olarak kalır (10 ile 12 hafta).

Faz 3a: Testis genital kanallardan geçer ve gubernakulumla temas eder, erkeklerde şişme evresi başlar (12 ile 14 hafta).

Faz 4: Gubernakulumun şişmesi, kremaster kasının gelişimi ve prosesus vaginalisin inguinal kanalı genişletmek üzere migrasyonu (14 ile 20 hafta).

Faz 5: Gubernakulumun distal subkutan bağlantısının serbest kalması ve testisin transinguinal geçişinin oluşması (20 ile 28 hafta).

Faz 5a: Gubernakulumdaki gerilemenin eşlik ettiği, testisin skrotum içine doğru daha ileri kaudal hareketinin oluşması (7. ay ve sonrası).

Testisin transabdominal hareketi, gubernakulumda meydana gelen seksüel dimorfik değişikliklerden önce oluşur ve muhtemelen sadece erkek hormonuna özgü bir olay değildir. Bu olayın devamında oluşan gubernakulumun erkek cinsiyetine özgü bir şekilde şişmesi, Leydig hücrelerinden testosteronun 14 ile 16. haftalarda ve INSL3'ün 15 ile 17. haftalarda pik yapmasıyla eş zamanlıdır.

Gubernakulumun şişmesi ve inguinal kanalın genişlemesi, testisin pasajında çok kritik bir öneme sahiptir. Bu şişme reaksiyonu, hem hücresel çoğalma hem de matris üretimindeki artışın bir sonucudur. Kanal oluştuktan sonra bilinmeyen mekanik faktörler testisin tipik hızlı transinguinal geçişini tetiklerler. Gubernakulum transinguinal geçiş sırasında ve sonrasında distale tutunmaz. Gubernakulum ve testisin önceden oluşmuş olan skrotuma yerleşmeleri ise aşamalı bir işlemdir. Skrotum genital kabartıdan gelişir ve ilk olarak 7. haftada görülür, dolaşımdaki dihidrotestosterona yanıt olarak 10-12. haftaya kadar

birleşir. Testislerin çoğunluğu 27. haftadan sonra skrotuma iner.

Testis İnışinin Regülasyonu

Hutson ve Hasthorpe, testislerin inmesinde transabdominal ve transinguinal olmak üzere iki aşama tanımlamışlardır. Transabdominal aşama genitofemoral sinir yoluyla INSL3 büyüme faktörü aracılığı ile, transinguinal aşama ise androjenler tarafından regüle edilmektedir.

Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, gubernakulumun kılavuzluğu ve pasajı sağlamasındaki rolü üzerine genitofemoral sinirin etkisi araştırılmıştır. Sinirden salınan calcitonin gene-related peptide (CGRP)'in gubernakulumun gelişmesinde ve fonksiyonlarının uyarılmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Genitofemoral sinirden CGRP salınımının insan fetusundaki rolü tam olarak belirlenememiş olmasına rağmen, insan gubernakulumunun kas dokusu içerdiği, kaslarla çevrili olduğu ve gestasyonun 7. haftasından itibaren sinir tarafından innerve edildiği ortaya konulmuştur. **Testisler transabdominal inişini 10. haftaya kadar tamamlar, inguinal kanalı 20-28. haftalar arasında hızlıca geçer ve doğumda erkek çocukların çoğunluğunda skrotumda bulunurlar.** Özet olarak; her iki cinsiyette de gubernakulum, gestasyonun ikinci ayında gelişir ve testis hormonları gubernakulumun gelişimi ile ikinci ve üçüncü trimestirda testis inişini uyarır.

Tanımlamalar

Testislerin skrotumda olmadığı farklı durumları tanımlamak için değişik terminolojiler kullanılmaktadır. Aşağıdaki tanımlamaların kullanılması kavram kargaşasının önüne geçmek için önemlidir.

Normal skrotal pozisyon: Testisin orta noktasının skrotumun orta noktasında veya daha aşağısında yerleştiği durumları tanımlar.

Yüksek skrotal testis: Çoğu klinisyen tarafından inmemiş testis olarak kabul edilmemelerine rağmen, bazı epidemiyolojik çalışmalarda inmemiş testis grubunda tanımlanmışlardır. Bu heterojen bir grup olup, skrotal orta noktanın üzerinde

yerleşik olan stabil inmiş testisleri ve stabil olmayan inmemiş "gliding" testisleri içerir.

Inmemiş testis: Bir veya iki testisin normal skrotal pozisyonda olmadığını tanımlamak için kullanılır. Klinik değerlendirmede palpabl kriptorşidik testis veya nonpalpabl testis olarak tanımlanır. Palpe edilemeyen testislerin çoğu "vanishing" testistir. Başlangıçta mevcut olup daha sonra kaybolma sebepleri vasküler olaylar veya torsiyondur. Çoğunlukla tek taraflı "monorşidi" veya çok daha nadiren iki taraflı "anorşi" şeklindedir.

Agenezi ise testisin hiç mevcut olmaması durumunu ifade eder ve dolayısıyla aynı tarafta müllerian kanal persistansı mevcuttur.

Konjenital kriptorşidizm, doğumda testislerin skrotumda olmadığı durumu ifade eder.

Rekürren kriptorşidizm ise, testislerin doğum sonrası spontan olarak inmesi, fakat daha sonra tekrar skrotum dışındaki pozisyonlarına dönmesi durumunda kullanılan terimdir.

Testiküler çıkış veya **edinilmiş kriptorşidizm** terimleri, kriptorşidik testisin inguinal operasyon geçirilmeksizin bir önceki muayenede skrotumda belirlenmiş olduğu durumlarda kullanılır.

Sekonder kriptorşidizm, inguinal herni onarımından sonra supraskrotal bölgeye çıkan testisler için kullanılırken, **testis retraksiyonu** orşiopeksi komplikasyonu olarak, testislerin supraskrotal yerleşimine denir.

Retraktil testisler, skrotumdan kolayca geri çekilebilen, manuel olarak stabil bir skrotal pozisyona yerleştirilebilen ve orada en azından geçici olarak kalabilen skrotal testislere verilen addir. Önemli derecede retraktil olan testisler bazen tanı zorluğuna neden olabilirler. Bu durumdan artmış kremasterik refleks sorumlu tutulmaktadır ve **bu olguların takibinde yaklaşık 1/3'ü yukarıya doğru yer değiştirerek inmemiş testis haline gelebilmektedir.**

İnsidans

İzole kriptorşidizm doğumsal anomalilerin en sık olanlarından. İnsidansı farklı ve gestasyonal yaşa bağlı olup, miyadında doğanların %1 ile

%4.6'sında preterm neonatallerin ise %1.1 ile %45 kadarında görülür. Kriptorşidik testislerin ortalama %70 ile %77'si anneden geçen hCG etkisiyle artmış olan testosteron düzeyi sayesinde ilk 6 ayda spontan olarak skrotuma iner. Miyadında doğmuş yeni doğanlarda birinci yılın sonunda insidans yaklaşık %1'e kadar azalır. Altı aylıktan büyük bebeklerde testislerin spontan inışı beklenmez.

Epidemiyoloji ve Patogenez

Bu anomali, 390'ın üzerindeki sendromda bir bileşendir. Olguların çoğunluğu izole olup, non-sendromik kriptorşidizmin sendromik olanlara oranı 6:1'den daha fazladır. İzole kriptorşidizmin patogenezini büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, muhtemelen hem genetik hem de çevresel risk faktörlerini içeren multifaktöriyel bir yapıdadır. **Kriptorşidizmden şüphelenilen erkek çocukların başlangıç değerlendirmesinde gestasyonel öykü detaylandırılmalıdır (Standart, öneri düzeyi: B).**

Nonsendromik Konjenital Kriptorşidizm

Kriptorşidizm ile ilişkili perinatal risk faktörleri arasında; prematürite, düşük doğum ağırlığı, küçük gebelik yaşı, makat gelişi ve maternal diyabet bulunmaktadır.

Retraktil ve Edinilmiş Kriptorşidizm

Kriptorşidizm doğumda tespit edilebilen ve doğum sonrasında zamanla spontan inebilen bir konjenital anomali olarak görülmesine rağmen, geçen zaman içerisindeki gözlemler kriptorşidizm tanısının "edinilmiş" olabileceğini de göstermiştir. Doğumda tam olarak inmiş görünen veya spontan inen testisler, daha sonra kriptorşidik testis haline gelebilirler. Edinilmiş kriptorşidizmin gerçek sebebi bilinmemekle birlikte, prosesus vaginalisin fibröz artığının çekme ve zaman içerisinde kordu kısaltma etkisi veya açık sak içerisinde testisin kolayca mobilize olması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bununla birlikte **bu testislerin çoğunluğu super-**

fisyal inguinal pošta lokalize olduğundan dolayı, en büyük olasılık doğumdaki inkomplet iniştir. Bu testislerin, çocuğun somatik büyümesine ayak uyduramayıp yukarıda kalmış olabilecekleri de başka bir olasılıktır. Yeni doğan döneminde kriptorşidizm, retraktil testisi olan çocuklarda daha yaygın bir tanı olabilir. Başlangıç muayenesinde 4 yaşına kadar olan çocuklarda testislerin %30 kadarı supraskrotal olarak belirlenirken, 12 yaşında tümünün skrotuma indiği bildirilmiştir. Retraktil testisi olan çocuklarda yapılan eski bir çalışmada kriptorşidizm tanısı %33 kadar yüksek iken, 172 çocuğun 26 ay boyunca takip edildiği yeni bir çalışmada orşiopeksi oranı sadece %7 olarak bildirilmiştir. Bu olgularda testisin pozisyonunu ve girişim ihtiyacını tam olarak belirleyebilmek için dikkatli ve tekrarlayan fizik muayenelerin yapılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda skrotal testislerin doğumdan sonraki ilk birkaç yıl içerisinde supraskrotal bölgeye çıkma riskinin %2.4 kadar düşük olduğu bildirilmiştir. **Retraktil testisi olan çocuklarda, testislerin sekonder çıkışını değerlendirmek için fizik muayene ile testislerin pozisyonu en azından yılda bir kez puberteye kadar monitorize edilmelidir (Standart, öneri düzeyi: B).**

Genetik

Yapılan genetik çalışmalarda kriptorşidizmin kalıtsal bir hastalık olduğu gösterilmiştir. Ancak geçişin muhtemelen multifaktöriyel ve poligenik olduğu, net olarak sorumlu genin ortaya konulmadığı da bir gerçektir. Tekrarlama riski oranı ikizlerde 10.1, erkek kardeşlerde 3.5, ve döllerde 2.3 iken, anneleri farklı ancak babaları aynı erkek kardeşlerle karşılaştırıldığında, anneleri aynı fakat babaları farklı erkek kardeşlerde önemli derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. **Kriptorşidizm öyküsü olan babanın çocuklarında 5 ile 10, erkek kardeşlerinde ise 7 ile 10 kat risk artışı olduğu gösterilmiştir.** HOXA10 ve HOXA11 genleri, nonsendromik insan kriptorşidizmi için en olası genler olarak görülmesine rağmen, yeni çalışmalar bu bilgiyi desteklememektedir. Ayrıca INSL3, RXFP2, T222P de diğer araştırılan genlerdir, ancak

şu an itibari ile ortaya konulmuş net bir bilgi mevcut değildir.

Çevresel Risk Faktörleri

Sharpe ve Skakkebaek nonsendromik kriptorşidizmin, antiandrojenik ve/veya östrojenik çevresel endokrin bozucu kimyasallara maruz kalma ile ilişkili olan ve azalan sperm sayıları, testis kanseri ve hipospadias gibi üremeye ilgili anomalilerin bir kombinasyonu olan “*testiküler disgenesis sendromu*”nun bir bileşeni olduğunu rapor etmişlerdir. Bir östrojen olan dietilstilbestrol (DES)'e özellikle 11. gebelik haftasından önce 5 gr veya daha yüksek dozlarda maternal maruziyet durumunda, kriptorşidizm riskinin arttığı gösterilmiştir. Şu an mevcut olan epidemiyolojik veriler, çevresel kimyasalların kriptorşidizm ihtimalini artırdığını düşündürmesine rağmen, güçlü bir şekilde desteklemekten uzaktır. Testis kaynaklı hormonların testis inişi için gerekli olduğu tezinden yola çıkılarak, kriptorşidik olan ve olmayan yeni doğanlarda yapılan çalışmaların çoğunda, serum testosteron düzeyleri kriptorşidiklerde düşük olarak bulunmuş, ancak daha sonraki çalışmalar bunu desteklememiştir. Benzer şekilde serum inhibin-B, AMH, LH ve Folikül stimüle eden hormon (FSH) düzeyleri de çeşitli sonuçların gölgesinde kalmıştır.

Sendromik Kriptorşidizm

Kriptorşidizm, sıklıkla androjen biyosentezindeki defektler, androjen duyarsızlığı, Leydig hücre agenezisi ve gonadotropin yetmezliği gibi androjen üretimindeki ve/veya androjen aktivitesindeki azalma ile birlikte olan hastalıklarda görülmektedir. Primer olarak sendromik kriptorşidizmi olmayan geniş bir seride Klinefelter sendromu (47,XXY) sıklığı %1.8 bulunmuştur. Diğer anomalilerin sıklığı özellikle birlikte hipospadias varlığında artmaktadır. Down sendromunda (trizomi 21) ve diğer trizomilerde kriptorşidizm görülmektedir.

Kas iskelet sistemi, santral sinir sistemi veya abdominal duvar/gastrointestinal anomalilerin birçoğunda kriptorşidizm riski artmıştır. Bunlar arasında klasik prune-belly (triad veya Eagle-Barret) sendromu olgularının tümünde, spigelian

hernilerinin %80'inde, serebral palsynin %41-54'ünde, arthrogyposis %38'inde, myelomeningoselin %15'inde, omfaloselin %16-33'ünde, gastroşizisin %5-15'inde, imperfore anüsün %19'unda, posterior üretral valvin %12-16'sında ve umbilikal hernininin %6'sında kriptorşidizm birlikteliği rapor edilmiştir. Renal anomalisi bulunan olguların %90'ında aynı tarafta etkilenmiş testis varlığı bildirilmiştir. Sendromlarla ve santral sinir sistemi malformasyonları ile bağlantılı olan kriptorşidizm olguları daha yaygın olarak bilateraldir.

Tanı ve Sınıflandırma

Testis pozisyonunun en iyi şekilde belirlenebilmesi için, çocuklar supin ve bacakları kurbağa şeklinde veya mümkünse ayakta muayene edilmelidirler. Uyluğun abduksiyona getirilmesi (kurbağa pozisyonu) kremaster refleksini inhibe ederek muayeneyi kolaylaştırır. Muayenede skrotumun inmemiş testis olan tarafta iyi gelişmediği, testislerin palpasyonu, pozisyonları, hareketlilik, boyut ve herni varlığı, hidrosel varlığı, penis büyüklüğü ve üretral pozisyon gibi bilgiler toplanmalıdır (Resim 1).

Muayene yapılan odanın ve ellerin sıcak olması ve tekrarlanan muayenelerin yapılması testisin pozisyonunu belirlemede oldukça yararlıdır. **Birincil basamak bakıda testislerin skrotumdaki pozisyonu ve kalitesi palpasyonla belirlenmelidir (Standart, öneri düzeyi: B).**



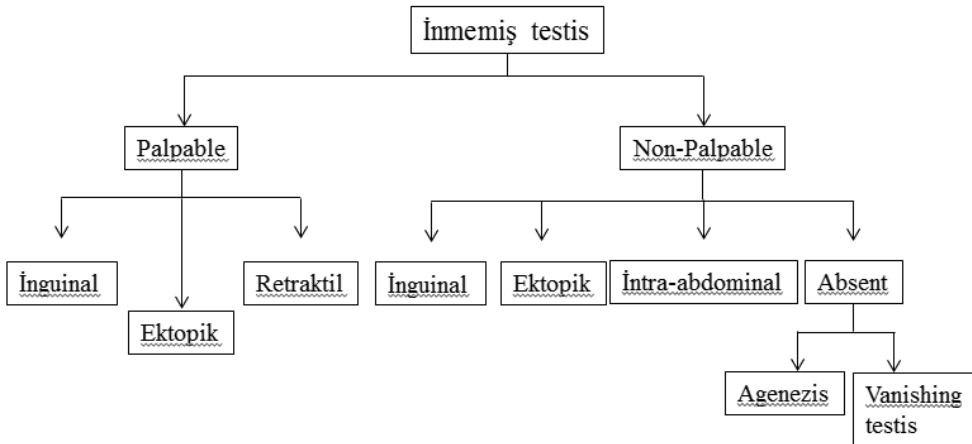
Resim 1. Bir sağ inmemiş testis olgusunda skrotumun asimetrik görünümü.

Büyük klinik serilerde inmemiş testislerin %75 ile %80'i palpabl olup, %60 ile %70'i tek taraflıdır. Sağ tarafta daha sık görülür. Şüpheli genitalya varlığında ilave tanisal testler gerekebilir. İdeal olanı bu olguların neonatal dönemde değerlendirilmeleridir. Eğer her iki testis palpe edilemiyorsa ve özellikle de penis gelişimi anormal ise karyotip ve hormon analizleri yapılarak, ciddi tuz kaybına neden olarak yaşamı tehdit eden konjenital adrenal hiperplazi tanısı ekarte edilmelidir. **Fenotipik olarak erkek görünümündeki bilateral non-palpabl testisi ve seksüel gelişim bozukluğu şüphesi olan tüm yeni doğanlar acilen pediatrik endokrinoloğa konsülte ettirilmelidir (Standart, öneri düzeyi: A). Hipospadias olguların %12 ile %24'ünde kriptorşidizmle birlikte dir. Proksimal hipospadiaslarda anomali sıklığı %32 kadar yüksek olduğundan, bu olgularda kromozom analizi yapılması önerilmektedir. Kriptorşidizmi olan çocuklarda hipospadiasın ağır formlarının varlığında seksüel gelişim bozukluğu olasılığının arttığı unutulmalıdır (Öneri, öneri düzeyi: C).** Bilateral vanishing testisli (testiküler regresyon sendromu) çocuklarda veya sıklıkla inmemiş olan testisleri inguinal bölgede yerleşik olan hipogonadotropik hipogonadizimli çocuklarda penis boyu küçük olabilir. Bu olgularda yaşamın ilk aylarında testosteron, LH ve FSH düzeylerinin ölçülmesi hormonal yetmezliği veya anorşiyi belirlemede yardımcı olabilir.

Palpabl Testisler

İnmemiş testisler karın ve skrotum arasındaki normal iniş yolu boyunca veya ektopik pozisyonda bulunabilirler. **Testislerin en sık ektopik lokalizasyonu, eksternal oblik fasya ve Scarpa fasyası arasında yer alan superfisiyal inguinal poş, diğer adıyla da Denis-Browne poşudur.** Nadir olarak perirenal, prepubik, femoral, peripenil, perineal veya kontralateral skrotal pozisyonda da bulunabilirler. **Ektopik lokalizasyondaki testislerin spontan inişleri mümkün olmadığından cerrahi girişim gerektirirler.** İnmemiş testisler için en kullanışlı sınıflandırma palpe edilebilen ve palpe edilemeyen şekilde ayrılması ve klinik olarak tedaviye karar vermede testisin varlığı ve lokalizasyonunun öncelendiği aşağıdaki sınıflamadır (Şekil 1).

Bir testisin palpabl veya nonpalpabl olduğunu doğru olarak ortaya koyabilmek için yukarıda belirtilen alanların çok dikkatli bir şekilde muayene edilmesi gerekir. Muayeneyi yapan hekim, palpabl inmemiş testisin erişebildiği en düşük pozisyonu belirlemek için her türlü çabayı sarf etmelidir. Anterior iliak çıkıntından skrotuma doğru inguinal kanal boyunca bir elle aşağıya doğru basınç oluşturup sıvazlarken, diğer elle testisin palpe edilmesi ve inebileceği en alt noktayı belirlemek önemlidir (Resim 2).



Şekil 1. Kriptorşidik testislerin sınıflandırılması.



Resim 2. Testisin fizik muayenesi.

Palpabl testislerde doğru bir klinik sınıflama için çocuğun çeşitli pozisyonlarda dikkatli bir şekilde muayene edilmesi ve ameliyathanede de anestezi indüksiyonu sonrası muayenenin tekrarlanması gereklidir. Preoperatif testis pozisyonunun intraoperatif bulgularla zayıf korelasyon gösterdiği gerçeği de unutulmamalıdır.

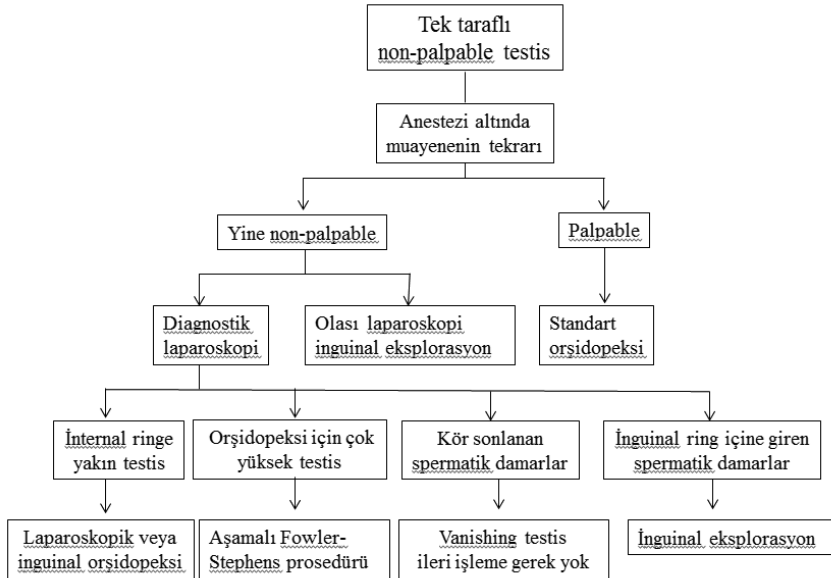
Nonpalpabl Testislere Yaklaşım

Palpe edilemeyen testisler tüm inmemiş testislerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Bunların %50-%60'ı

intraabdominal, kanaliküler veya peeping (internal inguinal ringin içine doğru girip çıkan) pozisyonundadır. Geriye kalanların %20'si yoktur ve %30'u da atrofik veya rudimenterdir. İntra-abdominal testisler farklı lokalizasyonlarda bulunabilmelerine rağmen, sıklıkla internal inguinal ringe yakındırlar. Bununla birlikte, böbreğin yakınında, anterior abdominal duvarda ve retrovezikal alanda da bulunabilirler. İnmemiş testisi olan çocukların %4'ünde monoşidizm, < %1 kadarında da anorşidizm (bilateral yokluk) durumu vardır. Testis palpe edilemediğinde, cerrahi sırasındaki olası bulgular aşağıda sıralanmıştır:

1. Abdominal veya transinguinal "peeping" lokalizasyonunda testis (%25 ile %50 olguda)
2. Komplet atrofi "vanishing" testis (%15 ile %40 olguda)
3. Ekstraabdominal lokalizasyonda olmasına rağmen vücut yapısı, testis boyutu ve hastanın sınırlı işbirliği nedeniyle palpe edilemeyen testis (%10 ile %30 olguda).

European Association of Urology (EAU) 2016 kılavuzunda önerilen tek taraflı palpe edilemeyen inmemiş testislerdeki tanı ve tedavi algoritması Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Tek taraflı palpe edilemeyen testislerde tanı ve tedavi algoritması

Laparoskopide vaz veya hiç bir spermatik damar görülemediği durumlarda, testisin varlığını dışlamak için laparoskopik veya cerrahi diseksiyonla paravezikal alan ve retroperitoneal bölge böbrek seviyesine kadar araştırılmalıdır. Pararenal veya diğer abdominal testisler, multikistik displastik böbrek veya aynı tarafta böbrek yokluğu ve/veya testis ve epididimin birleşme anomalileri ile birlikte olabilirler.

Vanishing testisin etiolojisinde, çoğunlukla genital maskülinizasyonun tamamlanmasından sonra, fakat testisin skrotuma fiksasyonundan önce meydana gelen torsiyon veya vasküler olaylar rol oynar. Bu etiyojijiyi destekleyen en önemli bulgu, cerrahi sırasında eksize edilen testis kalıntısında (**nubbin**) hemosiderin varlığının gösterilmesidir. Aynı durum kontralateral postnatal torsiyonlarda da rapor edilmiştir. **Büyümüş kontralateral testis ve intraskrotal palpabl "apendiks" doku (prosesus vaginalis, wolfian yapılar veya gubernakulum) olmaması vanishing testis için yüksek ön görüye sahiptir. Ancak yine de vanishing testisin kesin tanısı abdomende, inguinal kanalda veya skrotumda kör sonlanan spermatik damarların gösterilmesiyle konulmalıdır.** Bilateral vanishing testisten (anorşi) şüphelenilen olguların endokrin değerlendirmesinde, bazal serum gonadotropin düzeylerinin ölçülmesi ve hCG stimülasyonuna yanıtın olmadığı gösterilmesi gerekir. Bununla birlikte hCG'ye yanıt vermeyen çocuklarda, gonadotropinlerin orta çocukluk çağında beklenmedik şekilde düşük düzeyde olabileceği de unutulmamalıdır. Bu nedenle laparoskopik veya cerrahi olarak anorşinin gösterilmesi, küçük veya disgenetik testisi abdomendeki orijinal yerinde bırakmaktan kaçınmak adına kritik öneme sahiptir. AMH ve inhibin-B düzeyleri fonksiyone bir testis dokusunun varlığını göstermede kullanışlı olabilir.

İnguinoskrotal ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nonpalpabl testislerin tanısı ve tedavilerinin planlanmasında kullanışlı değildir. Bununla birlikte nonpalpabl testis durumu deneyimli bir uzman tarafından ultrasonografi ile değerlendirildiğinde, inguinalde yerleşik testislerin tanısındaki sensitivitesi

%95 ile %97'ye kadar çıkabilir. Hatta bazen abdominal testisler de görüntülenebilirler. MRG bazı olgularda tanıda yardımcı olabilmesine rağmen, doğruluğunun değişken olması, küçük çocuklarda sedasyon gerektirmesi ve tedavi yaklaşımını çoğunlukla değiştirmemesi nedeniyle tercih edilmemektedir. **MRG için endikasyonlar, laparoskopile tespit edilemeyen ektopik abdominal bir testisin belirlenmesi, Müllerian yapıların ortaya konulması ve seksüel diferansiyasyon bozukluğu olan hastaların iç genital organlarının değerlendirilmesi olabilir. Kriptorşidizimli çocukların değerlendirilmesinde ultrasonografi veya diğer görüntüleme yöntemleri tedavi kararında önemli bir değişiklik oluşturmayacakları için yaptırılmamalıdır (Standart, öneri düzeyi: B).**

Abdominal testis varlığında birçok klinisyen tarafından tercih edilen yaklaşım tanısalla laparoskopik ve devamında yapılan laparoskopik orşidopeksidir. Bu işlem sırasında spermatik damarların ve vazın boyu ile pozisyonları, testisin büyüklüğü, kalitesi ve internal inguinal kanalın açıklığı değerlendirilmelidir. **Kör sonlanan spermatik arter ve vaz ile kapalı internal inguinal kanal varlığında abdominal vanishing testis tanısı konulur.** Herni varlığında ise, sıklıkla canlı abdominal veya distal yerleşimli testis mevcuttur. Aretik spermatik kordun kapalı inguinal kanala doğru uzanması, bir distal vanishing testisi düşündürülebilir. Ancak bu bulguların subjektif olabileceği unutulmamalı, normal görünen damarların hem canlı hem de vanishing testisle birlikte bulunabileceği akılda tutulmalıdır. **Kongenital adrenal hiperplazisi olmayan bilateral non-palpabl testisleri olan çocuklarda Müllerian Inhibiting Substance (MIS) veya AMH düzeylerinin ölçülmesi ve gerekli olduğu durumlarda ilave hormon testleri ile anorşi varlığı değerlendirilmelidir (Opsiyon, öneri düzeyi: C).**

Vanishing testis olgularında eksizyon ve kontralateral skrotal orşidopeksi yapılması görüşü hala tartışmalıdır. **Eksize edilen testis kalıntısında germ hücreleri ve/veya tübüller %5 ile %15 oranında bulunabilirler, ancak bu oluşumun malignite riski bilinmemektedir.** Testis artığında karsinoma insitu varlığı tek bir olgu sunumunda bildirilmiştir.

İnternal halkanın distalindeki kalıntılarda işe yarar bir testisin mevcut olup olmadığını anlamak için bu dokunun eksizyonu uygun bir işlem olabilir. Çünkü spermatik damarların ve prosesus vaginalisin laparoskopik görüntüsü bazen yanıltıcıdır. **Testiküler kalıntı genellikle skrotumun içinde veya yakınında olduğundan dolayı, kontralateral testiste hipertrofi (testis uzunluğu ≥ 1.8 cm) ve palpabl skrotal "nubbin" varlığında bazı araştırmacılar primer skrotal yaklaşımları savunmaktadırlar.**

Laparoskopi, belirgin palpabl skrotal nubbin ve diğer monorşidi klinik bulgularının olmadığı durumlarda, canlı veya kalıntı abdominal testis varlığını konfirme etmek için seçilecek olan bir işlemdir. Monorşidi olgularında, soliter kontralateral testisi fikse edip etmeme konusu hala tartışmalıdır. Vanishing testisin etiyojisi prenatal torsiyon olasılığının var olması, kontralateral testisin postnatal dönemden sonra aynı kaderi paylaşacağı anlamına gelmez. Ancak bazı cerrahlar böyle önemli bir riski ortadan kaldırmak için kontralateral testisi fikse etmeyi önermektedirler.

Kriptorşidizmle İlişkili Patolojiler

Testiküler Gelişim Bozukluğu

Prepubertal kriptorşidik testislerin histolojik gelişimiyle ilgili yapılmış olan birçok çalışma sonucunda; tübül başına spermatogonia sayısı (S/T), bebeklik döneminden sonra azalmakta ve kriptorşidik testiste ve daha az ölçüde kontralateral skrotal testiste yaşla birlikte normal artış göstermemektedir. Kontralateral testiste anormal histoloji sıklığı %22 ile %95 oranlarında bildirilmiştir. **Bütün bu veriler güçlü bir şekilde anormal germ hücre gelişiminin, kriptorşidik testislerde erken infansiden itibaren sıklıkla mevcut olduğunu göstermektedir.** Patolojinin derecesi gerçek ektopik superfisyal inguinal poş ve yukarı çıkan testislerde benzerdir. Bulgular herni onarımından sonra retrakte olan testislerde de benzer bulunmuştur. Sınırlı sayıda çalışılmış olan myelomeningosel, posterior üretral valv ve prune-belly sendromunda ise daha şiddetlidir.

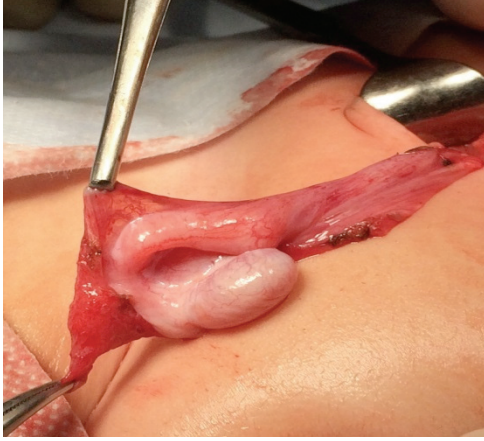
Kriptorşidik testislerde gonositlerin spermatogoniya yetersiz dönüşümü bildirilmiş ve bu

nun fertilitate potansiyelinin anahtar bir belirleyicisi olabileceği iddia edilmiştir. Normal testislerde germ hücre sayısı doğumdan sonra azalmakta, gonositler ya apoptozisle dejenere olmakta ya da bazal membrana migrate olarak spermatogoniya farklılaşmaktadır. Gonosit spermatogonia oranı yaklaşık 1.5 aylık kriptorşidik testislerde normal olmasına rağmen, kontralateral inmiş testislerle karşılaştırıldığında, kriptorşidik testislerde gonositlerin kaybolmasında ve erişkin koyu (Ad) spermatogoniaların görülmesinde gecikme olduğu bildirilmiştir. Ad spermatogonia muhtemelen germ hücre havuzunun rezerv kök hücreleridir. Kollin ve ark.'nın yapmış oldukları prospektif randomize çalışmalarda, kriptorşidik ve skrotal testislerdeki büyüme ve orşidopeksinin buna etki edip etmediği, seri ultrasonografiler yapılarak araştırılmıştır. Sonuçta doğumda inmemiş testislerin önemli derecede küçük olmadığı, ancak skrotal testislerden daha yavaş büyüdükleri ve 9. ayda yapılan orşidopeksilerden sonra kriptorşidik testislerin 4 yaşına kadar parsiyel bir yakalama büyümesine (catch-up) müsaade ettiğini göstermişlerdir. Ancak testisler 3 yaşına kadar inmemiş pozisyonda kaldığında, orşidopeksiden önce ve sonra önemli derecede büyümediği bildirilmiştir.

Epididim, Prosesus Vaginalis ve Gubernakulum Anomalileri

Epididim sıklıkla kriptorşidik çocuklarda anormaldir ve sıklığı %35 ile %75 oranında bildirilmiştir. Bu anatomik bozukluklar sıklık sırasına göre kaput ve/veya cauda epididim arasındaki füzyon anomalileri, uzama ve/veya looping ve atrezidir (Resim 3).

Epididimal anomalilerin oluşumu hem kriptorşidizmin şiddeti hem de prosesus vaginalisin kapanma derecesi ile ilişkilidir. Bu anomalilerin kriptorşidik hastalarda ne derecede subfertiliteye neden olduğu sorusu hala yanıtlanamamıştır. Patent prosesus, yukarı çıkan testis şikayeti ile müracaat eden erkek çocukların yaklaşık yarısında görülmektedir. Kriptorşidizmdeki tunika ve prosesus vaginalis anomalileri nadiren testis torsiyonuna veya klinik herniye neden olabilmektedir. İnmemiş testislerde torsiyon her hangi bir yaşta



Resim 3. İnmemiş testis olgusunda epididimin testise füzyon anomalisi.

görülebilen ve inkarsere inguinal herni ile karıştırılabilir. **Torsiyon riski inmemiş testislerde skrotal pozisyondaki testislerden daha yüksektir ve se-rebral palsy gibi nöromusküler bir hastalığı olan çocuklarda daha yaygındır.** Tanıda gecikme yaygın olduğundan, artmış testis kaybı riskini azaltmak için bu olgularda şüpheli davranmak ve aile

eğitimi verilerek şüpheli durumlarda acilen ilgili uzmana ulaşımın sağlanması önerilmektedir.

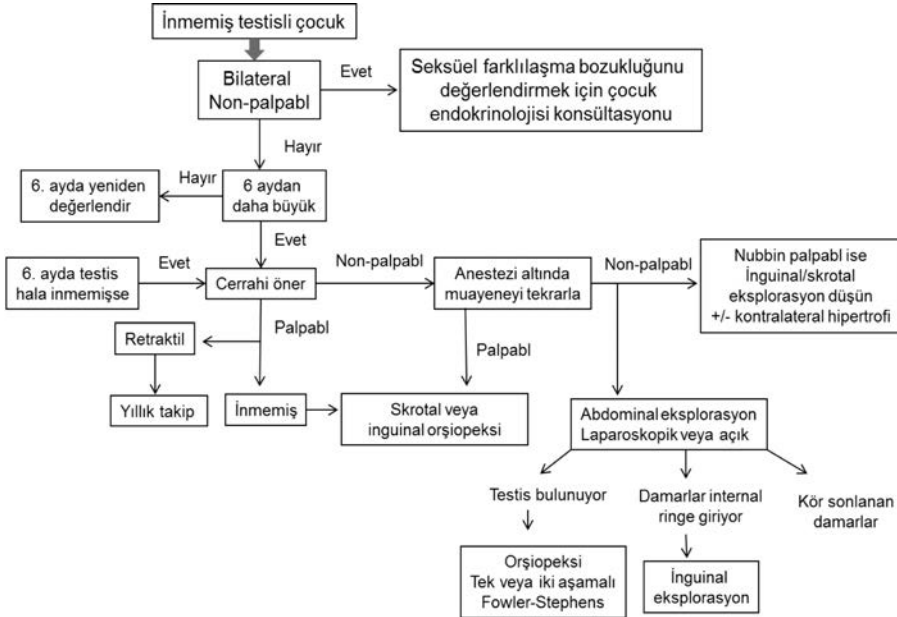
Kriptorşidizmle İlişkili Diğer Testis Anomalileri

Kriptorşidizmle ilişkili testiküler gelişim anomalileri oldukça nadirdir. Bunlar; poliorşidizm, splenogonadal füzyon ve transvers testiküler ektopidir. Abdominal kriptorşidizm bu olgularla sıklıkla birlikte bulunduğundan tanı ve tedavide laparoskopi en faydalı girişimdir.

Tedavi

Kriptorşidizmin tedavisi;

1. Testis fonksiyonlarının optimize edilmesi,
2. Potansiyel testis tümörü olasılığını azaltmak,
3. Tümör gelişme riskine karşı tanıyı kolaylaştırmak için testisi görünür bir yere indirmek,
4. Kabul edilebilir kozmetik görünüm sağlamak
5. Klinik herni ve torsiyon gibi komplikasyonların önlenmesi için gereklidir.



Şekil 3. İnmemiş testisli hastaların tanı ve tedavi algoritması.

Deneyimli bir klinisyen tarafından inmemiş testis tanısı teyit edilmiş olan bir olguda, testisin palpabl olup olmamasına göre Amerikan Üroloji Derneği (AUA)'nin önerdiği akış şeması Şekil 3'de gösterilmiştir.¹

İnfantlarda doğumdan sonraki ilk 6 ayda testisin spontan inişi beklenmelidir. Testis inişinin bu dönemde gerçekleşmemesi durumunda cerrahi tedavi planlanmalıdır. Bu yaklaşımı destekleyen veriler şunlardır:

1. İniş tam miyadında doğmuş erkek çocuklarda 6 aydan sonra sıklıkla olası değildir.
2. Testis büyümesi erken orşidopeksi sonrası normale yakın olabilmektedir.
3. Hormon tedavisi etkin bir tedavi olarak kabul edilmemektedir.
4. Genç infantlardaki abdominal testislerde orşidopeksi, hemen hormonal surge (hormon piki) sonrası daha kolay olabilmektedir.

Prematüre doğan erkek çocuklarda testislerin spontan inişi gecikebileceği için 6 aydan sonra da takibe devam etmek gerekebilir. Özellikle testisin pozisyonu sınırda ise 1 yaşına kadar beklemek daha garantili bir yaklaşım olabilir. Bununla birlikte spontan iniş gerçekleşmiş olsa bile, yineleyen kriptorşidizm veya spontan inmiş olan testisin tekrar yukarıya çıkma riskinden dolayı sürekli takibe ihtiyaç duyulabilir.

Medikal Tedavi

Hormon tedavisi çeşitli endikasyonlarda sporadik olarak kullanılmasına rağmen, günümüzde standart bir tedavi protokolü olarak kabul edilmemektedir. Hormon tedavisi şu durumlarda sporadik olarak kullanılmaktadır:

1. Kriptorşidizimli çocuklar,
2. Retraktif testislerin gerçek inmemiş testisler ayırımında,
3. Testis inişinin veya germ hücre matürasyonunun stimülasyonunda,
4. Abdominal orşidopekside yardımcı bir tedavi olarak.

Bu tedavinin standart bir tedavi protokolü olarak kabul edilmemesinin nedenleri; bazı tedarik

vilere sınırlı erişimin olması, hala sağlıklı kontrollü randomize çalışmaların olmaması sonucunda etkinliklerini destekleyen verilerin eksikliği ve bunların olası istenmeyen etkilerine dair endişelerdir. Hormon tedavisi retraktif testislerle gerçek inmemiş testislerin ayırımında faydalı bulunmuştur. Retraktif testislerin hCG'ye %58 ile %100 arasında değişen oranlarda yanıt verdiğini bildiren prospektif çalışmalar mevcuttur. Bu başarının yalnızca yaşa, retraktilite derecesine ve tanının doğruluğuna bağlı olmadığı aynı zamanda kullanılan ilaç dozuna da bağlı olduğu bildirilmiştir.

LH-releasing hormon (LHRH) ve/veya hCG ile uyarılan androjenlerin testisin inişini sağladığı görüşüne dayanılarak, 70 yıldan daha uzun bir süredir hormonal tedavi inmemiş testislerin tedavisinde kullanılmasına rağmen, etkinliği hala tartışmalıdır. Bu amaçla hCG veya gonadotropin releasing hormon (GnRH) analogları kullanılmaktadır. hCG toplamda en az 10 000 U verilmeli, ancak 15 000 U'yi geçmemelidir. Diğer bir yaklaşım ise 1500 U/m² hesabıyla verilmesidir. Tedavi haftada 2-3 enjeksiyonla 3-4 hafta sürdürülür. Geriye dönüşümlü olduğuna inanılan, genital bölgede pigmentasyon, rugalaşma, peniste büyüme ve kılınma yan etkileridir. GnRH analogları (Busereilin, Gonadorelin) ise üçe bölünmüş dozlar şeklinde nazal sprey formunda 1.2 mg/gün dozunda 4 hafta süre ile verilir. Tedavi başarısı tedavi rejimindeki farklılıklara ve heterojen hasta popülasyonuna bağlı olarak %9 ile %60 oranında bildirilmiştir. **Hormonal tedavinin etkisi yaklaşık %20'dir.** Bu olguların takibinde %20 testisin tekrar yukarı çıktığı belirlenmiştir. Başarı testisin lokalizasyonu ile yakından ilgilidir ve ne kadar skrotuma yakınsa tedavi o kadar başarılıdır. Bazı otörler hCG ve GnRH'nin birlikte kullanılmasını önermişler, ancak çalışma gruplarının farklı olması ve iyi dökümente edilmemiş olmalarından dolayı kullanıma girememiştir.

Fertilite Başarısını Artırmak İçin Medikal Tedavi

Germ hücrelerinin gelişimi üzerine hCG veya LHRH'nin tedavi edici dozlarının kullanımı ile ilgili

çelişkili çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar, küçük örneklerde yapılmış, sıklıkla randomize olmayan ve biyopsi verileri çelişkili olan çalışmalar olduğundan güvenilir değildir. Hormonal tedavi fertilité indeksini iyileştirebilir ve bu nedenle orşidopeksiye ilave bir işlem olarak uygulanabilir. Cerrahi orşidolizis ve orşidopeksi tedavisinde GnRH'nın cerrahiden önce (neo-adjuvan) veya cerrahiden sonra (adjuvan) verilmesi arasında fertilité indeksinde artış bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Testiküler histoloji üzerine olan bu etkinin erişkin yaşa kadar sürüp sürmediği konusu da hala bilinmemektedir. Çocukluğunda buserelinle tedavi edilen çocukların semen analizlerinin, sadece orşidopeksi yapılan ve plasebo verilen çocukların semen analizleri ile karşılaştırıldığında daha iyi parametrelere sahip olduğu gösterilmiştir. hCG tedavisinin ise germ hücrelerinde apoptozisi artırarak gelecekteki spermatogeneze zarar verdiği ve testiste akut inflamatuvar değişikliklere sebep olduğu bildirilmiş ve sonuçta erişkinde testis volümünde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, tüm klinisyenler aynı görüşte olmamasına rağmen, Nordic Konsensus grubu kriptorşidizimli çocukların standart klinik tedavilerinde testis biyopsisinin ve hormon tedavisinin yerinin olmadığını bildirmişlerdir. **Panel GnRH analogları ile endokrin tedaviyi sadece bilateral inmemiş testisi olan çocuklarda fertilité potansiyelini korumak için önermektedir (Kanit düzeyi:4, öneri düzeyi:C).**

Palpe Edilebilen Testislerde Cerrahi Tedavi

Palpabl testislerin standart tedavisi, orşidofunikolizis ve orşidopeksiyi içerir. **Doğumda inmemiş testis öyküsü olan bir infanтта, düzeltilmiş gestasyonel yaş baz alındığında testisin spontan inişi ilk 6 ayda gerçekleşmemişse mutlaka bir pediatrik üroloji kliniğine refere edilmelidir (Standart, öneri düzeyi: B).** Son yıllarda temel olarak düşük pozisyonlu inmemiş testis vakalarında ilk olarak Bianchi'nin tanımlamış olduğu primer skrotal yaklaşım da önerilmektedir. Cerrahi girişim için önerilen yaş giderek azalmış ve günümüzde,

miyadında doğmuş olanlarda spontan inişin artık beklenmediği 6. aydan sonra yapılması gerektiği şeklinde fikir birliği oluşmuştur. Buna rağmen birçok inmemiş testis serisinde ortalama orşidopeksi yaşı 4 yıl civarındadır. Bunun nedeni doğumda saptanmış olan olguların geç müracaatı olduğu gibi, orta derecede edinilmiş kriptorşidizm olgularının varlığıdır. Pubertal ve postpubertal erkek çocuklarda şu durumlarda orşiektomi bir seçenek olabilir:

1. Abdominal testisler
2. Torsiyon ve karsinoma insitu riskinden dolayı, kötü spermatogenezis ve hipotrofinin mevcut olduğu, mobilizasyonu zor testisler.

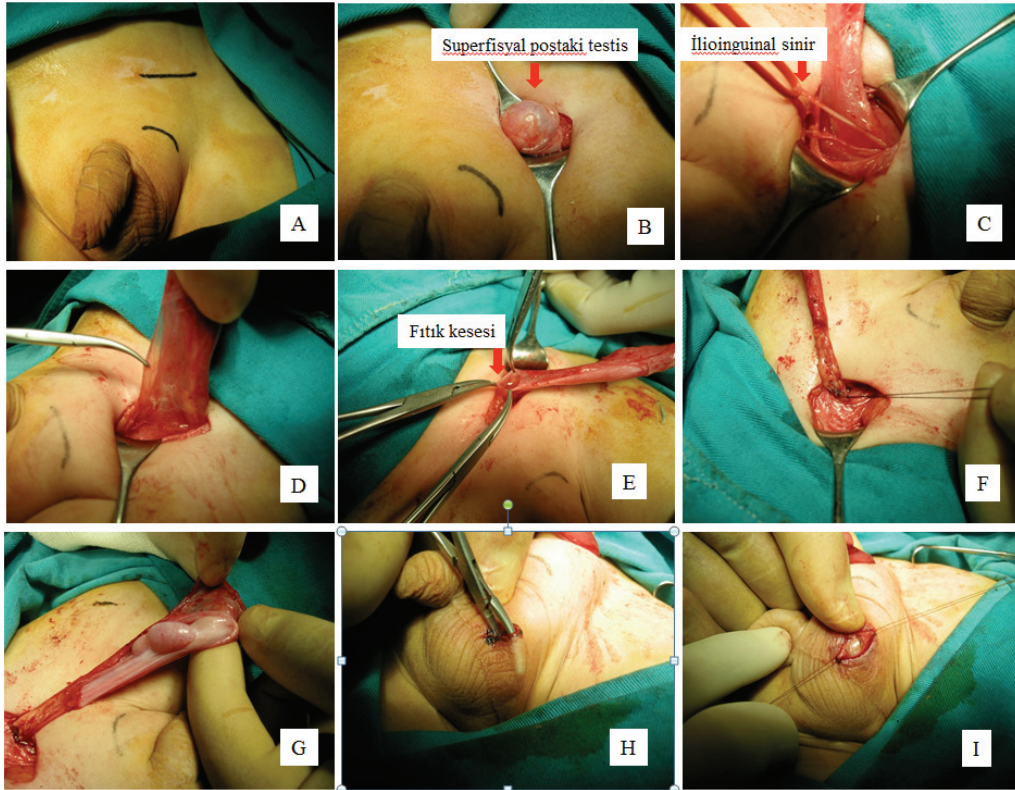
Inguinal Orşidopeksi

Anestezi indüksiyonundan sonra testisin palpabl olduğunu teyit etmek ve en düşük testis pozisyonunu belirlemek için hasta tekrar muayene edilmelidir. Yaygın olarak kullanılan bu teknikte başarı oranı yaklaşık %92 kadar yüksektir. Testis ve epididim arasında önemli ayrılma fertilité prognozu bakımından kötü bir göstergedir. **Orşidopeksi cerrahisi geçiren testislerde lenf drenajı yüksek retroperitoneal drenajdan iliak ve inguinal drenaja doğru değişebilir. Bu durum daha sonra gelişebilecek testis malignitelerinde lenfatik metastazların yayılım yolları için önemlidir.** Standart inguinal yaklaşımda inguinal katlantı veya hemen aşağısından Langer çizgilerine uygun şekilde, pubik tüberkülün üst lateralinden düşük transvers insizyon yapılır. Subkutan dokuların diseksiyonu sırasında superfisyal inguinal pošta testis aranmalıdır. Eksternal oblik fasya insize edilip inguinal kanala ulaşılır. Bu esnada ilioinguinal siniri yaralamaktan kaçınılmalıdır. Testisin pozisyonu inguinal kanal baz alınarak kaydedilir. Spermatik kord ve elemanları eksternal oblik kasin lateralinde bulunur ve izole edilip askıya alınır. Testis distale doğru disseke edilerek gubernakulum yapışıklığı ve gubernakuler artık distalden rezeke edilir. Bu esnada vazın uzun olup (loop vaz), buradan dönüyor olabileceği dikkate alınmalı ve zarar verilmemelidir. İnternal spermatik fasyanın

longitudinal insizyonu, şayet varsa herni sakının intact olarak mobilize edilmesini ve vaz ile spermatik damarların skeletizasyonunu kolaylaştırır. Herni kesesinin çepeçevre dönülmesinden sonra kese internal inguinal kanala kadar serbestlenir ve sütürle bağlanır. İhtiyaç durumunda halka seviyesinde internal spermatik ve transvers fasyanın insizyonu, vaz ve damarların ilave retroperitoneal mobilizasyonunu kolaylaştırır. Spermatik kordun daha fazla serbestlenmesine gerek duyulduğunda, kord boyunca lateral fasiyal bandın kesilmesi,

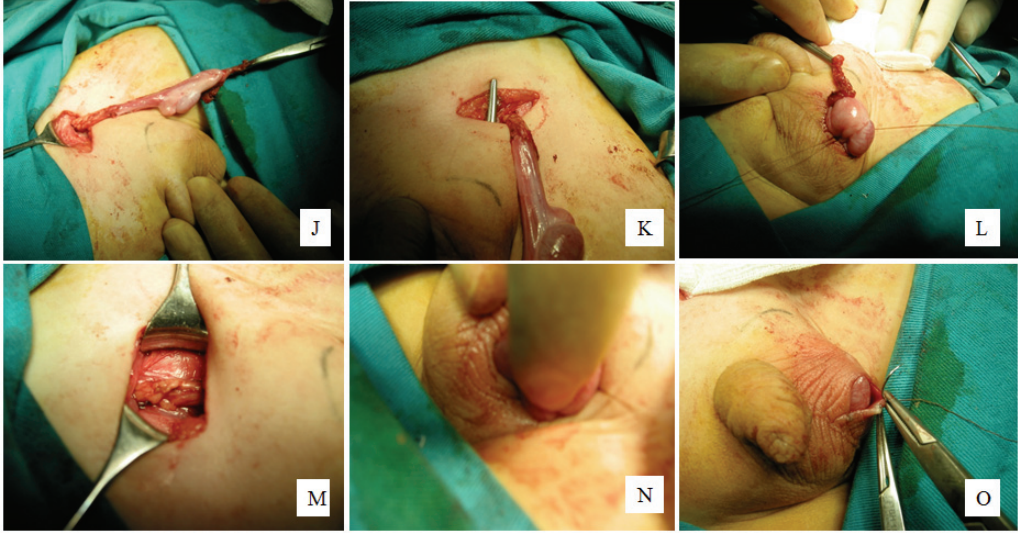
insizyonun kraniale doğru uzatılmasını takiben yukarıya doğru retroperitoneal disseksiyon ve epigastrik damarların altından testisin medial transpozisyonu "**Prentiss manevrası**" uygulanır. Çok nadir durumlarda testis bu manevralarla da skrotal pozisyona getirilemez. Böyle durumlarda iki aşamalı prosedürler tercih edilmelidir.

Orşiektomi seçeneği ise makroskopik olarak anormal veya atrofik testislerde düşünülmelidir. Eksternal inguinal kanal açıksa buradan, açık değilse pubisin tam önünden büyük bir klemp veya



Resim 4. Standart inguinal orşidopeksinin aşamaları

A: Eksternal inguinal halkanın görece izdüşümü (alt çizgi) ve inguinal insizyon yeri (üst çizgi), **B:** Subkutan diseksiyon sırasında superfisyal inguinal poşa testisin görünümü, **C:** Funikulus spermaticusun serbestlenmesi ve ilioinguinal sinirin askıya alınması, **D:** Fitik kesesinin ve vazın gözlenmesi, **E:** Fitik kesesinin prepare edilmesi ve kesenin açılmasıyla peritoneal mayinin izlenmesi, **F:** Fitik kesesinin yüksek ligasyonu, **G:** Tunika vaginalisin açılmış hali. Testis, epidim ve gubernakulumun görünümü, **H:** Skrotumda yapılan transvers insizyon sonrası dartos poşun hazırlanması, **I:** Dartos poşa testisin gireceği açıklığın görünümü.



Resim 4 devamı. Standart inguinal orşidopeksinin aşamaları

J: Testisin yeterince serbeslendiğinin kontrol edilmesi, **K:** Skrotumdan uzun bir klempin parmak kontrolünde inguinal insizyon bölgesine gönderilmesi, **L:** Testisin düzgün şekilde gubernakulumdan tutularak skrotum dışına çekilmesi, **M:** Vaz ve damarların torsiyone olmadığını görmek için inguinal açıklıktan kontrol edilmesi, **N:** Parmak ya da fındık tamponla testisin dartos poşa yerleştirilmesi, **O:** Skrotumun kapatılması.

daha iyisi parmak kılavuzluğunda tünel oluşturulur. Skrotal deride transvers bir insizyon yapıldıktan sonra skrotal veya subdartos bir poş oluşturulur. Testis dartostaki açıklıktan spermatik kordu torsiyone etmeden geçirilir. İşlem sırasında epididimde ve/veya testiste görülen anomali artıklar (apendiks testis ve apendiks epididim) eksize edilmelidir. Testis hacminin belirlenmesi ve kontralateral normal testisin boyutunun da ameliyat notuna kaydedilmesi daha sonraki takipler için çok önemlidir. Testisin poş içerisine güvenli fiksasyonu, tunika vaginalisin kesik olan uçlarının birleştirilmesi ve dartostaki açıklığın kordun etrafında tansiyonsuz sütürlerle kapatılmasıyla başarılabilir. İhtiyaç durumunda, absorbabl sütürlerle tunika vaginalisin visseral yaprağı, dartosa fikse edilebilir. **Testisin tunika albugineasından transparan-kimal sütür geçilmesi, olumsuz inflamatuvar ve vasküler sonuçları nedeniyle önerilmemektedir.** Testisin sütürle fiksasyonuna, yeterli mobilizasyon yapılmışsa ve subdartos poş tekniği kullanılmışsa

gerek duyulmamaktadır. Kapama absorbabl sütürlerle tamamlanır (Resim 4).

Perioperatif ağrı kontrolü lokal anestezi infiltrasyonu veya kaudal blok gibi lokal veya regional tekniklerle başarılabilir. Kaudal anestezi özellikle bilateral inguinal cerrahi geçiren daha küçük çocuklarda veya eş zamanlı penis cerrahisi geçiren hastalarda faydalı bir yöntemdir.

Testis biyopsisi Hadziselimovic ve ark. tarafından fertilité prognozunu belirlemek için kullanılan bir yöntem olarak önerilmekte ve bazı merkezlerde rutin olarak uygulanmaktadır. Ancak bu yaklaşım tartışmalıdır ve tedavideki güncel yaklaşımı değiştirmeyeceğinden dolayı çalışma protokolleri dışında yapılması önerilmemektedir. Kriptorşidik testisten biyopsi yapma riski teoriktir, çünkü uzun dönem etkileri olarak artmış mikrolithiazis ve antisperm antikor oluşma riski gösterilememiştir. Seksüel belirsizlik veya testiküler disgenезisin klinik kanıtı varlığında biyopsi endikasyonu vardır.

Testis stabilize edildikten sonra testis pozisyonu ve boyutunu belirlemek için minimum 6 aylık bir takibe ihtiyaç vardır. Testislerde malignite riski, fertilité sorunları ile ilgili olarak hastaların daha uzun bir süre takip edilmeleri ve kendi kendilerini muayene etmelerinin öğretilmesi gereklidir. Palpabl testisin inguinal orşidopeksi ile tedavisinde komplikasyonlar nadirdir. **En sık görülen komplikasyonlar testis retraksiyonu ve atrofidir.** Docimo ve ark.'nın literatür taramasında atrofi ve nonskrotal pozisyonun genel riski %15 olarak bulunmuştur. İnternal halkanın distalindeki testislerde risk %10 iken, abdominal ve peeping testislerde %24 olarak bulunmuştur. Bu oranlar 6 yaşından sonra opere edilen çocuklarda daha yüksektir. Orşidopeksi sonrası skrotal testis torsiyonu rapor edilmiş olmasına rağmen, oldukça nadirdir. Bu risk dartos poş kullanılan olgularda minimaldir. Şayet postoperatif olarak intraskrotal komplet testis atrofi oluşursa, başka bir girişime ihtiyaç yoktur. Ancak, testis protezi yerleştirmek hasta ve aileye önerilecek bir alternatif olabilir. **Testis protezi implantasyonu herhangi bir inguinokrotal girişimden en az 6 ay sonra veya puberteden sonra yapılmalıdır.** En iyisi bu işlemin inguinal yaklaşımla yapılmasıdır. İmplantın üzerine skrotal fasya nonabsorbabl sütür kullanılarak purse-string kapatılmalıdır. Yer değiştirme, ağrı veya infeksiyon olguların %5'inden daha azında görülür.

Orşidopeksiden sonra testis skrotal pozisyonunda değilse reoperasyon gerekir. Testis preskrotal bölgede ise primer skrotal yaklaşım düşünülebilir. Inguinal yaklaşımda daha yeterli kord uzunluğu sağlanabilir ve çeşitli yaklaşımlar tanımlanmıştır. Redman, primer ve sekonder orşidopeksi için kullanışlı olan bir teknik tanımlamıştır. Bu teknikte eksternal oblik ve kremasterik fasyanın mobilizasyonundan sonra korda lateral olarak yaklaşılr. Bu işlem daha önceki skarlı tabakalardan kaçınmayı ve anatominin daha net görülmesini sağlar. Sekonder olgularda persiste eden patent prosesus vaginalisin düzeltilmesinin ve kordun yeterli retroperitoneal mobilizasyonunun önemli olduğu vurgulanmıştır. Sekonder orşidopeksi sonuçları primer işleme benzer görülmekle birlikte, teorik

olarak vasküler ve vazal yaralanma riski daha yüksektir.

Transskrotal Orşidopeksi (Bianchi Orşidopeksi)

Primer skrotal yaklaşım, testisin palpabl olduğu durumlarda düşünülmelidir. Bazı cerrahlar ise bu yaklaşımı skrotuma yakın olan veya skrotuma çekilebilen testisler için tercih etmektedirler. Üst skrotal sınır boyunca bir insizyon yapıldıktan sonra distal kese ve örten kremaster mobilize edilir. Diseksiyonla testis serbestlendikten sonra, kese traksiyona alınıp mümkün olduğunca kraniyale, inguinal kanalın üst kısmına kadar prepare edilir. Olguların %20 kadarında inguinal herni sakının prepare edilebilmesi için inguinal insizyon gerekebilir. Birçok skrotal orşidopeksi serisinde tunika albugineaya fiksasyon sütürü konulduğu rapor edilmiştir. Bir aydan 3 yıla kadar değişen sürelerde izlem yapıldığında, olguların %0 ile %2'sinde testis retraksiyonu veya atrofi meydana geldiği, %3 oranında da herni oluştuğu bildirilmiştir.

Puberte öncesi palpabl kriptorşidik testisi olan çocuklar, uzmanı tarafından skrotal veya inguinal yaklaşımla orşidopeksi ile tedavi edilmelidirler (Standart, öneri düzeyi: B).

Abdominal Testislerde Cerrahi Yaklaşım

Laparoskopi veya diğer yöntemlerle abdominal testis teşhisi konulduğunda, hastalara açık ya da laparoskopik, spermatik damar transseksiyonu ile birlikte ya da birlikte olmayan tek veya iki aşamalı orşidopeksi yapılabilir. **Normal kontralateral testisi olan çocuklarda çok kısa testis damarları ve vaz deferens varlığında, dismorfik veya çok küçük testis varlığında veya puberte sonrası yaşta uzman hekim orşiektomi yapabilir (Klinik ilişkisi).** Cerrah, puberte öncesi non-palpabl testisleri olan çocuklarda, anestezi altında testislerin palpabl olup olmadığını tekrar dikkatlice muayene etmelidir. Şayet testisler palpabl değilse cerrahi eksplorasyon ve gerekirse abdominal orşidopeksi yapmalıdır (Standart, öneri düzeyi: B).

Açık Transabdominal Orşidopeksi

Genişletilmiş inguinal insizyon kullanılarak vazın ve damarların geniş diseksiyonu, internal oblik kasın ve peritonun longitudinal açılmasıyla sağlanabilir. Pubik tüberkülün medialine yapılan yüksek insizyon ve preperitoneal yaklaşımla da işlem yapılabilir. Jones ve Bagley'in tanımladıkları prosedürde, internal ringe kaslar ayrılarak yapılan insizyonla ulaşılır, periton açılıp, testis doğurtulur, vaz ve damarlar peritona tutunma yerlerinden ayrılır. Skrotumda bir tünel oluşturulur ve testis inguinal orşidopekside olduğu gibi emniyete alınır. Bu prosedürler kullanıldığında abdominal testislerde bildirilen başarı %95 kadar yüksektir.

Laparoskopik Orşidopeksi ve Fowler-Stephens Orşidopeksi

Abdominal testis varlığında diğer bir ameliyat seçeneği de 1994 yılından beri kullanılmakta olan laparoskopik orşidopeksidir. Bu işlem yüksek başarı oranları ile zaman testini başarıyla geçmiştir. Primer ya da Fowler-Stephens orşidopeksinin yapılabilirliği, vazın ve damarların uzunluğuna, loop şeklindeki duktal yapıların varlığına veya yokluğuna ve hastanın yaşına bağlıdır. Laparoskopik, spesifik cerrahi prosedürü seçmek için bu parametreleri değerlendirme şansı verir. Gözlenen testis lokalizasyonu, mobilizasyon sonrası kordun gerçek boyuyla korelasyon göstermez.

Mesane ve mide dekompresyonunu takiben, infraumblikal bölgeden 5mm'lik trokar içerisinden 30 derece lens yerleştirilir ve her iki internal halka görüntülenir. Yaralanma riskini azaltmak için çocuklarda umblikal trokar yerleştirirken açık Hasson veya Bailez tekniği tercih edilmelidir. Maksimum 8 ile 12 mmHg basınçta CO₂ ile pnömoperitoneum oluşturulur. Abdomendeki testise yapılacak olan işlemi belirlemeden önce, testisin pozisyonu ve boyutu belirlenmelidir. Tek aşamalı laparoskopik orşidopeksi için ilave olarak 2 mm veya 3 mm'lik trokarlar umblikus ve ipsilateral internal halkada üçgen oluşturacak şekilde sağ ve sol alt kadranslara veya bilateral olarak umblikus seviyesinde midklavikuler hatta yerleştirilir. Major adımlar;

1. Internal ringin distaline uzanan epididim, vaz ve gubernakuler artık gibi yapıların mobilizasyonu,
2. Distal vaz ve damarların lateralinden peritonun transseksiyonu,
3. Şayet Fowler-Stephens orşidopeksi işlemi yapılacaksa vaz ile spermatik damarlar arasında kollateral kan desteğini sürdürecektir şekilde damarların proksimal mobilizasyonunun yapılmasıdır.

Samadi ve ark, başlangıçta gubernakulumun mobilize edilmesini ve testisin daha ileri mobilizasyonu için tutma noktası olarak kullanılmasını ve bu manevralar sırasında minimal koter kullanılmasını önermişlerdir. Mobilize edilen testisin karşı inguinal kanala kadar uzatılması, testisin skrotuma yerleştirmek için yeterli uzunluğa ulaştığını göstermek için kullanılan bir yöntemdir. Mobilize edilen testisi ya medial umblikal bağ seviyesinden yeni bir hiatus yoluyla ya da mevcut internal inguinal halka yoluyla skrotuma indirmek gerekir. Bu manevra transskrotal klemp veya port kullanılarak tamamlanır. Ekstraabdominal testise tansiyon uygulandığında kordun etrafındaki periton eklentileri daha kolay serbestleştirilir ve böylece ilave uzunluk sağlanabilir. Bazı olgularda testis üst skrotuma kadar indirilebilir. Testisin yerleştirilmesi sırasında damarlarda yaralanma veya avülsiyon oluşabileceği için damarlarda oluşabilecek aşırı gerginlikten kaçınılmalıdır. Disseke edilen internal halkanın kapatılması, mobilize edilen testisin buradan geçip geçmediğine bakılmaksızın gerekli bir işlemdir. Laparoskopik orşidopeksi yapılan çocukların %9'unda kontralateral patent prosesus vaginalis olduğu belirlenmiş ve aynı seansta laparoskopik onarım yapılmıştır.

İnternal halkaya yakın olmayan (2 ile 4 cm yukarıda olan) testislerde, ilk olarak 1959 yılında Fowler ve Stephens tarafından tanımlanmış olan spermatik damarların kesilmesi gerekli olabilir. Bu işlem günümüzde laparoskopik olarak klemp lenerek uygulanmaktadır. İlk operasyonu takip eden 6 ayın sonunda yapılacak olan ikinci aşamada laparoskopik veya açık testis mobilizasyonu uygulanmalıdır. **Önceleri cerrahların çoğunluğu testislerin 1.5 ile 3cm yukarisından spermatik**

damarları kesiyor olmalarına rağmen, Koff ve Sethi testise yakın ligasyon yapılmasını tarif ve tavsiye etmişlerdir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda spermatik damar kesisinden önce ve sonra alınan testis biyopsilerinde S/T sayısında azalma olduğu gösterilmiş ve bu bulgunun küçük çocuklarda daha önemli olduğu ortaya konulmuştur. Genel olarak tercih edilen yaklaşım, spermatik damarların kesilmesinden mümkün olduğunca kaçınmak olmalıdır. Nadir durumlarda özellikle retrovezikal yerleşen testislerde ve testisi skrotuma yerleştirmenin olası olmadığı çok kısa vaz varlığında orşiektomi de bir seçenektir. Laparoskopik orşidopekside komplikasyon nadiren görülür. Bunlar; mesane veya vasküler yaralanmalar, hiperkapni ve gecikmiş ince barsak obstrüksiyonudur.

Soliter abdominal testislerde mikrovasküler orşiopeksinin başarıları %88 olarak rapor edilmiştir. Mikrovasküler yöntem kullanılan önemli deneyime sahip bir merkezde, standart ve laparoskopik yardımcı ototransplantasyonun uzun dönem başarıları sırasıyla %96 ve %88 olarak bildirilmektedir.

Prognoz

Subfertilite Riski

Kriptorşidizm öyküsü olan hastaların subfertilite riski olduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen, tanı anındaki yaşın, tedavi şeklinin, hastalığın şiddetinin sonuç üzerindeki etkisi hala tam olarak anlaşılammıştır. Bu konuda yapılmış olan çalışmaların büyük hasta gruplarında yapılmamış olmaları, tanı ve tedavideki heterojenite, semen analizi ile ilgili metodolojik aksaklıklardan dolayı sonuçların güvenilirliği tartışmalıdır.

Inmemiş testislerde ileri sürülen infertilite sebepleri şunlardır:

1. Germ hücre kaybı,
2. Germ hücre matürasyonunda yetersizlik,
3. Leydig hücrelerinde azalma,
4. Testiküler fibrozis.

Tek taraflı inmemiş testisi olan çocuklarda fertilite oranları düşük olmasına rağmen, normal kişilerdekine yakın paternite oranları bildirilmiştir. Bilateral inmemiş testisi olanlarda ise düşük

fertilite ve paternite oranları vardır. Okuyama ve ark. hormon tedavisi almayan inguinal yerleşimli testislerde yapılan 3 semen analizi sonucunda normal sperm dansitesi oranlarını bilateral orşidopeksi yapılan 61 hastada %0, unilateral orşidopeksi yapılan 149 hastada %72, unilateral orşiektomi yapılan 26 hastada %77 ve tedavi edilmeyen 38 hastada %42 olarak bildirmişlerdir. Aksine daha yeni bir çalışmada Gracia ve ark. çoğu kanaliküler olan %80'ine preoperatif hCG tedavisi verilmiş olan hastaların bulunduğu bir çalışmada, bilateral orşidopeksi öyküsü olanlarda normal semen örneği oranını %18, unilateral orşidopeksi öyküsü olanlarda ise %33 olarak bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise 91 hastalık unilateral kriptorşidizm nedeniyle puberte sonrası (14-29 yaş) orşidopeksi ameliyatı yapılan hastalardaki oligospermi veya azospermi riski %84 olarak rapor edilmiştir.

Testis biyopsisinde elde edilen ortalama S/T sayıları, uzun süreli fertilite potansiyelini belirlemede ortalama semen analizi parametreleri ile korelasyon göstermiş olmasına rağmen, kişisel olarak prediktif olmayabilmektedir. Diğer kullanılan bir parametre ise Ad spermatogonia sayısıdır. Kriptorşidik testislerdeki Ad spermatogonia sayısı ile unilateral veya bilateral orşidopeksiden sonra erişkin yaştaki sperm sayısı arasında iyi bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ve bu korelasyonun operasyondan önce verilen hormon tedavisinden bağımsız olduğu rapor edilmiştir. Hem Ad spermatogonia sayısı hem de germ hücre yokluğu, fertilite prognozu ölçütü olarak ümit verici görünmesine rağmen, prediktif değerleri bugüne kadar ilave çalışmalarla teyit edilmemiştir.

Başka bir fertilite ölçütü ise paternite oranlarıdır. Daha önce kriptorşidizmi olan erkeklerde yapılan iki retrospektif kohort çalışmasında, Gilhooly ve ark.'nın 145 ve Cendron ve ark.'nın 40 hastalık serilerinde paternite oranları çalışılmıştır. Unilateral kriptorşidizm öyküsü olan 123 erkeğin 100 (%81)'ünde ve bilateral kriptorşidizm öyküsü olan 54 erkeğin 19 (%35)'ünde başarılı paternite olduğu bildirilmiştir. Paternite girişiminde başarı oranları; geçirilmiş bilateral orşidopeksi öyküsü olanlarda %53, unilateral orşidopeksi öyküsü

olanlarda %90 ve kontrol grubunda ise %93 olarak rapor edilmiştir.

Erken orşidopeksi yapılanlarda düzelmiş testosteron, inhibin-B ve FSH düzeylerinin varlığı gösterilmiştir. Sınırlı kanıtlar, persiste eden retraktıl testisi olanlarda veya edinilmiş kriptorşidizmin daha hafif formlarında, spontan inişten bağımsız olarak erişkin dönemde spermatogenezin defektif olabileceğini göstermiştir. Özet olarak mevcut bulgular; bilateral kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde fertilitate potansiyelinin tehlike altında olduğuna dair güçlü deliller sunmaktadır. Ancak unilateral olgularda anormal hormon ve sperm parametreleri sıklığı, paternite oranlarından daha yüksek sıklıkta bulunmuştur.

Malignite Riski

Kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde testiküler germ hücreli tümör (TGCT) riskinin artmış olduğu yıllardan beri bilinmektedir. Hem seminom hem de nonseminomatöz germ hücreli tümörler (NSGCT) testisin karsinoma in-situ (CIS)'sundan gelişir. Aynı zamanda intratübüler germ hücre neoplazisi sınıflandırılmamış (ITGCNU) olarak da isimlendirilir ve orijininin gelişimsel olduğuna inanılır. Persiste eden gonositlerin testiküler CIS'in prekürsörü olduğu hipotezi bir süreden beri vardır ve yeni gen ekspresyon çalışmaları bu iki hücre tipinin ortak bir kökenden geldiğini desteklemektedir. Histolojik veriler, kriptorşidik testislerde normal dönüşümünü başaramayan gonositlerin, persiste ederek CIS ve TGCT hücrelerine dönüştüğünü düşündürmektedir. Bununla birlikte, şu ana kadar direkt olarak gelişim bozukluğu gösteren germ hücrelerinin malign transformasyona uğradığına dair hiçbir delil bulunamamıştır.

Son zamanlarda Wood ve Elder yaptıkları ayrıntılı literatür analizleri sonucunda, daha önce kriptorşidizm öyküsü ve kontralateral inmiş testisi olanlarda artmış TGCT varlığını ortaya koymuşlardır. Kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerin yaklaşık %10'unda TGCT varlığı belirlenmiştir. ***İnmemiş testiste malign transformasyon riski genel olarak 2.5 ile 8 kat artmıştır ve puberte öncesi orşidopeksi yapılan çocuklarda bu riskin 2 ile 3 kat***

arttığı bulunmuştur. Bu oranlar tarihsel tahminlerden daha düşük bulunurken, insidans inmemiş testislerde daha önce rapor edilen %2 ile %3'lük CIS riski ile korele bulunmuştur. Nonsendromik kriptorşidizmde risk daha da düşüktür (%0 ile %0.4). TGCT, unilateral kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerin kontralateral inmiş testislerinde de görülebilir. Ancak Wood ve Elder genel popülasyonla karşılaştırıldığında relatif riskin ancak 1 ile 2 düzeyinde olduğunu iddia etmişlerdir. Akr ve ark.'nın yapmış oldukları bir meta-analizde, ipsilateral testiste relatif risk 6.3 (4.40 ile 9.31, %95 güven aralığı) iken, kontralateral testiste 1.7 (1.01 ile 2.98, %95 güven aralığı) olarak bulunmuştur. Diğer bir meta-analizde, ***Walsh ve ark. 10 ile 11 yaşından sonra orşidopeksi geçiren erkeklerde testis kanserinin relatif riskinin daha önce opere edilenlerle karşılaştırıldığında 5.8 (1.8 ile 19.3, %95 güven aralığı) olduğunu ve erken olanlardan 6 kat fazla görüldüğünü rapor etmişlerdir.*** Orşiopeksi yaşı ve testis kanseri arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda tedavi edilmemiş kriptorşidik testislerde en sık görülen testis tümörü histolojik tipi seminom (%74) iken, skrotuma indirilmiş testislerde en sık görülen histolojik tip nonseminomatöz testis tümörleri (%63) olarak bulunmuştur. Çok iyi tanımlanmamış olmasına rağmen 12 yaşından büyük orşidopeksi operasyonu geçiren çocuklarda testis biyopsisi yapılması önerilmektedir. Orşiektomi ise ergenlikten 50 yaşına kadar olan kriptorşidik testislerde tercih edilmelidir.

Testiküler mikrolitiazis, testis parankiminde multipl kalsifikasyonların görülmesiyle karakterize bir patolojidir. ITGCNU ve germ hücre tümörü olan erkeklerde daha sık görülmesine rağmen, normal popülasyonda da %5 ile %10 oranında görülebilmektedir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, beyaz erkek çocuklarda mikrolitiazis prevalansı %4.2 olarak bulunmuş ve yaşla arttığı gösterilmiştir. Biyopsi yapılması, mikrolitiazisi olan ve tümör gelişimi için kriptorşidizm gibi başka bir risk faktörü bulunan yetişkinlerde önerilmektedir. Ancak biyopsi negatif ise kendi kendine muayene dışında hiçbir spesifik takip önerilmemektedir.

Uzman hekim kriptorşidizm ve/veya monorşidizmi olan çocukların ebeveynlerine bu patolojinin yol açacağı potansiyel uzun dönem riskleri olan infertilite ve kanser gelişimi hakkında bilgi vermelidir (Klinik ilkesi).

Kaynaklar

- Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, Diaz M, Lee PA, Seashore CJ, Tasian GE, Barthold JS. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192:337-45.
- Barthold JS and Hagerty JA. Etiology, diagnosis, and management of the undescended testis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell's Urology.* Eleventh ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016. p.3430-52.
- Barteczko KJ, Jacob MI. The testicular descent in human. Origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2000;156:III-X, 1-98.
- Hutson JM, Hasthorpe S. Abnormalities of testicular descent. *Cell Tissue Res.* 2005; 322:155-8.
- Chan JJ, Farmer PJ, Southwell BR, Sourial M, Hutson JM. Calcitonin gene-related peptide is a survival factor, inhibiting apoptosis in neonatal rat gubernaculum in vitro. *J Pediatr Surg.* 2009;44: 1497-501.
- Stec AA, Thomas JC, DeMarco RT, Pope JC 4th, Brock JW 3rd, Adams MC. Incidence of testicular ascent in boys with retractile testes. *J Urol.* 2007;178:1722-4.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril.* 2008;89:e33-8.
- Tekgul S, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr Chr, Stein R. Guidelines on Paediatric Urology. 2016. pp.11-18.
- Kollin C, Hesser U, Ritzén EM, Karpe B. Testicular growth from birth to two years of age, and the effect of orchidopexy at age nine months: a randomized, controlled study. *Acta Paediatr.* 2006;95:318-24.10. Kollin C, Karpe B, Hesser U, Granholm T, Ritzén EM. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchidopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol.* 2007;178:1589-93.
- Chua ME, Mendoza JS, Gaston MJ, Luna SL Jr, Morales ML Jr. Hormonal therapy using gonadotropin releasing hormone for improvement of fertility index among children with cryptorchidism: a meta-analysis and systematic review. *J Pediatr Surg.* 2014;49:1659-67.
- Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikström S. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest.* 1997;100:2341-6.
- Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol.* 2000;163:1290-2.
- Schwentner C, Oswald J, Kreczy A, Lunacek A, Bartsch G, Deibl M, Radmayr C. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. *J Urol.* 2005;173:974-7.
- Bianchi CM. Early orchiopexy in the 30-year experience of the 1st divisione chirurgica di cremona. *Boll Soc Med Chir Cremona.* 1963;17:281-92.
- Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res.* 2007;68:46-52.
- Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol.* 1995;154:1148-52.
- Redman JF. Inguinal reoperation for undescended testis and hernia: approach to the spermatic cord through the cremaster fascia. *J Urol.* 2000;164:1705-7.
- Dayanç M, Kibar Y, Tahmaz L, Yildirim I, Peker AF. Scrotal incision orchidopexy for undescended testis. *Urology.* 2004;64:1216-8.
- Jones PF, Bagley FH. An abdominal extraperitoneal approach for the difficult orchidopexy. *Br J Surg.* 1979;66:14-8.
- Jordan GH, Winslow BH. Laparoscopic single stage and staged orchidopexy. *J Urol.* 1994; 152:1249-52.
- Caldamone AA, Amaral JF. Laparoscopic stage 2 Fowler-Stephens orchidopexy. *J Urol.* 1994;152:1253-6.
- Samadi AA, Palmer LS, Franco I. Laparoscopic orchidopexy: report of 203 cases with review of diagnosis, operative technique, and lessons learned. *J Endourol.* 2003;17:365-8.
- Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. *Aust N Z J Surg.* 1959;29:92-106.
- Koff SA, Sethi PS. Treatment of high undescended testes by low spermatic vessel ligation: an alternative to the Fowler-Stephens technique. *J Urol.* 1996;156:799-803.
- Okuyama A, Nonomura N, Nakamura M, Namiki M, Fujioka H, Kiyohara H, Matsumoto K, Sonoda T. Surgical management of undescended testis: retrospective study of potential fertility in 274 cases. *J Urol.* 1989;142:749-51.

27. Gracia J1, Sánchez Zalabardo J, Sánchez García J, García C, Ferrández A. Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int.* 2000;85:1100-3.
28. Gilhooly PE, Meyers F, Lattimer JK. Fertility prospects for children with cryptorchidism. *Am J Dis Child.* 1984;138:940-3.
29. Cendron M, Keating MA, Huff DS, Koop CE, Snyder HM 3rd, Duckett JW. Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis. *J Urol.* 1989;142:559-62.
30. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol.* 2009;181:452-61.
31. Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta analysis. *Int J Cancer.* 2009;124:687-9.
32. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol.* 2007;178:1440-6.

Testis Torsiyonu

72

Mesrur Selçuk Silay

Giriş

Testis torsiyonu veya spermatik kordun torsiyonu, yenidoğan, çocuk ve adölesanları etkileyen cerrahi bir acildir. 25 yaşına kadar insidansı 1/4000 olarak bildirilmiştir. 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 eksemi 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. Hidroset gelişebilir. Torsiyone testiste, testisin elevasyonu ile

birlikte ağrı artarken epididimit ve orşitte hasta rahatlar. Bu bulgu (Prehn bulgusu) orşit ile testis torsiyonunun ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

Laboratuvar

Tam idrar tetkikinde ise bakteriüri 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, kabakulak orşiti, akut orşit, travma, starngüle herni, testis tümörü, idiyomatik 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. Ancak, bu testislerin ne kadarında spermatojenik fonksiyonun korunduğu bilinmemektedir. Erken müdahale edilip patoloji düzeltilmediği takdirde torsiyon olan tarafa orşiektomi gerekebileceği gibi, kontralateral testiste fonksiyon kaybına ve infertiliteye yol açabileceği bildirilmiştir. Torsiyone testiste geri-dönüşümsüz değişikliklerin kaç saat sonra başladığı net olarak bilinmese 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 intrauterin 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.

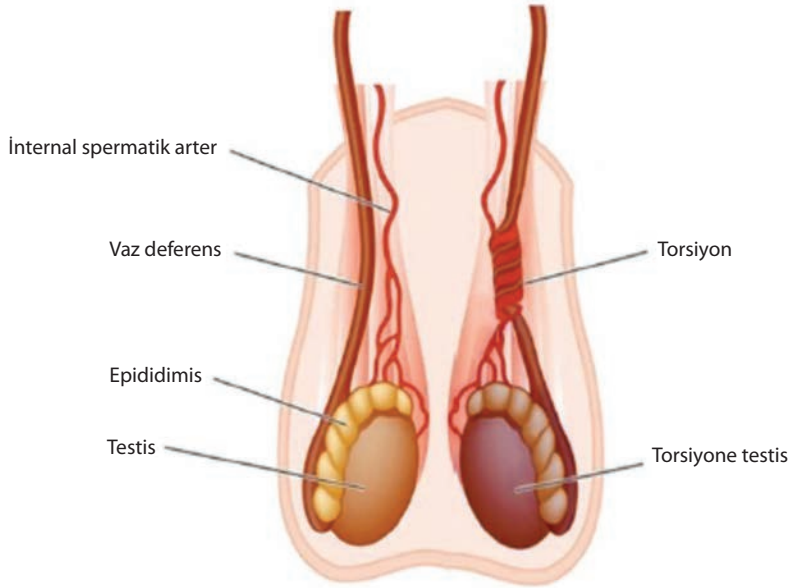
İnvajinal torsiyon; tunika vajinalislerin spermatik korda bağlantı noktalarının distalinden, kordun kendi etrafında torsiyone olmasıdır. En sık 10–14 yaşları arasında görülse de, 20 yaş üzerinde de nadir olarak görülebildiği bildirilmektedir. Hiperemobil testis, hiperaktif kremaster refleksi,

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. 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, testiste veya testis üzerinde palpe edilebilen ağrılı 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 Fertilite Ve Karşı Testis Üzerine Etkileri

Testisler, serbest oksijen radikallerinin hasarına karşı oldukça duyarlı organlardır. Germinal hücreler oksidatif stres varlığında ciddi şekilde hasar görür ve ölürlür. Torsiyon varlığında gelişen oksidatif stres, bu hücrelerde nekroza yol açmakta ve ileri dönemlerde infertilite gelişimine sebep olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda torsiyon öyküsü olan erkeklerin %36'sında sperm sayısının <20 milyon/ml'nin altında olduğu tespit edilmiştir. 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. Yapılan deneysel çalışmalara bakıldığı zaman ise birçok araştırmacı ipsilateral testiste oluşan spermatojenik hasarın kontralateral testisi de etkileyebileceğini göstermişlerdir.



Resim 1.

Testis torsiyonunda karşı testiste hasar oluşabileceğinin bildirilmesi üzerine bu durum birçok araştırmaya konu olmuştur. Etyoloji net olarak bilinmese de, immünojenik mekanizma, gizli intermittan torsiyonların varlığı, konjenital displazi ve refleks vazokonstriksiyon mekanizmalarıyla karşı testisin etkilenmiş olabileceği teorileri öne sürülmüştür. Her iki testisin kanlanması birbirinden bağımsız olmasına rağmen torsiyon sonrası karşı testiste hasar oluşumu ilginç bir durumdur. Testis immünojenik 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-antikorların ise karşı testiste fonksiyonların bozulmasına yol açabileceği öngörülmektedir. 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. Ayrıca, immüno-

supresif ajanların (steroidler, azatiyopürin, siklosporin) testis torsiyonunda kullanımını irdeleyen deneysel çalışmalarda karşı taraf testisin korunmasının gösterilmesi, hasar oluşum mekanizmasında immünojenik teoriyi desteklemektedir.

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. Pentylala 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

73

Tayfun Otkar

Giriş

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üst sisteme doğru fizyolojik olmayan geri akışı olarak tanımlanır. Renal hasar, hipertansiyon ve renal yetmezlik gibi ciddi klinik sorunlara neden olabilen VUR çocuk ürolojisi pratiğinin önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bununla birlikte yaklaşım açısından halen tartışmalı alanlar bulunmaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden biri de VUR ile ilgili çalışmaların çoğunluğunun kanıt düzeyi 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

Sampson ve Young 1903 yılında üreterovezikal bileşke düzeyindeki fonksiyonel 'flap-valv' mekanizmasını tanımlamışlardır. Bu mekanizma distal üreterin intramural kısmının oblik seyri ile oluşmaktadır.

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 bu gruplar, reflü, 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 doküman etmişlerdir.

Paquin, Hutch, Lich ve Gregoir, Daines ve Hudson, Politano ve Leadbetter, Glenn ve Anderson, ve Cohen, benzer zamanlarda VUR tedavisine yönelik çeşitli cerrahi teknikler tanımlamışlardır.

Uluslararası reflü derecelendirme sistemi ('International Reflux Grading System') 1980'li yıllarında başında uyarlanmış, ve 'International Reflux Study', VUR'da medikal tedavi yaklaşımlarını, cerrahi yaklaşım sonuçlarını karşılaştırmıştır. Son olarak, 1980'li yıllarda reflü tedavisinde endoskopik girişimler uygulanmaya başlanmıştır.

Patofizyoloji

Vezikoüreteral reflü, birtakım faktörlerin tek başına veya birlikte bozukluğu sonucu ortaya çıkmak-

tadır. 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. Vücudun somatik büyümesi ile intramural üreter boyunun artması ve bu gelişime paralel olarak reflünün kendiliğinden kaybolabilmesinin 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 nörojen mesane gibi mesane fonksiyonunu etkileyen veya mesane çıkım obstrüksiyonuna yol açan patolojilerle birlikte olan reflü için kullanılmaktadır. Sekonder vezikoüreteral reflüde amaç öncelikle altta 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 skarların önemi, piyelonefritin önlenabilir komplikasyon olmasının anlaşılması ile artmıştır. VUR 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 önlenabilir bir sekeli değildir. Özellikle literatürü değerlendirirken bu durumun ayırt edilmesi önem doğru sonuca ulaşmak açısından önem taşımaktadır.

Epidemiyoloji

VUR'un normal çocuklardaki prevalansı %0.4-1.8, 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 hidronefrozun 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 yıllardaki çalışmalarla ortaya konmuş olup VUR hastalarının kardeşlerinde %27, reflülü anne-babaların çocuklarında yaklaşık %35 oranında saptanmaktadır.

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.

Kimlerde VUR Araştırılmalı?

Prenatal hidronefroz tanılı çocuklar

Yukarıda da belirtildiği gibi prenatal hidronefroz tanılı çocuklarda VUR prevalansı %16'dır. Standart yaklaşım, tüm prenatal hidronefroz tanılı çocuklarda olduğu gibi, postnatal dönemde ultrasonografi ile değerlendirmedir. İlk 24-48 saatlik erken oligürik dönem nedeniyle US ile değerlendirmenin doğumdan 2-3 gün sonra ilk hafta içinde içinde yapılması daha uygundur. Yine yukarıda da belirtildiği gibi, hidronefroz derecesi VUR varlığı açısından güvenilir bir gösterge değildir. Genel olarak VCUG ile değerlendirme bilateral yüksek dereceli hidronefroz, çift sistem ve hidronefroz, üreterosel, üreter dilatasyonu ve mesanenin anormal saptandığı durumlarda rutin olarak 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 sonrası rutin VCUG önermektedir. Ateşli ÜSE geçiren ve anormal renal US bulguları varlığında da yine, reflü araştırılması önerilmektedir. VUR saptandıktan sonra rutin yaklaşım 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 kardeş 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 eğitimini 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, 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') sistoüretrografi (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 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 reflü 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 deforme forniksler
4. Derece: Üreterde kıvrımlarla beraber orta düzeyde dilatasyon; kalikslerde dilatasyon, küntleşme; papilla görüntüleri izlenebiliyor.
5. Derece: Üreterde kıvrımlara yol açan ağır dilatasyon, papilla görünümüleri silinmiş.

Tedavi

Veziköüretal reflü tedavisinde amaç enfekte idrarın üst üriner sisteme taşınması sonucu geçirilebilecek bir piyelonefriti engellemektir. Piyelonefrit sadece bir hastalık olarak morbidite yaratmakla kalmaz renal parankimde skar meydana getirecek ilerleyen dönemlerde hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, proteinüri ve hatta son dönem böbrek yetmezliğine kadar gidebilecek bir tablonun başlatıcısı olabilir.

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. 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 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.

Son yıllarda VUR'lu çocuklarda profilaksi kullanımı ile ilgili yapılan en önemli çalışmalardan biri çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan RİVUR'dur. GrI-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 RİVUR çalışmasının da etkisiyle, reflü derecesinden bağımsız profi-

laksi ile ateşli ÜSE riskinin %6.5 - %8.2 oranında azaldığı bildirilmiş ve VUR'lu çocuklarda profilaksi kullanımı önerilmiştir.

Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi seçenekleri endoskopik enjeksiyon veya üreteral reimplantasyondur.

Klasik yaklaşım içinde profilaksi altında geçi- rilen 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.

Endoskopik enjeksiyon deneyimim pek çok maddenin denenmesi ile geliştirilmiştir ve günümüzde en çok kullanılan materyal, 2001 yılında FDA onayı da alan dekstranomer/hyaluronik asit kopolimeridir. Meta-analizde enjeksiyon başarı- sı grade I ve II reflü için %78.5, grade III için %72, grade IV için %63 ve grade V için %51 olarak bildirilmiştir. Başarı duplike sistemlerde (%50) ve nöropatik mesanede (62%) daha düşük olarak saptanmıştır.

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* çapraz trigonal reimplantasyondur. Diğer alternatifler suprahialal reimplantasyon (Politano-Leadbetter), infrahialal reimplantasyon

(Glenn-Anderson) ve ekstravezikal yaklaşımdır (Lich-Gregoir). Tüm teknikler için başarı oranları %92-98 oranında bildirilmektedir.

Son yıllarda laparoskopik ve robot-yardımlı üreteral reimplantasyon ile ilgili vaka seriler bildirilmektedir. Robotik uygulamalarda en sık ekstravezikal 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 vezikoüreteral reflünün takip ve tedavisinde risk gruplarının belirlenmesi ve buna göre tedavi planlamasının yapılması EAU kılavuzu tarafından önerilmektedir.

Kaynaklar

1. EAU Guidelines on Vesicoüreteral Reflux, 2016.
2. Vesicoüreteral Reflux. Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition, Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters (eds), 2016.
3. Slabbaert K, Bogaert G. Vesicoüreteral reflux: where are we now? Arch. Esp. Urol. 65(4), 450-458, 2012.
4. Peters C, Rushton HG. Vesicoüreteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. J Urol. 184, 265-273, 2010.
5. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS et al. Summary of the AUA Guideline on management of primary vesicoüreteral reflux in children. 184, 1134-1144, 2010.

İnterseks (Cinsel Gelişim Kusurları)

74

Ahmet Reşit Ersay • Hasan Anıl Kurt

Tanım ve Terminoloji

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.

Cinsiyetten memnuniyetsizlik atanan cinsel kimlikten mutsuzluk anlamına gelir. Cinsel memnuniyetsizliğin nedenleri seksüel gelişim bozukluğu olmayan bireylerin arasında bile tam anlaşılabilmiştir. Cinsel memnuniyetsizlik prenatal androjen seviyesi düşüklüğüne ve aile ortamına (örneğin, ebeveyn psikopatolojileri, karşı cinse yönelim davranışı konusunda yıldırma) bağlanırsa da bu faktörlerin etken olduğu kesin değildir. Cinsiyetten memnuniyetsizlik seksüel gelişim bozukluğu olanlarda normal popülasyondan daha

TABLO 1. Yeni sınıflandırma

Önceki	Önerilen
Intersex	DSD
Male pseudohermaphrodite, XY erkeğin yetersiz virilizasyonu; XY erkeğin maskülenizasyonu	46 XY DSD
Female pseudohermaphrodite, XX kadının aşırı virilizasyonu, XX kadının maskülenizasyonu	46 XX DSD
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
XX male veya XX sex reversal	46 XX testicular DSD
XY sex reversal	46 XY komplet gonadal disgenezi

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

Cinsel gelişim bozukluğu olan bireyler iyi motive edilmiş, fonksiyonel bir toplum üyesi olabilirler. Cinsel gelişim bozukluğu bir utanç unsuru değildir. Sağlık ekibi, aile ile birlikte en iyi sonuca ulaşmak için çalışır. Sağlık ekibi öncelikli olarak ebeveynlere aile ve yakınları ile hangi bilgileri paylaşacaklarını belirtmelidir. Ebeveynler seksüel gelişim bozukluğu hakkında bilgilendirilmelidir (Tablo 2).

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 (ambiguous genitale)
- Büyük klitoris, posterior labial füzyon, inguinal veya labial kitle ile birlikte olan kadın genital yapı
- Mikropenis, non palpabl testis, izole perineal hipospadias ve inmemiş testis ile birlikte olan belirgin hipospadias
- Aile hikayesi varlığı
- Genital ve karyotipik uyumsuzluk

TABLO 4. Geç başvuran olgularda cinsel gelişim bozukluğu düşündürülen bulgular

- Ayrım yapılamayan genital görünüm
- Kadında inguinal herni
- Tamamlanmayan puberte
- Primer amenore
- Erkek meme gelişimi
- Erkek gross hematüri ile birlikte görülebilir.

Seksüel gelişim bozukluğu düşünülen hastanın değerlendirilmesi:

- **Hikaye**
 - ebeveyn akrabalığı
 - geçmiş genital anomalili çocuk
 - geçmiş neonatal ölüm
 - diğer aile fertlerinde primer amenore veya infertilite
 - annenin androjen maruziyeti
 - büyüme geriliği, kusma, neonatal diyare
- **Fizik muayene**
 - genital bölge veya areolar bölgede pigmentasyon
 - hipospadias veya urogenital sinus
 - fallus boyutu
 - palpabl ve/veya simetrik gonadlar
 - kan basıncı
- **Tetkik**
 - karyotip analizi
 - idrar tetkiki
 - adrenal steroidler
 - kan tetkiki
 - 17 hidroksiprogesteron,
 - elektrolitler,
 - LH,
 - FSH,
 - testesteron,
 - kortizol
 - 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

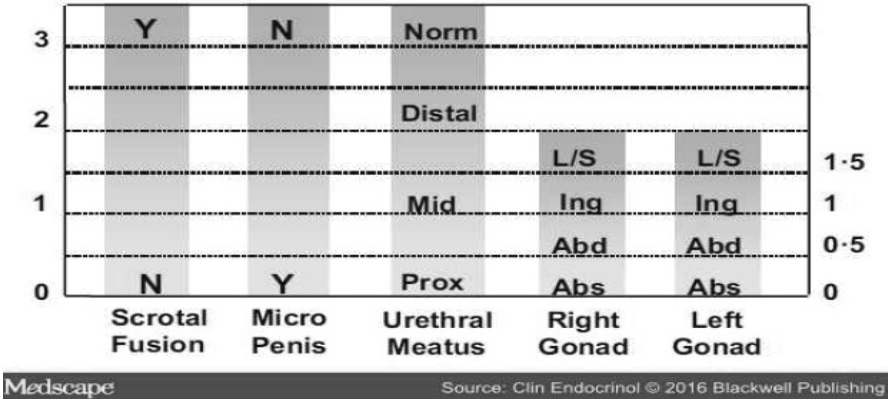
Cinsel gelişim bozukluğunun genetik temelini anlaşılmasıyla önemli bir ilerleme kaydedilmiş olsa da henüz spesifik moleküler tanı yaklaşık %20 cinsel gelişim bozukluğu olan olguda açıklanmıştır. 46 XX virilize hastaların önemli kısmı konjenital adrenal hiperplazili hastalardır. Ayrıca 46 XY cinsel gelişim bozukluğu olan çocukların sadece yarısı kesin tanıya ulaşabilir. Tanı için diagnostik 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 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 tanı; maliyet, erişilebilirlik ve kalite kontrolü gibi sorunlar vardır.

Daha fazla klinik değerlendirme gerektiren ve bir uzman tarafından soruşturma için dikkat edilmesi gereken şüpheli DSD olan bebekler; izole perineal 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

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)



Şekil 1. Dış maskülinizasyon puanı hesaplanması (EMS).

TABLO 6. Karar verme esnasında dikkate alınan hususlar.

- tanı konulma yaşı
- fertilitite potansiyeli
- penis boyu
- fonksiyonel vagina varlığı
- endokrin fonksiyonlar
- malignite potansiyeli
- antenatal androjen maruziyeti
- genel görünüm
- psikososyal iyilik hali

vakaların yaklaşık % 25'inde, DSD karmaşık durumun bir parçasıdır.

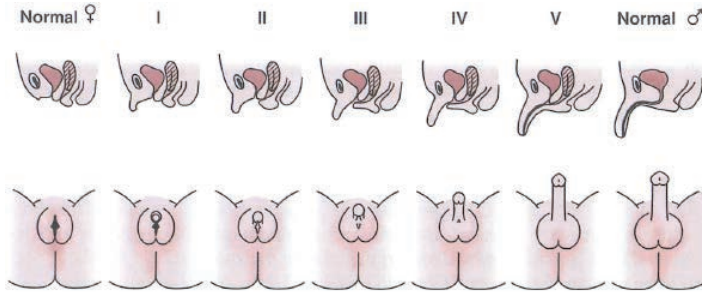
Cinsiyet Tayini

Cinsiyet tayini komplike bir konudur ve kesin tanı konulduktan sonra karar verilmelidir.

Yenidoğanlarda Cinsiyet Atama

Bebeklik döneminde kadın olarak tanımlanan 46 XX konjenital adrenal hiperplazili (KAH) hastalarının %90'ından fazlası ve tüm 46 XY komplet androjen duyarsızlık sendromlu (CAIS) hastalarının tamamının cinsel kimlikleri kadın olarak tanımlanır. Kanıtlar 46 XX KAH'lı ve belirgin virilize hastalarının kadın olarak atanmasını önerir. Bebeklikte kadın olarak atanan 5-alfa redüktaz eksikliği olan

hastaların yaklaşık %60'ı pubertede virilize olur ve erkek olarak yaşar. Tanısı bebeklikte konulan 5-alfa redüktaz ve muhtemel 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz bozukluklarında cinsiyet atamasında kanıt sağlanması için; çoğunlukta bulunan erkek cinsiyet kombinasyonu ve potansiyel fertilitite (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 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 fertilitite ihtimalleri vardır. Ototestiküler cinsel gelişim bozukluğu olan hastalarda yetiştirilme kararı; fertilitite, 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



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 Paediatr Acta 1958;13:426'dan alınmıştır).

Şekil 2. Prader klasifikasyonu.

TABLO 7. Pediatrik Ürolojinin Rolü

Tanısal Rolü

- Klinik Muayene
- Ultrason
- Genital Muayene
- Sistoskopi
- Tanısal Laparoskopi

Tedavi Edici Rolü

- Cerrahi Erkekleştirme
- Cerrahi Kızlaştırma
- Gonadların Çıkarılması

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 sadece şiddetli virilizasyon olgularında düşünülmeli (Prader III, IV ve V) ve eğer uygunsa, ortak ürogenital sinüs varlığında uygulanmalıdır. Klitoral cerrahi ile orgazmik fonksiyon ve erektil duygulanım bozulabileceğinden; cerrahi prosedür, erektil fonksiyonların ve klitoris innervasyonunun anatomik olarak korunmasına dayanacak şekilde planlanmalıdır. Kesinlikle

kozmetik görünüm yerine fonksiyonel sonuçlara daha çok önem verilmelidir. Hayatın ilk bir yılında kozmetik nedenlerle uygulanan ameliyatlara ailesel stresi azalttığına ayrıca çocuk ve aile arasındaki bağlılığı kuvvetlendirdiğine yönelik genel inanın aksine bu inancı destekleyen sistematik kanıt yoktur.

Vagina ve uretranın erken ayrılmasına dair şu anda yeterli veri yoktur. Erken rekonstrüksiyon için gerekçe American Academy of Pediatrics (APP) önerilerine dayanmaktadır; bebeklik döneminde östrojenin doku üzerine etkileri ve fallop tüpleri aracılığı ile üriner trakt ile periton arası bağlantıdan oluşabilecek potansiyel bir komplikasyondan kaçınmak için uygulanmaktadır.

Cerrahi rekonstrüksiyon ergenlik esnasında tekrar gerekecektir. Vaginal dilatasyon puberteden önce yapılabilir. Cerrah; ürogenital sinus bozukluklarını düzeltebilmek için bir dizi ameliyat tekniğine hakim olmalıdır. Eksik veya yetersiz vagina; hastanın psikolojik olarak motive olduğu ergenlik döneminde vaginoplastiyi gerektirir. Hiçbir teknik, tek başına evrensel olarak başarılı olmamıştır. Tüm vaginoplasti tekniklerinin spesifik avantaj ve dezavantajları vardır (dermal ve gastrointestinal vaginoplastiler). Cinsel gelişim bozukluğu ile ilişkili hipospadias varlığında kordun düzeltilmesi, uretral rekonstrüksiyon ve akılcı testesteron kullanılması gibi standart teknikler kabul edilir. Eğer başarılı cinsiyet kimliklendirmesi bu prosedüre bağlı ise; yetişkinlikte yapılan falloplastinin önemi ve kompleksliği da-

nişmanlık döneminin başlangıcında hesaba katılmalıdır. Hastalara penil rekonstrüksiyon hakkında gerçekçi olmayan beklentiler verilmemelidir. Asemptomatik utrikulus ve müllerian kalıntıları gibi uyumsuz yapılar gelecekte semptomları nedeniyle cerrahi müdahale gerektirecek olsa bile profilaktik olarak çıkartılmalarına gerek yoktur. Ergenlikte başarılı bir neofalloplasti 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 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 düşünülmelidir. Asemptomatik utriculuslu hastalarda vas deferensin devamlılığını korumak için laparoskopik olarak çıkartılması düşünülebilir. Bilateral ovotestisli hastaların fonksiyonel over dokusundan dolayı fertilitate potansiyelleri vardır. Ovarian ve testiküler doku ayrımı teknik olarak zordur ve eğer mümkünse erken yaşlarda yapılmalıdır.

Seks Steroid Tedavisi

Disgenetik gonadlı hastalarda hipogonadizm yaygındır. Hastalarda seks steroidleri sentezinde defekt ve androjen direnci vardır. Pubertenin başlama zamanı değişebilir. Normal pubertal matürasyonun hormonal induksiyonu; psikososyal gelişim için psikososyal destek ile beraber; sekonder seks karakterlerinin gelişimini, pubertal büyüme hamlesini ve optimal kemik mineral birikimini stimüle eder. Bu durumda kullanım için intramuskuler testesteron, oral testesteron, transdermal testesteron preparatları mevcuttur. PAIS'li hastalar suprafizyolojik dozda testesterona ihtiyaç duyabilirler.

Hipogonadizmli bayan hastalar östrojen desteği alabilirler. Böylece puberte ve mens döngüsü sağlanmış olur. Ayrıca progestin de sıklıkla kullanılır. Bir progestin preparatı 1-2 yıl östrojen kullanımı sonrası veya vajinal kanama sonrası eklenebilir.

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 yaşından önce başlar. Fakat en erken başlama yaşı net değildir. Cinsel kimlik empoze edilmesi için 18 aylık dönemin üst sınır olduğu genellemesi kabul edilir. Tekrar kimliklendirme tartışmalarında çocuklukta cinsel memnuniyetsizliğin azaldığı hatırlanmalıdır ve bu karşı cins davranışı ile aynı anlamda değildir. Atipik cinsel rol seksüel gelişim bozukluğu olan çocuklarda normal popülasyona göre daha sıktır. Fakat bu durum cinsel yeniden kimliklendirme için bir endikasyon değildir. Önemli cinsel rahatsızlık belirten çocuk ve adolesanlarda kapsamlı psi-

kososyal 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 biosentez defektleri, gonadal disgenezi sendromları ve mikropenisi kapsar. Seksüel gelişim bozukluğunda uzun dönem sonuçlar eksternal ve internal genital fenotip, seksüel fonksiyon ve fertilizasyonu içeren fiziksel sağlık, sosyal ve psikososyal denge, akıl sağlığı, yaşam kalitesi ve sosyal paylaşımı içerir. Seksüel gelişim bozukluğu olan bireylerde ek sağlık sorunları vardır. Bunlar diğer malformasyonlar, gelişimsel gecikme ve mental gerilik, büyüme ve gelişme geriliği, libido

ve vücut imajı ile ilgili kavramların istenmeyen etkisi ile ilgili olabilir.

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 karışıklığı nedeniyle belirsizdir. CAIS'li bazı kadınlarda vagina uzatılması için cerrahi müdahale gerekli olabilir.

Bir fallus ile maskülenize erkeklerde sonuç; hipospadias derecesi ve erektil doku miktarına bağlıdır. Dişi genitoplasti; erkek genitoplastisinin aksine daha az cerrahi müdahale gerektirir ve daha az ürolojik problem içerir. Cinsel fonksiyon ve yaşam kalitesine dair uzun süreli veriler büyük değişkenlik göstermektedir. Erken cerrahinin geç cerrahiye veya farklı tekniklerin birbirine üstünlüğünü gösteren kontrollü çalışmalar yoktur.

Gonadal Tümör 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

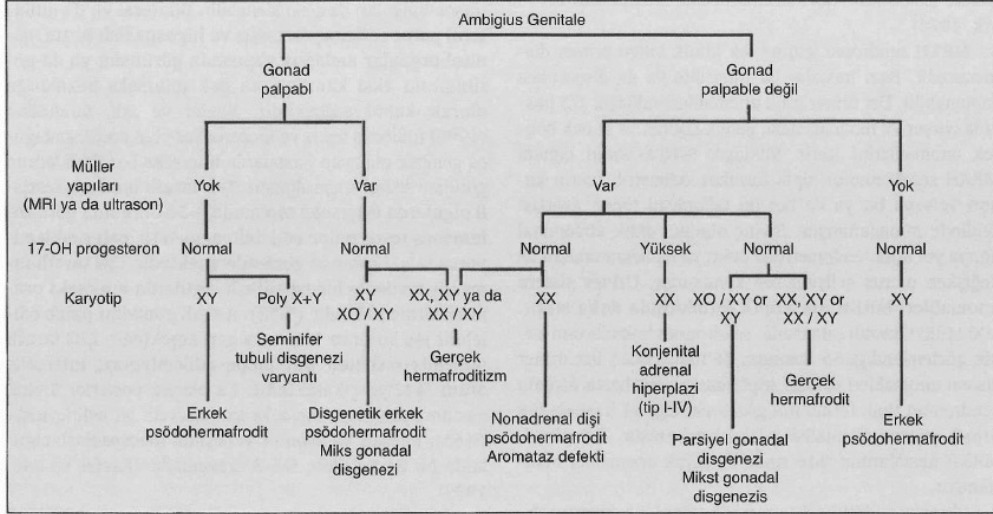
Kültürel ve Sosyal Faktörler

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

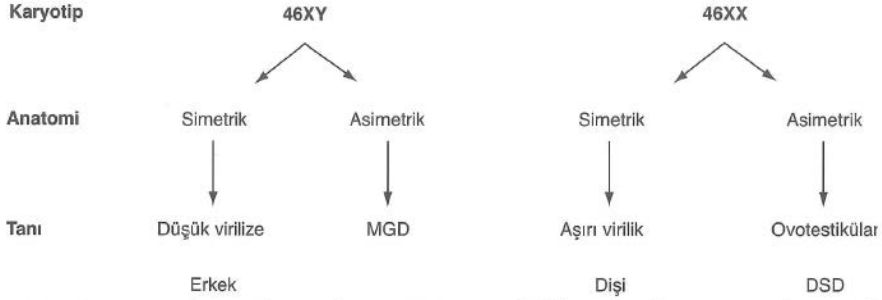
evliliği engeller, istihdam beklentilerini etkiler ve ekonomik bağımlılık yaratır. Dini ve felsefi görüşler, annenin medikal bir problem ile doğan çocuğa nasıl tepki vereceğini etkileyebilir. Yoksulluk ve cehalet sağlık hizmetlerine ulaşımı olumsuz etkilerken; kadercilik ve yazgıcılık duyguları konjenital anomali ve genetik durumlar karşısında önemli bir etkiye sahip olmaktadır.

TABLO 10. Eksternal genitalerin antropometrik ölçümleri

Cinsiyet	Popülasyon	Yaş	Penis uzunluğu ortalama gergin (cm)	Penis genişliği ortalama (cm)	Testis volumü ortalama (cm)
M	ABD	30 hft (GA)	2.5 ± 0.4		
M	ABD	Miad doğum	3.5 ± 0.4	1.1 ± 0.1	0.52
M	Japonya	Doğum-14 yıl	2.9 ± 0.4 (8.3 ± 0.8)		
M	Avustralya	24-36 hft (GA)	2.27 ± 0.16		
M	Çin	Doğum	3.1 ± 0.3	1.07 ± 0.09	
M	Hindistan	Doğum	3.6 ± 0.4	1.14 ± 0.07	
M	Kuzey amer.	Doğum	3.4 ± 0.3	1.13 ± 0.08	
M	Avrupa	10 yaş	6.4 ± 0.4		0.95-1.2
M	Avrupa	Erişkin	13.3 ± 1.6		16.5-1.8
			Ortalama klitoral uzunluk (mm)	Ortalama klitoral genişlik (mm)	Ortalama perine uzunluğu (mm)
F	ABD	Miad doğum	4.0 ± 1.24	3.32 ± 0.78	
F	ABD	Yetişkin nullipar	15.4 ± 4.3		
F	İngiltere	Yetişkin	19.1 ± 8.7	5.5 ± 1.7	31.3 ± 8.5



Ambiguous genitalyaya sahip yeni doğanda gonadların palpe edilebilirliği, müllerian yapıların varlığı ya da yokluğu, 17 hidroksi progesteron konsantrasyonu ve karyotip temel alınarak yapılan diagnostik algoritma (Grumbach MM, Conte FH. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, editors. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1401'den düzenlenmiştir).



Karyotip ve anatomik simetride esas olası tanı (DSD: cinsiyet farklılaşma bozukluğu, MGD: mikst gonadal disgenezi).

Cinsel gelişim bozukluklarının tedavisinde kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	KD
Cerrahinin zamanlaması durumun ciddiyetine ve kararlaştırılan cinsiyete bağlı olacaktır.	4
Erkeklerde cerrahi düzeltme temel olarak hipospadias tamiri ve orşiopeksiden oluşmaktadır, dolayısıyla zamanlamasının ayarlanmasında 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 neonatalde tedavi geciktirilmemelidir.	A
Cinsiyet belirlenmesi mümkün olan en kısa sürede yapılmalı ve bu süreçte en son bilgiler göz önünde bulundurularak multidisipliner yaklaşılmalıdır.	B
Ciddi anomalisi olan kızlarda cerrahi tedavi geciktirilmemelidir.	B
Daha az ciddi vakalarda, ailelerle görüşülerek, daha çok konservatif yaklaşımlar önerilmelidir.	B
Erkek çocuklarda, hipospadias tamiri ve orşiopeksideki öneriler doğrultusunda tedavi uygulanmalıdır.	A

Kaynaklar

1. J. Frader, P. Alderson, A. Asch *et al.* Health care professionals and intersex conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158 (2004), pp. 426–429
2. P.T. Cohen-Kettenis. Gender change in 46,XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav*, 34 (2005), pp. 399–410
3. K.J. Zucker. Intersexuality and gender identity differentiation. *Annu Rev Sex Res*, 10 (1999), pp. 1–69
4. C.C.C. Cohen-Bendahan, C. van de Beek, S.A. Berenbaum. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: Methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev*, 29 (2005), pp. 353–384
5. H.F. Meyer-Bahlburg. Gender and sexuality in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30 (2001), pp. 155–17
6. R.W. Goy, F.B. Bercovitch, M.C. 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. M. Hines, F. Ahmed, I.A. Hughes. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav*, 32 (2003), pp. 93–101
11. P.A. Lee. A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 17 (2004), pp. 133–140
12. S. Cashman, P. Reidy, K. Cody, C. Lemay. Developing and measuring progress toward collaborative, integrated, interdisciplinary health teams. *J Interprof Care*, 18 (2004), pp. 183–196
13. G. Warne. Support groups for CAH and AIS. *The Endocrinologist*, 13 (2003), pp. 175–178
14. European Association of Urology (EAU) - *Guidelines*
15. S.F. Ahmed, A. Cheng, L. Dovey *et al.* Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (2000), pp. 658–665
16. Y. Morel, R. Rey, C. Teinturier *et al.* Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *Eur J Pediatr*, 161 (2002), pp. 49–59
17. P.E. Clayton, W.L. Miller, S.E. Oberfield, E.M. Ritzen, P.W. Speisser, ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res*, 58 (2002), pp. 188–195
18. M. Nicolino, N. Bendelac, N. Jay, M.G. Forest, M. David. Clinical and biological assessments of the undervirilized male. *BJU Int*, 93 (Suppl. 3) (2004), pp. 20–25

19. B.B. Mendonca, M. Inacio, E.M.F. Costa *et al.* Male pseudohermaphroditism due to 5 alpha-reductase 2 deficiency: outcome of a Brazilian Cohort. *The Endocrinologist*, 13 (2003), pp. 202–204
20. C.J. Migeon, A.B. Wisniewski, J.P. Gearhart *et al.* Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Pediatrics*, 110 (2002), p. e31
21. H.F. Meyer-Bahlburg. Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch Sex Behav*, 34 (2005), pp. 423–438
22. R.C. Rink, M.C. Adams. Feminizing genitoplasty: state of the art. *World J Urol*, 16 (1998), pp. 212–218
23. N.S. Crouch, C.L. Minto, L.M. Laio, C.R. Woodhouse, S.M. Creighton. Genital sensation after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: a pilot study. *BJU Int*, 93 (2004), pp. 135–138
24. H.F. Meyer-Bahlburg, C.J. Migeon, G.D. Berkovitz, J.P. Gearhart, C. Dolezal, A.B. Wisniewski. Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies. *J Urol*, 171 (2004), pp. 1615–1619
25. American Academy of Pediatrics. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anaesthesia. *Pediatrics*, 97 (1996), pp. 590–594
26. P.D. Mouriquand, P.Y. Mure. Current concepts in hypospadiology. *BJU Int*, 93 (Suppl. 3) (2004), pp. 26–34
27. C. Bettocchi, D.J. Ralph, J.P. Pryor. Pedicled phalloplasty in females with gender dysphoria. *BJU Int*, 95 (2005), pp. 120–124
28. M.M. Grumbach, I.A. Hughes, F.A. Conte. Disorders of sex differentiation. P.R. Larsen, H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (10th ed.), Saunders (2003), pp. 842–1002
29. W.G. Hurt, J.N. Bodurtha, J.B. McCall, M.M. Ali. Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 161 (1989), pp. 530–531
30. M. Rorth, E. Rajpert-De Meyts, L. Andersson *et al.* Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol*, 205 (Suppl.) (2000), pp. 166–186
31. G.L. Warne, S. Grover, J.D. Zajac. Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use. *Treat Endocrinol*, 4 (2005), pp. 19–29
32. W. Weidemann, B. Peters, G. Romalo, K.D. Spidler, H.U. Sweikert. Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid binding domain of the androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (2000), pp. 1173–1181
33. C.L. Martin, D.N. Ruble, J. Szkrybalo. Cognitive theories of early gender development. *Psychol Bull*, 128 (2002), pp. 903–933
34. J. Money. *Sex errors of the body and related syndromes: a guide to counselling children, adolescents, and their families* (2nd ed.) Paul H Brookes Publishing Co, Baltimore, MD (1994)
35. R. Basson, S. Leiblum, L. Brotto *et al.* Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. *J Psychosom Obstet Gynecol*, 24 (2003), pp. 221–229
36. S. Creighton, J. Alderson, S. Brown, C.L. Minto. Medical photography: ethics, consent and the intersex patient. *BJU Int*, 89 (2002), pp. 67–71
37. R.J. Ursano, C. Bell, S. Eth *et al.* Work Group on ASD and PTSD; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guidelines for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 161 (Suppl. 11) (2004), pp. 3–31
38. U. Kuhnle, M. Bullinger. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int*, 12 (1997), pp. 511–515
39. S.M. Creighton. Long-term outcome of feminization surgery: the London experience. *BJU Int*, 93 (Suppl. 3) (2004), pp. 44–46
40. E. Steiner, F. Woernie. Carcinoma of the neovagina: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 84 (2002), pp. 171–175
41. A.B. Wisniewski, C.J. Migeon, H.F. Meyer-Bahlburg *et al.* Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (2000), pp. 2664–2669
42. F. Honecker, H. Stoop, R.R. de Krijger, Y.F. Chris Lau, C. Bokemeyer, L.H. Looijenga. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. *J Pathol*, 203 (2004), pp. 849–857
43. M. Cools, F. Honecker, H. Stoop *et al.* Maturation delay of germ cells in trisomy 21 fetuses results in increased risk for the development of testicular germ cell tumors. *Hum Pathol*, 37 (2006), pp. 101–111
44. P. Ramani, C.K. Yeung, S.S. Habeebu. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adults with intersex. *Am J Surg Pathol*, 17 (1993), pp. 1124–1133
45. G.L. Warne, V. Bhatia. *Intersex, East and West*. S. Sytsma (Ed.), *Ethics and intersex*, Springer (2006), pp. 183–205
46. Campbell - Walsh Üroloji, 4 Cilt 2014 Baskı Alan J. Wein ISBN 9789752775312
47. EAU_guidelines_2016, pediatric urology, 3.16 disorders of sex development.

KISIM 9

TRANSPLANTASYON

Renal Transplantasyon

75

İsmet Nane

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. Canlıdan böbrek transplantasyonunun kadavradan transplantasyona avantajları, total greft sürvisinin daha iyi olması, alıcıda daha az morbidite olması, operasyonun özel olarak planlanmasıyla pre-emptif (hiç diyalize girmeden) transplantasyona veya diyaliz programında bekleme zamanının kısıtlanmasına olanak sağlaması ve kadavra böbrek bulmadaki yetersizliği kısmen de olsa ortadan kaldırmasıdır.

Böbrek transplantasyonu, artık böbrekleri çalışmayan kronik böbrek yetersizliği tablosuna girmiş hastalara uygulanır. UNOS (United Network for Organ Sharing) kalıcı böbrek yetersizliğini glomerül filtrasyonunun 10 ml/dak'nın altında olması veya serum kreatinin seviyesinin 8 mg/dl olması şeklinde tanımlar. SDBY hastaları için en uygun olanı, eğer mümkünse pre-emptif dönemde transplantasyonun yapılmasıdır.

RENAL TRANSPLANTASYON HAZIRLIĞI

Böbrek transplantasyonu ve immunsupresyon-
dan önce multidisipliner bir şekilde ayrıntılı de-

ğerlendirme yapılır. Değerlendirmenin amacı; primer hastalığı ve greftte nüks riskini tanımlamak, aktif invazif bir enfeksiyonu, yüksek operatif mortalite olasılığını, aktif malignite, uyum sorunu ve teknik başarıyı etkileyecek uygun olmayan anatomi ekarte etmektir.

Transplantasyon öncesi mutlaka yapılması gereken majör immunolojik değerlendirmeler şunlardır:

1. ABO kan grubu uyumu
2. Doku tipleri değerlendirmesi: HLA-A, B, C, HLA-DR, DQ, DP major histokompatibilite kompleks antijenleri (MHC)
3. Vücuttaki antikorlar - Lenfosit cross-match testi

ABO Kan Grubu Uyumu

Donör ile alıcı arasında kan gruplarında ABO yönünden uygunluk olmalıdır. Alıcı ve donörün aynı kan grubundan olması tercih edilmektedir, ancak O grubundan verici her gruptan hastaya böbrek verebilirken, AB grubundan alıcılar genel alıcı olarak kabul edilir. Kan transfüzyonundaki kurallar burada da aynen geçerlidir ancak Rh uygunluğunun olup olmaması transplantasyonda dikkate alınmaz. ABO uyumsuzluğu olan transplantasyonların çoğunda hiperakut veya akut rejeksiyon gelişebilmektedir.

Son yıllarda ABO uyumsuz donörlerden yapılan transplantasyonlar sık sık gündeme gel-

mektedir. ABO uyumsuz bir organı nakletmek için öncesinde hastaya özel bir medikal tedavi ve plazmaferez uygulamak ve belki de splenektomi yapmak gerekliliği mevcuttur.

Doku Tipleri Değerlendirmesi

Majör histokompatibilite kompleks (MHC) antijenleri en güçlü transplantasyon antijenleridir (CKD, D, T-611). Bu antijenler vücudun kendisine ait olan ile olmayanı ayırmada kritik rol oynayan insan lökosit antijenleri (HLA) gibi hücre yüzey proteinlerini kodlar. Başlıca class I MHC antijenleri HLA-A, -B ve -C, class II antijenleri ise HLA-DR, -DP ve -DQ antijenleridir (PPRT-3).

HLA antikor taraması standart yöntemlerle donör popülasyondaki en sık HLA allelleri kapsayacak şekilde yapılabilir, ancak günümüzde sıklıkla flow sitometri ve ELISA gibi daha özgül ve duyarlı testler kullanılmaktadır.

HLA genleri klasik Mendelian kalıtım gösterir. Her bireye anne ve babasından tek bir kromozom (haplotip) aktarılır ve bu nedenle birey iki HLA haplotipe sahiptir. Bunun sonucu olarak, aynı anne babadan olan iki kardeş (anne ve babanın akraba olmadığı göz önüne alındığında) %50 ihtimalle tek haplotip uyumlu, %25 ihtimalle tam HLA uyumlu ve %25 ihtimalle de HLA uyumsuz olacaktır.

Vücuttaki Antikorlar - Lenfosit Cross-match Testi

Lenfosit cross-match testinin uygulamaya girmesiyle hiperakut rejeksiyon görülme sıklığı dramatik şekilde azalmıştır. Bu teknikle **donör lenfositleri ile alıcının serumu** karşılaştırılarak alıcının serumunda önceden oluşmuş anti-donör antikorların varlığı saptanabilmektedir. Antikorların saptanması genellikle o donörden transplantasyon yapılması için bir kontrendikasyondur.

Özellikle kadavra listesinde olan hastaların serumunda bulunan, önceden oluşmuş anti HLA antikorları düzenli olarak kontrol edilmelidir. Bunlar kan transfüzyonu, daha önce yapılmış transplantasyon veya hamilelik nedeniyle oluşmuş olabilir. Alıcının serumundaki HLA-antikor test sonuçları

panel reaktif antikor (PRA) yüzdesi olarak ifade edilir. PRA tarama testi diyaliz tedavisine başlamadan önce ve kadavra listesinde olan hastalar için her 3 ayda bir tekrarlanmalıdır. Yüksek derecede sensitize hasta terimi ile PRA'nın %80'in üzerinde olduğu hasta grubu anlaşılır ve lenfosit cross-match testi negatif bir verici bulunduğu zaman bu hastalara transplantasyonda öncelik verilir. En yüksek PRA düzeyleri rejeksiyon atağı, nefrektomi ya da kan transfüzyonu uygulamasından 4 hafta sonra ortaya çıkar. Potansiyel verici ile cross-match testi yapılmasında bu en yüksek PRA içeren serum kullanılmalıdır.

ALICI ADAYININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Genellikle kısa bir hikaye ve fizik muayene daha pahalı testlere gerek duymaksızın hastanın transplantasyona uygun olup olmadığını belirleyebilir. Yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması daha ileri bir değerlendirmeye gidilmemesi için yeterli bir sebeptir. Yaş tek başına transplantasyon için kesin kontrendikasyon değildir, ancak hem cerrahi hem de immunsupresyon riskinin yaş ile arttığı göz önünde bulundurulmalıdır. Yaş da hastanın sağlık durumu içerisinde değerlendirilebilir.

Anamnez alınırken son dönem böbrek yetersizliğinin sebebi, özgeçmişinde tümöral bir hastalık, geçirilmiş tüberküloz veya hepatit gibi enfeksiyöz bir hastalık bulunması uygulanacak tedavi yöntemlerinin (örn; immunsupressif 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 değerlendirme ve tedavinin düzenlenmesi açısından önemlidir. Genel durum, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, sinir sistemi, lokomotor sistem değerlendirmesi yapılır.

Renal arterin anastomoz edileceği iliak damarlardaki bir darlık riskini anlamak için aortoiliak üfürüm varlığı araştırılır ve alt ekstremiteler nabazan değerlendirilmesi yapılır. Gerekirse anjiyografi çekilir. Alıcının eğer varsa fistül yerleri ve

periton diyaliz kateterinin (Tenckoff kateter) çıkış lokalizasyonu enfeksiyon riski nedeniyle iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Gerek duyulursa patolojik duruma göre hasta diğer branşlarla konsültte edilerek değerlendirilir. Renal transplantasyonun potansiyel kontrendikasyonları arasında ileri yaş ve kötü sağlık durumu, malignite, ciddi enfeksiyon, 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 rekürens ve sekonder greft kaybı riski nedeniyle bilgilendirilmelidir. Renal amiloidoz, sistinozis ve Fabry hastalığına bağlı SDBY'ler ciddi rekürens oranlarına rağmen böbrek transplantasyonu ile tedavi edilebilirler. Transplante böbrekte sıklıkla tekrarlayan ancak greft yetersizliğine nadiren neden olan hastalıklara, diabetes mellitus ve IgA nefropatisi birer örnektir.

Kanser Değerlendirmesi ve Taraması

Kanser rekürensini azaltmak için, invazif malignitesi olan hastalarda, son kanser tedavisinden sonra 2 ila 5 yıl kansersiz bir süre geçmesi önerilmektedir (**Tablo 1**). Lokal invaziv bazal hücreli kanser

veya tümüyle eksize edilmiş squamöz hücreli kanser dışında aktif malignitesi bulunan hastalar böbrek transplantasyonu için uygun aday değildir. Transplantasyon öncesi yapılan değerlendirmede malignite de araştırılmalı ve bu gözle de gerekli tetkikler yapılmalıdır. Yaşlı hastalarda fleksibl rektosigmoidoskop ile kolorektal karsinom açısından inceleme yapılmalıdır. Ailesinde meme kanseri öyküsü olan veya 40 yaş üzerindeki kadınlardan mamografi istenmelidir. Yine kadınlara jinekolojik muayene yapılmalı, PAP-smear alınmalıdır. Kırks yaş üstü erkeklerde prostat kanserini ekarte etmek için PSA bakılmalıdır. Mide duodenum grafisi tüm alıcılara yapılırken, tüm batın ultrasonografisi hem donör hem de alıcıya yapılmalıdır.

İnfeksiyon

Aktif ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar transplantasyon için kontrendikedir. Bu yüzden transplantasyon öncesi hastalar enfeksiyon açısından ayrıntılı incelenmelidir.

Her hastaya ayrıntılı diş kontrolü yapılmalı; mevcut ve olası enfeksiyon odakları (çürük, apse vb) tedavi edilmelidir.

Şikâyeti olsun veya olmasın her alıcı adayına kulak burun boğaz muayenesi yapılmalıdır ve transplantasyona engel enfektif bir durum olmadığı belgelenmelidir.

Özellikle solunum ve ürogenital sistem enfeksiyonları transplantasyonda büyük önem taşır. 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. Hemodiyaliz ve periton diyalizi yapılan hastalarda da kateter çıkış bölgesi enfeksiyonu transplantasyon öncesi ekarte edilmelidir. Bazı durumlarda kateterlerin çıkartılmasını gerektirecek kadar ciddi

TABLO 1. Kanser tedavisi yapıldıktan sonra Tx için bekleme süreleri

2 yıldan az	2 yıldan fazla
Tesadüfen saptanmış renal ca.	Semptomatik ya da büyük RCC
İn situ serviks ca.	İnvaziv mesane ca.
Küçük, tek, fokal neoplazmlar	Prostat ca.
Düşük evreli mesane ca.	Malign melanoma
Tamamen eksize edilmiş skuamöz hü. Ca.	Meme ca.
Bazal hücreli cilt kanserleri	Kolorektal ca.
	İnvaziv serviks ca.
	Uterusun in situ olmayan karsinomları

kateter infeksiyonları 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 araştırılması 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 aşıları uygulanmalıdır.

Kardiyovasküler Değerlendirme

Transplantasyon sonrası iskemik kalp hastalığının yol açtığı ciddi riskler nedeniyle hastalar bu yönden dikkatle incelenmelidir. Kalp hastalığı böbrek transplantasyonu sonrası ana ölüm nedenidir. Klinik muayeneyi takiben Ekografi ve EKG ile hastalar değerlendirilir. Gerekirse göğüs ve periferik damarların görüntülenmesi yapılır. Semptomatik olan hastaların koroner angiografisi yapılmalı, iskemik kalp hastalığı yönünden yüksek riske sahip asemptomatik hastalarda noninvasiv kardiak stres teste başvurulmalı, testin müspet olduğu durumlarda da angiografi yapılmalıdır. Angiografide koroner arter lezyonu görülen hastalara transplantasyon öncesi revaskülarizasyon (koroner by-pass) yapılmalıdır. Ancak son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda revaskülarizasyon sonrası tekrar damarların kapanma riskinin yüksek olacağı da unutulmamalıdır. Son dönem böbrek yetersizliği hastalarının %80'e yakını diyaliz öncesi hipertansiftir. Bazı istisnai durumlar haricinde nefrektominin yerini antihipertansif ilaçlar almıştır. Ancak kan basıncı kontrolü transplantas-

yon sonrası zor olabilir ve daha fazla ilaç kullanma gereği doğabilir.

Semptom veren karotis darlığı hastalarında karotise endarterektomi yapılması zorunludur ancak tesadüfen veya rutin tarama ile saptanan asemptomatik hastalarda karotis endarterektomi ameliyatı kararı hastaya bırakılabilir.

İskemik kalp hastalığı olan veya yüksek risk taşıyan, aterosklerotik serebral vasküler hastalığı olan hastalara profilaktik aspirin ve risk önleyici ilaçların kullanılması düşünülmelidir.

Hepatolojik ve Gastrointestinal Değerlendirme

Bütün transplantasyon hastaları viral hepatit açısından incelenmelidir. Hastalarda HbsAg, (HbsAg pozitif olanlarda HBV-DNA, anti-HDV), anti-HBs, HbeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HCV, HCV-RNA antikorları bakılmalıdır.

Genellikle HbsAg (+) olan hastaların transplantasyon sonrası ölüm riskinin yüksek olduğu söylenir, buna rağmen HbsAg pozitifliği transplantasyon için kontrendikasyon değildir.

HbsAg (+) ve serolojik olarak viral replikasyonun görüldüğü hastalara transplantasyon yapılamaz. Transplantasyon öncesi HbsAg (+)liği olan ve biyopside kronik aktif hepatite dönüşüm gözlenen hastalar transplantasyon sonrası hastalığın ilerlemesi açısından yüksek risk taşır ve bu hastalar için en iyi tedavi seçeneği diyalizdir. Hastalığın ilerlemesi immunsupressif tedavinin virus replikasyonunu artırıcı etkisine bağlıdır. İlerleyici karaciğer hastalığı bulunan hastalar diğer alıcılara göre hepatosellüler kanser ve siroz açısından yüksek risk taşır. Karaciğer hastalığı olmayan ve HbsAg (-) olan hastalara hepatit aşısı yapılmalıdır.

Tüm batin ultrasonografisinde safra kesesinde taş tespit edilen asemptomatik hastalar takibe alınırken, kolesistit kliniği olanlarda kolesistektomi düşünülmelidir.

Peptik ülser transplantasyonun sık gözlenen bir komplikasyonudur. Kullanılan immunsupressif ilaçların ve özellikle steroidin mide asit salgısını artırıp transplantasyon yapılan hastalarda peptik ülser sıklığını artırdığı bilinmektedir. Bu sebepten

dolayı alıcıya mide-duodenum grafisi çekilmesi ve gastroskopi yapılması önerilir. Helicobacter pylori infeksiyonu saptanırsa tedavi edilmeli ve transplantasyondan önce mikroorganizmanın eradike olduğu teyit edilmelidir.

Ürolojik Değerlendirme

Tüm transplant alıcılarından iyi bir anamnez alınıp, detaylı fizik ve üriner sistem muayeneleri yapıldıktan sonra özellikle kronik üriner infeksiyonun olup olmadığı ve hastanın mesanesini tam olarak boşaltıp boşaltmadığı konuları değerlendirilmelidir. 40 yaş üzerindeki her erkek hasta rektal tuşe ve PSA ile değerlendirilmeli, gerek duyulursa üroflowmetri yapılmalıdır. Yine gerektiğinde sistoskopi, ürodinamik çalışmalar ve voiding sistoüretrografi (VCUG) yapıp hasta ile ilgili önemli bilgiler elde etmek mümkün olmaktadır. Son dönem böbrek yetersizliği etyolojisinde veziko üreteral reflü (VUR) düşünülüyorsa VCUG yapılmayabilir; zira VCUG invaziv bir tetkiktir ve özellikle uzun süredir idrar çıkartmayan hastalarda rutin VCUG ile yanlış pozitif sonuç alınabilir.

Transplantasyon öncesi genel olarak kabul edilen nefrektomi endikasyonları **Tablo 2**'de verilmiştir.

TABLO 2. 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, infekte olmuş veya solid tümör içeren polikistik böbrekler
- Antiglomerular bazal membran antikor düzeylerinin yüksek devam etmesi
- Medikal nefrektomi veya anjiyoablasyon ile kontrol edilemeyen ciddi proteinüri
- Medikal tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Tekrarlayan piyelonefrit
- Semptomatik, yüksek dereceli VUR ve ileri derecede hidronefroz

Transplantasyon öncesi nefrektomi, yara iyileşmesine ve cerrahi komplikasyonların tanı ve tedavisine olanak sağlamak amacıyla, transplantasyondan genellikle 6 hafta önce yapılır, ancak olgunun durumuna ve cerrahın tercihine göre transplantasyonla aynı seansta da yapılabilir. Eğer nefrektomi yüksek dereceli VUR nedeniyle yapılıyorsa güdüge olacak reflünün infeksiyon riskini artırmaması amacıyla mutlaka üreter de çıkartılmalıdır. Transplantasyon öncesinde ayrı seansta yapılan nefrektomilerde iliak fossanın sekonder hale getirilmemesi amacıyla sadece nefrektomi yapılır ve üreterektomi transplantasyon esnasında uygulanır.

Mesane substitüsyonlarında mukus gelip gelmediği sorgulanmalıdır. Gastrosistoplasti operasyonu sonrası gastrik mukozada asit salgısına bağlı sık idrara çıkma, sıkışma hissi ve rekalsitran metabolik alkaloz gelişebilir. Gastrosistoplasti operasyonu geçiren hastaların anürik kalmaları durumunda, gastrik segmentten salgılanan asitin idrarla seyreltik hale gelmemesi ve dışarı atılamaması sebebiyle, mesane ülserasyonu gelişme riski vardır. Ogmente mesaneli hastalar, genellikle transplantasyon sonrası temiz aralıklı kateterizasyona gerek duyarlar ve bu nedenle transplantasyon öncesi bu konu ile ilgili eğitim almalıdırlar. Poşu olan hastalarda yapılan böbrek transplantasyonu başarılı olmaktadır. Poşların genellikle transplantasyon öncesi mukustan temizlenmesi ve poş volümünün korunması amacıyla sık sık yıkanması gerekebilir.

Psikososyal Değerlendirme

Renal allograft yetersizliğinin en sık nedeni hastanın transplantasyon sonrası tedaviye uyumsuzluğu ve immunsupressif ilaçların alınmamasıdır. Madde bağımlılığı olan transplantasyon adayları transplantasyon öncesi madde veya alkol kullanılmayan en az 6 aylık bir süreyi belgelenmeleri gerekir.

Alıcıya Yapılan Laboratuvar İncelemeleri

Alıcıya yapılması gereken laboratuvar incelemeleri **Tablo 3**'te belirtilmiştir.

TABLO 3. Alıcıya Yapılan Laboratuvar İncelemeleri.

İdrar Tahlili <ul style="list-style-type: none"> • Dansite • Proteinüri • Sediment 	Kan Biyokimyası <ul style="list-style-type: none"> • Sedimentasyon • Glukoz / HbA1c • BUN, kreatinin, ürik asit • Na, K, Cl, Ca, P • SGOT, SGPT • Total protein, albümin
Bakteriyolojik İncelemeler <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg, Anti-HBs, HBV-DNA • HBeAg, Anti-HBe • Anti-HCV, HCV-RNA • CMV IgM / IgG, EBV IgM/IgG • HSV IgM / IgG • Anti-HIV 	Hematolojik İnceleme <ul style="list-style-type: none"> • Hb, Hct • Lökosit, formül • Fibrinojen, trombosit, kanama zamanı • PT; aPTT; INR • Soğuk aglutininler

Kadavradan organ bekleyen alıcı adaylarına anamnez, tüm laboratuvar incelemeleri, konsültasyonlar ve gerekli görülen ek tetkikler 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Amaç kadavradan organ çıkması durumunda hastanın ameliyata hazır durumda olmasıdır.

TABLO 4. Böbrek alıcısı için mutlak kontrendikasyonlar

- Pretransplant dönemde kanser / aktif infeksiyon
- Akut hepatit, ileri evre kronik hepatit veya siroz
- Kanda anti-glomerüler bazal membran antikor müspetliği (kalıcı ise)
- Periton diyalizine bağlı peritonit atağı (erteleme)
- İleri pulmoner veya kardiyovasküler yetersizlik
- Lenfosit cross-match müspetliği

TABLO 5. Alıcı için göreceli kontrendikasyonlar

- İleri yaş (65 yaş üstü?)
- Primer böbrek hastalığının nüks riski (Fokal segmental glomerülosklerozda 2 yılda %50-85 greft kaybı)
- Karaciğer enzimlerinde yükseklik
- Polikistik böbrek hastalığında intrakranial anevrizma varsa
- İleri derecede psikiyatrik hastalık
- Ağır irreversibl kalp yetersizliği
- İleri ateroskleroz
- Yeterli aile desteğini olmaması
- Sosyal güvencenin olmaması

Alıcı İçin Kontraendikasyonlar

Alıcı için mutlak ve göreceli kontraendikasyonlar **Tablo 4** ve **Tablo 5**'te belirtilmiştir.

DONÖR ADAYLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Transplantasyon için canlı veya kadavra donörden böbrek alınabilir. Canlı donörler de kan akrabası olanlar ve olmayanlar üzere ikiye ayrılır. Donör türleri **Tablo 6**'da özetlenmiştir.

Marjinal Donörler

Marjinal donör terimi ideal olmayan, organının kullanılması ile posttransplant problemlerin daha sık ortaya çıkması beklenen vericileri ifade eder.

TABLO 6. Donör türleri

1. Kadavra
2. Canlı
 - Kan akrabası
 - Kan akrabası olmayan
 - o Eş
 - o Duygusal yakınlığı olanlar
 - o Fedakar donörler
 - o Ödüllendirilmiş bağış yapanlar
 - o Organ ticaretine kurban gidenler
 - o Diğer (değiş-tokuş)

Marjinal donör kriterleri ülkeler, ekoller ve merkezler arasında değişmekle birlikte UNOS (United Network for Organ Sharing) aşağıda belirtilen durumları esas almaktadır

1. 60 yaş üzeri verici
2. 55 – 59 yaş arasında ve bir risk faktörü taşıyan verici
3. 55 yaş altında, iki veya daha fazla risk faktörü taşıyan verici

Risk faktörleri:

1. Serum kreatinin değerinin 1,5 mg/dl' nin üzerinde olması
2. Yüksek kan basıncı
3. Serebrovasküler olay nedeniyle ölüm

Özellikle son yıllarda donör havuzunu genişletmede marjinal donörlerden sıklıkla faydalanılmakta, hasta ve organ sağ kalımında başarılı sonuçlar bildirilmektedir.

Canlı Donör Adaylarının Değerlendirilmesi

Canlıdan böbrek transplantasyonunda ilk amaç vericiye zarar vermemektir. Canlı verici adaylarının kendi rızaları ile böbreklerini vermeye hazır olmaları gerekir. İsteksiz olan adaylar kesinlikle değerlendirmeye alınmamalıdır. Bu kişilerden bilgilendirilmiş olur onayı almak şarttır.

Kan grubu hasta ile uyumlu olan, etik ve sosyal yönden organ bağı yapmasında bir sakınca bulunmayan donör adaylarına önce psikiyatrik muayene yapılır ve olumlu bulunması halinde ileri incelemelere geçilir.

Verici açısından preoperatif değerlendirme-nin amacı, unilateral nefrektomi sonrası vericinin böbrek fonksiyonlarının normale yakın olacağı-nın güvencesinin verilmesidir. Değerlendirmede; donör böbreklerden biri diğerine göre daha iyi durumda ise, iyi olan böbrek vericide bırakılır. İle-ride gebelik olabileceği düşünülen kadınların sağ böbreğinin alınması tercih edilir. Çünkü gebeliğe bağlı hidronefroz ve piyelonefrit sıklıkla sağ taraf-

ta meydana gelir. Bunun haricinde genelde sol böbreğin tercih edilmesinin nedeni ise sol böbrek veninin daha uzun olması ve anastomozun yapılacağı karşı tarafta (sağda) iliak damarların daha yüzeysel seyretmesinden doğan anatomik avantajlardır.

Değerlendirme sırasında yapılan test ve tetkikler şunlardır;

- ABO kan grubu bakılması ve alıcı ile uyumunun değerlendirilmesi
- Doku gruplarının tayini, lökosit çapraz karşılaştırma testi (cross-match), karışık lenfosit kültürleri (mixed lenfosit culture)
- İdrar tahlili ve kreatinin klirensi: Klirens en az 3 kez tekrarlanmalı, aday uygun ise yani tahlil ve testlerde bir patoloji yoksa diğer tetkiklere devam edilmelidir.
- Anamnez, fizik muayene, seri kan basıncı ölçümleri
- Tam kan sayımı, BUN, serum kreatinin ve klirensi, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliseridler
- İdrar kültürü
- Hepatit B ve C belirteçlerinin tayini, HIV antikorlu ile CMV, EBV, HSV gibi viral infeksiyon antikorlarının araştırılması
- Akciğer grafisi ve EKG ile solunum ve kardiyovasküler sistemlerin değerlendirilmesi
- İVP (intravenöz piyelografi) ile üriner sistem görüntülenmesi
- DTPA ile renal sintigrafi yapılarak her iki böbreğin separe fonksiyonlarının saptanması. (Böylece hangi böbreğin alınacağı netleşir) Fonksiyonu daha iyi olan böbreğin vericide bırakılması gerekir.
- Renal angiografi ile her iki böbreğin damarsal özelliklerinin tespiti
- 40 yaş üzeri erkek hastalarda PSA, rektal tuşe ve üroflowmetri; 40 yaş üzeri kadın hastalarda PAP smear, genital ultrasonografi ve mamografi
- Psikiyatri muayenesi

Canlı böbrek vericisi için kesin kontraendikasyonlar **Tablo 7**'de özetlenmiştir.

TABLO 7. Canlı böbrek vericisi için kesin kontrendikasyonlar

- ABO uyumsuzluğu*
- Donör lenfosit ve alıcı serumu arasında pozitif cross-match bulunması
- Ciddi böbrek hastalıkları
- Ağır hipertansiyon ve belirgin diyabet
- Malignite (bazı beyin tm.'leri hariç)
- Aktif infeksiyon varlığı (tbc., osteomyelit vb.)
- Orta-ileri kronik karaciğer hastalığı
- Ciddi nörolojik hastalık
- Ağır ateroskleroz
- Mental disfonksiyon
- Yüksek per-operatif morbidite ve mortalite riski
- Önemli bulaşıcı hastalıklar
- Sistemik vaskülitler
- İlaç suistimali ve ileri alkolizm
- Gebelik

*Yeni immunosupresifler nedeniyle bazı ülkelerde kontraendike olarak görülmemektedir

Kadavra Donör Adayının Değerlendirilmesi

Kadavradan yapılan transplantasyonlarda böbreğin alınacağı kişiye 'Beyin Ölümü' tanısı konulması gereklidir. 'Beyin Ölümü' klinik bir tanı olup, beyin fonksiyonlarının tam ve geri dönüşümsüz yitirilmesi halidir.

Beyin ölümü saptanan bir insandan eğer sağlığında ölümü halinde organlarının alınmasına karşı olduğuna dair bir beyanı yoksa kişinin eşi, reşit çocukları, anne veya babası veya kardeşlerinden birisinin muvafakiyetiyle organ veya dokuları alınabilir.

Beyin Ölümü Kriterleri

1. Bilincin tam kaybı,
2. Spontan hareketin bulunmaması,
3. Ağrılı uyaranlara serebral-motor cevap alınmaması,
4. Spontan solunumun olmaması,
5. Beyin sapı reflekslerinin tamamen kaybolmasıdır.

Türkiye'de biri kesinlikle anestezi/reanimasyon uzmanı diğeri nöroloji, kardiyoloji veya nöroşirurji uzmanlarından birisi olmak üzere iki uzman

TABLO 8. Kadavra böbrek vericisi için kesin kontrendikasyonlar

- Uzamış hipotermi
- Böbreği tutan kollajen vasküler hast.
- Metabolik hastalıklar
- Orak hüç. anemi ve benzer hemoglobüno-pati
- Malignite (SSS sınırlı tümörler ve bazal hüç. cilt ca. hariç)
- Yaygın viral / bakteriyel enf.
- HIV +

TABLO 9. Kadavra böbrek vericisi için göreceli kontrendikasyonlar

- Uzamış hipotansiyon
- DM
- Yüksek yaş
- Böbrek hastalığı hikâyesi
- Tedavi edilmemiş HT
- Proteinüri
- Yüksek ya da artan serum kreatinin değeri
- Kreatinin klirensi <60 ml/dk
- İdrar çıkışı <0,5 ml/kg/saat
- DIC
- Hepatit B veya C

doktorun onayı beyin ölümü tanısı için yeterli olacaktır.

Kadavradan böbrek donörü için ideal kriterler; renal fonksiyonun normal olması, diabetes mellitusun bulunmaması, tedavi gerektiren hipertansiyonun olmaması, primer beyin tümörü veya tedavi edilmiş deri kanseri haricinde malignitenin bulunmaması, genel ya da bakteriyel infeksiyonun olmaması, idrar tahlilinin kabul edilebilir olması, kadavranın 6 ve 45 yaş arası olması, sifiliz, hepatit, HIV ve human T-lenfoproliferatif virüs için testlerin negatif olmasıdır.

Kadavra böbrek vericisi için kesin ve göreceli kontraendikasyonlar **Tablo 8** ve **Tablo 9**'da verilmiştir.

RENAL TRANSPLANTASYON-CERRAHİ TEKNİK

Kadaverik Nefrektomi

Sadece böbreklerin alınacağı olgularda uygun bir median ya da bilateral subkostal insizyon veya

her ikisinin kombinasyonu yapılabilir (Chevron). 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, manitol ve vazopressörler verilir. Kadaverik nefrektomi ameliyatında amaç her iki böbreğin renal arter ve veninin, aorta ve vena cava 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.

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 cava ve her iki renal ven görülür. Diseksiyon sola doğru devam ettirildiğinde inferior mezenterik arter ve venin de bağlanması gerekir. Bu diseksiyon, sol böbreğin de ortaya çıkmasını sağlar. Bu aşamada tüm barsaklar sola ve yukarı doğru ekarte edilir, superior mezenterik arter ve çöliak trunkus görülerek bağlanır. Bu iki majör 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 retroperitondan ayrılarak Treitz ligamanına kadar serbestleştirilir. Abdominal aortun hemen iliak bifurkasyonu verdiği yerden askıya alınması gerekir. Kanülasyon için yaklaşık 2-3 cm'lik bir segment yeterlidir. Bu aşamada gereksiz kanamalara sebep olabilecek lomber 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

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 girmeye dikkat edilir. Böbreğin görünen, yukarı doğru bakan yüzü perirenal yağ dokusundan temizlenir. Üreterin kanlanmasını korumak amacıyla böbrek hilusunda hiç diseksiyon yapılmaz. Renal ven, vena cava 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 (angio-cut) konularak soğuk heparinize elektrolitli solüsyonlarla (ringer gibi) 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 etmek, aktif diürezis devam ettirmek amacı ile perihiler ve periüreteral yağ dokusu bırakılması transplantasyon cerrahisinin en önemli ilkelerindedir.

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.

TABLO 10. Böbrek perfüzyon ve saklama solüsyonları.

Ringer solüsyonu	University of Wisconsin (UW, Belzer) Solüsyonu	Euro-Collins Solüsyonu
Potasyum klorür (KCl), 0,860g Kalsiyum klorür (CaCl), 0,033g Sodyum Klorür (NaCl), 0,030g	Potasyum Laktobiyonat (100 mM) Adenozin (5 mM) Allopurinol (1 Mm) Potasyum dihidrojen fosfat (25 mM) Magnezyum sülfat (5 mM) Raffinoz-pentahidrat (30 mM) Glutatyon (3 mM)	(Glukoz Monohidrat) Glukoz (%3,57, 2000ml) + Elektrolit (40 ml) Elektrolit: - Potasyum dihidrojenfosfat (15,1 mM) - Potasyum monohidrojenfosfat (42,5 mM) - Potasyum Klorür (15 mM) - Sodyum bikarbonat (9,9 mM)

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 iskemi süresi ve greft fonksiyonunun gecikmesi ile ortaya çıkan renal hasar ve üreteral komplikasyonlardır.

Sol yıllarda birçok merkezde uygulanan el yardımcı laparoskopi ile daha kısa sıcak iskemi süreleri sağlamak mümkün olmaktadır.

Ayrıca, bazı merkezlerde robot-yardımlı laparoskopik donör nefrektomi yapılmaktadır.

Günümüzde transplante böbreğin saklanması ve perfüzyonu amacıyla kullanılan birkaç solüsyon tipi vardır. Bunlar ve içerikleri **Tablo 10**'da belirtilmiştir.

ALICININ AMELİYATA HAZIRLANMASI VE AMELİYATI

Ameliyat sırasında kanama riskini azaltmak amacıyla hemodiyaliz uygulanan hastaların ameliyat öncesi son hemodiyaliz işlemlerinde heparin kullanılmaz. Periton diyalizindeki hastaların da diyaliz solüsyonu ameliyat öncesinde tamamen boşaltılır.

Ameliyat öncesinde son cross-match işlemi yapılır ve hastanın hemogram, serum biyokimya ve kanama pıhtılaşma testleri son bir kez daha kontrol edilir.

Profilaktik antibiyotik tedavisine ameliyattan hemen önce başlanır ve tedaviye intraoperatif kültür sonuçları alınana kadar postoperatif dönemde de devam edilir. İmmüsupressif tedaviye, kadavradan böbrek alıcılarında operasyondan hemen önce veya operasyon sırasında başlanır. Canlıdan böbrek alıcılarında ise zamanın ayarlanabilmesi sayesinde ameliyattan bir gün önce (bazı programlarda, transplantasyon yapılacağı hafta içinde) immüsupressif tedaviye başlanır.

Genel anestezi ve santral venöz kateterin yerleştirilmesinden sonra batın ve genital bölge asepsi kurallarına uyularak silinir. Periton diyalizi uygulayan canlıdan nakil olgularında 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. Genişletilmiş Gibson insizyonundan sonra ekstraperitoneal ve kontralateral iliak fossa gelecek böbrek için hazırlanır. İnferior epigastrik arter ve ven bağlanarak kesildikten sonra (eğer epigastrik damarlar anastomoz için kullanılmayacaksa), erkekte spermatik kord, kadında ligamentum rotundum mobilize edilip, mediale çekilir. Postoperatif hemoraji ve lenforajinin önlenmesi için kan damarları ve lenf damarları bağlanarak kesilir. Genitofemoral sinir yanlılıkla lenfatik damar olarak değerlendirilip kesilmemelidir. Santral venöz basınç 5-15 cm H₂O seviyesinde tutulmalıdır. Anastomoz için eksternal iliak ven ve internal iliak arter serbestleştirilir. Vasküler anas-

tomoz öncesi serbest radikalleri uzaklaştırmak ve osmotik diürezisi sağlamak amacıyla 0.5-1.0 g/kg mannitol infüzyonu, intraoperatif 30-50 ml/kg sıvı replasmanı, kadavrada erken renal fonksiyon için ek olarak 1.0-1.5 g/kg albumin infüzyonu yapılmalıdır.

Genelde renal ven, eksternal iliak ven ile uç-yan anastomoze edilir. Çift renal ven olan olgularda geniş olan venin anastomozu, diğerinin bağlanması böbreğin tüm drenajını sağlamada yeterlidir.

Renal arter ise genellikle internal iliak arter ile uç-uca anastomoze edilir. İnternal iliak arterde ateroskleroz varsa endarterektomi yapılabilir. Eğer ciddi ateroskleroz varsa renal arter, eksternal iliak arter ya da common iliak arterle uç-yan şekilde anastomoze edilebilir. Birden fazla renal arter varlığında, arterlerin çaplarına ve yerleşimlerine göre bir çok şekilde modifiye anastomozlar yapılabilir. Çapları birbirine yakın iki arter tüfek namlusu şeklinde birleştirilip iliak artere anastomoze edilebilir. Çapı ana renal artere göre çok küçük olan bir polar arter ana renal artere uç-yan anastomoze edilebileceği gibi daha çok arter varlığında tüm arterler ayrı ayrı da (internal iliak arterle uc-uca ve eksternal iliak arterle uç-yan) anastomoze 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 cerrahı değişik arter anastomozları konusunda deneyimli olmalıdır.

Üriner trakt rekonstrüksiyonu için genellikle antireflü üreteroneosistostomi uygulanır. Kısa veya iskemik allograft üreter ya da çok düşük kapasiteli mesane varlığında üreteoüreterostomi veya pyeloüreterostomi yapılabilir. Üreteroneosistostomi için transvezikal yaklaşım yerine, sistostomi gerektirmeyen, daha az üreter uzunluğu ile yapılabilen ekstrasvesikal yaklaşım tercih edilir. En sık olarak modifiye Lich Gregoir tekniği kulla-

nılır. Ödeme sekonder obstrüksiyon ve üriner kaçığı önlemek amacı ile üreter stenti (JJ stent) üreteroneosistostomi işlemi sırasında (1- 3 hafta süre kalmak üzere) yerleştirilebilir. Kanama kontrolünü takiben böbrek üst ve alt lokalizasyonuna 2 adet aspiratif silikon dren yerleştirildikten sonra obez hastalarda cilt altına aspiratif bir dren konulur ve katlar usulüne uygun kapatılır.

Ayrıca, bazı merkezlerde robot-yardımlı laparoskopik böbrek transplantasyonu yapılmaktadır.

Kaynaklar

1. Gritsch HA, Blumberg JM. Renal Transplantation. Campbell-Walsh Urology. Wein, Kavoussi, Partin, Peters (eds). Elsevier, Philadelphia. 11th edition, 2016. pp1069-88.
2. Van Buskirk AM, Pidwell DJ, Adams BW, Orosz CG. Transplantation immunology. JAMA, 278: 1993, 1997.
3. Gaber LW, Moore LW, Gaber AO, et al. Utility of standardized histological classification in the management of acute rejection. Transplantation 65:376, 1998.
4. Nicita G, Villari D, Marzocco M et al. Endoluminal sten placement after percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of post-transplant renal artery stenosis. J Urol 159:34, 1998.
5. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. Kidney Int, 44:221, 1993.
6. United States Renal Data System: USRDS 1993 Annual Data Report, <http://www.usrds.org>; 2015 [ulaşım 29.06.2016].
7. Hodge EE, Flechner SM, Novick AC. Renal transplantation. In Adult and Pediatric Urology, Gillenwater, Grayhack, Howards Duckett (eds.). 3 rd edition, Mosby, St.Louis, 1996, pp 999-1068.
8. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol Suppl 15:81-86, 2000.
9. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J et al. Incidence and long term cost of steroid related side effects after renal transplantation. Am J Kidney Dis 33:829-839, 1999.
10. Braun WE. Long term complications of renal transplantation. Kidney Int 37:1363-1378, 1990.
11. Türk Nefroloji Derneği Merkez Bilgileri (Registry) 2003.

Renal Allograft Rejeksiyonu ve Tedavisi

76

Erdem Akbay

Renal Allograft Rejeksiyonu iki farklı klinik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlar;

- Akut Renal Allograft Rejeksiyonu
- Akselere Renal Allograft Rejeksiyonu

AKUT RENAL ALLOGRAFT REJEKSİYONUN KLİNİK BULGULARI VE TANISI

Akut renal allograft rejeksiyonu, allograft disfonksiyonun en önemli nedenidir. Bazı böbrekler maksimum antirejeksiyon tedaviye rağmen geri döndürülemez. Hatta iyileşme sağlansa bile uzun dönemde graft sağkalımı üzerine negatif etki yapar. Akut rejeksiyon, son zamanlarda allograft nefropati olarak tanımlanan ve nakil sonrası ilk bir yılda graft kaybına en çok neden olan interstitial fibrosis/tubular atrophy (IF/TA) için öngörücüdür (predictor).

Son üç dekatta, etkili immünosupresif ilaçların devreye girmesiyle akut rejeksiyon insidansında dramatik bir azalma olmuştur. Bununla birlikte immünosupresyonun optimasyonu ile hem allograft rejeksiyonunu azaltmak hem de ilaç toksisitesini en aza indirmek, enfeksiyon ve malignite ile mücadele etmeyi sürdürmek gerekir.

TANIMLAR

Akut renal allograft rejeksiyonu, graftta özgün patolojik değişikliklerle birlikte graft fonksiyonunda bozulma olarak tanımlanmıştır. Akut rejeksiyonun temel iki histopatolojik tipi vardır;

- Akut hücresel rejeksiyon (ACR), allograft'ın lenfositler ve diğer enflamatuar hücreler tarafından infiltre edilmesiyle karakterizedir.
- Akut antikor-geçişli rejeksiyon (ABMR) tanısı, akut doku hasarına ait morfolojik bulgular, dolaşımda donör-spesifik alloantikörler ve antikor-geçişli işlemin immünolojik kanıtları (allograft'da C4d depolanması gibi) ile konur. Hücresel infiltrasyon olmayabilir. Akut antikor-geçişli rejeksiyon ile şiddetli akut hücresel rejeksiyonu ayırtetmek zor olabilir. Bazen her ikisi üstüste binmiş olabilir.

Subklinik rejeksiyon, serum kreatinin değerinde bir yükselme olmadan biyopside akut rejeksiyonun histolojik kanıtlarının bulunması olarak tanımlanır. Subklinik rejeksiyon tanısı primer olarak protokol veya izlem biopsileri sonucuna göre konur. Subklinik rejeksiyon ile ilgili raporların çoğu hücresel rejeksiyon ortaya koyar. Bununla birlikte böbrek fonksiyon bozukluğu olmadan antikor-geçişli rejeksiyonun histolojik bulgularını gösteren sonuçlar da vardır.

EPİDEMİYOLOJİ VE BULGULAR

Akut rejeksiyon

Calcineurin inhibitörleri ve antiproliferatif ajanlar akut rejeksiyon insidansını dramatik olarak düşürdü. Beş yıllık süreçte (2005-2009); canlı donörden böbrek nakli yapılan hastaların %17, kadavradan nakil yapılanların ise %20'sinde bir akut rejeksiyon atağı görüldü. Bu oran 1980'li yıllarda %50-60 arasındaydı.

Akut rejeksiyon atakları genellikle uzun dönem graft sağkalımı yüzdesinin azalması ile ilişkilidir. Bununla birlikte akut rejeksiyon ataklarının hepsi uzun dönem graft sağkalımı üzerinde aynı etkiyi yaratmaz. Rejeksiyon zamanı, şiddeti, rejeksiyon sayısı ve tedaviye verdiği yanıt da uzun dönem sonuçlarını etkiler. Eğer böbrek fonksiyonları tedavi sonucunda bazal seviyelerine dönerse, uzun dönem graft sağkalım yüzdesi etkilenmeyebilir.

Son dekat'da akut rejeksiyon insidansında anlamlı düşme olmasına rağmen uzun dönem allograft sağkalım yüzdelerinde benzeri iyileşme görülmemektedir. Bunun altında yatan nedenler kesin olarak bilinmemekle beraber aşağıdaki olasılıkları akla getirmektedir;

- Yüksek orandaki akut rejeksiyon atakları, atak öncesi bazal allograft fonksiyonuna dönmeyi sağlayacak iyileşmeyi sağlamada başarısız kalmaktadır.
- Hücrel rejeksiyon atağı geçirme riski yüksek olan hastalarda aynı zamanda antikor-geçişli rejeksiyon atağı geçirme riski de yüksektir. Etkili indüksiyon ajanlarının kullanımı her ne kadar akut hücrel rejeksiyon atağından korusa da bu hastalarda antikor geçişli rejeksiyona bağlı erken interstitial fibrosis/tubuler atrophy (IF/TA) gelişebilir. Bunun tanısı ve tedavisi ise o kadar kolay değildir.
- Yüksek doza bağlı calcineurin nefrotoksisitesinin negatif etkisi, calcineurin'in akut rejeksiyon insidansını düşürmedeki faydalı etkisi ile dengelenmektedir.

Subklinik rejeksiyon

Subklinik rejeksiyon, serum kreatinin değerinde bir yükselme olmadan biyopside akut rejeksi-

yonun histolojik kanıtlarının bulunması olarak tanımlanır. Nakil sonrası ilk 6 ayda subklinik rejeksiyonun insidansı yüksektir ve HLA uyumu, immünosupresif protokol ve gecikmiş graft fonksiyonu insidansına bağlıdır. Multisentrik randomize bir çalışmada subklinik rejeksiyon prevalansı %4.6 olarak bildirilmiştir. Bu oran daha önceki bir çalışmaya göre çok daha düşüktür.

Birçok çalışma, protokol biyopsi ile gösterilmiş subklinik rejeksiyon ile azalmış allograft sağkalım ve/veya fonksiyonu arasında bir ilişki ortaya koymuştur.

Subklinik C4d boyanması ile kronik antikor-geçişli rejeksiyon, IF/TA ve uzun dönem graft fonksiyonu arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamıştır. Bazı kronik allograft disfonksiyonu olgularında görülen ve C4d depolanması olmayan bazı kronik nefropatilerin de antikor-geçişli rejeksiyonun bir formu olduğu kabul edilmektedir.

Subklinik rejeksiyon olan hastalara tedavi verilmesinin klinik bir faydası olup olmadığı konusu net değildir.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Klinik belirtiler

Akut rejeksiyon ataklarının büyük çoğunluğu nakil sonrası ilk 6 ay içinde görülür ki bunların çoğu cerrahiye yakın zamanlardadır. Altıncı aydan sonra görülen rejeksiyonların nedeni immünosupresyona uyumsuzluk yada ilaçların dozlarının aşırı düşülmesine bağlıdır. Akut rejeksiyon atağı geçiren hastaların çoğu asemptomatiktir. Bununla birlikte ateş, halsizlik, ölgüri ve grafda ağrı ve hassasiyet şikayetleri olabilir. Hipertansiyon yaygın bir bulgudur. Özellikle calcineurin inhibitörleri gibi modern immünosupresif ilaçlarla bu bulgulara nadir rastlanmaktadır.

Laboratuvar bulguları

Akut allograft rejeksiyon atağı geçiren hastalarda akut olarak serum kreatinin yükselir. Piüri, yeni gelişen proteinüri yada var olan proteinürinin artması da görülebilir.

Radyolojik belirtiler

Radyolojik bulguların çoğu nonspesifiktir. Ultrasonografi tipik olarak graft büyümesi, kortikomeduller sınırın kaybolması, belirgin hipoeoik piramidler ve renal sinüsün azalmış ekojenitesi ile karakterizedir. Renal Doppler çalışmalarında rezidiv indexin (RI) yükseldiği saptanır. Ancak bu durum üteral obstrüksiyon, akut tubuler nekroz (ATN), renal ven oklüzyonu, piyelonefritis ve cyclosporine toksisitesinde de görülebilir. Sintigrafide renal skanlar böbreklerin vizüalizasyonunda bir gecikmeyle karakterizedir.

AKUT REJEKSİYONUN İZLENMESİ

Laboratuvar izlem

Birçok hastada akut rejeksiyon atağı asemptomatik olarak gelişir ve hemen hemen tek bulgu serum kreatinin yükselmesidir. Bu yükselmeye birlikte irreversibl histolojik hasar oluşabileceğinden serum kreatininin rutin monitörize edilmesi gerekir. Birçok klinisyen kan basıncı, idrar proteinini de izler. Serum kreatinin, tam idrar tahlili, idrar proteini/kreatinin oranı aşağıdaki şemaya göre izlenmelidir.

Nakil sonrası ilk ay haftada iki kez,

- Birinci aydan dördüncü aya kadar haftada bir kez
- Dördüncü – onikinci aylarda iki haftada bir kez
- Birinci yıldan sonra ayda bir kez

Akut rejeksiyon riski yüksek olan panel reaktif antikor (PRA) >%80 pretransplantlar, retransplant alıcılar, African-Americanlar, altı antijen uyumsuzluğu (mismatched) olan hastalar, donörspesifik antikorları olan hastalar ve uyumsuz hastalarda laboratuvar izlemleri sık yapılmalıdır. İzlem için protokol biopsiler yapılması da diğer bir izlem yöntemidir.

Protokol – izlem (surveillance) biyopsiler

Birçok merkez klinik bir çalışma olmadıkça protokol veya izlem biyopsi yapmamaktadır. Bazı mer-

kezlerde gecikmiş graft fonksiyonu şüphesi olan hastalarda veya yüksek akut rejeksiyon riski olan hastalarda izlem biyopsileri yapılmaktadır. İzlem biyopsilerinin mantığı serum kreatinin değeri yükselmeden akut rejeksiyonun ortaya konmasına dayanmaktadır ve bu oran %30'u bulabilmektedir. İzlem biyopsilerinin yapılması zahmetli ve maliyetli bir işlemdir. Sonuçta saptanabilecek subklinik rejeksiyonun tedavisinin uzun dönem sonuçları ile ilgili kesin bir kanıt da yoktur.

TANI

Biyopsi için hasta seçimi

Böbrek nakilli hastalarda serum kreatinin yükselmesi ile birlikte ateş, oligüri ve graft üzerinde hassasiyet- ağrı-kızarıklık olan hastalarda akut rejeksiyondan şüphelenilmelidir. Bununla birlikte nakilli hastalarda serum kreatinin yükselmesine neden olan potansiyel durumlar ekarte edilmelidir. Bu amaçla;

- Akut calcineurine toksisitesini ekarte etmek için plazma calcineurine inhibitor konsantrasyonu ölçülmelidir
- Üriner kaçak yada obstrüksiyonu ekarte etmek için renal ultrasonografi yapılır.

Ultrasonografi negatifse biopsi yapılmalıdır. Bazıları serum kreatinin değerinde akut yükselme olan hastalarda klinik olarak akut rejeksiyonu taklit eden ve tedavileri tamamen zıt olan CMV ve BK virüs enfeksiyonlarının araştırılmasını önermektedir. Diğerleri ise BK virüs için yüksek dereceli viruri, CMV için ise ateş, lökopeni veya diğer organ tutulumları gibi klinik kanıtlar aramaktadır. Bununla birlikte BK ve CMV viral-load testi sonucu beklenmeden biyopsi geciktirilmeden yapılmalıdır.

Histopatolojik tanı

Rejeksiyon gelişen hastalarda biyopsi sonucu hücresel rejeksiyon, antikor-geçişli rejeksiyon veya her ikisini de beraber gösterebilir.

Akut hücresel rejeksiyonunu patolojik bulguları, mononükleer hücreler ve özellikle eozin-

nofiller ile interstitial infiltrasyon ve infiltre eden hücrelerle tubuler membranın bütünlüğünün bozulması (tubulitis) gibi değişiklikleri içerir. Tubulitis and intimal arteritis primer lezyonlardır. Tubulitis olmadan yama tarzında mononükleer hücre infiltrasyonları normal fonksiyone renal allograftlarda da görülebileceğinden akut hücresele rejeksiyon tanısı için yeterli değildir. Nötrofillerin varlığı normal bir durum değildir ve enfeksiyon yada antikor-geçişli rejeksiyonu düşündürmelidir.

Akut antikor-geçişli rejeksiyon, glomerular kapillerlerde kapiller endotelial şişme, arteriolar fibrinoid nekroz ile fibrin thrombus ve şiddetli olgularda kortikal nekroz ile karakterizedir. Genelde bu bulgular hücresele rejeksiyona göre antikor-geçişli rejeksiyon da daha sık görülür. C4d and donör-spesifik antikorların varlığı antikor-geçişli rejeksiyonu düşündürmelidir.

Bununla birlikte antikor-geçişli rejeksiyon, akut tubular nekroz'un (ATN) bir kanıtı olarak da saptanabilir.

Plazma hücreleri akut rejeksiyon da interstitial mononükleer hücrelerin <%10 oluşturur. Ancak akut antikor-geçişli rejeksiyon da genellikle hakim hücre tipi olabilir. Plazma hücre infiltrasyonu, bunun yanı sıra C4d boyanma ile donör-spesifik antikor ve anti-endothelial antikor ile de ilişkilidir. Alternatif olarak, plazma hücre infiltrasyonu geçirilmiş CMV veya Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonuna da bağlı olabilir

Akut antikor-geçişli rejeksiyon ile şiddetli akut hücresele rejeksiyonu ayırtetmek zordur, ikisi birlikte de olabilir. En azından bir kısmı antikor-geçişli rejeksiyon olan allograft disfonksiyonlu olguların %25'inde histolojik bulgular sadece hücresele rejeksiyon veya akut tubular hasarı düşündürmektedir. Yetersiz tedavi edildiğinde renal allograft kaybına neden olduğundan, akut hücresele rejeksiyon tedavisine dirençli olgularda antikor-geçişli rejeksiyonun tanınması önemlidir.

Akut rejeksiyon için histolojik kriterleri standardize etmek ve farklı tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak için Banff classification sistem 1993 ve Cooperative Clinical Trials in Transplantation (CCTT) sunuldu. Her iki sistem de arterler ve tubüllerle ilgili enflamasyon üzerine dayanıyordu.

Glomerülitis'in önemi net değildi. Banff ve the CCTT sistemleri Banff 97 klasifikasyon sistemi içinde birleştirildi. Banff 97 tanısal kategorileri revize edildi.

AYIRICI TANI

Klinik semptomlar

Akut rejeksiyon atağı geçiren hastaların çoğu asemptomatiktir. Bununla birlikte ateş, halsizlik, oligüri ve grafda ağrı ve hassasiyet şikayetleri olabilir. Hipertansiyon yaygın bir bulgudur.

Serum kreatininin yükselmesi

Akut rejeksiyonu olan hastaların bir çoğu asemptomatiktir ve yalnızca yüksek kreatinin seviyesine sahiptir.

Histolojik bulgular

Posttransplant lenfoproliferatif disease (PTLD), cytomegalovirus (CMV) hastalığı, polyoma (BK) viral hastalık, interstitial nefritis ve piyelonefritis, allograft rejeksiyonu ile benzer histolojik bulgulara sahip olabilir.

- **Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD)**

PTLD, tubuler yapıların ortaya konmadığı şiddetli diffüz lenfositik infiltrasyon olarak tanımlanmaktadır. Benzeri bulgular şiddetli hücresele rejeksiyonu olan (sıklıkla immünosupresyona uyumsuzluğa sekonder) hastalarda da gözlemlenmektedir. Her iki hastalığın tedavisi farklı olduğundan ayırt etmek için ek tetkikler yapılmalıdır.

- **Citomegalovirus enfeksiyonu (CMV)**

CMV artmış serum kreatinin değeri ve rejeksiyona benzer böbrek biyopsi histolojik görünümü ile ortaya çıkabilir. Bu klinik tablo ortaya çıktığında immünosupresif ajanlarla anti rejeksiyon tedaviden çok CMV tedavisi yapılması graft fonksiyonlarının düzelmesini sağlar. Tam kan ve plazmada CMV viral load testi aktif CMV hastalığının tesbitini sağlar.

• BK nefropati

BK nefropatinin histolojik görüntüsü rejeksiyonda görülen klasik tubulitis ve/veya arteritisi taklit eder. Bu tip hastalarda ayırıcı tanı çok önemlidir. Çünkü tedavi tamamen zıttır ve BK nefropatinin rejeksiyon gibi tedavi edilmesi viral proliferasyona neden olarak graft kaybı ile sonuçlanır.

• İlaç veya enfeksiyonla ilişkili nefritis

İlaç veya enfeksiyon ile ilişkili interstitial nefritis rejeksiyonu taklit edebilir İdrarda eozinofil varlığı ilaca bağlı akut interstitial nefritisi düşündürse bile eozinofil olmaması bu olasılığı ekarte ettirmez.

• Transplant piyelonefriti

Transplant piyelonefritisinde serum kreatinin seviyesinde yükselmeye neden olur. Ancak lenfositlerden çok polimorfnükleer hücrelerin infiltrasyonu söz konusudur.

AKUT RENAL ALLOGRAFT REJEKSİYON TEDAVİSİ

Akut rejeksiyon genel olarak nakli takip eden bir yıl içindeki rejeksiyon atakları olarak tanımlanmaktadır ve bunun insidansı birçok nakil merkezinde %10 oranında düşmüştür. Akut rejeksiyon görüldüğünde bu durum önemli bir klinik problemdir. Transplant yetmezliği için akut rejeksiyon atağı anlamlı bir öngörücü faktördür. Relatif risk 1988'de 1.7 iken 1997'de bu değer 5.2'ye çıkmıştır.

Erken dönemde (nakil sonrası ilk 60 gün içinde) görülmesi allograft sağkalımı üzerine büyük etki yapar. Bu tip olgularda maksimum antirejeksiyon tedaviye rağmen böbrek fonksiyonları düzelmeyebilir. Bu böbrekler iyileşse bile özellikle serum kreatinin değerleri rejeksiyon öncesine dönmeyenlerde, sağkalım oranları rejeksiyon atağı geçirmemiş böbreklere göre azalmıştır.

Akut rejeksiyon atakları aynı zamanda kronik allograft nefropati gelişimi için de majör öngörüdür ve ilk yıl graft kaybının çoğunluğundan sorumludur.

YETERSİZ İMMÜNOSUPRESYON

Yetersiz immünosupresyon sonucunda rejeksiyona neden olan durumlar şunlardır;

- Özellikle kortikosteroidlerin azaltılması
- Özellikle cyclosporine, tacrolimus ve sirolimus ile etkileşen ilaçların kullanımı (promote cytochrome P450 metabolism) ile hedef dokuda efektif ilaç dozunda azalmaya yol açılması
- Yetersiz mycophenolate mofetil (MMF) dozu kullanımı
- Yan etkiyi tolere edememe veya ekonomik nedenlerle uyumsuz ilaç kullanımı veya ilaçların kullanılmaması.

Akut Renal Allograft Rejeksiyonunda Banff Klasifikasyonu

Akut renal allograft rejeksiyonunun tedavi stratejisini belirlemek için Banff klasifikasyon sisteminin gözden geçirilmesi gerekir.

Banff 2013 klasifikasyonu, ABMR tanısını güncellemiştir.

Tanısal kategoriler

1. Normal

Histolojik olarak normal biyopsi.

2. Antikor-geçişli değişiklikler

Bu durum kategori 3, 6 ile aynı zamanda olabilir. Bu tanı dolaşımdaki anti-donor antikor ve C4d veya allograft patolojiye bağlıdır.

• Akut/aktif ABMR

Aşağıdaki üç durumu içermelidir;

- Akut doku hasarının histolojik kanıtı: mikrovasküler enflamasyon, intimal/transmural arteritis veya akut thrombotik mikroanjiyopati
- Vasküler endotel ile antikor etkileşimi: peritubuler kapillerlerde çizgisel (linear) C4d boyanması veya orta şiddette mikrovasküler enflamasyon
- Donor-spesifik antikorların (DSAs) serolojik olarak ortaya konması

• Kronik aktif ABMR

Aşağıdaki üç durumu içermelidir;

- Kronik doku hasarının histolojik kanıtları: glomerular double counters ve/veya peritubuler kapiller bazal membranda multilayering ve/veya interstitial fibrosis/tubuler atrophy ve/veya arterlerde fibröz intimal kalınlaşma
 - Vasküler endotel ile antikor etkileşimi: peritubuler kapillerlerde çizgisel (linear) C4d boyanması veya orta dereced mikrovasküler enflamasyon
 - Donor-spesifik antikorların (DSAs) serolojik olarak ortaya konması
- **Akut rejeksiyonun morfolojik kanıtları olmaksızın C4d boyanma**

Bu durum C4d depolanması, dolaşımdaki anti-donor antikorların varlığı ve akut veya kronik TCMR veya akut ABMR ile karakterizedir.

3. Borderline değişiklikler

Akut TCMR şüpheli. Bu kategori intimal arteritis olmayan fokal tubulitis içerir (t1, t2, or t3, with i0 or i1). Bununla birlikte i2 t2 rejeksiyon için tipik değildir. Bu kategori, kategori 2, 5 ve 6 ile aynı zamanda olabilir.

4. T-hücre-geçişli rejeksiyon (TCMR)

Bu durum kategori 2, 5 ve 6 ile aynı zamanda olabilir.

• Akut TCMR.

- Type IA – Anlamli interstitial enflamasyon (parankimin >%25 etkilenmiş, i2 veya i3) ve fokal orta şiddette tubulitis (t2)
- Type IB Anlamli interstitial enflamasyon parankimin >%25 etkilenmiş, i2 veya i3) ve şiddetli tubulitis (t3)
- Type IIA – Hafiften orta şiddette varan arteritis (v1)
- Type IIB – Şiddetli arteritis (lümenin >%25 kapanması) (v2)
- Type III – Transmural arteritis ve/veya arteriyel fibrinoid değişiklikler ve damarlarda lenfositik enflamasyon ile birlikte medial düz kas hücrelerinde nekroz (v3)

• Kronik aktif TCMR

Bu durum kronik allograft arteriopati (mononükleer hücre infiltrasyonu içeren arteriel intimal fibrosis ve neointima oluşumu) ile karakterizedir.

5. Spesifik bir etyoloji olmaksızın İnterstitial fibrosis ve tubuler atrophy

Bu terim Kronik Allograft nefropati için kullanılmaktadır.

• Grade

- I. Hafif interstitial fibrosis ve tubuler atrophy (kortikal alanın <% 25)
- II. Orta şiddette interstitial fibrosis ve tubuler atrophy (kortikal alanın %25-%50)
- III. Şiddetli interstitial fibrosis ve tubuler atrophy (kortikal alanın >% 50)

6. Diğer

Bu kategorideki histolojik değişikliklerin akut ve/veya kronik rejeksiyon ile ilişkisi yoktur. Kronik hipertansiyon, calcineurin inhibitor toksisitesi, kronik obstruksiyon, piyelonefrit ve viral enfeksiyonlara bağlı histolojik değişiklikleri içermektedir

TEDAVİ

Antikor-Geçişli Rejeksiyon

Antikor-geçişli rejeksiyon (ABMR) sıklıkla akut hücrel rejeksiyon tedavisinde kullanılan tedavi modellerine dirençlidir ve yeterli tedavi edilmezse olguların %50'sinde allograft kaybı ile sonuçlanır. Akut ABMR şimdilerde, pozitif C4d boyanma ve donör-spesifik antikorların (DSAs) varlığı ile iyi tanımlanmış klinik durumdur. Daha önceleri şiddetli vasküler değişiklikler ortaya koyduğu için en sık vasküler rejeksiyon adlandırılmıştır. ABMR'li hastalar için plazmaferez, tacrolimus, ve mycophenolate mofetil (MMF), plazmaferez + intravenöz immune globulin (IVIG); ve/veya immunoabsorpsiyon tedavi modelleri denenebilir.

Hücrel Rejeksiyon

Akut hücrel rejeksiyonda tedavi seçenekleri;

- Pulse kortikosteroidler.

- Anti-T-hücre-antikor tedavileri. Bu tedavi poliklonal [rATG-Thymoglobulin, horse antithymocyte globulin (ATGAM)] ve monoklonal antikorları (OKT-3) içermektedir.
- Non-antikor kurtarma tedavileri tacrolimus ve mycophenolate mofetil (MMF) içermektedir.

Pulse Kortikosteroidler

Birçok merkezde akut rejeksiyonun tedavisi için ilk basamak tedavi metilprednisolondur. İ.v. 3 to 5 mg/kg, 3-5 gün verilir. Pulse steroid'den sonra aynı dozda oral steroidler başlanır ve hızla başlangıçtaki doza inilir. Calcineurin inhibitors serum seviyesi dikkate alınarak artırılabilir. Anti metabolitlerin dozu da empirik olarak artırılabilir. Akut hücresele rejeksiyonda ilk atakta, bu rejim ile geri döndürme oranı %60-%70'dir. Başarılı olmuş tedavide; tedavinin başlamasından sonraki beş gün içinde serum kreatinin değeri düşmeye başlar, idrar miktarı artar.

Bu tedavinin başlamasıyla cyclosporine kullanan hastalarda tacrolimusa switch yapılmasının tedavinin başarısını arttırdığına ve reküren rejeksiyon oranını düşürdüğüne dair bazı kanıtlar vardır.

Pulse steroid tedavisinin bazı yan etkileri vardır. Enfeksiyon (özellikle oral candidiasis), akut hiperglisemi, hipertansiyon, peptik ülser ve öfori ile depresyonu içeren psikiyatrik bozukluklar bunlardan önemli olanlardır. Bu hastalara tedavi başlarken profilaktik H2 reseptör blokerleri ve antifungal profilaksi tedavisi verilmesi önerilmektedir.

Kümülatif dozda steroid kullanımına bağlı kemik dansite kaybı böbrek nakilli hastalar için sıkça rastlanan bir durumdur. En yüksek kemik kaybı nakil sonrası 3-12. ayda görülür.

Beş ila yedinci günlerde idrar miktarında artış olmaması ve plazma kreatinin miktarında düşme olmaması steroid direnci (steroid resistance) olarak tanımlanır. Aşağıdaki ikinci basamak tedavilere geçilir. Rituximab, alemtuzumab veya steroid arasında seçim yapmayla ilgili sınırlı kanıt derecesi olan bazı çalışmalar vardır.

Poliklonal Antikorlar

Antitimosit Globülinler (Antilenfosit Antikorlar)

Antitimosit globülin primer olarak, komplemanbağlı hücre lizisi yoluyla T-lenfosit tüketimini indükler, aynı zamanda içerdiği bazı B-hücre spesifik antikorlarla B-hücre proliferasyonunu inhibe eder ve B-hücre apoptozisini indükler.

rATG- Thymoglobulin (tavşanlardan elde edilen antitimosit globülin) ve ATGAM (atlardan elde edilen antitimosit globülin) olmak üzere 2 tipi vardır. Çok merkezli, randomize ve çiftkör bir çalışmada; akut rejeksiyon tedavisinde rejeksiyonun geri döndürülmesi bakımından ve doksan gün içinde reküren rejeksiyon atağından koruma bakımından ATG, ATGAM'a göre daha başarılı bulunmuştur (%88, %76 ve (%17, %36). Bununla birlikte hasta ve graft sağkalımı, yan etkiler ve enfeksiyon açısından her iki ajanla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bu ajanların kullanımı sırasında enfeksiyon riskini azaltmak için konvansiyonel immünosupresiflerin dozlarının bazen azaltılmaları gerekir. Bu tedavi süresince profilaktik olarak antiviral ve özellikle CMV ve Pneumocystis carinii pneumonia enfeksiyonlarına karşı antimikrobial tedavilerin verilmesi gereksiz kabul edilmektedir.

Komplikasyonlar

ATG tedavisinin başında bazı hastalarda ateş ve döküntü oluşabilir. Solunum sıkıntısı ve hipotansiyon gibi anafilaktik reaksiyonlar oldukça nadirdir. ATG verilmeden önce pulse steroid verilmesi infüzyon ile ilgili reaksiyonları engeller veya azaltır. Kaşıntılı cilt lezyonu %20 olguda, değişik şiddetlerde trombositopeni yaklaşık %50 oranında görülür. CMV ve herpes enfeksiyonları nadir olarak görülse de nadir olarak anti viral tedavi gerektirir. Posttransplant lenfoproliferatif disease (PTLD) görülebilir.

Monoklonal antikorların aksine (OKT-3 gibi) ATG, tavşan ve at serumuna karşı host-antikor cevabı indüklemeyebilir.

Antitimosit globüline bağlı serum hastalığının plazmafereze yanıt verdiği bir grup hastada gösterilmiştir. Daha önce tavşanlara maruz kalmış olan hastalara antitimosit globülin ilk uygulandığında serum hastalığı riski daha yüksektir.

Monoklonal Antikorlar

OKT-3 (Anti-CD3 antikor)

OKT-3, T-hücre receptörüne yakın CD3 antijenine karşı farelerden elde edilen bir antikordur.

Rituximab

Rituximab, B hücrelerdeki CD20 antijene karşı elde edilmiş yüksek affiniteli şimerik bir monoklonal antikordur. B-hücre proliferasyonunu inhibe eder ve B-hücre apoptozisini indükler. Tedaviye dirençli low-grade veya follicular B-hücre non-Hodgkin lenfoma ve romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır.

Transplantasyonda, anti-donor ABO veya human leukocyte antigen (HLA) antikorlara karşı etki ederek akut humoral rejeksiyonun tedavisinde kullanılır. Ayrıca posttransplant lenfoproliferatif disease (PTLD) tedavisinde de kullanılmaktadır.

Alemtuzumab

Alemtuzumab (anti-CD52 antikor, Campath-1H) esas olarak kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılmasına onay verilmiş bir ajandır. CD52 antijeni, T ve B lenfositler, natural killer hücreler ve daha az olarak monositler/makrofajlarda bulunur. Akut rejeksiyon tedavisinde kullanımıyla ilgili sınırlı sayıda yayın vardır. Alemtuzumab kompleman aktivasyonu ve antikor- dependent sitotoksikite yoluyla lenfositleri lize uğratar.

Optimal doz net olmamakla beraber 1-2 doz maksimum 30 mg uygulanmalıdır. Bu ilacın verilmesinden sonra idame tedavideki ajanlar şiddetli enfeksiyon riskine karşı modifiye edilmelidir.

Eculizumab

Eculizumab, kompleman kaskad'ın C5 fragmentine karşı monoklonal antikordur. The membrane

attack complex (MAC)'i inhibe eder. FDA, paroksizmal nokturnal hemoglobinuri (PNH) ve atipik hemolitik üremik sendrom (aHUS) hastalığının tedavisi için onay vermiştir. Eculizumab böbrek naklinde, sensitize olup desensitize edilmiş ancak ABMR gelişmiş alıcıların tedavisinde kullanılmaktadır.

Interleukin-2 receptör blokerleri

Basiliximab [Interleukin-2 (IL-2) receptor blocker (anti-CD25 antibodies)], akut rejeksiyon ataklarının tedavisinde %10 oranında kullanılmaktadır. Esasen indüksiyon immünosupresyonu için endikasyonu olan bu ilacın akut rejeksiyon tedavisinde kullanımıyla ilgili kontrollü çalışmalar yoktur. Bu nedenle öncelikle diğer ajanların bu tedavi için tercih edilmeleri önerilmektedir.

İLAVE KURTARMA (RESCUE) TEDAVİ

Dirençli rejeksiyona karşı non-antikor rescue tedavisi için kullanılan ajanlar;

İlaçlar

Tacrolimus
Mycophenolate mofetil
Sirolimus
İntravenöz immün globulin

Allograft ışınlama

Böbrek naklinin ilk günlerinde kullanılmıştır. Bu tedavinin etkisi kısa sürelidir.

Splenektomi

Splenektomi plazmaferez ve/veya IVIG'ye dirençli ABMR olgularında etkili olabilir.

Plazma hücre infiltrasyonu tedavisi

Nadiren renal allograft biyopsi de anlamlı düzeyde plazma hücre infiltrasyonu saptanabilir. Bu durum posttransplant lenfoproliferatif disease (PTLD) varlığını gösterebilir. Plazma hücre infiltrasyonu ABMR'nin bir formu da olabilir.

Bortezomib

Proteosomal bir inhibitör olarak matür plazma hücrelerinde apoptozise neden olan ve FDA tara-

findan multiple myeloma tedavisi için onaylanmış bir ilaçtır. ABMR tedavisinde ve/veya DSAs tedavisinde başarılı sonuçlar alındığına dair bazı çalışmalar vardır.

SUBKLİNİK VE SINIRDA (BORDERLINE) REJEKSİYON TEDAVİSİ

Subklinik rejeksiyon, serum kreatinin değerinde bir yükselme olmadan biyopside akut rejeksiyonun histolojik kanıtlarının bulunması olarak tanımlanır. Bu tanı konmuş hastalara tedavi verilip verilmemesi tartışmalı bir konudur.

AKSELERE AKUT REJEKSİYON

Akselere (hızlanmış- hiperakut) akut rejeksiyon, immünojenik olarak uygunsuz donör-alıcı çiftini ekarte etmeye uygun crossmatch tekniklerinin kullanıldığı dönemler ile sitotoksik antikorların tesbit edildiği sistemlerin kullanılmaya başlandığı dönemlerden önce tanımlanmış bir tablodur. Özellikle nakil öncesi yapılan kan transfüzyonlarına bağlı olarak gelişen sensitizasyon bu tabloya neden olmaktadır. HLA'a karşı gelişmiş sitotoksik antikorların reaksiyonu ile gelişir. Bu tablo humoral vasküler rejeksiyonun bir formudur. Hastada ateş, graftında hassasiyet, ağrı vardır ve graft serttir. Doppler Ultrasonda vasküler tromboz ve akımda azalma saptanır. Cerrahi eksplorasyon yapılarak teknik vasküler nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Hiperakut rejeksiyon kesin ise graftın çıkarılması ile sonuçlanır.

Kaynaklar

1. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR, et al. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 1994; 57:208.
2. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. Renal allograft rejection with normal renal function in simultaneous kidney/pancreas recipients: does dissynchronous rejection really exist? *Transplantation* 2000; 69:440.
3. Roberts IS, Reddy S, Russell C, et al. Subclinical rejection and borderline changes in early protocol biopsy specimens after renal transplantation. *Transplantation* 2004; 77:1194.
4. Kee TY, Chapman JR, O'Connell PJ, et al. Treatment of subclinical rejection diagnosed by protocol biopsy of kidney transplants. *Transplantation* 2006; 82:36.
5. Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2006; 6:2006.
6. Scholten EM, Rowshani AT, Cremers S, et al. Untreated rejection in 6-month protocol biopsies is not associated with fibrosis in serial biopsies or with loss of graft function. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2622.
7. Serón D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int* 2007; 72:690.
8. Thaunat O, Legendre C, Morelon E, et al. To biopsy or not to biopsy? Should we screen the histology of stable renal grafts? *Transplantation* 2007; 84:671.
9. Mengel M, Bogers J, Bosmans JL, et al. Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial. *Am J Transplant* 2005; 5:1050.
10. http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/default.aspx (Accessed on May 17, 2013)
11. Cecka JM, Terasaki, PI. Early rejection episodes. In: *Clinical Transplants*, Terasaki, PI (Eds), UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1989. p.425.
12. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant Study Report. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85:661.
13. Madden RL, Mulhern JG, Benedetto BJ, et al. Completely reversed acute rejection is not a significant risk factor for the development of chronic rejection in renal allograft recipients. *Transpl Int* 2000; 13:344.
14. Vereerstraeten P, Abramowicz D, de Pauw L, Kinnert P. Absence of deleterious effect on long-term kidney graft survival of rejection episodes with complete functional recovery. *Transplantation* 1997; 63:1739.
15. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4:378.
16. Rush D, Arlen D, Boucher A, et al. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. *Am J Transplant* 2007; 7:2538.
17. Rush D, Nickerson P, Gough J, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2129.
18. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78:242.

19. Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, et al. Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant* 2007; 7:356.
20. Moreso F, Ibernnon M, Gomà M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006; 6:747.
21. Cosio FG, Grande JP, Wadei H, et al. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant* 2005; 5:2464.
22. Shishido S, Asanuma H, Nakai H, et al. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1046.
23. Choi BS, Shin MJ, Shin SJ, et al. Clinical significance of an early protocol biopsy in living-donor renal transplantation: ten-year experience at a single center. *Am J Transplant* 2005; 5:1354.
24. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7:518.
25. Pham, PTT, Nast, et al. Diagnosis and therapy of graft dysfunction. In: *Chronic kidney disease, dialysis and transplantation*, 2, Periera, BJJ, Sayegh, et al. (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005. p.641.
26. Schaub S, Rush D, Wilkins J, et al. Proteomic-based detection of urine proteins associated with acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:219.
27. Desvaux D, Schwarzinger M, Pastural M, et al. Molecular diagnosis of renal-allograft rejection: correlation with histopathologic evaluation and antirejection-therapy resistance. *Transplantation* 2004; 78:647.
28. Amend, WJ, Vincenti, et al. The first three posttransplant months. In: *Handbook of Kidney Transplantation*, 4th ed, Danovitch GM (Ed), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2005.
29. Furness PN, Philpott CM, Chorbadian MT, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation* 2003; 76:969.
30. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H. Et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993;44:411.
31. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:779.
32. Desvaux D, Le Gouvello S, Pastural M, et al. Acute renal allograft rejections with major interstitial oedema and plasma cell-rich infiltrates: high gamma-interferon expression and poor clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:933.
33. Meehan SM, Domer P, Josephson M, et al. The clinical and pathologic implications of plasmacytic infiltrates in percutaneous renal allograft biopsies. *Hum Pathol* 2001; 32:205.
34. Aiello FB, Calabrese F, Rigotti P, et al. Acute rejection and graft survival in renal transplanted patients with viral diseases. *Mod Pathol* 2004; 17:189.
35. Poduval RD, Kadambi PV, Josephson MA, et al. Implications of immunohistochemical detection of C4d along peritubular capillaries in late acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005; 79:228.
36. Moll S, Pascual M. Humoral rejection of organ allografts. *Am J Transplant* 2005; 5:2611.
37. Furness PN, Taub N, Convergence of European Renal Transplant Pathology Assessment Procedures (CERTPAP) Project. International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: report of the CERTPAP Project. *Kidney Int* 2001; 60:1998.
38. Colvin RB, Cohen AH, Saiontz C, et al. Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1930.
39. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55:713.
40. Mueller A, Schnuelle P, Waldherr R, van der Woude FJ. Impact of the Banff '97 classification for histological diagnosis of rejection on clinical outcome and renal function parameters after kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69:1123.
41. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antikormediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3:708.
42. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8:753.
43. Mengel M, Sis B, Haas M, et al. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antikormediated rejection. *Am J Transplant* 2012; 12:563.
44. Reinke P, Fietze E, Ode-Hakim S, et al. Late-acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection. *Lancet* 1994; 344:1737.
45. McGilvray ID, Lajoie G, Humar A, Cattral MS. Polyomavirus infection and acute vascular rejection in a kidney allograft: coincidence or mimicry? *Am J Transplant* 2003; 3:501.
46. United States Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institute of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2013.
47. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. *OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney*. *Am J Transplant* 2014; 14 Suppl 1:11.

48. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation* 2000; 70:1098.
49. Khwaja K, Asolati M, Harmon J, et al. Outcome at 3 years with a prednisone-free maintenance regimen: a single-center experience with 349 kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4:980.
50. Kandaswamy R, Melancon JK, Dunn T, et al. A prospective randomized trial of steroid-free maintenance regimens in kidney transplant recipients—an interim analysis. *Am J Transplant* 2005; 5:1529.
51. Sollinger HW, Deierhoi MH, Belzer FO, et al. RS-61443—a phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation* 1992; 53:428.
52. Neylan JF. Immunosuppressive therapy in high-risk transplant patients: dose-dependent efficacy of mycophenolate mofetil in African-American renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1997; 64:1277.
53. Pescovitz MD, Guasch A, Gaston R, et al. Equivalent pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in African-American and Caucasian male and female stable renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003; 3:1581.
54. Wu K, Budde K, Schmidt D, et al. The Relationship of the Severity and Category of Acute Rejection With Intimal Arteritis Defined in Banff Classification to Clinical Outcomes. *Transplantation* 2015; 99:e105.
55. Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014; 14:272.
56. Haas M. The Revised (2013) Banff Classification for Antibody-Mediated Rejection of Renal Allografts: Update, Difficulties, and Future Considerations. *Am J Transplant* 2016; 16:1352.
57. Pascual M, Saidman S, Tolkoﬀ-Rubin N, et al. Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 1998; 66:1460.
58. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000; 70:887.
59. Böhmig GA, Regele H, Exner M, et al. C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2482.
60. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* 2003; 75:1490.
61. Lennertz A, Fertmann J, Thomae R, et al. Plasmapheresis in C4d-positive acute humoral rejection following kidney transplantation: a review of 4 cases. *Ther Apher Dial* 2003; 7:529.
62. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant* 2014; 14:255.
63. Gray D, Shepherd H, Daar A, et al. Oral versus intravenous high-dose steroid treatment of renal allograft rejection. The big shot or not? *Lancet* 1978; 1:117.
64. Vineyard GC, Fadem SZ, Dmochowski J, et al. Evaluation of corticosteroid therapy for acute renal allograft rejection. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138:225.
65. Shinn C, Malhotra D, Chan L, et al. Time course of response to pulse methylprednisolone therapy in renal transplant recipients with acute allograft rejection. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:304.
66. Briggs D, Dudley C, Pattison J, et al. Effects of immediate switch from cyclosporine microemulsion to tacrolimus at first acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2003; 75:2058.
67. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, et al. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:105.
68. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004; 4:996.
69. Zhang PL, Malek SK, Prichard JW, et al. Acute cellular rejection predominated by monocytes is a severe form of rejection in human renal recipients with or without Campath-1H (alemtuzumab) induction therapy. *Am J Transplant* 2005; 5:604.
70. Zand MS, Vo T, Huggins J, et al. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin triggers B-cell and plasma cell apoptosis by multiple pathways. *Transplantation* 2005; 79:1507.
71. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66:29.
72. Pham PT, Pham PM, Miller JM, Pham PC. Polyclonal antibody-induced serum sickness presenting as rapidly progressive descending paralysis. *Transplantation* 2007; 83:1657.
73. Leunissen KM, Kootstra G, Mooy JM, et al. Plasmapheresis and RATG-induced serum sickness. *Clin Transplant* 1988; 2:5.
74. Christiaans MH, van Hooff JP. Plasmapheresis and RATG-induced serum sickness. *Transplantation* 2006; 81:296.
75. Tanriover B, Chuang P, Fishbach B, et al. Polyclonal antibody-induced serum sickness in renal trans-

- plant recipients: treatment with therapeutic plasma exchange. *Transplantation* 2005; 80:279.
76. Boothpur R, Hardinger KL, Skelton RM, et al. Serum sickness after treatment with rabbit antithymocyte globulin in kidney transplant recipients with previous rabbit exposure. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:141.
 77. Schroeder TJ, First MR. Monoclonal antibodies in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:138.
 78. Mulley WR, Hudson FJ, Tait BD, et al. A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation* 2009; 87:286.
 79. Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:2418.
 80. Toki D, Ishida H, Horita S, et al. Impact of low-dose rituximab on splenic B cells in ABO-incompatible renal transplant recipients. *Transpl Int* 2009; 22:447.
 81. Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T, et al. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. *Clin Transplant* 2011; 25:878.
 82. Friend PJ, Rebello P, Oliveira D, et al. Successful treatment of renal allograft rejection with a humanized antilymphocyte monoclonal antibody. *Transplant Proc* 1995; 27:869.
 83. Basu A, Ramkumar M, Tan HP, et al. Reversal of acute cellular rejection after renal transplantation with Campath-1H. *Transplant Proc* 2005; 37:923.
 84. Csapo Z, Benavides-Viveros C, Podder H, et al. Campath-1H as rescue therapy for the treatment of acute rejection in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2005; 37:2032.
 85. Thomas PG, Ishihara K, Vaidya S, Gugliuzza KK. Campath and renal transplant rejection. *Clin Transplant* 2004; 18:759.
 86. Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, et al. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin Infect Dis* 2007; 44:204.
 87. Locke JE, Magro CM, Singer AL, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009; 9:231.
 88. Ghirardo G, Benetti E, Poli F, et al. Plasmapheresis-resistant acute humoral rejection successfully treated with anti-C5 antibody. *Pediatr Transplant* 2014; 18:E1.
 89. Kocak B, Arpali E, Demiralp E, et al. Eculizumab for salvage treatment of refractory antibody-mediated rejection in kidney transplant patients: case reports. *Transplant Proc* 2013; 45:1022.
 90. Bentall A, Tyan DB, Sequeira F, et al. Antibody-mediated rejection despite inhibition of terminal complement. *Transpl Int* 2014; 27:1235.
 91. Burbach M, Suberbielle C, Brochérou I, et al. Report of the inefficacy of eculizumab in two cases of severe antibody-mediated rejection of renal grafts. *Transplantation* 2014; 98:1056.
 92. Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA, et al. FK506 "rescue" for resistant rejection of renal allografts under primary cyclosporine immunosuppression. *Transplantation* 1994; 57:860.
 93. Woodle ES, Thistlethwaite JR, Gordon JH, et al. A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. A report of the Tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Group. *Transplantation* 1996; 62:594.
 94. Jordan ML, Naraghi R, Shapiro R, et al. Tacrolimus rescue therapy for renal allograft rejection—five-year experience. *Transplantation* 1997; 63:223.
 95. Rescue therapy with mycophenolate mofetil. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. *Clin Transplant* 1996; 10:131.
 96. Kaplan B, Gangemi A, Thielke J, et al. Successful rescue of refractory, severe antibody mediated rejection with splenectomy. *Transplantation* 2007; 83:99.
 97. Locke JE, Zachary AA, Haas M, et al. The utility of splenectomy as rescue treatment for severe acute antibody mediated rejection. *Am J Transplant* 2007; 7:842.
 98. Charney DA, Nadasdy T, Lo AW, Racusen LC. Plasma cell-rich acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1999; 68:791.
 99. Desvaux D, Le Gouvello S, Pastural M, et al. Acute renal allograft rejections with major interstitial oedema and plasma cell-rich infiltrates: high gamma-interferon expression and poor clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:933.
 100. Meehan SM, Domer P, Josephson M, et al. The clinical and pathologic implications of plasmacytic infiltrates in percutaneous renal allograft biopsies. *Hum Pathol* 2001; 32:205.
 101. Aiello FB, Calabrese F, Rigotti P, et al. Acute rejection and graft survival in renal transplanted patients with viral diseases. *Mod Pathol* 2004; 17:189.
 102. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008; 86:1754.
 103. Nigos JG, Arora S, Nath P, et al. Treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients: a single-center experience with a bortezomib-based regimen. *Exp Clin Transplant* 2012; 10:609.
 104. Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. *Am J Transplant* 2009; 9:201.
 105. Flechner SM, Fatica R, Askar M, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after

- kidney-only or kidney-combined organ transplantation. *Transplantation* 2010; 90:1486.
106. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR, et al. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 1994; 57:208.
 107. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. Renal allograft rejection with normal renal function in simultaneous kidney/pancreas recipients: does dissynchronous rejection really exist? *Transplantation* 2000; 69:440.
 108. Roberts IS, Reddy S, Russell C, et al. Subclinical rejection and borderline changes in early protocol biopsy specimens after renal transplantation. *Transplantation* 2004; 77:1194.
 109. Kee TY, Chapman JR, O'Connell PJ, et al. Treatment of subclinical rejection diagnosed by protocol biopsy of kidney transplants. *Transplantation* 2006; 82:36.
 110. Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2006; 6:2006.
 111. Scholten EM, Rowshani AT, Cremers S, et al. Untreated rejection in 6-month protocol biopsies is not associated with fibrosis in serial biopsies or with loss of graft function. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2622.
 112. Serón D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int* 2007; 72:690.
 113. Thaunat O, Legendre C, Morelon E, et al. To biopsy or not to biopsy? Should we screen the histology of stable renal grafts? *Transplantation* 2007; 84:671.
 114. Rush D, Arlen D, Boucher A, et al. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. *Am J Transplant* 2007; 7:2538.
 115. Rush D, Nickerson P, Gough J, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2129.
 116. Kurtkoti J, Sakhuja V, Sud K, et al. The utility of 1- and 3-month protocol biopsies on renal allograft function: a randomized controlled study. *Am J Transplant* 2008; 8:317.
 117. Wilkinson A. The "First Quarter:" The First Three Months After Transplantation. *Handbook of Kidney Transplantation*. 5th Edition. Editör: Danovitch GM. Los Angeles, Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 198-216.

KISIM 10

ÜROLOJİK ENFEKSİYONLAR

Üriner Sistemin Nonspesifik Enfeksiyonları

77

Hakan Kılıçarslan

TEMEL KAVRAMLAR

Üriner sistem enfeksiyonları sık görülen, tekrarlayan, önemli derecede morbidite ve mortalite sebebi olabilen enfeksiyonlardır.

Bakteriüri: İdrarda bakteri bulunması halidir.

Piyüri: İdrarda lökosit görülmesidir ve genelde bakteriyel invazyona karşı gelişen inflamatuvar cevabı gösterir.

Komplike olmayan enfeksiyon: Yapısal ve fonksiyonel olarak normal üriner sistemde gelişen enfeksiyonlar için kullanılır.

Komplike enfeksiyon: Yapısal veya fonksiyonel olarak antimikrobiyal tedavinin etkinliğini azaltacak şekilde normal olmayan üriner sistemde gelişen enfeksiyonlardır.

Reenfeksiyon: Üriner sistem dışından her seferinde farklı bir bakterinin sebep olduğu enfeksiyondur.

Bakteriyel persistans: Üriner sistem içerisindeki bir odaktan kaynaklanan her seferinde aynı bakterinin neden olduğu tekrarlayan enfeksiyonlardır.

Profilaktik tedavi: Antibakteriyel ajanlar kullanılarak reenfeksiyonların önlenmesi.

Supresif tedavi: Ortamdan temizlenemeyen bakteriyel persistans odağının antibakteriyel ajanlar kullanılarak baskılanması.

Nozokomial enfeksiyon: Hastanada yatan hastalarda ortaya çıkan ve antibakteriyel ajanlara direnç geliştiren bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara denir.

Epidemiyolojisi

Üriner sistem enfeksiyonları neonatal dönemde hariç kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Okul çağındaki kızlarda bakteriüri %1 oranında görülürken genç kızlık döneminde %4'e yükselir ve bundan sonraki her dekatta %1-2 eklenecek şekilde artar. Genç kadınlarda bakteriüri prevalansı erkeklerin 30 katıdır. Fakat, yaş ilerledikçe kadın erkek oranı azalır. Altmışbeş yaş üzerinde kadınların en az %20'sinde, erkeklerinse en az %10'unda bakteriüri görülür.

Patogenez

Bakterilerin genitoüriner sisteme ulaşım şekli her enfeksiyonda açık olmamakla birlikte genel olarak dört yolla enfeksiyon oluştuğu ve yayıldığı bilinir.

Asendan yayılım: Erkeklerde genitoüriner, kadınlarda ve çocuklarda üriner sistem enfeksiyonlarının en sık nedenidir. Kadın üretrasının kısıklığı ve rektal bakterilerin perinede kolonizasyonu duyarlı duruma getirmekte enfeksiyon insidansı, seksüel aktivitenin yoğun olduğu dönemlerde ve gebelikte artmaktadır. Bakteriler üretere yerleştiği zaman

kolaylıkla böbreğe de ulaşabilirler. Bu yerleşim ve ilerleyiş bakterinin özel adezyon faktörlerinin olması veya üreterin normal peristaltizmini etkileyen patolojiler varlığında daha kolay olmaktadır.

Hematojen yayılım: Üriner sistemin bu yolla tutulması enderdir. Tüberküloz, renal ve perinefrik abseler bu mekanizma ile yerleşirler.

Lenfojen yayılım: Ender bir yayılım şeklidir. Patojenlerin kolorektal lenfatiklerle gastrointestinal sistemden prostata ve mesaneye, periüretral lenfatiklerle kadın genital sistemine geçebileceği düşünülür.

Diğer organlardan direkt yayılım: Pelvik abseler, pelvik inflematuar olaylar, genitoüriner traktusa olan fistüller yoluyla direkt yayılım görülebilir.

Üriner sistemin enfeksiyonları 4 kategoride incelenebilir:

1. İzole (ilk) Enfeksiyon: Kişi için gösterilmiş ilk enfeksiyondur veya önceki enfeksiyondan ilişkisiz en az 6 ay sonra ortaya çıkan enfeksiyondur. Cinsel yönden aktif kadınların %25-30'unda görülür. Bu hastaların dörtte biri gelecek yıllar içerisinde rekürrens yaşarlar. Bu enfeksiyonlar antibiyotik tedavisine çok iyi cevap verir.

2. Düzelmeyen Bakteriüri: Tedavi sırasında tamamen ortadan kaldırılamayan enfeksiyonlardır. Tamamen steril idrar elde edilememektedir. Sebepi önem sırasına göre şu şekilde sıralanır: tedavide kullanılan ilaca karşı bakterinin dirençli olması veya daha sonra direnç geliştirmesi, birden fazla bakteriyle enfeksiyon gelişmesi, tedavi bitmeden önce başka bir bakteriyle erken dönemde reenfeksiyon gelişmesi, azotemi, papiller nekroz, enfekte dev 'staghorn' taş, kişinin kendini bilinçli olarak enfekte etmesi veya ilacını almaması.

3. Reenfeksiyonlar: Kadınlardaki tekrarlayan enfeksiyonları %95'i reenfeksiyonlardır. Erkeklerde anotomi normal olduğu sürece reenfeksiyon çok nadir görülür.

4. Bakteriyel persistans: Bakteriüri düzeldikten sonra aynı organizmayla rekürrens olması üriner sistemde bir odak olduğunu düşündürmelidir.

Bunun cerrahi olarak düzeltilebilir bazı nedenleri: enfekte taşlar, enfekte atrofik böbrek, medüller süngersi böbrek, üreteral anomaliler, yabancı cisim, kronik bakteriyel prostatit, üriner sisteme başka organlardan gelişen fistüller, üretral divertikül, enfekte umbilikal kist, nefrektomi sonrası enfekte üreter güdümü, ve papiller nekrozdur.

Üriner sistem enfeksiyonları için tedavi planına yardımcı ve değerlendirmede homojen olan aşağıdaki sınıflama kullanılmaktadır.

1. Kadınlarda kompike 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.

Üriner sistem enfeksiyonları konak ve konakçı arasındaki etkileşmenin bir sonucudur. Artmış bakteriyel virülans veya baskılanmış konakçı bağışıklığı buna bir örnek teşkil edebilir.

Patogenezdeki bazı etkenler aşağıda özetlenmiştir.

Neden olan organizmalar: Genelde bu organizmalar barsak kökenli bakteriler olmakla birlikte çoğu gram negatif basillerdir.

Bakteriyel virülans faktörleri: Bakteriyel adhezyon faktörleri, endotoksinler ve antibiyotiklere karşı rezistans geliştirme özellikleri bunların arasında sayılabilir.

Konağa ait faktörler:

- Koruyucu faktörler (yüksek idrar akımı, idrar pH'sının düşük olması, üriner sistemi döşeyen GAG tabakası, inflamatuvar cevap vb.)
- Yabancı cisim varlığı, konjenital anomaliler
- Lokal ve sistemik östrojen varlığı

Obstrüksiyon: Benign prostat hipertrofisi, üriner sistemde taş, dışardan bası gibi nedenler sayılabilir. Bunun yanında nöropatik mesane varlığı, disfonksiyone işeme de buna katkıda bulunan nedenler olarak sayılabilir.

Cinsel ilişki: Cinsel ilişki doğrudan enfeksiyona neden olan ajanların taşınmasında rol oynayabileceği gibi doğum kontrolü için kullanılan yabancı

cisimler de enfeksiyona eğilimi artırmaktadır.

Gebelik: Gebelikte asemptomatik bakteriüri %2-5 oranında görülür. Prematür doğum, perinatal mortalite ve akut piyelonefrit riski artmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği: Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda enfeksiyon yetmezlik sürecini hızlandırabileceği gibi yetmezlik sürecinde azalmış böbrek kanlanması enfeksiyona zemin hazırlamaktadır.

Diyabetes Mellitus: Diyabetin neden olduğu nörolojik, vasküler ve hormonal değişiklikler nedeniyle bu hastalarda üriner enfeksiyon gelişme ihtimali daha fazla ve geliştiği zamanda komplikasyon görülme sıklığı artmaktadır.

Renal transplantasyon: İdrar yolları enfeksiyonları renal transplante hastalarda genelde ilk aylarda gelişir. Takip eden aylarda profilaksiyle azalır. İmmüsuprese olmaları da önemli nedenlerden biridir. Gelişen enfeksiyon akut rejeksiyona neden olabileceği gibi gelişen bir ürolojik komplikasyonun da habercisi olabilir.

Vezikoüreteral reflü: Konjenital olabileceği gibi disfonksiyone işlemeyle birlikte de görülebilir. Cerrahi veya tıbbi tedavi ile %95 düzelen bu durum eğer önlenmezse ilerleyen dönemlerde kronik böbrek yetmezliğine kadar gidebilir.

Taş hastalığı: Taş hastalığı obstrüksiyona ikincil enfeksiyona yol açabileceği gibi enfeksiyonun kendisi de taş hastalığına neden olabilir.

İatrojenik enfeksiyonlar: Kateterizasyon, enstrümantasyon gibi işlemler konağın lokal koruyucu faktörlerini bozup enfeksiyona neden olabilirler. Kateterize halde hastenede geçen her gün için idrar yolları enfeksiyonu görülme sıklığı %3-10 civarındadır ve 30 gün sonunda bu oran %100 olur. Kateterize olmayan hastaların ise sadece %1'inde bakteriüri görülür.

TANI

Tanı için öncelikle gerçek enfeksiyonun kontaminasyondan ayırdedilmesi gerekir. Bunun için Kass'ın tanımladığı şekilde alınan idrar örneğinin militesinde 105 koloni oluşturan ünite olması gerekir. Doğru örnekleme için '*orta akım idrarı*' alınmalıdır, bunun yanında suprapubik aspirasyon

veya kateterizasyon da seçilebilecek yöntemlerdendir.

Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik tetkikler genitoüriner enfeksiyonları değerlendirmede her zaman gerekli olmamakla birlikte yapısal ve fonksiyonel patolojiler düşünüldüğünde yapılması gereken tetkiklerdir.

Direkt karın grafisi: Üriner sisteme ait taşlar, amfizematöz piyelonefritte görülen anormal gaz görünümü, renal absede görülen bozulmuş böbrek konturları değerlendirilebilir.

Intravenöz ürografi (IVU): Komplike idrar yolu enfeksiyonlarında, obstrüksiyonun düşünüldüğü hastalarda yapılması gereken bir tetkiktir.

İşeme sistoüretrografisi (VCU): Çocuk hastalarda vezikoüreteral reflü ve işeme disfonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Ultrasonografi (US): Çabuk, noninvasif, radyasyon veya kontrast riski bulunmayan bu tetkik özellikle genitoüriner sistemdeki enfeksiyona bağlı gelişen hidronefroz, pyonefroz, renal veya perirenal abselerin değerlendirilmesinde değerlidir.

Bilgisayarlı tomografi (BT): Daha hassas bir tetkik olmasına rağmen maliyeti yüksek olması nedeniyle tarama için kullanılmaz. Fakat özellikle fokal lezyonlarda (bakteriyel nefrit, renal, pararenal abseler gibi) intravenöz piyelografi ve ultrasonografiden daha duyarlıdır. Radyonükleid tetkikler: Perirenal veya renal enfeksiyon düşünülen ama bulguların net olmadığı veya diğer görüntüleme tetkiklerinin negatif olduğu, çok akut olmayan hastalarda Galyum-67 ve İndium-111 ile yapılan sintigrafik çalışmalar yardımcı olabilir.

BÖBREĞİN NON-SPESİFİK ENFEKSİYONLARI

Akut Piyelonefrit

Akut pyelonefrit böbrek parankim ve pelvisini tutan enfeksiyöz inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle tek taraflı görülür, bazen iki taraflı olabilir. İdrar sedimentinde lökositler, eritrosit ve bakterilerin görülmesi, idrar kültüründe üreme tanısı

kesinleştirir. Fizik incelemede 40°C'a ulaşan vücut sıcaklığı ve taşikardi saptanır. Kostovertebral aç duyarlılığı, karın ağrısı, bulantı, kusma, diare, barsak seslerinin azalması, abdominal hassasiyet, defans ve reboundın da eşlik ettiği durumlarda gastrointestinal sistem patolojilerini de taklit edebilir.

Kan bulgularında akut inflamatuvar olayların genel görünümü izlenir. Belirgin lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızı artışı mevcuttur. Özellikle titremeye yükselen ateş sırasında alınan kan kültürlerinde üreme saptanabilir. Böbrek fonksiyon testleri komplike olmayan durumlarda normaldir. Steril idrar yaymasında izlenebilecek mikroorganizmalar eşlik eden piyüri ile birlikte klinik tabloyu tamamlar. Hastaların %80'inde patojen olarak *E.coli* sorumludur.

Direkt karın grafisinde böbrek gölgesinin büyüdüğü ve sınırlarının silikleştiği izlenebilir ayrıca taşlara ait opasiteler görülebilir. Akut devrede intravenöz piyelografi yapılırsa böbreğin büyüdüğü, süzme fonksiyonunun azaldığı görülebilir. Ultrasonografi, böbrek büyüklüğü ve toplayıcı sistemi görüntüleme açısından faydalı olabilir. Bilgisayarlı tomografi, diğer tetkiklerin gösteremediği veya 72 saat içinde tedaviye cevap alınmadığı durumlarda kullanılabilir ve parankimal hasar veya abse oluşumu gösterilebilir.

Ayrırcı tanıda pankreatit, akut kolesistit, apandisit, divertikülit, pelvik inflamatuvar hastalık, bazal pnömoniler ayrırcı tanıda akılda tutulmalıdır. Ayrıca febril seyreden erkek genitoüriner enfeksiyonları (prostatit, epididimo-orşit gibi) ayrırcı tanıda yer alır.

Hastalığın alevli döneminde oluşacak septikemi septik şoka ve ölüme giden bir yol izleyebilir.

Genel durumu iyi olan, komplike olmayan, ayaktan tedavi alabilecek hastalarda tedaviye kinolon grubu antibiyotiklerle başlanır, gram pozitif patojenler düşünülüyorsa amoksisilin veya klavulonik asit-amoksisilin kullanılır. İlk 72 saat sonrası klinik olarak düzelmeye gözleniyorsa tedavi 14 güne tamamlanır. Tedavi süresinde ve tedavi bitiminden sonra idrar kültürleriyle takip edilir. Genel durumu kötü olan hastalarda ise hastanın hospitalize edilerek parenteral tedavi başlanması esastır. Gram-negatif bakterisid etkili ilaçlarla (örneğin

ampisilin+gentamisin, kinolon grubu veya 3.cü jenerasyon sefalosporin) tedaviye başlanır. Hastanın uygun şekilde hemodinamik monitorizasyonu ve hidrasyonu önemlidir. Belirtiler kayboluncaya kadar yatak istirahati, ateş, ağrı ve bulantı-kusma için destekleyici tedavi gereklidir. Tedavi süresince aralıklarla kan ve idrar kültürleri alınarak tedavi düzenlenmelidir. Semptomlar tedavinin başlangıcından 72 saat sonra devam ediyorsa US veya BT yapılarak, abse olasılığı, yapısal patolojiler veya obstrüksiyon varlığı değerlendirilmelidir. Tedaviye cevap alındığı takdirde 1 hafta sonunda oral tedaviye geçilebilir, komplike olmayan hastalarda 2, komplike olanlarda 3 hafta tedavi esastır.

Kronik Piyelonefrit

Kronik piyelonefrit, bakteriyel enfeksiyonlar sonucu böbreğin küçük, kontrakte, atrofik veya tamamen skarlaşmış haline denilir. Çocukluk çağında başlayıp erişkin çağa uzanan ve bu nedenle de son dönem böbrek hastalığı etiolojisinde önemli yer tutan renal enfeksiyon grubudur. Patogenezinde, böbreğin bakteriyel enfeksiyonlara karşı verdiği immun cevap sorumludur.

Hastalık tamamen belirtisiz seyredebilir, ancak arada akut ataklar nedeniyle tipik akut pyelonefrit belirti ve bulguları çıkabilir. Diğer yandan hipertansiyon, anemi veya azotemi ileri dönem bilateral hastalığın ortaya çıkış şeklini oluşturabilir. Akut dönemler dışında hastalığa özgü klinik bulgu yoktur. İdrar incelemesinde proteinüri ve enfeksiyon şiddetine göre değişen pyüri veya bakterüri görülebilir.

Yerleşmiş klinik tablo varlığında oluşmuş skarlar nedeniyle renal fonksiyonlar oldukça fazla kayba uğramıştır. Bu nedenle çocukluk çağından başlayarak üriner enfeksiyonların tanımı ve uygun tedavisi, vezikoureteral reflü gibi girişimsel tedavi gerektiren hastalıkların uygun zamanda tedavileri önem taşır.

Erişkin hastalarda tedaviyi antimikrobiyal ajanlar, obstrüktif olanların cerrahi olarak çözümlenmesi ve renal fonksiyonların desteklenmesi oluşturur. Prognoz hastalığın başlangıç yaşı, anatomik bozuklukların boyutu ve tedavilerin uygun-

luğuna göre değişiklik gösterir. Çocukluk çağında başlayan ve yeterli tedavi edilmemiş olgularda kronik böbrek yetmezliği kaçınılmaz sonudur.

Amfizematöz Piyelonefrit

Gaz oluşturan üropatojenlerin neden olduğu, böbreğin akut nekrotizan parenkimal ve perirenal enfeksiyonlarına verilen addır. Genelde erişkin, diyabetik ve kadın hastalarda görülür. Uygun tedavi verilmediği zaman %47 gibi ciddi mortalite oranları bildirilmiştir. Hastalar klasik olarak ateş, kusma ve böğür ağrısıyla başvururlar. Saptanan mikroorganizma sıklıkla *E.coli* olmakla beraber, *Klebsiella* ve *Proteus* da sorumlu olabilir. Direkt grafide böbrek parenkiminde gaz görünümü tanı koydurucu olabilir. İntravenöz piyelografi faydalı değildir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi, gaz görünümünün gösterilmesi ve enfeksiyonun ilerleyişini gösterebilmesi açısından önemlidir.

Tedavide öncelikle antibiyotik tedavisinin başlanması ve diyabetini kontrol altına alınması önemlidir. %10 oranında bilateral tutulum olabileceğinden diğer böbreğin de değerlendirilmesi gerekir. Seçilmiş hastalarda medikal tedaviyle birlikte perkutan drenaj tam iyileşme sağlayabilir. Medikal tedavinin başlanmasından sonra intraparenkimal gaz görünümünün devam etmesi tedavinin yetersiz kaldığının göstergesidir, bu durumda cerrahi olarak drenaj veya nefrektomi düşünülmelidir.

Renal Abse (Renal Karbonkül)

Hematojen yayılım sonucu vücuttaki herhangi bir enfeksiyon odağından kaynaklanan mikroorganizmaların böbrek korteksine yerleşmesiyle oluşan hastalıktır. Enfeksiyon kaynağı genellikle deri, enfeksiyon ajanı ise stafilokoklardır (*Stafilokkus aureus*). Klinik tablo titremeye yükselen ateş ve kostovertebral açıda ağrı ile belirlenir. Başlangıçta abse ile böbrek toplayıcı sistemi arasında ilişki olmadığından üriner belirti ve bulgular olmayabilir, olay septisemi kliniği ile karakterizedir. Hastaların üçte birinin diyabetik olması dikkat çekicidir.

Fizik incelemede kostovertebral açı hassasiyeti, flank kitlesi, flank cildinde kızarıklık ve ödem

saptanabilir. Erken dönemde idrardan daha çok kan kültürleri pozitifdir, daha sonra idrar bulguları belirlenir. İntravenöz piyelografide yer işgal eden lezyonlara özgü tüm bulgular olabilir. Ultrasonografi, lezyonu tanımlayabilir ancak tümöral gelişimlerden ayırt edemez. Bilgisayarlı tomografi (BT) lezyonu büyük duyarlılıkla saptayıp cinsini ayırabilir. Gallium-67 ya da İndium-111 ile sintigrafi inflamatuvar olayı oldukça iyi lokalize edecektir.

Tedavide kültür sonuçları elde edilinceye kadar antistafilokokal etkili Beta-laktamaza dirençli penisilin grubu bir antibiyotik ile aminoglikozid grubu bir antibiyotik kombinasyonu verilmesi uygundur. Absenin insizyonel olarak veya perkütan drenajı, nadiren de nefrektomi gerekebilir.

Perinefrik Abse

Renal kapsül ve gerota fasyası arasında yerleşen enfeksiyondur. Genellikle intrarenal bir absenin bu alana rüptürü ile oluşur. Enfeksiyon ajanları diğer üriner sistem enfeksiyon ajanlarından farklı değildir. Daha önceden çeşitli tedaviler sözkonusu olduğu için klinik tablo renal karbonkül ölçüsünde şiddetli değildir, üriner semptomlar hastaların üçtebirinde mevcuttur. Fizik incelemede kostovertebral açı duyarlılığı, flankta kitle, skolyoz ve abdominal duyarlılık saptanabilir.

Intravenöz piyelografi, ultrasonografi, retrograd pyelografi ve bazen bilgisayarlı tomografi ile tanı konur. Tedavi uygun antibiyotik baskısı altında cerrahi drenaj ve/veya nefrektomiden oluşur. Perkütan drenajlar bazen yeterli olabilir.

Ksantogranülamatöz Piyelonefrit

Böbreğin diffüz destrüksiyonuna neden olan, nadir görülen, şiddetli kronik enfeksiyondur. Genellikle, üriner sistemdeki taşın neden olduğu obstrüksiyona sekonder genişlemiş, nonfonksiyone böbrekte oluşur. Sıklıkla tek taraflıdır. Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla gözlenir, beşinci ve yedinci dekatlarda görülür. Hastaların %15'i diyabetiktir.

Hastalar böğür ağrısı, ateş, titreme, persitan bakteriüri, düşkünlükle başvurur; fizik muayenede hastaların yarısından fazlasında palpabl kitle

mevcuttur. Mikrobiyolojik olarak en sık *Proteus* ve *E.coli* tespit edilir. Tek taraflı geliştiğinden kan biyokimyasında anormallik görülmez. Tanı için bilgisayarlı tomografi en yararlı tetkiktir. Tanı patolojik spesimenle konulur. Ksantoma hücrelerinin yanında nekroz, inflamasyon ve histiyositler içerisinde hemosiderin görülür.

Kanser varlığı ekarte edilemiyorsa nefrektomi ilk seçenek olmalıdır. Bunu dışındaki durumlarda, inflamatuvar kitlenin tamamen çıkarılması gerekmektedir. Böbrek koruyucu cerrahilerden sonra da nefrektomi gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

MESANENİN NONSPESİFİK ENFEKSİYONLARI

Akut Sistit

Kişinin kendi kolonik florasına ait bakterilerle (başlıca *E.coli*) oluşan enfeksiyondur. Enfeksiyon yolu asendandır. Kadınlarda üretranın kısa olması nedeniyle daha sık görülür ve sıklıkla cinsel ilişkiyi izler. Kadınlarda üriner enfeksiyon yaşla birlikte artan oranda görülmektedir, bunun nedeni hormonal değişikliklerle birlikte vajen ve introitusun enfeksiyon engelleyici özelliğini kaybetmesidir. Ancak yeni doğanlarda konjenital anomalilerin posterior üretral valv gibi fazla olması erkeklerde insidansı yüksek tutmakta ancak daha sonraki bütün yaşlarda kadınlarda insidans daha yüksek kalmaktadır. İleri yaş erkeklerde infravezikal obstrüksiyona bağlı olarak üriner enfeksiyon insidansı yeniden bir artış göstermektedir.

Akut sistit, irritatif miksiyon belirtileri (Pollaküri, noktüri, dizüri, sık idrara çıkma, kötü kokulu idrar ve miksiyon sırasında yanma) ile karakterizedir. Ayrıca suprapubik ve bel ağrıları olabilir. Hematüri ve "urgency" inkontinans diğer belirtilerdir. İdrar tetkiklerinde bakterüri, piyüri ve hematüri görülebilir. Semptomatik hastalarda 102 cfu/ml veya daha fazla üreme olması bile anlamlı olarak kabul edilmelidir.

Tedavide kültüre uygun antibiyotikler verilir. Üst üriner sistem enfeksiyonlarına göre daha kısa süreli oral antibiyotikler yeterli olabilir. Kadınlarda komplike olmayan sistit durumunda 3 günlük trimetoprim sulfametaksazol (TPM-SHZ), bu

antibiyotiğe dirençli hastalarda 3 günlük kinolon tedavisi yeterli olmaktadır. Genç erkeklerdeki akut sistit olgularında 7 günlük TMP-SMZ veya kinolon tedavisi gereklidir. Diğer taraftan sık tekrarlayan, antibiyotiklere cevap vermeyen ve hematüri ile seyreden klinik olgularda spesifik enfeksiyon ve altta yatan diğer patolojiler araştırılmalıdır.

Kronik Sistit

Akut sistite göre daha silik semptomlarla seyreder veya nonsemptomatik olabilir. Üst üriner sistem enfeksiyonuna kaynak olabilmesi yönünden önemlidir. Tek bir akut atağa göre tam bir ürolojik inceleme yapılmasını gerektiren enfeksiyon grubudur. Daha uzun süreli antibiyotik kullanımı ve süpresif tedavi gerekebilir.

PROSTATIN NONSPESİFİK ENFEKSİYONLARI

1978'de oluşturulan ve prostatik sıvının mikrobiyolojik değerlendirilmesine dayanan sınıflama sistemi artık günümüzde 'geleneksel sınıflama' olarak kabul edilmektedir. Bunun yerine, 1995'te Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından geleneksel sınıflamanın kısıtlılıklarını ortadan kaldırmak için oluşturulan yeni sınıflama kullanılmaktadır.

Etken olarak hastaların %75-90'ından gastrointestinal sistem kaynaklı *Enterobakteriasea* (*E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Klebsiella*, and *Enterobacter aerogenes*) ailesinden bakteriler, %5-10'undan gram (+) bakteriler, geri kalan az miktarda hastadan ise *Ureaplazma* ve *Klamidya* ailesine bağlı mikroorganizmalar sorumludur.

Kategori 1. Akut Bakteriyel Prostatit

Birden yükselen ateş, titreme, bel ve perineal ağrı, irritatif üriner semptomlar, üriner retansiyon, art-ralji ve kas ağrısı ile karakterizedir. Rektal muyenede prostat hassas, sıcak, endüre ve serttir. Abse oluşmuşsa fluktuasyon alınabilir. Gram negatif bakterilerin oluşturduğu septik tablo da gelişebilir.

Tedavide parenteral, tercihan ikili antibiyotik ve hidrasyon esastır. Ateşsiz geçen 48 saatten son-

ra tedavi uygun oral ajanla 4 haftaya tamamlanmalıdır. Üriner retansiyon varsa en akıllıca seçim suprapubik sistostomi ile drenajdır. Abse varlığında iğne veya daha iyisi perineal insizyonla drenaj gerekecektir.

Kategori 2. Kronik Bakteriyel Prostatit

Akut prostatit etkeni olabilen bakterilerin oluşturduğu akut olmayan prostat enfeksiyonudur. İrritatif ve obstrüktif üriner belirtilerle seyredebilir. Prostatik masaj ile alınan kültürlerde üreme görülecektir. Septik tablo, muayenede duyarlılık yoktur. Tedavide esas, prostatik sıvıya en fazla geçen antibiyotikler ile alışılmış sürelerden daha uzun (3 aya kadar çıkabilir) antibakteriyel ajan verilmesidir. Bunlar içinde trimetoprim-sulfametoksazol, sadece trimetoprim, indanil karbenisilin, doksisiklin ve kinolon grubu antibiyotikler sayılabilir. Bunun yanında prostatik masaj yardımcı olabilir. Çok semptomatik hastalarda cerrahi de bir seçenek olabilir.

Kategori 3. Kronik Pelvik Ağrı Sendromu

Kategori 3A (Kronik Nonbakteriyel Prostatit) ve *Kategori 3B (prostadynia)* prostatit arasında belirti olarak çok ayırdedici özellik yoktur. Bu hastalarda perineye, suprapubik bölgeye, penise, testislere, kasiğa ve sırtta vuran ağrı belirgindir. Ejakulasyon öncesinde veya sonrasında ağrı olabilir. İrritatif ve obstrüktif işeme semptomları çoğu hastada mevcuttur. Sayılan bu belirtiler hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Rektal muayenede, bazı hastalarda görülebilen prostat ve paraprostatik dokulardaki hassasiyet dışında anormal bir bulgu yoktur. Bu iki alt kategori arasındaki fark prostatik masaj sonrasında alınan örneklerdeki inflamatuvar hücre sayısıdır. Bu grup hastalarda en çok suçlanan ajanlardan biri de *Chlamydia trachomatistiri*.

Kategori 3A tedavisinde uzun süreli antibiyotik tedavisi, alfa blokör ajanlar, antiinflamatuvarlar, fitoterapi, cerrahi ve en son seçenek olarak da mikrodalga ısı tedavisi uygulanabilir.

Kategori 3B tedavisinde ise analjezik-antiinflamatuvarlar, alfa blokör ajanlar, fiziksel tedavi, cerrahi ve psikolojik destek yer alır.

Kategori 4. Asemptomatik İnflamatuvar Prostatit

Bu kategoride belirti yoktur. Tanı, prostatizm, prostatik spesifik antijen (PSA) yüksekliği veya infertilite nedeniyle başvuran hastaların prostatik masajla alınan örneklerinde, semende veya prostat biopsilerinde inflamasyona ait bulgular olmasıyla konur. Bu hastalarda semptomatik tedaviye gerek yoktur.

SKROTAL ENFEKSİYONLAR

Akut Epididimorşit

Asendan olarak vas deferens yoluyla önce epididim sonra testise ulaşan mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyondur. Sistemik semptomlarla seyreder, 40° C'a varan ateş olabilir. Skrotal ağrı ve kitle başlangıç belirtilerdir. Bunu skrotal kızarıklık, epididimin önce belirgin şekilde büyümesi ve testisle olan sınırın bozulması ve daha sonra testisin de olaya katılmasıyla ağırlı skrotal kitle izler. Tedavi edilmemesi durumunda abse oluşumu, testiküler enfarkt, kronik ağrı gelişmesi ve infertilite gibi komplikasyonlar oluşabilir. Muayenede skrotal kızarıklık, sert ve duyarlı kitle ele gelir. Skrotal elevasyonla ağrının azalması (Prehn belirtisi) epididimoorşitleri testis torsiyonundan klinik olarak ayıran önemli bir bulgudur.

Sorumlu mikroorganizmalar 35 yaşın altında, cinsel olarak aktif olan erkeklerde üretrit ajanları olan *Klamidya* ve *Neisseria* türleriyken, daha yaşlı erkeklerde ve çocuklarda ise koliform bakteriler gibi genel üropatojenler sorumludur.

Kabakulak orşiti gibi hematogen yayılım sonucu oluşan hastalıkta olay epididimden geçmeden doğrudan testiste başlayabilir, kabakulak varlığı tanıyı kuvvetlendirir.

Akut epididimoorşitler başta torsiyon olmak üzere diğer intraskrotal kitlelerden ayırdedilmelidir. Torsiyonda erken cerrahinin endikasyonu bu ayırımın önemini vurgulamaktadır.

Antibiyotik, analjezik, antiinflamatuvar ajanlar, skrotal elevasyon ve soğuk uygulaması tedaviyi oluşturur.

İkinci hastalıkta ise prostatik veya pelvik ağrı mevcuttur ancak fizik muayene ve laboratuvar bulguları negatiftir. Bunun eksternal üriner sfinkter spazmı sonucu olduğu ve pelvik çıkımı gevşetici medikasyonlardan; (prazosin, diazepam gibi) yarar gördüğü öne sürülmektedir.

ÜRETRAL ENFEKSİYONLAR

Gonokoksik Üretrit

Gonore; seksüel geçişli bir mikroorganizma olan *Neisseria Gonorrhoea* 'nın müköz membran yüzeylerindeki pürülan inflamasyonudur. Tüm müköz membranlar tutulabilir. Enfeksiyon etkeni olan bakteri gonokok (*Neisseria gonorrhoeae*) hareketsiz, kahve çekirdeği şeklinde ikiz diplokoktur. İnkübasyon dönemi genelde 3-10 gün arasında değişir. Başlangıçta nötrofillerin içinde bulunmasına karşın, kronikleştikçe ekstrasellüler olur.

Perinatal geçiş söz konusu olup genitoüriner mukozaya maruz kalma sonucu oluşan neonatal göz enfeksiyonlarının profilaksisi standarttır. *Neisseria gonorrhoeae*, hemen her zaman cinsel ilişki ile bulaşır. Gonokokların meatus mukozasına tutunması ile enfeksiyon başlar. İltihap yayılarak ön uretra mukozasında ilerler. Hücre içi bakteriler, daha sonra iyi kanlanan subepitelyal dokuya geçer. Primer olarak erkeklerde üretrit ve kadınlarda endoservisit şeklindedir. Periuretral enfiltrasyon, sklerozis ile sonlanırsa uzun seneler sonra ortaya çıkan sekonder darlıklar oluşur. Eksternal sfinkter, ön uretradaki iltihabın arka uretraya geçmesine kolay kolay izin vermez. Böylece gonore, ön uretraya sınırlı bir enfeksiyon olarak kalır.

Genital enfeksiyonları takiben yaklaşık %1 oranında dissemine gonokokkal enfeksiyon (DGI) görülür. Semptomlar; rash, ateş, artralji, migratuvar poliartrit, septik artrit, endokardit veya menenjittir. Gonorenin ana belirtisi pürülan, kirli koyu yeşil, sarı renkli uretral akıntıdır. Başlangıçta uretrada yanma eksternal meatusta kızarıklık muko-pürülan bir akıntı iki üç gün sonra işerken yanma hissi ağırlı ereksiyondur.

Nongonokoksik Üretritler

Neisserie gonorrhoeae dışındaki etkenlerle olan basit uretra enfeksiyonudur. Üretrit olgularının yaklaşık %50'den çoğunu oluşturur. Sosyoekonomik düzeyi iyi olan erkekler arasında sıkça rastlanır. Etkenler *Chlamydia trachomatis* *Ureplasma urealyticum* *Mycoplasma Hominis*'dir. Hem klamidy enfeksiyonu hem de gonorenin birlikte olduğu uretrit olgusunda, *N. gonorrhoeae*'nin inkübasyon dönemi kısa olduğu için, önce gonoreye özgü akıntıya uygulanan tedaviden sonra, gonokoksik olmayan uretrit tablosu ortaya çıkabilir.

Gonoreli olguların yaklaşık %15-35'inde nongonokoksik uretrit de birlikte olduğu bir gerçektir. Diğer yandan akut uretritli erkeklerin %20-30'unda uretral akıntı kültüründe *N.gonorehoeae*, *C.trachomatis* veya *U.urealyticum* üretilmemektedir. Saydam, beyazımsı uretral akıntı başlıca yakınma nedenidir. Genellikle uretral akıntı azdır. Meatal kabuklanma veya iç çamaşırda iz bırakan akıntı, sabah ilk idrardan önceye sınırlı kalır. Bazan akıntı olmaksızın yalnız uretral kaşıntıdan ve dizüriden yakınmalar vardır. Özenle sorulduğunda hastaların çoğunun öncesinde 7-21 gün arasında geçen süreçte, kuşku bir cinsel ilişki öyküsü öğrenilir. Servikal klamidy enfeksiyonu bulunan kadınlara ilişkide bulunanlarda asemptomatik enfeksiyon olasılığı yüksektir.

Tedavi edilmese bile yakınmalar, hastaların yaklaşık yarısında 1-3 ay içinde geriler ve kaybolur. Bu yüzden asemptomatik hastaların kaçta kaçının enfeksiyon etkenini taşıdığı ve potansiyel enfeksiyon kaynağı olduğu tartışma konusudur. Kuşku durumunda sabah idrarının ilk bölümünün mikroskopik incelenmesinde uretrite uyan bulgular saptanır. Gram boyası ile boyanan uretral sürüntünün, immersiyon mikroskopuyla incelenmesinde, her görme alanından 4'ten çok polimorf nüveli lökosit varlığı uretrit için kanıt sayılır. Aynı şekilde asemptomatik klamidy uretritinde gram boyalı sürüntünün incelenmesinde de lökositler görülür.

C. trachomatis için en iyi kültür örneği, 2-3 cm. uretra içi sürüntüden elde edilir. Bu amaç için kalسيوم alginatlı veya pamuk uçlu eküvyon yerine dakron uçlu olanı kullanılır. Hücre dışı klamidy

cisimciklerinin tanımlanmasına dayanan floresan konjuge monoklonal antikor kullanımıyla *C. trachomatis* üretrit tanısı yarım saatte alınmaktadır.

Kaynaklar

- Best CD, Terris MK, Tacker JR, Reese JH. Clinical and radiological findings in patients with gas forming renal abscess treated conservatively. *J Urol*; 162:1273, 1999.
- Cattell WR. Infections of The kidney and Urinary Tract, Oxford Clinical Nephrology Series. Oxford Medical Publications 1996.
- Corriere JN, Sandler CM: The diagnosis and immediate therapy of acute renal and perirenal infections. *Urol Clin North Am*; 9:219, 1982.
- Freiha FS, Messing EM, Gross DM. Emphysematous pyelonephritis. *J Contin Ed Urol*; 18:9, 1979.
- Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA*; 281:736, 1999.
- Haaga JR, Weinstein AJ. CT guided percutaneous aspiration and drainage of abscesses. *AJR Am J Roentgenol*; 135:1187, 1980.
- Hooton TM, Johnson C, Winter C. Single-dose and three-day regimens of ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother*; 35:1479, 1991.
- Kass EH. The role of asymptomatic bacteriuria in the pathogenesis of pyelonephritis. In Quinn EL, Kass EH (eds): *Biology of Pyelonephritis*. Boston, Little, Brown, p 399, 1960.
- Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*; 282:236–237, 1999.
- Lomborg H, Hanson LA, Jacobsson B. Correlation of P blood group, vesicoureteral reflux, and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. *N Engl J Med*; 308:1189, 1983.
- Malek RS, Elder JS: Xanthogranulomatous pyelonephritis: A critical analysis of 26 cases and of the literature. *J Urol*; 119:589, 1978.
- Meares EM Jr, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*; 5:492–518, 1968.
- Nickel JC. Prostatitis and Related Conditions, p: 603-631. *Campbell's Urology*, W.B. Saunders Company. Patrick C. Walsh, Ed. Eighth Edition, 2002.
- Patel R, Tanaka T, Mishkin F. Gallium-67 scan: Aid to diagnosis and treatment of renal and perirenal infections. *Urology*; 16:225, 1980.
- Paty R, Smith AD: Gangrene and Fournier's gangrene. *Urol Clin North Am*; 19:149, 1992.
- Reid G: Urinary tract infection., Ed. *World Journal of Urology*. 17: 335-424, 1999.
- Roberts JA, Roth JK, Domingue GJ, ve ark: Immunology of pyelonephritis in the primate model. V: Effect of superoxide dismutase. *J Urol*; 128:1394, 1982.
- Saiki J, Vaziri ND, Barton C: Perinephric and intranephric abscesses: A review of the literature. *West J Med*; 136:95, 1982.
- Schaeffer AJ: Infections of the urinary tract, p: 516-602. *Campbell's Urology*, W.B. Saunders Company. Patrick C. Walsh, Ed. Eighth Edition, 2002.
- Siegel JF, Smith A, Moldwin R: Minimally invasive treatment of renal abscess. *J Urol*; 155:52, 1996.
- Soler R, Pombo F, Gayol A, Rodriguez J: Focal xanthogranulomatous pyelonephritis in a teenager: MR and CT findings. *Eur J Radiol*; 24:77, 1997.
- Soulen MC, Fishman EK, Goldman SM, ve ark: Bacterial renal infection: Role of CT. *Radiology*; 171:703, 1989.
- Stamey TA: *The Prevention of Recurrent Urinary Infections*. New York, Science and Medicine, 1973.
- Stamm WE, Hooton TM: Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*; 329:1328–1334, 1993.
- Urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial agents*, 11: 183-315 (Special Issue), 1999.
- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, ve ark: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis*; 29:745, 1999.

Üretrit / Epididimo-Orşit

78

Haluk Şen

ÜRETRİT

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 gonore (N. gonore) ve Clamidy trachomatis (C. trachomatis) üretritlere neden olan en sık patojenlerdir. Mycoplasma genitalium (M. genitalium) da giderek artan sıklıkta üretrit etkenleri arasında sayılmaktadır. Üretral akıntından yapılan gram boyama ile N. gonore kolayca tespit edilebilir. Üretritlerde sınıflama yapılırken gonokoksik ve non-gonokoksik olmak üzere 2 sınıf tanımlanmaktadır.

Gonokoksik Üretritler

Neisseria gonore nispeten Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve Avrupa'da özellikle kentse 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. gonore 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 N. gonore'dir. Gonokoklar diğer neisserialar gibi oksidaz pozitifler ve dış ortamda üremek için özel besiyerlere ihtiyaç duyarlar. Enfeksiyonlar başlıca üretrada, rektumda, farenkste, endoservikste ve konjuktivanın silindirik epitel hücrelerinde gelişirler. Bazende pelvik inflamatuvar hastalığa, epididimoorşite ve invazyon göstere rek bakteriyemiye neden olabilir.

Non-gonokoksik Üretritler

Non-gonokoksik üretrit (NGÜ)'te en yaygın etken C. trachomatis iken ikinci sıklıkta M. genitelyum'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 virülan serotipleri vardır. Diğer üretrit nedeni patojenler arasında HSV, Treponema palladium (T. palladium) 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.

Klinik

Gonokoklar erkekte üretrit ve epididimit, kadınlarda ise servisit ve pelvik inflamatuvar hastalık en sık sebep oldukları klinik durumlardır. Gonorede kuluçka süresi değişkendir, fakat tipik olarak gonokokal üretrit maruziyeti sonrasında dört-yedi gündür. Kadınlarda enfeksiyon çoğunlukla hafif seyrederken, tedavi edilmemiş erkeklerde prostatit ve seminal vezikülit gibi lokal komplikasyonlara neden olabilir. Erkeklerde en sık görülen semptomlar özellikle sabah görülen berrak renkten müköpürülen renge kadar değişen üretral akıntı ve hafif disüridir. Fizik muayenede üretral akıntı görülebilir veya üretra biraz sıkılarak akıntı elde edilebilir. Meatal ödem, kızarıklık, penil üretral hassasiyet sık görülen bulgulardandır. Sadece %15 gibi bir oranda asemptomatik veya hafif üretral kaşıntı olabilir. Gonokokal tonsillo-farenjit ve anorektal enfeksiyonlar 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 müköpürülandır, 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.

Tanı

Semptomatik bir erkek hastada üretrit tanısı aşağıdaki bulgularla sağlanabilir.

- Muayenede pürülan veya müköpürülen 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 ola-

rak 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 merkezi; C. 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 intraselüler 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 olur.

M.genitilyum enfeksiyonu için geçerli test NAAT'dır, ancak erişimi zordur. PCR testlerine daha kolay ulaşılabilir. NGÜ'li erkeklerde

M. genitallyumun 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.

Tedavi

Gonokoksik üretritte tavsiye edilen tek doz intramüsküler 250 mg seftriakson ve tek doz 1 gr oral azitromisindir. Bu tedavi ilacın yüksek oranda kanda devamlılığını sağlar ve tanı kapsamı dışında kalan farinks de içeren tüm anatomik bölgelerde komplike olmamış vakaların %99'unda tedavi kür ile sonuçlanır. Florokinolonlar, 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.

EPİDİDİMO-ORŞİT

Epididimitis yetişkinlerde skrotal ağrının en sık sebebidir. İlerlemiş vakalarda daha çok testiste şişlik ve ağrının eşlik ettiği epididimoorşit şeklinde ortaya çıkar. Epididimitin etiyojisi genellikle enfeksiyözdür, ancak travma ve otoimmün hastalıklar gibi non-enfeksiyöz 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 olabilmektedir.

Akut bakteriyel epididimit nadiren ciddi hastalığa yol açar. Genellikle yüksek ateşin eşlik ettiği şiş, ağrılı ve dokunmakla hassasiyetin olduğu epididim ve beraberinde idrar yolları enfeksiyonunun eşlik ettiği irritatif işeme semptomları görülebilir. Üriner belirtiler özellikle ileri yaşlarda prostatik obstrüksiyonu olan veya geçirilmiş bir ürolojik enstrümasyona 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.

C. trachomatis ve N. gonore 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, M. tuberculosis ve brucella türleridir. HIV'li hastalarda ise Cytomegalovirus ve Cryptococcus, epididimit sebebi olabilir.

Tanı

Genellikle fizik muayene bulgularına dayanarak tanı konulur. Palpasyon ile epididimde hassasiyet, ağrı, sertlik ve şişlik tespit edilir. Skrotum cildinde kızarıklık ve reaktif hidrosel görülebilir. 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	

Tedavi

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 denenmesi uygun olabilir. Anti-inflamatuvar 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. Epididimitin 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 clamidya 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

79

Fikret Erdemir

Giriş

Erkek olgularda yaşam kalitesini ciddi olarak etkileyen ve günümüzde düşünüldüğünden daha sık görüldüğünü bildiğimiz prostatitler kompleks bir patoloji olarak düşünülmelidir. Tüm yaş gruplarında %8-14 oranında saptanan 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. Yapılan popülasyon çalışmalarında erişkin erkeklerin %2-30'unda ya da her 6 erkekten birinde hayatlarının herhangi bir döneminde geçirilmiş prostatit ile uyumlu şikayetler bulunduğu

saptanmıştır. Sıklıkla 20-40 yaş aralığı ve 60 yaş üzeri olmak üzere iki dönemde çeşitli faktörlerin etkisi ile pik yaptığı bildirilmektedir. Genel olarak ateş ve üriner sistem yakınmalarının olduğu erkeklerde pyeleonefrit yokluğunda ağırlıklı olarak prostatit düşünülmelidir. Bir başka epidemiyolojik veriye göre ürologların klinik yüklerinin %8'ini oluşturmaktadırlar.

Prostatitler, 1998 yılından itibaren Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından (NIH) 4 tüp testi esas alınarak sınıflandırılmaktadırlar (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 alı-

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 2. Dört tüp testinin değerlendirilmesi

Sınıflama	1. Tüp	2. Tüp	3. Tüp	4. Tüp
Tipi 2	-	+/-	+	+
Tipi 3A	-	+/-	+	+
Tipi 3A	-	-	-	-

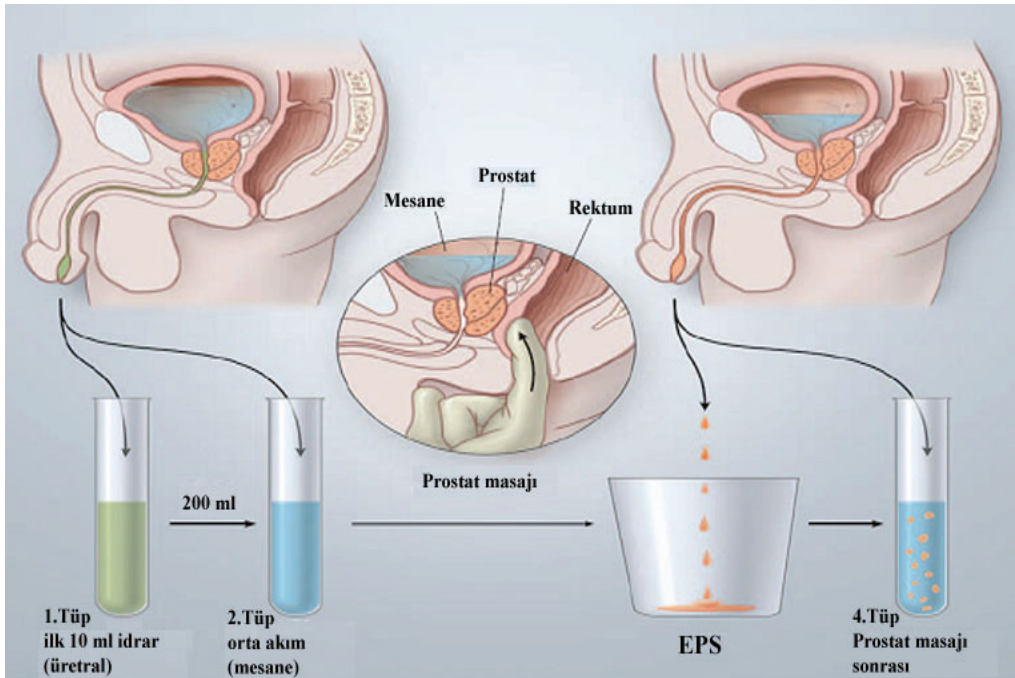
nan prostat sekresyonu 3. tüpü ve en son alınan 10 cc'lik idrarda 4. tüpü oluşturmaktadır. Bu değerlendirmede 1. tüp üretra, 2. tüp mesane ve 3. ile 4. tüpte prostata karşılık gelmektedir (Şekil 1).

Bu sınıflamanın eksikliği ürologlar tarafından rutin olarak 4 tüp testinin yapılmaması olarak bildirilmektedir. Toplam 500 üroloji uzmanını kapsayan bir çalışmada bu testi her zaman yapıyorum diyenlerin oranı %4 olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise Nickel ve arkadaşları hekimlerin %70'inin 4 tüp testinin yararına inanmadıklarını ortaya koymuşlardır. Bundan dolayı 1985 yılında Weidner ve Ebner tarafından 2 tüp testi ortaya

TABLO 3. İki tüp testinin değerlendirilmesi.

	Örnek	Masaj öncesi	Masaj sonrası
Tip 2	Lökosit	±	+
	Kültür	±	+
Tip 3A	Lökosit	-	+
	Kültür	-	-
Tip 3B	Lökosit	-	-
	Kültür	-	-

atılmış ve bu test 1997 yılında Nickel tarafından popülerize edilmiştir. İki tüp testi prostat masajı öncesi orta akım idrarı ve prostat masajı sonrası ilk 10 cc'lik idrarın alınip değerlendirilmesi esasına dayalı basit, ucuz, uygulaması kolay bir test olup %91 özgüllük ve duyarlılığa sahiptir (Tablo 3). Japonya'da 4 tüp testini hiç yapmam diyenlerin %78.1'i 2 tüp testini yaptıklarını bildirmektedirler.



Şekil 1. Dört tüp testi.

Tip 1: Akut Bakteriyel Prostatit (%1-3)

Günümüzde prostatitler konusunda ciddi ilerlemeler sağlanmakla birlikte 19. yüzyılın başında bu durumun doğrudan ata binme ve cinsel ilişki ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (2). Son dönemlerde yapılan geniş çalışmalar sonrası hastalığın aslında sanıldan daha kapsamlı ve daha geniş semptom kümesine sahip olduğu anlaşılmaktadır. Akut bakteriyel prostatit, prostat bezinde yaygın inflamasyon ile karakterize bir patoloji olup etiolojisinde fimosiz, transüretal 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. Genitöüriner girişimi takiben oluşan akut prostatitlerin %10'u ileri yaşlarda olur ve tekrarlayan enfeksiyon, apse ve E-coli dışı mikroorganizma türleri ile ilişkilidir. Bütün bu etiolojik etkenlere karşın akut bakteriyel prostatitin %90'ının spontan olduğu ve toplum kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Yukarıdaki faktörlerin varlığında assendan üretral enfeksiyon ya da infekte idrarın prostata reflüsü patogeneizde önemli rol oynamaktadır. İntraprostatik reflü özellikle duktusların prostata yatay olarak açıldığı periferik zon civarında görülmekte olup bu durum radyolojik ve moleküler çalışmalarla gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda belirli ajanlarla işaretli yapıların prostata reflüye olduğu gösterilmiştir. Patogeneizde 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 etiolojik etkenin gram (-) aerob olan *E. Coli* ajanı (%65-80) olduğu bildirilmektedir. İkinci sıklıkla ise %10-15 oranında görülen *P. aureginosa*, *serratia*, *klebsiella*, *proteus mirabilis* gibi ajanlar gelirken *entereokoklar* %5-10 oranı ile 3. sıklıkta görülmektedirler. Anaerob ajanlar ile ilgili olarak literatürde birkaç çalışma yapılmış olmasına rağmen rolleri tam

olarak bilinmemektedir. Benzer şekilde *stafilokok*, *klamidya*, *üreaplazma* ve *mikoplazma hominis* gibi ajanların hastalığın oluşumundaki rolleri tartışmalıdır. Sistemik granülomatöz enfeksiyonlarda veya immün yetmezliklerde *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida*, *Coccidioioides immitis*, gram pozitif bakteri (*cilt florası*), *Blastomyces dermatitis* veya *Histoplasma capsulatum* gibi nadir patojenler etken olabilmektedir. Ayrıca, coğrafik bölgelere bağlı olarak *Brusella* gibi patojenlere de rastlanabilmektedir. Yakın zaman literatürlerinde 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 pozitifler için tartışmalar devam etsede *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.

Patogeneizde mikroorganizmaların türlerinden başka p-fimbria ve tip 1 pililer gibi yapılarda önemli etkenlerdir. Dahası patojenite ile ilgili sfa/foc, hly, cnfl ve iron genleri prostatit ile yakından ilişkili bulunmuştur. Mikroorganizmalar p-fimbria ve tip 1 pilileri yardımı ile membranlara tutunduktan sonra prostat bezinin derinlerine yerleşip biyofilm oluşturarak antibiyotiklere daha dayanıklı hale gelmektedirler. *E. Coli* için virülan 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 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. Burada en sık etken E.coli olup direnç giderek artmaktadır. 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 olanların 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 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 görülebilmektedir. Bazen ciddi hematüri de görülebilir. Bu hastaların hikayesi 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 unutulmalıdır. Hastaların kan tetkiklerinde lökopeni ya da lökositöz görülebilir. Serum PSA seviyeleri ciddi düzeyde artmaktadır. Bununla birlikte serum PSA seviyelerindeki düşme klinik iyileşmenin göstergesi değildir. Bu sayılan incelemeler rutin olarak

yapılabilirken literatürde kılavuzlara girmese de LDH ve imünoglobulinlerin mikroorganizmalara spesifik olarak artacağı, ejakülatta C3, seruloplazmin ve PMNL-elastaz'ında artacağı ve bu belirteçlerin tanı da kullanılabileceği belirtilmektedir. Tanı için transrektal ultrasonografi (TRUS) genellikle rutin olarak uygulanmamakta olup hastanın çok düşükün olması veya antibiyotik tedavisine hızlı cevap alınmaması gibi şüpheli durumlarda prostat taşları ve apselerin gösterilebilmesi açısından önem taşımaktadır. Akut bakteriyel prostatitte %3 oranında 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 patolojilerin 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 doludur. 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.

Akut ve kronik bakteriyel prostatitlerde tedavide temel yaklaşım antibiyotik kullanımıdır. Buna göre florokinolonlar, 3. jenerasyon 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 2-6 gün içinde yanıt alınır. Hastanın ateşsiz olduğu 24-48 saatlik periyot sonrası, kan kültürü de negatif ise duyarlılık testlerinin sonucuna göre seçilen bir oral antibiyotik

ile tedaviye geçilir. Tedavi süresi genelde 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 1 hafta içinde yeniden kültür alınabilir. Florokinolonlar diğer 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. Auroginosa* ve gram (+) bakterilere olan etkinliği değişkendir. Trimetoprim oldukça ucuz bir antibiyotik olmasına rağmen cinsel aktif genç hastalarda *klamidya* ve *gonoreal* mikroorganizmalara etkili olan florokinolonlar özellikle tercih edilmelidir. Ayrıca trimetoprim zayıf bazik bir ilaç olduğundan enfeksiyon durumunda daha da alkali hale gelen seminal sıvıda yeterli konsantrasyona ulaşamaz. 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. Ağrı kesiciler konstipasyon ve üriner retansiyon riskini arttırabileceğinden tercih edilirken dikkatli olunmalıdır. Son yıllarda indiyum 111 lökosit ile işaretli sintigrafik incelemelerin prostatitlerde kür sağlanıp sağlanmadığını göstermede kullanılabileceği belirtilmiştir. 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 rezidüel idrar varsa hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidirler. Akut prostatiti olan olguların %10'unda üriner retansiyon gelişebilmektedir. Hastada glob vezikale var ise ince bir üretral kateter ile drenaj sağlanmalı ve rezidüel idrar miktarı fazla ise kateter yerinde bırakılmalıdır.

Bu arada unutulmaması gereken nokta, üretral kateterizasyon apse riskini arttırdığından glob durumunda daha çok suprapubik kateterizasyonun tercih edilmesi gerektiğidir. Retansiyon olmadan kateter yerleştirilmesi kronik bakteriyel prostatit riskini arttırabilmektedir. Bu durumda alfa blokör klinik kanıtları ve etkinliği son derece düşük olsa da önerilebilir. Tedaviye rağmen 48 saat içerisinde şikayetlerde gerileme olmaması üzerine yapılan pelvik BT ya da TRUS incelemelerinde prostat apsesi saptanırsa antibiyotik baskısı altında transüretal ya da perineal yol ile apse drene edilmelidir. Öte yandan sadece prostat apsesi değil seminal vezikül apsesininde akut prostatit sonrası olabileceği bilinmelidir. Apse tanısı için genel anestezi altında TRUS ve tespit edilirse eş zamanlı apse drenajı yapılabilir. Prostatitlere bağlı ağrıyı azaltmada nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar (NSAID) kullanılabilir. Mikroapseler genelde uzun süreli antibiyotik kullanımı ile tedavi edilmekle beraber seri BT görüntülemeler ile yakından takip edilmelidir. Apse olduğunda drenaj esas olsa da 1 cm'nin altındaki apselerde konservatif tedavi olabilirken geniş apselerde aspirasyon ve sürekli drenaj sağlanmalıdır. Bazı çalışmalarda tedavinin etkinliğinin prostata yönelik doppler incelemesiyle yapılabileceği belirtilmiştir.

Tip 2: Kronik Bakteriyel Prostatit (%2-5)

Kronik bakteriyel prostatit insidansı yılda 1000 erkek olguda 1.26 olarak bildirilmiştir. Genel olarak akut bakteriyel prostatitlerin %10'unun kronik bakteriyel prostatite, kronik bakteriyel prostatitlerin ise %10'unun ise tip 3 kronik prostatit olan KPAS'a 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. Kronik enfeksiyonda alkol tüketimi, 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. Albikans*, *C. İmmittis*, *B. Dermatitis* ve *H. Kapsulatum* gibi nadir saptanan ajanlar ancak immün yetmezlik gibi özel durumlarda ortaya çıkabilmektedirler. Prostatite neden olan etken mikroorganizmalarda hemolizin, nekrotizan faktör tip 1, pap GIII ve papC gibi ürovirülen faktör ve genomik yapıların sistit ve pyelonefrit etkenlerine göre prostatitlerde daha fazla olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, prostatite yol açan *E. Coli*'lerin üriner traktta infeksiyon yapan diğer etkenlerden daha fazla biyofilm oluşturduğu klinik ve deneysel çalışmalarla gözlenmiştir. Biyofilm oluşmasının bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. 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 infeksiyon ve kolonoskopi olarak sıralanabilirler. Genç erkeklerdeki tekrarlayan üriner enfeksiyonların en sık nedeni olduğundan bir erkekte bir kez üriner enfeksiyon tekrarı olsa dahi bakteriyel prostatit yönünden araştırma yapılmalıdır. Tanıda en önemli faktör tekrarlayan prostatit öyküsü iken hastalar akut ataklar arasındaki dönemde normal olarak görülmektedirler. Akut prostatitte olduğu gibi alt üriner sisteme ait depolama ve boşaltım yakınmaları, hematospermi, sırt ağrısı, skrotal ve perineal ağrı görülebilmektedir. Bununla birlikte sistemik infeksiyon bulguları ile ateş ve titreme genellikle bulunmamaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında ereksiyon veya ejakülasyon

ile ilgili problemler ya da libido kaybı bulunur. Kronik bakteriyel prostatitin KP/KPAS'den klinik olarak ayırımı 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*in kronik infeksiyonlarda olabileceği bununla ilişkili olarak mukozal *C. Trachomatis* IgGa'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. Kronik bakteriyel prostatitle tip 3 kronik prostatit (KPAS) semptomları birbirine yakındır. Bu nedenle sadece klinik bulgulara göre ayırım yapmak çok kolay değildir. Fizik muayene çoğu zaman önemsizdir ve genellikle normal boyut ve kıvamdaki prostatı göstermesine rağmen bazen de prostat şişkin veya 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 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 bakteriüriyi erdike ederken prostata az penetre olan nitrofurantoin gibi bir antibiyotikle 1-3 gün tedavisi 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 bakteriüri saptanabilmesine rağmen ataklar arasındaki dönemde mikroorganizmaları saptamak mümkün olamamaktadır. Yeni mikroorganizmaların saptanmasındaki zorluk veya tanıda kullanılacak mikrobiyolojik testlerin yokluğu nedeniyle klasik metodlarla yapılan incelemelerde bazı mikroorganizmalar saptanamaz. Bu durumlarda direkt immünfloresans 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 uygun olacaktır.

Genelde radyolojik görüntü spesifik olmadığından ve BPH ile karışabileceğinden görüntüleme yöntemlerine başvurmak gereksizdir. Ataklar arasındaki dönemlerde görüntüleme yöntemlerinde prostat dokusuna ait belirgin bir patolojik görüntü bulunmaz iken ataklar sırasında akut bakteriyel prostatite benzer görüntüler oluşabilir. Bazen inflamasyon alanında zamanla gelişen distrofik kalsifikasyon ve fibrozis ile enfekte idrarın prostat duktuslarına reflüsünü yansıması açısından daha spesifik bir görüntü oluşturan verumontanumun altındaki apikal periferik zon kalsifikasyonları izlenebilir. Pelvik USG ile işeme sonrası rezidü idrar miktarına 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.

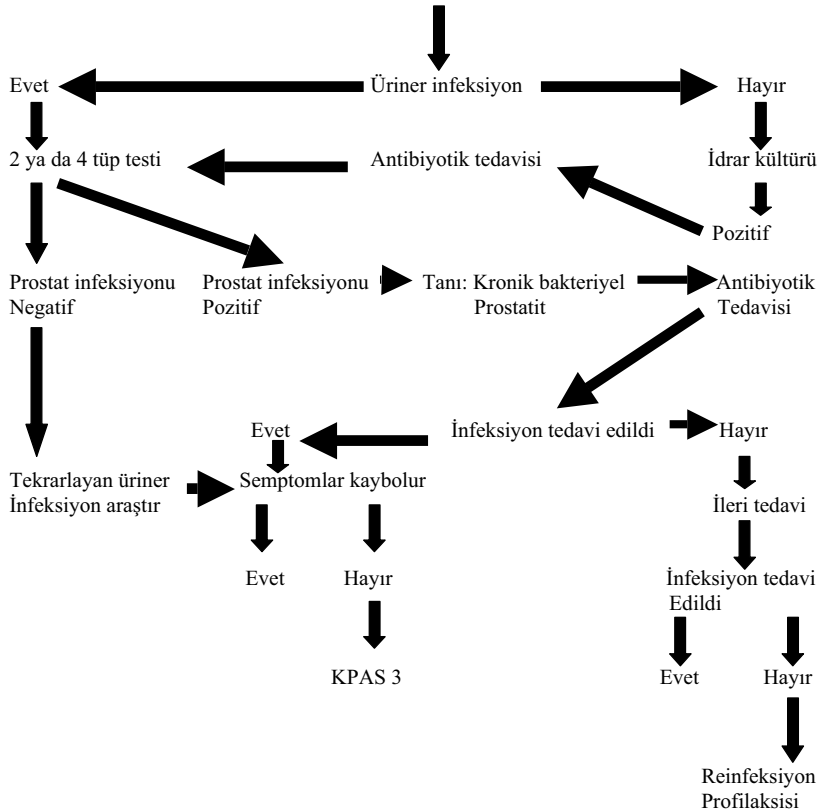
Kronik bakteriyel prostatitte en önemli tedavi parenterale yakın etki gösterdikleri için oral antibiyotiklerin verilmesidir. Ampirik antibiyotik tedavisi başlanmamalı, kültür ve duyarlılık sonuçları beklenilmelidir. Hastaların %50-95'inde hekime başvurdularında daha önceden antibiyotik kullanım öyküsü bulunmaktadır. Toplam 4-6 haftalık antibiyotik tedavisi ideal yaklaşım olsa da bazı çalışmalarda 3 aya kadar antibiyotik tedavisinin verilebileceği görülmektedir. Antibiyotik tedavisine yanıt genelde iyidir. Kronik prostatitlerde prostat

sekresyonunda pH'nın alkali olduğu bilinmektedir. Bu durum antibiyotiklerin prostatik sıvı ve dokuya geçişine engel teşkil etmektedir. Bu nedenle hem alkali hem de asidik ortamda etki gösteren amfoterik antibiyotiklerden florokinolonlar ilk tercih olarak kullanılmaktadırlar. Bu tedavi ile başarı oranı 4-6 haftanın sonunda *E. coli* için daha fazla geçerli olmak üzere %60-80 arasında bildirilmektedir. Buradan da anlaşılacağı üzere *Psödomonaslar* bu oranlara dahil değildir. Çalışmalar incelendiğinde yeni kuşak kinolon grubu ilaçlardan levofloksasin, lemofloksasin ve gatifloksasin kullanımının hem gram negatif hem de gram pozitiflerde etkinliklerinin %71.2 oranında olduğu bildirilmektedir. Kronik prostatitte prostat kapiller yatağında por ve aktif transport sistemi yeterli değildir. Bu durumda ilaçlar kapillerlerden duktuslara pasif transport ile geçtiklerinden ilaç konsantrasyonları oldukça önemlidir. Bu durumda ilaçların lipid çözünürlükleri, iyonizasyonları, proteine bağlanmaları ve moleküler ağırlıkları önem kazanmaktadır. Florokinolonlar asidik ya da alkali ortamda herket eden lipid çözünürlükleri yüksek ilaçlar olup prostat için ideal grup olarak ön plana çıkmışlardır. Makrolidlerin antibiofilm aktivitesi olduğu için florokinolona makrolid eklenmesinin ilave katkısı olabileceği belirtilmektedir. Ancak, dirençli enterobakteri, *P. Aereginosa* ve enterokoklara karşı genellikle yetersizlik bulunmaktadır. Kronik bakteriyel prostatit için trimetoprim ajanının da sıklıkla kullanıldığı görülmekle beraber psödomonas, enterobakteri ve bazı enterokoklara etkisinin zayıf olduğu da gözönünde bulundurulmalıdır. Trimetoprim ile başarı oranı %44-50 arasında bulunmuştur. Bu hastalık grubu için penisilin, sefalosporin, aminoglikozid ve nitrofurantoin kullanımının etkisiz olduğu ve tetrasiklin ile makrolidlerin ise klamidya ve mikoplazma gibi spesifik durumlarda kullanılabileceği bildirilmektedir. Kronik bakteriyel prostatitte 2. en sık kullanılan ajanlar antiinflamatuvar ilaçlardır. Genellikle antibiyotikler ile kombine edilerek verilmektedirler. Kronik bakteriyel prostatitte alfa blokörlerin kullanımı ile %50-57 arasında semptom düzelmesi bildirilmiştir. Bununla birlikte birçok kontrollü-prospektif çalışmada alfa-blokör

ve antiinflamatuvarların tedaviye eklenmesinin bir faydasının olmadığı gösterilmiştir. Diğer tedavi modelleri irritatif işeme yakınmaları için sıcak oturma banyoları ve antikolinerjik ajanların kullanımınıdır. İntraprostatik antibiyotik uygulaması yapılmakla beraber sonuçlarının beklendiği gibi etkili olmadığı bildirilmektedir. Bu grupta probiyotiklerin diğer ilaçlara bağlı yan etkiyi azaltmak amacıyla verilebileceği belirtilmektedir. Medikal tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Buna göre transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) ile özellikle medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda büyük prostat taşları da varsa %30-70 oranında başarı sağlandığı görülmektedir. Radikal prostatektomi de alternatif bir cerrahi model olarak klasik kitaplarda bahsedilse de günümüzde erektil disfonksiyon ve inkontinans gibi komplikasyonları yanında yüksek morbiditesi nedeni ile uygulanmamaktadır.

Prostat masajı prostatit tedavisinde sülfonamidler ile beraber ilk uygulanan tedavi yöntemi olsa da antibiyotik tedavisine bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. Prostat masajını savunanlar bu yöntemle prostat kanallarının açılacağını ve dolayısı ile antibiyotiklerin daha iyi etki edeceğini iddia etmektedirler. Tedavi süresi 4-6 hafta olan kronik prostatitte yılda 3 veya daha fazla nüks gösteren hastalara 6 ay boyunca süpresif antibiyotik tedavisi verilebilir. Burada yatmadan önce dörtte bir ya da yarı dozda trimetoprim-sülfametaksazol, trimetoprim, tetrasiklin, amoksasilin veya nitrofurantoin gibi tedaviler verilebilir. İmmün yetersizliği bulunan veya nükslerde şiddetli semptomları olan hastalar gibi özellikli alt gruplarda ataklar varlığında da profilaksi yapılabilir. Son dönemlerde bakteriyel prostatit tanısına ilave olarak, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde Ga67 sintigrafinin kullanılabileceği belirtilmektedir.

Tip 2. Kronik Bakteriyel Prostatit Tanı ve Tedavi Algoritmi



Tip 3. Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (KPAS) (%90-95)

Tüm prostatitlerin %90-95'ini oluşturan KPAS, tedavi ve etiyopatogenezindeki zorluklar ve belirsizlikler nedeniyle kompleks bir grubu oluşturmaktadır. Tüm prostatit türlerinde olduğu gibi KPAS gelişiminde de pek çok etyolojik ajan suçlanmıştır. Ancak, KPAS gelişiminde tek bir faktörün değil, birden fazla etkenin rol oynadığı belirtilebilir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda KPAS prevalansının %2.7-16 arasında değiştiği anlaşılmaktadır.

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. Bu patolojide var olan ağrı ya da hassasiyet yaşam kalitesini bozan en önemli yakınmadır. Ağrı sıklıkla skrotum ve perineal bölgede yer almaktadır. Ağrının kaynağı ya da lokalizasyonunun hastalığın patogenezi ya da hastalığın şiddeti ile ilişkili olmadığını belirtmek gerekmektedir. Toplam 1563 olgunun incelendiği bir çalışmada perineal ağrı %63, testiküler ağrı %58, pubik ağrı %42, penis ağrısı %32, ejakülasyon sırasında ağrı %45 ve işeme sırasında ağrı ise %43 olarak bildirilmiştir. Çoğu hastada ejakülasyon sırasında veya ejakülasyondan hemen sonra olan ağrı önemli bir belirti olarak tanımlanmaktadır. KPAS hastalarında görülen ağrının nedeni tam olarak bilinmese de doku basıncının yüksek olması, semende ürat 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, kesik kesik idrar yapma, idrar yaptıktan sonra rahatlayamama, 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 yakınma-

lar içerisinde ağrılı 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 ejakulatuvar 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. Hastalarda sık sık gayta yapma ihtiyacı ve yaptıktan sonra rahatlayamama sözkonusu olabilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2 milyon kadar hastanın prostatit benzeri yakınmalarla hekimlere başvurduğu ve her yıl bu sayıya 267 000 hastanın eklendiği bilinmektedir. Bu hali ile hastalar ayrıntılı sorgulanmadığında ya da hasta tarafından ayrıntılı olarak anlatılmadığında bir semptom kümesine yönelerek genel tablonun görülmesinden ziyade sadece BPH ya da üretral darlık, sadece üretrit, sadece rektal tümör, sadece cinsel işlev bozukluğu ya da nörolojik bir patoloji düşünülebilir. Yer yer bu olgularda yan ağrısı ve gastrointestinal semptomlarda tabloya eşlik ettiğinden farklı patolojiler üzerine yoğunlaşılabilir. 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 kullanılarak UPOINTS sistemi geliştirilmiştir (Tablo 4). Bu sistemin geliştirilmesindeki amaç hastalığı daha iyi değerlendirerek uygun tedavilerin ortaya konulmasıdır. Bu sistemin uygulanabilirliği ve

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

yararı çalışmalarda gösterilmiştir. Bundan başka UPOINTs sisteminin tedavi başarısını arttırmada önemli olduğu söylenebilir.

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 sıklı 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 umutsuz bir tablo çizmektedirler. KPAS tanısının konulması için kılavuzlar lokal patolojinin gösterilmemesini yani ekartasyonun 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 konulmaması bu patolojide mikroorganizma olmadığı anlamına gelmemektedir 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 çalışmalarda lokal defans sisteminin bozulmasının, radyolojik çalışmalarda ve belirli maddelerin işaretlenmesiyle elde edilen sonuçlara göre üretradan prostat içine olan kanalların gösterilmesi sonucu mikroorganizmaların buraya reflüsü, fimozis, korunmasız cinsel ilişki, transüretral cerrahi 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 ağrı 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 sekreteruar mekanizmasının bozulması sonucu prostat sıvısının fruktoz, sitrik asit, asit fosfat, 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 bununda 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 başlatmaktadır. Oluşan inflamasyona sekonder olarak periprostatik ya da prostatik reseptörler aracılığı ile spinal kanal ve santral sinir sistemine uyarıların taşındığı bildirilmektedir. Lokal olarak prostatta meydana gelen patoloji doku düzeyinde hassasiyet ve basınç oluşturmaktadır. Burada bahsedilen sitokinler ve kemokinler hücre sinyal molekülleridir ve gerek proinflamatuvar, gerek inflamatuvar gerekse de onarım sürecinde yer alan çok sayıda alt başlıkta incelenmektedir. Bu hücre sinyalleri aracılığı ile lökositler artmakta ve ekstraprostatik sekresyonda (EPS) saptanmaktadır. EPS'de lökosit varlığı ve derecesi ile semptomların korele olmadığı pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. KPAS'ta sıklıkla periferik zondan başlayarak 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 hatında 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 durum yeni sinir liflerinin oluşması ya da aktive olması anlamına gelmektedir. Bu ajanın ağrı seviyesiyle korele olduğu gösterilmiştir. NGF'nin ratlarda termal ve mekanik uyarılar sonrası sensitiviteyi arttırdığı, hiperaljeziye neden olduğu ortaya konulmuştur. Aynı şekilde gönüllü insanlara enjekte edilmesinin de ağrı ile ilişkili sensitiviteyi arttırdığı gösterilmiştir. Aβ lifleri inhibitör, Aδ-C lifleri stimülatör olarak bilinirken KPAS'ta hepsinin stimülatör özellik kazandığı sessiz myelinsiz C fiberlerinin aktif hale gelerek SP, CGRP aracılığı ile ağrı ve hassasiyet oluşturduğu bildirilmektedir. 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 ağrının kontrol grubuna göre oldukça geniş olduğu bildirilmiştir. Öte yandan bu olgularda normal bireylerin normal uyarılara gösterdiği standart hücresel nöronal tepkilerin aksine hiperljezi olarak adlandırılan abartılı ağrı yanıtı oluşmakta ya da herhangi bir ağrılı uyarı olmadan ağrısız uyarılara karşı prastotodini denilen durum oluşmaktadır. Santral sensitizasyon spinal seviyede cFos tarafından arttırılmaktadır. Bundan başka, inhibitör nöronların kaybının sözkonusu olabileceği aberan eksitator sinaptik bağlantıların olabileceği belirtilmektedir. Bazı reseptörlerde yer alan nörotansmitterlerdeki fosforilasyon, sensitizasyonu değiştirerek aktivasyon eşik değerini düşürebilmektedir. İnflamasyona bağlı olarak ya da farklı nedenlerle kan spinal bariyerin bozulmasının spinal seviyedeki değişikliklerle ilgili olabileceği spinal seviyede mikroglia genişlemesini bunun gös-

tergesi olduğu kabul edilmektedir. CCL3, IL-1 β , Iba1 ve ERK1/2 gibi maddelerin artmasının nöron aktivasyon eşliğini düşürdüğü spinal seviyede P2X4R, BDNF artışı ve PAR2, cFos, Ca artışı olmasının moleküler düzeyde KPAS ile ilişkiyi açıklayabilecek nörotransmitterler olduğu kabul edilmektedir. Östradiol ile oluşturulan rat prostatit modelinde artan matriks metaloproteinazların (MMP-2 ve MMP-7'nin) lökosit infiltrasyonu, epitelial atrofi ve doku hasarından sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Spinal korddan biraz daha üst merkezlerin KPAS ile olan ilişkisi incelendiğinde kortikal, bazal ganglion ve talamik bölgelerde, anterior singulat girusta 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 gaba-pentin 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, bulbospongioz ve iskiokavernoz refleksin anormal oluşu ve anal sfinkter anomalisi olması ileri sürülmektedir. Bu bozukluktan hiperpolarizasyon ya da VAV proteinlerinin sorumlu olabileceği de belirtilmektedir.

Daha moleküler düzeye bakılacak olursak çinko ve sitratın enzimatik kataliz, sinyal redüksiyonu, 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 uyarılara karşı kastre edilmeyenlere göre daha fazla ağrı kesiciye ihtiyaç duydukları, dişi ratlara androjen verilmesiyle ise ağrı kesiciye olan ihtiyaçlarının azaldığı gösterilmiştir.

Hem depresyon ve kaygının KPAS etiolojisinde yer aldığı hem de KPAS'ın kişilerin ruh sağlığını etkileyerek depresyon ve kaygıya yol açtığı bilinmektedir. Bundan başka KPAS ve depresyonu olan olgularda depresyon tedavisinin KPAS'ı olmayanlara göre daha zor olduğu ortaya konulmuştur. Buna göre psikojenik alt yapının ağrıyı başlattığı, devam ettirdiği, ağrı algısını arttırdığı, ağrı inhibisyonunu bozduğu, KPAS ve depresyonu olan olgularda IL-10, sitokinler, oksidatif stres seviyelerinin arttığı, kortizolün yüksek olduğu ve bu durumun hücresel-hümmoral 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 etiolojisinde de genetik sebepler incelenmiştir. IL-10 AA genotipi ve fosfogliserat kinaz genotip gibi anomaliler saptanmıştır. Üzerinde en çok çalışılan konulardan bir tanesi de KPAS ve iklim arasındaki ilişkidir. Özellikle Kanada ve Finlandiya gibi 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 oluştuğu 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. Öte yandan, düşük eğitim seviyesi ve düşük gelir grubu ile genç yaşın semptom şiddeti ile korele olabileceği de bildirilmiştir.

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 serotoninergic sistem üzerine olan olumlu etkileri ile KPAS olasılığını azaltacağı bildirilmiştir. Anderson ve arkadaşlarının çalışmalarında ise KPAS olan olgularda adrenokortikotropik hormonlar (ACTH) %30 daha düşük ve adrenal sensitivitenin daha fazla olduğu görülmüştür. Bir diğer çalışmada kortizol seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu düşük ACTH seviyesi ya da strese düşük ACTH seviyesi ile yanıt verildiği saptanmıştır. Bir başka araştırmada ise progesteronu kortikosteron ve 17 hidroksiprogesteronu 11-deoksikortizole dönüştüren CYP21A2 enzimin aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Tanıda KPAS ile karışabilecek ek patolojilerin ayırtdilmesi gerekmektedir. Tanıda bu olgular 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 atrofi-

si, lokal ürener 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. Laboratuvar incelemesi olarak tam idrar tekiki ve idrar kültürü aktif ürener infeksiyonu ortaya koymak için gerekmektedir. Özetle öykü, parmakla rektal muayene, fizik muayene, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü her hastaya kesinlikle yapılmalıdır. Tanı değerini arttırmak ve tedaviyi takip etmek ve ilave patolojileri ayırtetmek için dört tüp testi, toplam 9 sorudan oluşan KPAS semptom skoru, idrar akım hızı ve potmiksionel rezidü, 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, ürener 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'in 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-β1b, 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'lu 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 tanısız değerlendirilmesinde termal duyu testlerinin kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu konuda daha ileri kontrollü çalışmalara gerek vardır.

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
- İnterstiyel sistit
- Mesane çıkım obstrüksiyonu
- Kolon karsinomu ya da divertikülit nedeni ile mesane irritasyonu

Seminal vezikül bozuklukları

- Seminal vezikül taşları
- Seminal vezikül kistleri

Diğer

- Gizli inguinal herni, femoral herni
- Lumbosakral artropati
- Tekrarlayan genital herpes simpleks

- Üretral darlık
- İnterstisyel sistit
- Prostat kanseri
- Kronik epididimit
- Anorektal hastalıklar

Tip 4: İlk 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.

Tip 3-Tedavi

KPAS'ın etiolojisi ve patogenezi kadar tedavisi de oldukça karışık ve komplekstir. Antibiyotik tedavisi tip 3A'da düşünülmekte 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 incelenmiştir. İki çalışmada anlamlı etki saptanmazken tetrasiklin kullanılan çalışmada anlamlı düzelmeye sağlanmıştır. Antibiyotik kullanımı ile ilgili metanalizlerde 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 florokinolon 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, ülkeler arasında ve ülke 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 kültürlere 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 oluşmayacağı düşünülebilir. 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 yaklaşımında 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 düzelmelerin anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Küçük olgu sayısına sahip kanıt düzeyi

yüksek olmayan çalışmalarda da benzer sonuçların elde edildiği anlaşılmaktadır. Bazı metaanalizlerde klinik semptomların giderilmesinde 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 ağrılı ejakülasyonu azaltmaktadır. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve immünsupresif ajanların teorik olarak bu inflamatuvar parametreleri iyileştireceği ve bulguları düzelteceği 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, antiinflama-

tuvar etki ve mesane kontraksiyonlarının inhibisyonudur. Bu ilaçların kullanım süresince etkin oldukları ilacın bırakılması 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 düzelme ve intraprostatik reflüde azalma bu tedavi sonucunda beklense de yapılan kontrollü çalışmalarda finasterid ve plasebo arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle bu ilaçlar monoterapide önerilmemektedir. Finasterid kullanımı 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.

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 injeksiyonu, akupunktur, üretroanal 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+etilendiamintetrasetik 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 etiopatogenesinde 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.

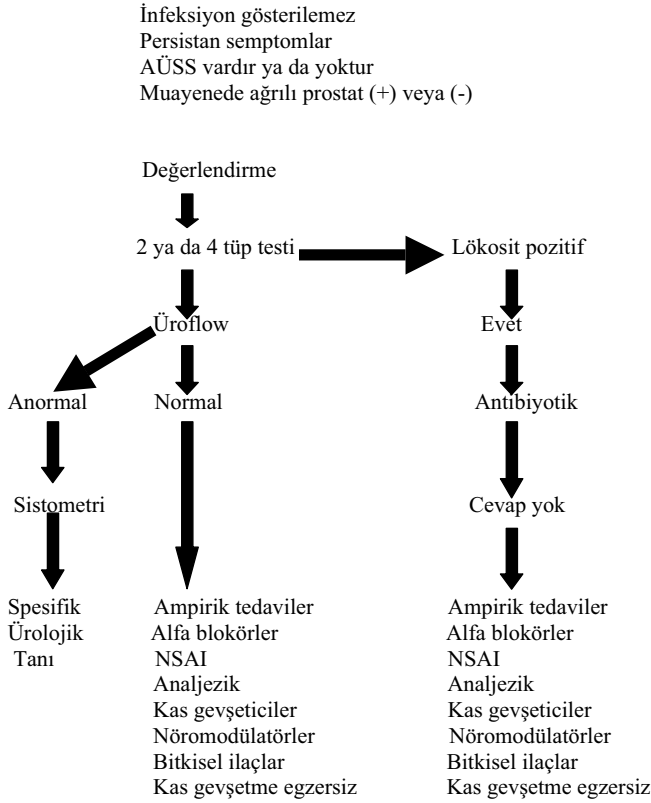
Minimal invaziv tedaviler standart değildirler ve nadiren düşünülürler. Bunlar; balon dilatasyon, balon dilatasyon+prostat hipertermisi, TUNA (%60-71), neodimiyum:yttrium alüminyum-garnet lazer ve TUMT (%55-75) ve TUMT+alfa blokör tedavilerini kapsamaktadır. Prostata uygulanan ısı tedavisi, inflamatuvar 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. Proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek ve IL-10 seviyesini artırarak prostatit tedavisinde etkin olduğu bildirilmektedir. Prostat masajı+antibiyotik tedavisinin başarısı %30-50 arasında bildirilmektedir. Kas gevşeticilerin tedaviye ilave edilmesinin etkinliği artıracığı ileri sürülmektedir. Bu konuda baklofen ve diazepam ile yapılmış çalışmalar olmakla birlikte, henüz klinik etkinliği değerlendirecek yeterli veri bulunmamaktadır. Pudental sinir tuzaklama tedavisi pudental sinirin Alcock kanalı içinde sakrotüberöz ve sakrospinöz ligamanlar arasında sıkışmasına bağlı olarak KPAS'lu olgularda klinik bulgularının geliştiği düşüncesi ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. Pudental sinir bloğu veya nöroliz cerrahisi yapılabilir. KPAS etiolojisinde nöromusküler bir bozukluk olduğu düşünüldüğünden sakral manyetik stimülasyonun tedavide

kullanılabileceği ve ağrı skorlarını azaltabileceği bildirilmiştir.

KPAS tedavisinde geleneksel yaklaşım kombine tedavilerin monoterapiye üstün olmadığı ya da ilave bir yararının olmadığı şeklindedir. Bu konuda 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.

Prostatitlerde hastalığın şiddetinin tanımlanması, progresyonu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde semptom skor araçları kullanılır. Bununla ilgili olarak 1930'dan günümüze yaklaşık 8 adet skorlama sisteminin kullanıldığı görülmektedir. En sonunda "Ulusal Sağlık Enstitüsü" tarafından bir skorlama sistemi getirilmiştir. Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından geliştirilen ve dokuz sorudan oluşan bu teste 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'inden azını oluşturan granülomatöz prostatitlerde bulunmaktadır. Bu tür prostatitler fizik muayenede sert prostat, nodül ile yükselmiş serum PSA düzeyleri ile kendilerini gösterirler.

Tip 3. Kronik Pelvik Ağrı Sendromu Tanı ve Tedavi Algoritmi

Tanı genellikle prostatektomi spesimenlerinin ya da prostat biyopsi materyallerinin incelenmesi ile konulmaktadır. Granülatöz prostatit tanısı ile değerlendirilen olguların yaklaşık %1-9'una yakınında eş zamanlı prostat kanseri olabilmektedir. Granülatöz prostatitlerin etiyolojisinde 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. Patogeneizde 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

- Erdemir F, Parlaktaş BS, Uluocak N. "Prostatitlerin Patofizyolojisi, Tanısı, Tedavisi ve Değerlendirilmesindeki Yenilikler," Üroloji Bülteni. 2007;18(4):147-55.
- Erdemir F. Prostatitler. Türk Üroloji Derneği. Tıpta uzmanlık öğrencileri sınava hazırlık kursu/2009. Ankara. 22-24 Ekim 2009. Ders Notları Kitabı. 2009;85-113.
- Erdemir F. Prostatitler. Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları. 8. Üroloji yeterlilik sınavına hazırlık kursu. 6-10 Haziran 2012. Ankara. Ders Notları Kitabı. 77-95.
- Grabe M, Bishop MC. EAU Kılavuzları. 2008;79-85.
- Erdemir F, Parlaktaş BS, Uluocak N, Celep M, Yaşar A, Erkorkmaz Ü. "Kronik Pelvik Ağrı Sendromlu Hastalarda (Tip 3 Kronik Prostatit) Eretil Disfonksiyon ve Ejakülasyon Bozukluğunun Karşılaştırılması," Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dergisi. 2009;1(1):19-22.
- Erdemir F. Prostatitlerin Cinsel İşlev Bozuklukları ile Olan İlişkileri," Androloji Bülteni.
- Erdemir F, Kilciler M. Prostatitler ve erkek infertilitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Androloji Bülteni. 2007;42-45.
- 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.
- Başar M. Kronik pelvik ağrı sendromu. Prostatın benign hastalıkları. Editörler; Kadioğlu A, Aşçı R, Semerci B, Orhan İ, Çayan S, Yaman Ö, Usta MF. İstanbul Medikal Yayıncılık. S: 183-196, 2009.
- Çakan M. Bakteriyel prostatitler. Prostatın benign hastalıkları. Editörler; Kadioğlu A, Aşçı R, Semerci B, Orhan İ, Çayan S, Yaman Ö, Usta MF. İstanbul Medikal Yayıncılık. S: 175-181, 2009.
- 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.
- 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.
- Fibbi B, Penna G, Morelli A, Adorini L, Maggi M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. Int J Androl. 2009.
- Nickel JC. Prostatitler ve ilişkili durumlar. Campbell Üroloji (Partin K, Peters N, ed), (Anafarta MK, Yaman MÖ çeviri ed). Ankara, Güneş Kitabevi, 603, 2006.
- Şen İ, Alkibay T. Prostatitler: Tanım, sınıflama ve etiyoloji. Türkiye Klinikleri Dergisi, 1: 1, 2005.
- Krieger JN, Weidner W. Prostatitis: ancient history and new horizons. World J Urol. 2003;21:5.
- Meares EM, Stamey TA. The Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol. 1968;5:492.
- Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? J Urol. 1978;120:266.
- Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA. 1999;282:236.
- 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.
- Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? Andrologia. 2003;35:160.
- Zvara P, Folsom JB, Plante MK. Minimally invasive therapies for prostatitis. Curr Urol Rep. 2004;5:320.
- 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.
- Chang SG, Kim CS, Jeon SH. 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.
- Yaman O, Göğüş C, Tulunay O. Increased prostate-specific antigen in subclinical prostatitis: the role of aggressiveness and extension of inflammation. Urol Int. 2003;71:160.
- 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.
- Fowler JE. Antimicrobial therapy for bacterial and nonbacterial prostatitis. Urology. 2002;60:24.
- Yamamoto M, Hibbi H, Satoshi K, Miyake K. Chronic bacterial prostatitis treated with intraprostatic injection of antibiotics. Scand J Urol Nephrol. 1996;30:199.
- 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.
- Ateya A, Fayed A, Hani R. Evaluation of prostatic massage in treatment of chronic prostatitis. Urol. 2006;67:674.
- Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? Andrologia. 2003;35:160.
- Properit 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.
- Ku JH, Kim SW, Paick JS. Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. Int J Androl. 2005;28:317.
- Luzzi GA. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain in men: aetiology, diagnosis and management. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16:253.

35. Anderson RU. Management of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am*. 2002;29:235.
36. 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.
37. Khadra A, Fletcher P, Luzzi G. Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis. *BJU Int*. 2006;97:1043.
38. Liang CZ, Guo QK, Hao ZY. K channel expression in prostate epithelium and its implications in men with chronic prostatitis. *BJU Int*. 2006;97:190.
39. Parsons CL. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: lower urinary dysfunction epithelium and potassium recycling. *Urology*. 2003;62:976.
40. 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.
41. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2002;59:603.
42. Lou JG, Dong J, Zheng YC. Increased oxidative stress and damage in patients with chronic bacterial prostatitis. *Biomed Environ Sci*. 2006;19:481.
43. Tanner MA, Shoskes D, Shahed A, Pace NR. Prevalence of corynebacterial 16S rRNA sequences in patients with bacterial and "nonbacterial" prostatitis. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1863.
44. Mazzoli S, Cai T, Rupealta V. Interleukin 8 and anti-chlamydia trachomatis mucosal IgA as urogenital immunologic markers in patients with *C. trachomatis* prostatic infection. *Eur Urol*. 2007;51:1385.
45. Motrich RD, Maccioni M, Molina R. Presence of INFgamma-secreting lymphocytes specific to prostate antigens in a group of chronic prostatitis patients. *Clin Immunol*. 2005;116:149.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Nickel JC. Alpha-blockers for treatment of the prostatitis syndromes. *Rev Urol*. 2005;7:18.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Nickel JC, Forrest 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.
54. Shoskes DA, Manickam K. Herbal and complementary medicine in chronic prostatitis. *World J Urol*. 2003;21:109.
55. 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.
56. 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.
57. McNaughton-Collins M, Wilt T. Allopurinol for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2:1041.
58. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE. Role of meparttricin in category III chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized prospective placebo-controlled trial. *Urology*. 2004;63:13.
59. Deng C, Zheng B, She S. Clinical study of zinc for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004;10:368.
60. Nickel JC, Downey J, Pontari MA. 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.
61. Chen WM, Yang CR, Ou YC. Combination regimen in the treatment of chronic prostatitis. *Arch Androl*. 2006;52:117.
62. 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.
63. Ye ZQ, Cai D, Lan RZ. Biofeedback therapy for chronic pelvic pain syndrome. *Asian J Androl*. 2003;5:155.
64. Chuang YC, Chancellor MB. The application of botulinum toxin in the prostate. *J Urol*. 2006;176:2375.
65. Turini D, Beneforti P, Spinelli M. 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.

66. Chen RC, Nickel JC. Acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep.* 2004;5:305.
67. John H, Ruedi C, Kotting S. A new high frequency electrostimulation device to treat chronic prostatitis. *J Urol.* 2003;170:1275.
68. Zvara P, Folsom JB, Plante MK. Minimally invasive therapies for prostatitis. *Curr Urol Rep.* 2004;5:320.
69. 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.
70. Penna G, Amuchastegui S, Cossetti C, Aquilano F. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist eocalcitol. *J Immunol.* 2006;177:8504.
71. Geramoutsos 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.
72. Motrich RD, Olmedo JJ, Molina R. Uric acid crystals in the semen of a patient with symptoms of chronic prostatitis. *Fertil Steril.* 2006;85:751.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Mehik A, Alas P, Nickel JC, Sarpola A, Helstrom PJ. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled, pilot study. *Urology.* 2003;62:425-9.
82. 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):2663-73.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Krieger JN, Nyberg L, Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA.* 1999;282:236-7.
88. 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.
89. 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.
90. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttorp 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.
91. Konkle KS, Clemens JQ. New paradigms in understanding chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep.* 2011;12(4):278-83.
92. 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.
93. 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

94. Kunishima Y, Matsukawa M, Takahashi S. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index for Japanese men. *Urology*. 2002;60:74-77
95. Tan JK, Png DJ, Liew LC, Li MK, Wong ML. Prevalence of prostatitis-like symptoms in Singapore: a populationbased study. *Singapore Med J*. 2002;43:189-93.
96. 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.
97. Krieger JN, Riley DE, Cheah PY, Liong ML, Yuen KH. Epidemiology of prostatitis: new evidence for a world-wide problem. *World J Urol*. 2003;21(2):70-4.
98. 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.
99. Muller A, Mulhall JP. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. *Curr Opin Urol*. 2005;15:404-9.
100. 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.
101. 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.
102. Biri H, Tunc L. Erektile disfonksiyon için risk faktorleri. Erkek ve kadın cinsel sağlığı. İstanbul, 2004;125-33
103. Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med*. 2006;3:150-4.
104. 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.
105. Uluocak N, Erdemir F, Cumurcu BE, Celikel FC, Parlaktaş BS. Erkeklerde antidepresan ilaç kullanımının orgazm ve ejakulasyona olan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2006;16:104-8.
106. Carson C, Gunn K. Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res*. 2006;18:5-13.
107. Ku JH, Kim SW, Paick JS. Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. *Int J Androl*. 2005; 28:317-27.
108. Nickel JC, Shoskes D. Phenotypic approach to the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep*. 2009;10:307-12.
109. 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.
110. 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.
111. Nickel JC, Shoskes D, Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classificationand potentially improved management. *J Urol*. 2009;182:155-60.
112. Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, et al. Clinical phenotyping ofpatients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome andcorrelation with symptom severity. *Urology*. 2009;73:538-42.
113. Silverberg M. California state journal of medicine. 1916;14(2):60-4.
114. 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.
115. Karataş OF. The presence of Chlamydia is associated with increased leukocyte counts and painseverity in men with chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2015;85(3):574-9.
116. Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Propert KJ. ChronicProstatitis 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.
117. Xiao J, Ren L, Lv H, Ding Q, Lou S, Zhang W, Dong Z. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronicprostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol Int*. 2013;91(4):410-6.
118. Skerk V, Cajić V, Markovinović L, Roglić S, Zekan S, Skerk V. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. Shoskes DA, Shahed AR. Detection of bacterial signal by 16S rRNA polymerase chain reaction in expressed prostatic secretions predicts response to antibiotic therapy in men with chronicpelvic pain syndrome. *Tech Urol*. 2000;6(3):240-2.
123. Le B, Schaeffer AJ. Chronic prostatitis. *BMJ Clin Evid*. 2011 Jul 4;2011. pii: 1802.

124. Chapple CR, Bleasle 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
125. Turner PJ, Eardley I, Fowler RC. The use of transrectal ultrasonography in the diagnosis of urethroprostatic reflux. *BJUJ.* 1996;77:314-5.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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):e00987. doi: 10.1371/journal.pone.0060987.
131. Iczkowski KA. Chronic pelvic pain syndrome: a role for aberrant cytokine function. *J Urol.* 2010;184(4):1253-4.
132. 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.
133. 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.
134. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2004;172(3):839-45.
135. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Burleson JA, Albertsen P, Kreutzler DL. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 2002;59(4):603-8.
136. Lewin GR. *Trends Neurosci. Pain.* 1995.
137. Özkorkmaz EG. Mast hücreleri. *AKÜ Fen Bilimleri Dergisi.* 2008;2:87-101.
138. 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.
139. 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.
140. Wong L, Done JD, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Experimental autoimmune prostatitis induces microglial activation in the spinal cord. *Prostate.* 2015;75(1):50-9.
141. 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.
142. 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.
143. Woodworth D, Mayer E, Leu K, Ashe-McNalley C, Naliboff BD, Labus JS. MAPP Research Network. Unique Microstructural Changes in the Brain Associated with Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome (UCPPS) Revealed by Diffusion Tensor MRI, Super-Resolution Track Density Imaging, and Statistical Parameter Mapping: A MAPP-Network Neuroimaging Study. *PLoS One.* 2015 Oct 13;10(10):e0140250. doi: 10.1371/journal.pone.0140250. eCollection 2015.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.

150. Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR, Kazemifar AM, Shirincan M. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis. *Acta Med Indones*. 2013;45(4):259-64.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. Arisan ED, Arisan S, Kiremit MC, Tiğli H, Çaşkurulu 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.
165. Dimitrakov J, Guthrie D. Genetics and phenotyping of urological chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1550-7.
166. 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.
167. Hedelin H, Jonsson K. Chronic abacterial prostatitis and cold exposure: an explorative study. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(5):430-5.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.

176. Parsons CL, Albo M. Intravesical potassium sensitivity in patients with prostatitis. *J Urol.* 2002;168:1054-7.
177. 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.
178. 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.
179. Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Probert KJ, Alexander RB, Litwin MS. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmitt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol.* 1999;161(3):903-8.
184. Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med.* 2009;39(6):491-511.
185. 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.
186. Anderson RU, Orenberg EK, Chan CA, Morey A, Flores V. Psychometric profiles and hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2008;179(3):956-60.
187. 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.
188. Meares EM, Stamey TA. The Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol.* 1968;5:492.
189. 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.
190. Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia.* 2003;35:160.
191. 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.
192. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2004;172(3):839-45.
193. 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.
194. Nickel JC, Pontari M, Moon T. A randomized, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol.* 2003;169:1401-5.
195. 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.
196. Nickel JC, Forrest JB, Tomera K. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study. *J Urol.* 2005;173:1252-5.
197. 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.
198. Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2016;93(2):114-20.
199. 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.
200. Collins MM, Meigs JB, Barry M. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol.* 2002;167:1363-6.
201. Pontari MA, Joyce GF, Wise M, et al. Prostatitis. *J Urol.* 2007;177:2050-7.
202. 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.
203. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 (Suppl 2):89-93.
204. 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.

205. 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.
206. Meares EM. Acute and chronic prostatitis: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 1987;1:855–73.
207. 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.
208. Nickel JC, Downey J, Clark J, et al. Antibiotic pharmacokinetics in the inflamed prostate. *J Urol*. 1995;153:527–9.
209. Pontari M. Inflammation and anti-inflammatory therapy in chronic prostatitis. *Urology*. 2002;60 (6 Suppl):29.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. Quon JS, Moosavi B, Khanna M. False positive and false negative diagnoses of prostate cancer at multiparametric prostate MRI in active surveillance. *Insights Imaging*. 2015;6:449–63.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. Oh MM, Chae JY, 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.
224. 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.
225. 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.
226. Wagenlehner F, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Cek M, Grabe M, Naber KG, Weidner W, Bjerklund-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.
227. Yoon BI, Kim S, Han DS, Ha US, Lee SJ, Kim HW. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother*. 2012;18(4):444–50.
228. 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.
229. 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.

230. Soto SM, Smithson A, Martinez JA, Horcajada JP, Mensa J, Vila J. Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli* strains: relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance. *J Urol.* 2007;177(1):365-8.
231. 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):114-20.
232. Weidner W, Ludwig M, Braehler E, Schiefer HG (1999) Outcome of antibiotic therapy with ciprofloxacin in chronic bacterial prostatitis. *Drugs.* 58(Suppl 2):103-6.
233. 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.
234. Chou YH, Tiu CM, Liu JY, Chen JD, Chiou HJ, Chiou SY. Prostatic abscess: transrectal color Doppler ultrasonographic diagnosis and minimally invasive therapeutic management. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30(6):719-24.
235. Stamey TA, Meares EM Jr, Winningham DG. Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol.* 1970;103(2):187-94.
236. 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.
237. 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;31(4):711-6.
238. 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;18(4):444-50.
239. Palmas AS, Coelho MF, Fonseca JF. Color Doppler ultrasonographic scanning in acute bacterial prostatitis. *Arch Ital Urol Androl.* 2010;82(4):271-4.
240. 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;51(6):426-30.
241. Liang CZ, Li HJ, Wang ZP, et al. Treatment of chronic prostatitis in Chinese men. *Asian J Androl.* 2009;11:153-156.
242. 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.
243. 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.
244. 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;74:119-23.
245. 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.
246. Naber KG. Management of bacterial prostatitis: what's new? *BJU Int.* 2008;101(Suppl 3):7-10.
247. Nickel JC, Xiang J. Clinical significance of nontraditional bacterial uropathogens in the management of chronic prostatitis. *J Urol.* 2008;179:1391-5.
248. 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.
249. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy* 2003;49:269-279.
250. 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.
251. Wagenlehner FM, Weidner W, Sorgel F, Naber KG. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26:1-7.
252. 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.
253. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(Suppl 1):S112-S116.
254. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1641-52.
255. 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;176(5):2259-68.
256. Excessive antibiotic use in men with prostatitis. Taylor BC, Noorbalooshi S, McNaughton-Collins M, Saigal CS, Sohn MW, Pontari MA, Litwin MS, Wilt TJ; Urologic Diseases in America Project. *Am J Med.* 2008;121(5):444-9.
257. 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 Jan 30;8:12. doi: 10.1186/1471-2334-8-12.
258. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liang ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31 Suppl 1:85-90.

Gonore, Sifiliz, Herpes, Klamidya, Mikoplazma

80

Murat Tüken • Ege Can Şerefoğlu

HERPES SİMPLEKS

Gelişmiş ülkelerde genital bölgede ortaya çıkan ülserlerin en sık nedeni genital herpestir. Genital herpes tekrarlayan ve tedavisi olmayan bir hastalıktır. Etken virüsün HSV-1 ve HSV-2 olmak üzere iki tipi vardır. Genital herpes %90 oranında HSV-2 ile meydana gelmektedir. Birçok vaka asemptomatik seyretmektedir. Hastalık 1-26 günlük bir inkübasyon süresinden sonra kaşıntı ve yanma gibi prodromal belirtilerle başlamaktadır. Bir sinir dağılımını takip etmeyen eritematoz taban üzerindeki bir grup vezikül patognomiktir (**Resim1**). Ağrılı süperfisiyal veziküllerin ardından ülserler



Resim 1. Genital herpeste görülen veziküler lezyonlar

oluşmaktadır ve genellikle sayıları birden fazladır. Erkeklerde en fazla penis gövdesinde, glans veya prepiyumda; kadında ise vulva ve servikste ortaya çıkar. Primer infeksiyonda var olan ağrı, kaşıntı, vajina veya üretradan akıntı, ateş, halsizlik ve ağrılı bölgesel lenfadenopati gibi belirti ve bulgular genellikle üç-dört hafta sürmektedir. Bazı olgularda yaygın infeksiyon, pnömoni, hepatit, menenjit ve ensafalit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Primer anal HSV ile ilişkili olan sakral radikülomiyopati, primer infeksiyonun diğer nadir görünümüdür. Genital lezyonlar (özellikle üretral lezyonlar) kadınlarda geçici idrar retansiyonuna neden olabilir.

Hastalık ilk ataktan sonra %70 oranında tekrarlar. Genital herpeste cinsel ilişki, travma, stres, lokal infeksiyonlar, menstrüasyon HSV-2 reaktivasyonunda rol oynar. Özellikle immünsupresyon, kemoterapi ve HIV infeksiyonu rekürrens gelişiminde önemlidir. Çalışmalar HSV-2 kaynaklı genital infeksiyonların rekürrens sıklığının, HSV-1 kaynaklılara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Rekürren infeksiyon primer infeksiyonun aksine sistemik değil, genital lezyonun bulunduğu anatomik bölgeye özgü belirti ve bulgularla karakterizedir. Ağrı ve kaşıntı daha hafif seyretmekte ve 10 gün kadar sürmektedir.

Yapılan birçok çalışma HSV-2 infeksiyonlarının genelde klinik olarak sessiz seyrettiğini ortaya koymuştur. Bu sessiz infeksiyon virüsün bulaşmasının %75'inden sorumlu olabilir. Seropozitif olan kadınların %80'inde herpes infeksiyonuna ait klinik, virolojik bulgu ve hikâye saptanmamıştır.

Tanı

Genital herpes tanısı tek başına klinik şüphe üzerine yapılmamalıdır çünkü ülserin klasik sunumu hastaların sadece küçük bir yüzdesinde oluşur. Kadınlarda genital herpes sıyrıklar, çatlaklar veya kaşıntı gibi atipik lezyonlar ile ortaya çıkabilir.

Alt grupları ile HSV virüs kültürü, herpes infeksiyonu tanısı için altın standart olarak kabul edilir. HSV alt gruplarının tespit edilmesi prognoz ve takip açısından önemlidir. Kültürlerde virüs 5 gün içinde izole edilebilir. Nispeten ucuz ve oldukça spesifiktir. Ancak viral kültürün sensitivitesi, lezyonun evresine ve lezyonun primer veya nüks olup olmadığına bağlı olarak %30-%95 arasında değişir. Primer infeksiyon sırasında ve veziküler lezyonlar ortaya çıktığında viral yük en yüksek seviyededir. Bu nedenle virüs kültürü hastalığın bu evresinde en yüksek sensitiviteye sahiptir ve lezyon iyileşene kadar sensitivite azalır.

ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylı üç adet spesifik antikor tahlili bulunmaktadır (HerpeSelect HSV-1 ve HSV-2 ELISA; HerpeSelect HSV-1 ve HSV-2 Immunoblot; Captia ELISA). Bu testler HSV glikoproteinleri G1 ve G2'ye karşı oluşan spesifik antikorları tespit eder.

Mevcut antijen saptama kitleri HSV-1 ve HSV-2 tipleri arasında güvenilir bir şekilde ayırım yapamaz. Polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) viral kültürden 1,5-4 kat daha duyarlı olabileceği gösterilmiştir. PCR testi daha kolay kullanımı ve daha düşük maliyeti nedeniyle viral kültürün yerini almaktadır.

Tedavi

Tedavi için onaylı antiviral ilaçlar oral asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir'dir. Lokal antiviral ilaçlar etkili değildir. Günlük supresyon tedavisi ile nükslerin %80 oranında önlenildiği gösterilmiştir ve

bu tedavi sık herpes nüksü yaşayan hastalar için bir seçenek haline gelmiştir. Güncel Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Tedavi Kılavuzlarına göre genital herpes tedavi şeması aşağıdaki gibidir:

İlk Atak Tedavisi

- Asiklovir: oral 400 mg, 3x1; 7-10 gün süreyle veya
- Asiklovir: oral 200 mg, 5x1;7-10 gün süreyle veya
- Valasiklovir: oral 1 g, 2x1; 7-10 gün süreyle veya
- Famsiklovir: oral 250 mg, 3x1;7-10 gün süreyle

Atak Tedavisi

- Asiklovir: oral 400 mg, 3x1; 5 gün veya
- Asiklovir: oral 800 mg, 2x1; 5 gün veya
- Asiklovir: oral 800 mg, 3x1; 2 gün veya
- Valasiklovir: oral 500 mg, 2x1; 3 gün veya
- Valasiklovir: oral 1 g, 1x1; 5 gün veya
- Famsiklovir: oral 125 mg, 2x1; 5 gün veya
- Famsiklovir: oral 1 gram, 2x1; 1 gün veya
- Famsiklovir: oral önce 500 mg sonrasında 2 gün 250 mg 2x1

Supresyon Tedavisi

- Asiklovir: oral 400 mg, 2x1 veya
- Valasiklovir: oral 500 mg, günde bir kez veya
- Valasiklovir: oral 1 g, günde bir kez; veya
- Famsiklovir: oral 250 mg, günde iki kez

SİFİLİZ

Sifiliz, frengi olarak da bilinen ve cinsel ilişki ile bulaşan sistemik bir hastalıktır. Giriş yerinde ağrısız bir ülser ya da şankr ile başlangıç gösterir ve daha sonra karakteristik sekonder ve tersiyer dönemle-

riyle birlikte sistemik bir hal alır. Bu kompleks hastalığa yola açan *Treponema Pallidum* isimli spiroketin Amerika kökenli olduğu ve Avrupa'ya Kristof Kolomb tarafından taşınarak büyük epidemilere yol açtığı öne sürülmüştür. Sosyal sınıf farkı gözetmeksizin dünyanın her yerinde ortaya çıkabilen bir hastalık olan sifiliz erkeklerde ve cinsel aktivitenin yüksek olduğu 20-40 yaşları arasında daha sıktır.

Spiralleri sık, düzenli, dik ve çok ince olan *T. pallidum* sıradan mikroskopla görülemez. Karanlık alan mikroskobunda incelendiğinde mikroorganizmanın kendine özgü dairesel hareketi saptanır. Anilin boyaları ile iyi boyanmayan bu spiroket, giemsa boyasıyla ve gümüşleme yöntemiyle soluk pembe renkte boyanır (bu özelliğinden dolayı "pallidum" olarak adlandırılmıştır). *T. pallidum* suni besiyerlerinde, embriyonlu yumurtada ve doku kültürlerinde üretilmemiştir. Anaerob koşullarda ve içlerine aminoasitler, vitaminler ve tavşan serumu gibi maddeler konularak hazırlanan besiyerlerinde 5-6 gün canlı kalabilmektedir.

Sifiliz, infekte lezyonlar ve vücut sıvıları ile temas yoluyla bulaşır. Aynı zamanda intrauterin ve kan nakli yoluyla da hastalığın yayılması mümkündür. Sifiliz klinik belirti ve bulgulara göre evrelere ayrılmıştır.

Primer evre: Primer evreye özgü lezyon "şankr" olarak adlandırılır. Şankr, kırmızı bir makül olarak başlar ve daha sonra papül haline dönerek ülserleşir (**Resim2**). Şüpheli temastan ortalama 3 ay (genellikle 2-6 hafta) sonra temas bölgesinde, çoğunlukla tek ve ağrısız bir ülser gelişmektedir. Erkeklerde ülser genellikle glans, korona veya perianal bölgede ortaya çıkarken kadınlarda labial veya anal bölgede yerleşim gösterir. Bu ülserle çoğunlukla bölgesel lenfadenopati eşlik etmektedir. Şankr çıktıktan ortalama 2 hafta sonra serolojik reaksiyonlar pozitifleşir. Ülser ve adenopati ağrısız olduğundan ve kendiliğinden 4-6 haftada iyileştiği için primer evre sifiliz genellikle fark edilmez.



Resim 2. Primer evre sifilizde şankr lezyonu

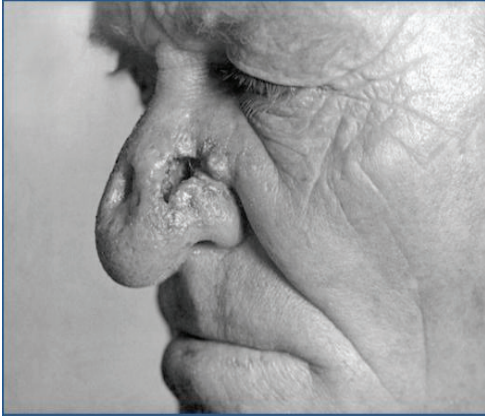


Resim 3. Sekonder sifiliz cilt bulguları

Sekonder evre: Primer evreyi yaygın makulopapüler döküntüler, saç dökülmesi, kondiloma lata, jeneralize ağrısız lenfadenopati gibi belirti ve bulguların gözlendiği sekonder evre takip etmektedir (**Resim 3**). Sekonder sifiliz, genellikle ülser ortaya çıktıktan 4-10 hafta sonra başlar ancak ilk infeksiyondan 24 ay sonra da izlenebilir. Sekonder evrenin başlangıcından birkaç gün veya hafta sonra mevcut makulopapüler döküntüye yeni papüler döküntüler eklenebilir. Bu papüler lezyonlar endarterit ile ilişkilidir ve bu nedenle nekrotik ve püstüler bir hal alabilir. Lezyon dağılımı genişler ve yaygın olarak avuç içi ve ayak tabanı da etkilenir. Katlanma bölgelerinde bulunan papüller büyüyüp aşınarak, infeksiyonu bulaştıracak bir lezyon olan kondilom lata'yı oluşturabilir. Bu evrede nadiren sifilitik hepatit, glomerulonefrit, anterior

üveit, artrit ve osteit gelişebilir. Bu evrenin süresi 4 yılı aşmaz.

Tersiyer evre: Tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık üçte birinde tersiyer sifiliz gelişebilir. AIDS hastaları dışında tersiyer sifiliz gelişimi sanayileşmiş ülkelerde çok nadirdir. Sifiliz başta kardiyovasküler sistem, iskelet ve santral sinir sistemi ve cilt olmak üzere hemen her organ veya sistemi etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. Nörosifiliz hastalığın herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. Tersiyer sifiliz ile ilişkili sekellerin bazıları aortit, menenjit, üveit, optik nevrit, genel parezi, tabes dorsalis, deri ve iskelet sistemindeki gomlardır (**Resim 4**). Sifilitik gom etkene kronik inflamatuvar bir yanıt olarak ortaya çıkan granülomatöz lezyonlardır.



Resim 4. Sifiliz tersiyer evre ciltte gom lezyonları

Pozitif serolojisi olan fakat klinik bulgusu olmayan sifiliz "latent sifiliz" olarak adlandırılır. Ayrıca konjenital sifiliz olgularına da rastlanmaktadır. İntrauterin sifiliz enfeksiyonu en sık sifilizin erken dönemlerinde görülür. Enfeksiyon 2. ve 3. trimesterde ortaya çıkar ve enfeksiyonun şiddetine göre abortus, ölü doğum, neonatal ölüm, neonatal hastalık veya latent enfeksiyon görülebilir. Tüm organların tutulumu ile giden ağır bir tablo meydana gelebilir.

Tanı

Tanı için ilk olarak primer ve sekonder lezyonların tabanından kazınarak alınan örneğin karanlık saha incelemesi yapılarak spiroketler görülmeye çalışılır. Ayrıca spesifik fluoresanslı antikorlarla da (direct fluorescent antibody: DFA) spiroketler saptanabilir.

Tarama testi olarak sifilize özgü olmayan VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ve RPR (Rapid Plasma Reagin) testleri yapılır. RPR'nin sensitivitesi %78-86 arasında değişirken; VDRL'nin sensitivitesi %95-100'dür. Yanlış pozitiflik oranları %1-2'dir. Başarılı bir tedaviyi takiben bir yıl içinde kaybolduklarından, tedavi başarısını izlemek için de bu testlerden yararlanılır.

Sifiliz özgü testler ile *T. pallidum*'a özgü olarak bağlanan antikorlar araştırılır. Özgü testler ile

pozitif çıkan tarama testleri doğrulanır. En sık kullanılan özgü testler absorbe fluoresanslı treponemal antikor (FTA-ABS) ve *T. pallidum* partikül aglutinasyon (TP-PA) testleridir. Genellikle yaşam boyu pozitif olarak kalırlar. HIV enfekte bireylerde hem özgü hem de özgü olmayan *T. Pallidum* testlerinde yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Tedavi

Tedavide ilk başvurulacak antibiyotik penisilindir. Primer, sekonder ve erken latent sifilizde benzatin penisilin G (2,4 milyon Ü, tek doz), penisiline allerjik hastalarda ise doksisisiklin (2x100 mg, 2 hafta) veya tetrasiklin (4x500 mg, 2 hafta) kullanılır. Penisilin ile tedavi sonrası ilk 24 saat içinde baş ağrısı, kas ağrısı, ateş, taşikardi, solunum hızında artışla kendini gösteren Jarisch-Herxheimer reaksiyonu ortaya çıkabilir. Spiroketal antijenlerin hızlı serbestleşmesine bağlı olarak oluşan bu akut sistemik reaksiyon ölümcül seyredebilir. Sifiliz tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek bu komplikasyon yatak istirahati ve steroid olmayan anti-inflamatuar ajanlar ile tedavi edilebilir.

Geç latent ve tersiyer sifilizde benzatin penisilin G (2,4 milyon Ü, haftada bir kez), 3 hafta süreyle uygulanır. Penisiline allerjik hastalarda ise doksisisiklin (2x100 mg, 4 hafta) verilebilir. Nörosifilizde

ise kristalize pensilin G (her 4 saatte bir 2-4 milyon Ü, IV, 10-14 gün) kullanılır.

Tedavi ile lokal lezyonlar iyileşir, cinsel yolla bulaşma ve geç sekeller önlenmiş olur. Sifiliz enfeksiyonu olan hastalar HIV açısından da taranmalıdır. Tedavi başarısını anlamak için ilk tedaviden sonraki 6. ve 12. ayda serolojik testler tekrarlanmalıdır.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

C. trachomatis cinsel yolla bulaşan bakteriyel enfeksiyonlar arasında en sık görülenidir. Özellikle cinsel yönden aktif ergenlerde ve genç erişkinlerde yaygındır. Virulan serotipleri D, E, F, G, H, I, J ve K'dir. Kuluçka süresi 3 ila 14 gün arasında değişir. Hem erkek hem de kadınların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Erkeklerin yaklaşık %50'sinde uretrit, epididimit ya da prostatitten kaynaklanan alt üriner sistem semptomları görülebilir ve berrak ya da beyaz üretral akıntı oluşabilir. C. trachomatis genç erkeklerde epididimitin en sık nedenidir. Kadınların yaklaşık %75'i asemptomatik olduğundan tedavisiz kalan bu hastaların yaklaşık %45'inde pelvik inflamatuvar hastalık gelişebilir. Her ne kadar, vajinal epitel skuamöz hücreleri C. trachomatis enfeksiyonuna nispeten dirençli olsa da, serviksin kolumnar hücreleri değildir. Bu nedenle mukopürülan endoservikal akıntı ortaya çıkabilir. Klamidya enfeksiyonu neticesinde oluşabilen fallop tüp skarları ektopik gebelik, pelvik ağrı, infertilite ve tekrarlayan pelvik inflamatuvar hastalık için risk oluşturmaktadır. Klamidya ayrıca vajinal doğum sırasında annenin infekte serviksinden yenidoğan bebeklere geçebilir. Yenidoğanlarda oküler, orofaringeal, solunum, ürogenital veya rektal enfeksiyon görülebilir.

Tanı

Hastalığın yayılmasını ve pelvik inflamatuvar hastalık gelişimini önlemek için riskli gruplara tarama yapılması önerilmektedir. Tarama için nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) kullanılabilir. Eğer pelvik muayene yapılabiliyorsa, test için endoservikal sürüntüden örnek alınabilir. Erkeklerde örnekleme intraüretral sürüntü veya idrardan yapılır. İdrar

kullanılarak yapılan NAAT tarama aracı olarak son derece hassas ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu yöntemin asemptomatik enfeksiyonları belirleme oranı, kültür ve antijen testleriyle karşılaştırıldığında yaklaşık 2 kat fazladır. Ancak NAAT, antibiyotik duyarlılığını tespit edemediği için asemptomatik kadınlarda pelvik muayene veya endoservikal kültürün yerine geçemez. Kültür için örnekler üretral veya servikal sürüntüden, idrar ya da prostat sıvısından elde edilebilir. Ölü organizmalar yanlış pozitif sonuca neden olabileceği için, kontrol amaçlı NAAT tedavi tamamlandıktan en az 3 hafta sonra yapılmalıdır.

Tedavi

Primer Tedavi

- Azitromisin 1 gr, oral; tek doz
- Doksisisiklin 100 mg, oral, 2x1; 7 gün

Alternatif Tedaviler

- Eritromisin Etilsüksinat 800 mg, oral; 4x1; 7 gün
- Ofloksasin 300 mg, oral, 2x1; 7 gün
- Levofloksasin 500 mg, oral, 1x1; 7 gün

Eritromisin etilsüksinat ve azitromisin gebelikte kullanılabilirken; doksisisiklin, eritromisin es-tolate ve ofloksasin türü antibiyotiklerin gebelikte kullanımı kontrendikedir.

Hastaların partnerleri de kontrolden geçirilmeli ve infekte olanlar tedavi edilmelidir. Tedavi başlangıcından itibaren 7 gün süreyle cinsel ilişki- den uzak durulmalıdır. Eritromisinle tedavi edilen hamile hastalar dışında, tedavi sonrası kür tespiti için tekrar kültüre gerek yoktur. Ancak enfeksiyonun tekrarlama ihtimali çok yüksek olduğundan, tedaviden 3-4 ay sonra hastalar tekrar değerlendirilmelidir.

GONORE

Gonore erkeklerde dizüri ve pürülan üretral akıntı ile kendini gösteren, kadınlarda ise genellikle asemptomatik seyreden bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyon hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde klamidyanın neden olduğu nongonokoksik uretrit

sonra en sık görülen üretrit türüdür. İnfekte partnerle yapılan tek bir cinsel ilişki sonrası gonoreye yakalanma riski erkeklerde %10, kadınlarda ise %40'dır. Bin dokuz yüz kırklı yıllarda antibiyotiklerin geliştirilmesiyle birlikte gonore sıklığı büyük oranda azaldıysa da, son yıllarda antibiyotiklere direnç geliştirmesi nedeniyle halen önemini korumaktadır.

Etken gram-negatif, hareketsiz ve sporsuz bir diplokok olan *Neisseria Gonorrhoeae*'dir. Kuluçka süresi 3-14 gün arasında değişir. *N. Gonorrhoeae*'nin dört koloni tipi belirlenmesine rağmen yalnızca 1. ve 2. tipleri insan için patojendir. Bu iki tip pililer yardımıyla hem mukozal yüzeylere kolayca tutunabilmekte, hem de fago-sitozdan korunabilmektedir.

Erkeklerde genellikle üretrit, epididimit, proktit ya da prostatitden kaynaklanan alt üriner sistem semptomları ve mukopürülan üretral akıntı ile kendini gösterir. Periüretrit, periüretral abse ve bunların fibrozisle iyileşmesi sonucu ortaya çıkan üretral darlık veya epididimite bağlı obstrüktif infertilite antibiyotiklerin bulunmasından önce gonokokal üretritin en sık ve en ciddi komplikasyonlarıydı. Bu tür komplikasyonlar günümüzde çok nadir olarak görülmektedir. Gonokokal faranjit, tonsillit ve anorectal enfeksiyona homoseksüel ve biseksüel erkeklerde rastlanabilir. Faranjit ve tonsillit genellikle asemptomatik olarak seyrederek ancak bazı hastalarda boğaz ağrısı ve servikal lenfadenopati görülebilir.

Kadınlarda genellikle asemptomatik seyreden gonore, vajinal ya da pelvik rahatsızlık hissi ve dizüriye de yol açabilir. Vajinal epitel *N. Gonorrhoeae* enfeksiyonuna karşı dirençli olsa da serviks epitelinde değildir. Bu nedenle infekte kadınlarda mukopürülan endoservikal akıntı saptanabilir. Semptomatik ve asemptomatik enfeksiyonların her ikisi de pelvik inflamatuvar hastalığa ve sonrasında da ektopik gebelik ve infertilite gibi problemlere neden olabilir. Tek pelvik inflamatuvar hastalık atağını takiben kadınların %12'sinde; iki ataktan sonra % 35'inde ve 3 ataktan sonra % 75'inde infertilite ortaya çıkabilir.

Gonoreli hastalarda nadiren gonokoksik bakteriyemi görülebilir. Bu tür yaygın gonokoksik enfeksiyonlar daha ziyade kadın hastalarda oluşur.

Başlıca bulgular ateş, üşüme, terleme, lökositoz, poliartralji, artrit ve tenosinovittir. Kol ve bacaklarda küçük, hassas papül ve peteşiler ortaya çıkar ve bunlar hızlı bir şekilde püstülleşerek hemoraji ve nekroz gelişir. Ciltteki bu bulgularla beraber eklem bulguları "artrit-dermatit sendromu" olarak adlandırılır. Çok ender olarak yaygın enfeksiyon sonucu endokardit, menenjit, miyokardit ve hepatit vakaları da rapor edilmiştir.

Tanı

Tanı akıntı, serviks salgıları, rektal sürüntü, farenks sürüntüsü ve eklem sıvısından yapılan yaymanın Gram boyası ile incelemesi ve kültür edilmesi ile konur. Erkek hastada gram boyasında nötrofiller içinde gram-negatif diplokokların görülmesi tanı için yeterlidir. Kadın hastalarda ise Gram boyası yanıltıcı olabilir. Kültür için Thayer-Martin besi yeri kullanılır. Kültür sonucunda gram-negatif diplokoklardan oluşan oksidaz-pozitif kolonilerin görülmesi tanısaldır. Gonore tanısında günümüzde önerilen nükleik asit amplifikasyon testinin (NAAT) sensitivitesi %92-96 ve spesifitesi %94-99 dur.

İnfeksiyon riski yüksek olanlara (önceden gonore veya diğer cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan bayanlar, yeni veya birden fazla seks partneri olanlar, düzensiz prezervatif kullanımı, uyuşturucu alışkanlığı olanlar ve prevelansın yüksek olduğu bölgelerde yaşayanlar) tarama önerilir. Tarama endoservikal kültürle yapılabilir veya vajinal, üretral (sadece erkekler) ve idrar örnekleri kullanılarak yapılan nükleik asit hibridizasyon testleri ve NAAT ile de yapılabilir.

Kondom kullanımı gonoreden korunmanın en etkin yöntemidir. Profilaktik antibiyotik uygulaması etkili bir metod olmakla beraber, dirençli *N. Gonorrhoeae* suşlarının ortaya çıkmasına neden olabileceğinden önerilmemektedir.

Tedavi

Komplikasyonsuz gonore tedavisinde ilk seçenek seftriaksondur (1 g, IV veya IM, tek doz). Gonore olgularının en az yarısına non-gonokoksik üretrit etkenleri de eşlik edebileceğinden tedaviye

azitromisin eklenmelidir. IV ve IM tedavi yapmak mümkün değil veya kontraendike ise, seftriakson yerine tedaviye sefiksim (800 mg, oral; tek doz) eklenebilir. Yaygın direnç gelişiminden dolayı florokinolonların kullanımı önerilmemektedir ancak kanıtlanmış duyarlılık halinde kullanılabilir.

Alternatif tedaviler (sadece duyarlılık ortaya konulursa)

- sefiksim, 400 mg, oral; tek doz
- azitromisin 1,0-1,5 g, oral; tek doz

Yaygın gonokok infeksiyonunda seftriakson (1g/gün) klinik düzelme olana kadar kullanılır. Klinik düzelme ortaya çıktıktan sonra yukarıda önerilen oral antibiyotiklerle tedaviye 7-10 gün daha devam edilir.

MYCOPLASMA VE UREAPLASMA

Mycoplasmataceae ailesi Mycoplasma ve Ureaplasma cinslerini içerir. İnsanlarda hastalık yapan en önemli tür *M. pneumoniae* olup primer atipik pnömoni etkenidir. *M. hominis*, *M. genitalium* ve *Ureaplasma urealyticum* ise insanlarda genitüriner infeksiyonlara neden olurlar. Mycoplasma ve Ureaplasma 0,1-0,3 µm boyutları ile doğada bulunan en küçük serbest yaşayan bakterilerdir. Hücre duvarları olmadığı için hücre duvar sentezini engelleyen penisilin, sefalosporin, vankomisin gibi antibiyotiklere dirençlidirler. İkiye bölünerek çoğalmaları, hücre içermeyen yapay ortamlarda üremeleri, DNA ve RNA içermeleri nedeniyle bakteri olarak tanımlanmaktadır. Mycoplasma ve Ureaplasma türleri fakültatif anaeropturlar.

U. urealyticum nongonokokal üretrit, üriner sistem taşı, koryoamniyonit, düşük doğum ağırlıklı bebek; *M. hominis* ise piyelonefrit, salpenjit, tubo-ovaryan apse, pelvik inflamatuvar hastalık, doğum sonrası ateş ve nadiren de artrit gibi hastalıklara neden olmaktadır. Her iki bakteri infertiliteden ve yenidoğanda solunum sistemi hastalığından da sorumlu tutulmaktadır. *M. genitalium* ise nadir olarak erkeklerde üretrit; kadınlarda ise servisit, endometrit ve salpinjit nedeni olabilir.

Tanı

Hem *M. hominis* hem de *U. urealyticum* 2-5 gün içinde özel ortam ve teknikler gerektiren kültürlerde üretilebilir. *M. hominis* arjinini metabolize edebilir ancak glukozu edemez. Ureaplasma ise üremek için üreye gereksinim duyar fakat üre metabolizasyonu sonucunda ortaya çıkan alkalen ortama karşı dayanıksızdır. Bu nedenle ureaplasma besi yeri üre içermeli ve iyi tamponlanmış olmalıdır. Bu organizmalar aynı zamanda PCR ile de tespit edilebilir. Özellikle *M. Genitalium*, yavaş büyümesi ve kültür ortamında zor üretilmesi nedeniyle PCR testi gerektirir. Organizmalar hücre içinde yerleşik olduğundan genital mikoplazma infeksiyonlarının tespiti için erkeklerde üretral sürüntü idrar örneklerine tercih edilir. Prostat salgıları, meni ve idrar taşları da kullanılabilir. Kadınlarda ise idrar, endoservikal ve vajinal sürüntü örneklemeye için kullanılabilir.

Tedavi

Mycoplasma genitalium

- Azitromisin 0,5 g, oral, tek doz
- Azitromisin 250 mg, oral, 1x1, 2-5 gün
- Moksifloksasin 400 mg, oral, 1x1, 5 gün (10-14 önerenler de var)

Ureaplasma urealyticum

- Doksisisiklin 100 mg, oral, 2x1, 7 gün
- Azitromisin 1-1,5 g, oral, tek doz
- Klaritromisin 500 mg, oral, 2x1, 7 gün

Mycoplasma hominis

- Doksisisiklin 100 mg, oral, 2x1, 7 gün

KAYNAKLAR

1. Langenberg AG, Corey L, Ashley RI, et al. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. N Engl J Med 1999; 341:1432-8.
2. Morrow RA, Friedrich D, Krantz E, Wald A. Development and use of a typespecific antibody avidity test based on herpes simplex virus type 2 glycoprotein G. Sex Transm Dis 2004; 31:508-15.

3. Wald A, Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis* 2002; 35:173-82.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015
5. Tanagho E. A, et al. Sexually transmitted diseases, Smith and Tanagho's General Urology 18th Edition, Editor: Jack W. McAninch, Tom F. Lue. San Francisco, Mc Graw Hill Lange, 2013: 238-248
6. Ağaçfidan A. Treponema pallidum: etken, laboratuvar tanısı ve tanıda karşılaşılan sorunlar, Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar, Editör: Ani Ö. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, İstanbul, 1999: 141-150.
7. Gökmen İ. Spiral mikroorganizmalar. İnfeksiyon Hastalıklar ve Mikrobiyoloji. Editör: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002: 1748-1757
8. Calonge N. Screening for syphilis infection: recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Fam Med* 2004; 2:362-365.
9. Goldmeier D, Guallar C. Syphilis: an update. *Clin Med* 2003; 3:2009-2011.
10. Hook 3rd EW, Martin DH, Stephens J, et al. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* 2002; 29:486-490.
11. Parkes R, Renton A, Meheus A, Laukamm-Josten U. Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe. *Int J STD AIDS* 2004; 15:73-88.
12. Simms I, Stephenson JM: Pelvic Inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know. *Sex Transm Infect* 2000; 76:80-87.
13. Van der Pol B, Martin DH, Schachter J, et al. Enhancing the specificity of the COBAS AMPLICOR CT/NG test for Neisseria gonorrhoeae by retesting specimens with equivocal results. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3092-3098.
14. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(4):757-89
15. Waites KB, Bebear CM, Robertson JA, et al. Laboratory Diagnosis of Mycoplasmal Infections. Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology, ASM Press. 2001.
16. Jensen JS. Mycoplasma genitalium: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Jan; 18(1):1-11.

Hamit Harbelioğlu • Sadık Görür

Giriş

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. 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.

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.

Tanımlar

- **Ürosepsis:** üriner sistem enfeksiyonu sonucu meydana gelen sepsis tablosudur.
- **Bakteriyemi:** Kanda bakteri olması halidir ve bu durumun kan kültürü ile ortaya konması gerekmektedir.
- **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 immatür hücre sayısının ≥ % 10 olması,
- **Hipotansiyon:** sistolik kan basıncının < 90 mm Hg'nin altında olması veya normal kan basıncı seviyesinin > 40 mm Hg'dan fazla düşmesi.

Sepsis ile ilgili tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu kriterlere göre sepsis 3 kategoride sınıflandırılmaktadır:

- **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 varlığı
- **Septik şok:** Kriter 1 ile birlikte iki veya daha fazla kriter 2 ve tedaviye dirençli arteryel hipotansiyon (≤90 mm Hg) varlığı

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 cerrahi müdahaleler, üretra darlıklarının cerrahi tedavisi ve trans üretral prostat rezeksiyonları ürosepsis gelişim açısından riski arttıran sebepler arasında yer almaktadır.

TABLO 1. Sepsis tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan kriterler

Kriter 1:

- Bakteriyemi varlığı (pozitif kan kültürü) veya sepsis varlığından klinik olarak şüphelenme. Bakteriyemi düşük inokulum düzeyinde (<10 bakteri/ml) olabilir. Birden fazla kan kültürü alınması önerilir.

Kriter 2:

- 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:

- 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 resusitasyonuna rağmen < 0.5 ml/kg/saat idrar üretimi
- Oda havasında PaO₂ ≤ 75 mm Hg veya yardımcı ventilasyon ile PaO₂/FiO₂ ≤ 300 (akut akciğer hasarı) veya PaO₂/FiO₂ ≤ 200 (akut Respiratuvar distres 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.

Patojenler

Ürosepsise neden olan patojenler sepsise neden olan patojenlerden farklı olarak genellikle Gram (-) bakterilerdir. En sık neden olan patojen Escherichia Coli'dir ve olguların %50'sinde saptanmaktadır. Bunun dışında sık görülen patojenler Klebsiella türleri, Pseudomonas Aeruginosa, Enterokok türleri 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 atmış kalp atım hızı (≥ 90 atım/dakika) 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 verebilir. Tanı veya tedavi amacı ile konan üretral kateter uygulamaları da ürosepsise neden olabilmektedir.

Antibiyotik tedavisi öncesinde laboratuvar değerlendirmesinde idrar analizi, idrar ve kan kültürü için idrar örneğinin alınması ve bir saat içinde uygun antibiyoterapinin başlanması gerekmektedir. Yine kan sayımının yapılması, serum sedimantasyon ve C-reaktif protein düzeyleri gibi nonspesifik enfeksiyon/enflamasyon marker düzeylerinin saptanması gerek tanı gerekse de tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Ürosepsis kaynağının saptanması için üriner sistemin uygun görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi oldukça faydalı bilgiler sağlayabilmektedir.

Tanı ve tedavi sürecinin değerlendirilmesinde bir takım sepsis biomarkerları saptanmıştır. Bunlardan en sık kullanılan biomarker "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 prokalsitoninin 0.3 ng/ml eşik değerinin ürosepsis tanısı açısından sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %90.3 ve %94.3 olduğu saptanmıştır. 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 biomarkerlar 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 biomarker 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 ≥ 65 mm Hg olacak şekilde sağlanmalıdır.
- İdrar çıkışı ≥ 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. Zafer Tandogdu, T.E.B.J., Riccardo Bartoletti, Florian Wagenlehner, Management of the Urologic Sepsis Syndrome. Eur Urol Suppl, 2016. 15: p. 102-111.
2. Martin, G.S., et al., The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med, 2003. 348(16): p. 1546-54.
3. Grabe M, Bartoletti R, Bjerkund-Johansen TE et al, Guidelines on urological infections, 2015 Edition. European Association of Urology Web site.

KISIM 11

ADRENAL HASTALIKLAR

Adrenal Fizyoloji / Artmış ve Azalmış Adrenal Fonksiyon

82

Fatma Ela Keskin • Pınar Kadioğlu

Adrenal Korteks

Adrenal korteksten salgılanan majör hormonlar kortizol, androjen ve aldosterondur. Adrenal steroidogenez sentezinin düzenlenmesi steroidogenetik enzimler sayesinde gerçekleşmektedir. Bu enzimlerin çoğu sitokrom p450 oksijenaz ailesine aittir. Kromozom 8 de zona retikularis ve zona fasikülatada p450c11 i kodlayan ve 11 β hidroksilasyonu sağlayan gen bulunmaktadır. Bu reaksiyon ile 11-deoksikortizol kortizole ve 11-deoksikortikosteronu (11-DOC) kortikostreona dönüştürülmektedir. Aldosteron sentezi ise zona glomerulozada gene kromozom 8' de lokalize olan CYP11B2 genini kodlayarak, p450aldo enzimi ile yapılmaktadır. P450aldo aynı zamanda 11 β hidroksilasyonu, 18-hidroksilasyonu ve 18-oksidasyonu ile 11-DOC un kortikosterona dönüşümünü regüle etmektedir. Endoplazmik retikulumda (ER) kromozom 10 da lokalize olan p450c17 geni ile 17 α -hidroksilaz aktivitesi ve 17,20 liyaz aktivitesini düzenlenmektedir. Ayrıca progesteron ve 17-hidroksiprogesteron 21 hidroksilasyonunu sağlayan p450c21 enzimini kodlayan CYP21A2 geni de ER' da bulunmaktadır.

Zona glomeruloza ve diğer iki zon arasındaki enzimatik farklılıklar nedeniyle, adrenal korteks

fonksiyonları regülasyon ve sekretuar fonksiyonlar olarak iki ayrı ünitten oluşmaktadır. Aldosteron sentezlenen zona glomerulozada 17 α hidroksilaz aktivitesi yokluğu nedeniyle kortizol ve adrenal androjenlerin prekürsörü olan 17 α -hidroksipregnenelon ve 17 α -hidroksiprogesteron sentezlenemez. Bu zon tarafından sentezlenen aldosteron primer olarak renin-anjiyotensin sistemi ve potasyum tarafından regüle edilir.

Zona fasikülata ve zona retikularisinde başlıca kortizol ve androjenler ile az miktarda östrojen sentezlenir. Bu zon öncelikli olarak ACTH tarafından regüle edilir ve CYP11B2 genini eksprese etmediği için 11-DOC aldosterona çevrilemez.

Kortizol Sentezi

Kortizol sentezi endoplazmik retikulumda pregnenelonun 17 α -hidroksilasyonu ile başlar. Pregnenelon 17 α -hidroksipregnenelona dönüşür, ardından 3 β - hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile 17 α -hidroksiprogesteronu dönüşüm gerçekleşir. Bir diğer yol da 17 α -hidroksiprogesteronun CYP21A2 ile 21 hidroksilasyonu sonucu 11-deoksikortizol oluşumudur. Bu bileşik mitokondrial 11 β -hidroksilasyonu ile kortizole dönüşür. Zona fasikülata ve zona retikularisinde ayrıca 11-DOC,

18-hidroksideoksikortikosteron ve kortikosteron üretilmektedir. Bazal koşullar altında günlük kortizol sekresyonu ortalama 9.2 mg/dl (25 µmol/dl) ile 8-25 mg/dl (22-69 µmol/dl) arındadır.

Androjen Sentezi

Adrenal androjen üretimi pregnenolon ve progesteronun 17α hidroksilasyonu ile gerçekleşmektedir ve bu zona glomerulozada olmaktadır. Androjen üretiminin en kantitatif yöntemi 17α hidroksipregnenolonun 19 karbon bileşeni DHEA ve onun sülfat bileşeni olan DHEA sülfata dönüşümü ile olmaktadır. Bu dönüşümde rolü olan 17,20 desmolaz enzimidir. Diğer bir majör adrenal androjen olan, androstenedion ise çoğunlukla CYP17 ile DHEA ve gene CYP17 ile 17α hidroksiprogesterondan üretilmektedir. Androstenedion testesterona da çevrilebilmekle beraber, bu hormonun adrenal sekresyonu minimaldir. Adrenal androjenler olan DHEA, DHEA sülfat ve androstenoidinin minimal intrinsik androjenik etkileri olup, androjenik etkiye katkıları daha potent androjenler olan testesteron ve dihidrotestesterona dönüşüm ile olmaktadır. Daha az sentezlenmesine rağmen androstenedion periferde testesterona en fazla miktarda çevrilendir.

CRH ve ACTH Sekresyonu

ACTH; kortizol ve adrenal androjen üretiminin majör düzenleyicisi olan zona fasikülata ve retikülarisin trofik hormonudur. ACTH sekresyonu hipotalamus ve santral sinir sisteminde nörotransmitterler aracılığı ile kortikotropin-salgılatıcı hormon (CRH) ve arjinin vazopressin (AVP) tarafından regüle edilir. ACTH nöro-endokrin kontrolünün 3 mekanizması mevcut

- (1) ACTH'nın epizodik sekresyonu ve sirkadiyen ritmi
- (2) Hipotalamik-pitüiter-adrenal aksın stres yanıtı
- (3) Kortizol ile ACTH'nın feedback inhibisyonu

Adrenal androjen üretimi de ACTH ile regüle edilmektedir. DHEA ve androstenedion da ACTH ve kortizol ile birlikte sirkadiyen salınım sergile-

mektedir. ACTH uygulaması ile plazma DHEA ve androstenedion düzeyleri hızla yükselirken, glukokortikoid uygulaması ile düşmektedir.

Kortizol ve Adrenal Androjenlerin Sirkülasyonu

Kortizol ve adrenal androjenler kanda plazma proteinlerine bağlanarak dolaşırlar. Kortizolün plazma yarı ömrü 60-90 dakikadır. Kortizol öncelikli olarak kortizol bağlayıcı proteine (CBG) bağlanırken, androjenler daha çok albumine bağlanırlar. Bağlı olan steroidler inaktif olurken, serbest fraksiyonları aktiftir. Tükürkte hiç bağlayıcı protein olmadığı için serbest kortizolü göstermektedir.

Adrenal Medulla

Katekolaminler olarak adlandırılan dopamin, norepinefrin ve epinefrin adrenal medulladan salgılanırlar. Katekolaminler adrenal medulladan salgılanan ana hormondur. Norepinefrin primer olarak santral sinir sistemi ve periferik sempatik sinirlerde bulunur. Dopamin ise norepinefrin öncülü olarak daha çok adrenal medulla ve sempatik sinirlerde bulunur. Beyinde yüksek konsantrasyonda olmakla birlikte sempatik gangliarda ve karotis cisminde nörotransmitter olarak çalışır. Chromogranin A (CgA) katekolaminlerin ekzositozu sırasında onlarla beraber depolanan ve salınan bir peptiddir. Non sekretuar paragangliomalarda değerli bir tümör markeri haline gelmiştir.

Katekolaminler karaciğerde fenilalanininden sentezlenen tirozinden sentezlenir. Sinirlere ve kromaffin hücrelere aktif transport ile girerek, L-DOPA ya çevrilir. Bu reaksiyonu tirozin hidroksilaz katalize eder. c-AMP'yi aktive eden nikotinic kolinerjik reseptörler aracılığı ile asetilkolin üzerinden aktive olur. DOPA aromatik L-aminoasid dekarboksilaz (DOPA dekarboksilaz) enzimi aracılığı ile dopamine dönüşmektedir. Dopamin granüler veziküllere girer ve vezikül membranında dopamin beta hidroksilaz enzimi ile norepinefrine dönüşür. Adrenal medullanın pek çok hücresinde sitoplazmik norepinefrin fentolamin N metil transferaz enzimi ile epinefrine dönüşür.

Yüksek kortizol konsantrasyonunda fentolamin N metil transferazı kodlayan genin ekspresyonu artar. Bu nedenle adrenal medulla katekolaminlerinin %80'i epinefrin olup, %20'si norepinefrindir. Katekolaminlerin sitoplazmaya salınımı VMAT1 ve VMAT2 denen veziküler monoamin transmitterleri aracılığı ile olmaktadır. Egzersiz, angina pectoris, miyokard infarktüsü, kanama, anestezi, ameliyat gibi stres yaratan durumlarda adrenal medulladan salınan katekolamin miktarı artar.

Katekolaminler adrenal medullada primer olarak membran bağlı katekolamin-O-transferaz (COMT) ile metanefrinlere metabolize olurlar. Epinefrin metanefrine, norepinefrin ise normetanefrine metabolize olur. Norepinefrin α 1 reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyon ve hipertansiyona neden olurken, β 1 reseptörleri üzerinden ise kalp hızı ve kalp kontraksiyonunda artışa neden olur. Epinefrinin de β 1 etkileri ve ayrıca β 2 etkileri mevcut olup, β 2 reseptörleri üzerinden vazodilatasyon ve hipotansiyona neden olur. Ayrıca epinefrin glikojenoliz, glukoneogenez ve lipolizi artırıcı etkisi ile glukozu artırmaktadır.

Adrenal Bezin Hiperfonksiyonu ile Seyreden Durumlar

Cushing Sendromu

Endojen kaynaklı Cushing Sendromları içinde ACTH bağımlı olmayan grup olup, kortizolün ve androjenlerin fazla salınımı ile sonuçlanan bir klinik sendromdur. Primer adrenal tümörler, Cushing Sendromlu olguların %10-15'inden sorumlu olup, çoğu benign adrenokortikal adenomlardan oluşmaktadır. Adrenalenden kaynaklanan fazla kortizol üretimi hipofizden ACTH salgılanan ACTH'nin baskılanmasına neden olmaktadır. Eğer değişik zamanlardaki ölçümlerde ACTH düzeyi $<5\text{pg/ml}$ olarak bulunmuş ise ACTH bağımsız Cushing Sendromu söz konusudur. Cushing Sendromunda, klinik spektrum oldukça geniş olmakla beraber, obezite, pletore, aydede yüzü, hipertansiyon, kolay morarma, stria, kas zayıflığı, diyabetes mellitus, osteoporoz en belirgin bulguları oluşturmaktadır. Daha az belirgin bulguları ise menstürel düzensizlik, hirsutizm,

psikiyatrik bozukluk, sırt ağrısı, kas zayıflığı, saç dökülmesidir.

Cushing Sendromu şüphesi olan olguların ilk değerlendirmesinde, birinci basamak testler olarak sensitivitesi yüksek kolay uygulanabilir testler kullanılması önerilmektedir. 24 saatlik idrar kortizolü, gece yarısı kortizolü, gece yarısı tükürük kortizolü, 1 gecelik 1 mg dexametazon supresyon testi ilk basamakta önerilen testlerdir. 1 gecelik 1 mg dexametazon testi sonrası serum kortizolünün $1,8\ \mu\text{g/dl}$ üzerinde olması Cushing sendromu için anlamlıdır. Birinci basamak test olarak, rastgele serum kortizolü, plazma ACTH düzeyi, idrar 17-kesterooid düzeyi ve Cushing Sendromu nedenine yönelik görüntüleme yöntemleri (adrenal ve hipofiz görüntülemesi) önerilmemektedir. Bu testlerde iki veya daha fazlasında yükseklik tespit edildiğinde ikinci basamak testlere geçmek gerekmektedir. Bu aşamada hastayı endokrinoloji uzmanına yönlendirmek gerekmektedir. Doğrulama testleri olarak 2 gün 2 mg dexametazon ve dexametazon-CRH testleri kullanılabilir. Doğrulama testlerinde de hiperkortizolemi tespit edilen hastalar kortizol fazlalığına neden olan kaynağın araştırılması için lokalizasyon testlerine yönlendirilir.

Adrenal Kökenli Cushing Sendromunda Tedavi

Adrenal lezyonları ortaya koymak için tercih edilen görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG). Adenomlar genellikle 2 cm çapı civarında olup karsinomlar daha büyüktür. Adrenal bez kaynaklı olan, kortizol salgılayan adenom veya karsinom için, tek taraflı adrenaletomi uygun tedavi yöntemidir. Laparoskopik cerrahi son dönemlerde uygun vakalarda tercih edilmektedir. İki taraflı adenomlarda ve kortizol salgılayan adenomun lateralizasyonu amacı ile adrenal venöz örnekleme kullanılabilir. Uzun süreli kortizol hipersekresyonu sonucu kontralateral adrenal ve hipotalamik-pitüiter aks baskılanacağı için bu hastalarda postoperatif dönemde glukokortikoid replasmanı gerekmektedir. Bazen replasmana aylar-yıllarca devam etmek gerekebilir, karşı taraf tam anlamı

ile hormon salgılamaya başladığında tedavi kesilir. Adrenal karsinomlarda ise prognoz kötüdür. Metastaz olsa bile tümörün çıkarılabileceği kadarı ile çıkarılması, sonra uygulanacak tedavinin etkinliği açısından önemlidir. Rezidü kalan olgularda bir adrenolitik ilaç olan op-DDD (Mitotan), tedavisi uygulanabilir. Hem normal hem de malign adrenal doku tarafından tutulur, adrenal atrofiye ve nekroza neden olur. Mitotana dirençli olgularda, IGF-1 inhibitörleri, sunitinib, sorafenib, kullanılabilir. Tümör ve metastazlarına radyoterapi uygulamasının etkisi sınırlıdır. Bilateral makronoduler adrenal hiperplazide, bilateral adrenalektomi uygulanır, yalnız bazı yaşlı olgularda önce büyük olan adrenal beze girişim uygun olabilir. Primer pigmente nodüler adrenal hiperplazide seçilecek tedavi, bilateral adrenalektomidir.

Feokromasitoma

Feokromasitoma adrenal medullanın kromaffin dokusundan (sempatik) kaynaklanan tümörlerdir. Paraganglioma ise adrenal dışı yerleşimli sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreli tümörüdür. Katekolamin başlıca epinefrin ve norepinefrin salgılayarak çeşitli bulgulara ve ölümcül hipertansif krizlere neden olurlar. Vakaların %15-20'sini ailesel feokromasitomalar oluşturur. Bu zamana kadar otozomal dominant geçiş gösteren 6 gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu genler RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD germline mutasyonlarıdır. Multiple Endokrin Neoplazi 2A ve 2B de (MEN 2A-2B) RET protoonkogen aktivasyonu mevcuttur ve iki MEN grubunda da %50 olasılıkla feokromasitomaya rastlanılmaktadır.

- Ailede feokromasitoma öyküsü veya paraganglioma öyküsü olan,
- Bilateral feokromasitoma tespit edilmiş,
- Paraganglioma varlığında
- Erken yaşta prezente olan feokromasitoma (<20 yaş)
- Genetik hastalık düşündüren bulguların varlığında genetik tarama yapılmalıdır.

Klinik tablo salgılanan hormonun farklılığına göre değişmektedir. Dopamin salgılayanlar normotansif olup, öksürük, karın ağrısı gibi bulgulara

neden olurken, norepinefrin salınımı hipertansiyon, kalp hızı artışına neden olur. Epinefrin salgılayanlarda vazodilatasyon ve hipotansiyon ve beraberinde glikojenoliz ve glukoneogenez artışı sonucu glukoz artışı meydana gelmektedir.

Klasik klinik bulgular: hipertansiyon, çarpıntı, terleme, baş ağrısı, anksiyete, tremor, bulantı, parestezi, baş dönmesi, yorgunluk ve karın ağrısıdır. Ataklar ani başlar, gün içinde tekrarlayabilir veya aylarca görülmeyebilir. Ölüm genellikle kardiyovasküler nedenlerle olmaktadır. Adrenal insidentalomaların %5'inde feokromasitoma tespit edilmiştir.

Tanı için kriz sırasında veya sonrasında yapılan ölçümler daha değerlidir. Fraksiyone katekolaminler (epinefrin, norepinefrin, dopamin) ve fraksiyone metanefrinler (metanefrin, normetanefrin) günümüzde HPLC (high performans liquid chromatography) veya tandem mass spectroscopy ile oldukça güvenilir şekilde ölçülmektedir. Fraksiyone metanefrinlerin idrar ve plazmada ölçümü katekolaminlere göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Değerlerde 2-3 kat yükselme tanı için oldukça anlamlıdır.

Bazı ilaçlar yalnız pozitifliğe neden olmaktadır. Antihipertansifler içinde ölçümlerle en az etkileşen selektif α 1-bloker (doksazosin) ve kalsiyum kanal blokerleridir. Hastaların kullandığı ilaçlar bu açıdan düzenlenmeli ve ilaç değişimini takiben en az 2 hafta beklenmelidir. Feokromositoma biyokimyasal olarak kanıtlandıktan sonra lokalize edilmelidir. Bunun için anatomik görüntüleme BT, MR ve fonksiyonel görüntüleme (nükleer tıp metodları) uygulanır. 0.5-1 cm'den büyük adrenal kitleler veya 1-2 cm'den büyük ekstra-adrenal feokromositomalar özellikle 2-5 mm kalınlıkta çekildiğinde BT ile saptanabilirler. MRG ekstra-adrenal feokromositoma tanısında BT'ye göre daha değerlidir. Feokromositoma T2-ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre belirgin hiperintens görüntü verir. Ancak abdominal görüntülemeler negatif ise veya malignite, metastatik hastalık veya multipl tümör şüphesi varsa fonksiyonel görüntüleme tercih edilir ve en sık kullanılanlar; metaiodobenzyलगuanidine (131I-MIBG ve 123I-MIBG) sintigrafileri ve pozitron emission tomografi (PET) yöntemleridir.

MIBG negatifse PET görüntüleri kullanılır. Özellikle 18F-fl urodeoxyglucose tarama metastatik alanların saptanmasında yardımcı olur.

Tedavi

Temel tedavi tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi öncesinde medikal tedavi ile hazırlık yapılmalıdır. Hasta anestezi veya cerrahinin neden olabileceği katekolamin krizinden korunmak için kan basıncı, kalp hızı, kan volümü ve diğer organ fonksiyonlarının normalleştirilmesi gerekir. Kan basıncı kontrolü için aşağıdaki tedaviler uygulanabilir.

- Fenoksibenzamin (Dybenziline): İrreversibl, uzun etkili nonspesifik α -adrenerjik antagonistidir. 2x10 mg oral başlanır. Kan basıncı kontrolleri yapılarak doz 2-3 günde bir 10-20 mg olarak artırılır. Günlük ortalama doz 20-100 mg'dır. Nihai doz günde 3 kere olmak üzere 1 mg/kg'dır. Tedaviye cerrahiden 7-10 gün önce başlanır. Doz ayarlanırken ortostatik hipotansiyon ve refleks taşikardi açısından dikkat edilir
- Selektif α_1 -antagonistleri: Prazosin, Doksazosin, Terazosin: Refleks taşikardi yapmazlar ve etki süreleri daha kısadır. Günde tek doz kullanılır. İlk doz hipotansiyon etkisinden kaçınmak için gece tedaviye başlanır.
- Kalsiyum kanal blokerleri yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda tek başlarına veya selektif α_1 -antagonistleri ile kombine kullanılırlar. Preoperatif hazırlıkta en sık kullanılan kalsiyum kanal blokeri nicardipindir, başlangıç dozu 2x30 mg'dır. Ayrıca amlodipin 10-20 mg/gün, nifedipin 30-90 mg/gün ve verapamil 180-540 mg/gün verilebilir.
- Kombine $\alpha+\beta$ adrenoreseptör antagonistleri: Mecbur kalınmadıkça preoperatif adrenoreseptör blokajı için önerilmezler. Ancak kontrol altına alınamayan taşikardilerin tedavisinde B- blokerler tedaviye eklenebilir.
- Hipertansiyon kontrol edilemediğinde ACE inhibitörü ilave edilebilir
- Serum fizyolojik verilerek intravasküler volüm artırılır, çünkü aşırı katekolamin etkisiyle hipovolemi vardır. Katekolamin fazlalığının neden

olduğu vazokonstriktör etki operasyon sonrası ortadan kalktığı için cerrahi öncesinde olduğu gibi cerrahi sonrası da plazma volüm ihtiyacı artmıştır. Bunu önlemek amacıyla operasyon öncesi başlanarak hidrasyona devam edilir.

- Taşikardi ve aritmilerin önlenmesi için yeterli α -blokajından sonra (aksi halde α hiperstimulasyon sonucu ciddi hipertansif kriz gelişir) β bloker tedavisi başlanır (α -bloker tedavisinden 2-3 gün sonra).

Cerrahi Tedavi

Operasyon öncesi 1-3 gün süreyle 1-2 L/gün %0.9 NaCl ile hidrasyon yapılır. Cerrahi mortalite tecrübeli merkezlerde %2-3'den azdır. Geçmişte açık cerrahi ile rezeksiyon yapılırken günümüzde tek taraflı adrenal feokromositomalarda laparoskopik adrenalektomi tercih edilen prosedürdür (8-10 cm'den küçük ve radyolojik olarak maligniteyi desteklemeyen tümörlerde). Tümör adrenal glandın içinde ise adrenal bez tümüyle çıkarılır. Zor diseksiyon, invazyon, adezyon veya cerrahin tecrübesizliği söz konusu ise işlem açık adrenalektomiye dönüştürülür. Tümör malign ise mümkün olduğu kadar çıkarılır. Özellikle bilateral adrenal feokromositomada adrenal korteksin korunduğu cerrahi yaklaşım da uygulanmaktadır.

Abdominal paragangliomalar için anterior midline abdominal cerrahi yaklaşım uygulanır. Cerrahiden hemen sonra hipotansiyon gelişebilir. Sıvı tedavisi ve gerekirse aralıklı olarak düşük dozlarda pressör tedavi verilebilir. Preoperatif yeterli α -blokajı yapılan ve volüm ekspansiyonu sağlanan hastalarda postoperatif hipotansiyon gelişme riski azdır. Postoperatif dönemde geçici hipoglisemi riski olduğundan kan şekeri takip edilmeli ve verilen sıvılar %5 dekstroz içermelidir.

Başarılı bir operasyon sonunda genellikle kan basıncı normale döner. Fakat bazı hastalarda 4-8 hafta kadar hipertansiyon devam eder. Postoperatif 1-2. haftadan sonra 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinler ve katekolaminler ölçülür. Ölçümler normal çıkarsa tümörün tam olarak çıkarıldığı anlaşılır. Aksi halde rezidü tümör, ikinci bir odak veya metastaz düşünülür.

Primer Hiperaldosteronizm (PH)

Sekonder olarak adrenal korteks dışı bir neden olmaksızın aldosteron sekresyon fazlalığı ve renin supresyonu varlığıdır. Klasik tanımlamada birlikte potasyum düşüklüğü de bulunur. Hipertansiyon, hipopotasemi (hastaların %60'ında normal potasyum), ödem yokluğu, aldosteron yüksekliği, renin supresyonu, metabolik alkalozis, hafif hipernatremi, hipomagnesemi, kas zayıflığı, sol ventriküler hipertrofi görülen klinik bulgulardır. Aldosteron üreten adenom (APA) ve bilateral idiopatik adrenal hiperplazi (BAH) en sık görülen nedenlerdir. Rastgele, aynı anda plazma aldosteronun (PA), plazma renin aktivitesine (PRA)'ne oranına bakarak ilk değerlendirme başlar. PH düşünlmemesi için PA (ng/dl)/ PRA (ng/ml/saat) < 20/1 olmalıdır. ≥30 olması PH tanısında % 90 sensitif, % 91 spesifik, ≥50 PH tanı olasılığı çok yüksektir. Testleri etkileyecek olan ilaçlar; ACE inhibitörleri, beta blokörler, spironolaktone, ve eplerenonedür. Bu ilaçların biyokimyasal incelemeden 2-4 hafta önce kesilmesi gerekmektedir. İleri basamak tsetlerde, serum fizyolojik supresyon testi ve oral tuz yükleme testi yapılabilir. PA tanısı kesinleşince etiyoloji belirlenmelidir. Cerrahi tedavinin aldosteron üreten adenom'da hipertansiyonu düzeltmesi oranı %30-69 arasındadır, beraberinde hipokalemi düzelir, bilateral adrenal hiperplazi de ise cerrahi sonrası hipertansiyonda kür oranı % 19'dur. Bu nedenle cerrahi tercih edilmez, medikal tedavi verilir.

Adrenal CT; 3 mm'den ince kesitler; APA'yı göstermesi açısından önemlidir. Biyokimyasal tanı yanında 1 cm'den büyük tek taraflı lezyon varlığında diğer adrenal normale cerrahi uygulanabilir.

Sürrenal adenom ve bilateral adrenal hiperplazi ayırımında ve iki taraflı adrenal adenom varlığında tanı için adrenal ven örnekleme yapılabilir. Sağ ve sol adrenal ven örnekleri, inferior vena kava örnekleri ile kıyaslanır; Aldosteron ve kortizole bakılır. Adrenal venden alındığının göstergesi vena kavaya göre 10 kat daha yüksek kortizol oranı varlığıdır. Sürekli ACTH infüzyonunun tanıda daha etkili olabileceği ifade edilmektedir. Sağ ve sol adrenal venden alınan aldosteron oran-

larının 4'den fazla olması APA'yı düşündürürken, 3'den düşük olması BAH'ı düşündürür.

Adrenal Bezin Hipofonksiyonu İle Seyreden Durumlar

Primer Adrenal Yetmezlik

Kronik primer adrenal yetmezlik Addison Hastalığı olarak bilinmektedir. Hastalık ilk tarif edildiğinde en sık neden tüberküloz iken, günümüzde otoimmünite hastalığının en sık nedenidir. Otoimmün adrenal yetmezlikte, hem hüneral hemde hüneral aracılı immün mekanizmalar ile adrenal korteks harabiyeti görülmektedir. Steroid sentezinde rol alan enzimlere karşı gelişen antikorlar (en sık 21 hidroksilaz) genellikle adrenal bezin üç histolojik katmanını da etkiler. Bu antikorlar hastaların %86'sında saptanabilir. Tüberküloza bağlı gelişen adrenal yetmezlikte, sürrenal bezler akut durumda adrenal BT ve MR'da büyük ve kalsifiye görülürken daha sonra atrofik görünürler.

Primer adrenal yetmezlik nedenleri ;

- Otoimmün
 - Sporadik
 - Otoimmünpoliglandülersendrom tip 1 (OPS tip1): Addison hastalığı, hipoparatiroidizm, mukokütanöz kandidiazis, primergonadal yetmezlik, malabsorbsiyon
 - Otoimmünpoliglandülersendrom tip 2 (OPS tip 2, Schmidt sendromu): Addison hastalığı otoimmüntiroid hastalıkları, primergonadal yetmezlik, hipoparatiroidizm, tip 1 diabetes mellitus
- İnfeksiyonlar - Tüberküloz - Yaygın mantar enfeksiyonları - HIV -Sifilis
- Metastatik tümörler (Akciğer, meme, gastrointestinal, vb.)
- Bilateral adrenal kanama (meningokokseмик sepsis, anti-koagulan kullanımı)
- İlaçlar; aminoglutatamide, etomidate, keta-konazol, metyropone, mitotone) rifampin, flukanazole, fenitoin, barbituratlar (adrenal rezervi kısıtlı kişilerde)
- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz)
- Adrenolökodistrofi ACTH direnç sendromları
- Bilateral adrenaektomi

Tanıda kullanılabilecek laboratuvar testleri:

- Sabah 09.00 da bakılan serum kortizol düzeyinin 3 µg/dl' nin altında bulunması adrenal yetmezliği kuvvetle düşündürür.
- ACTH uyarı testi: Adrenal yetmezlik düşünülen her hastada, bazal kortizol seviyesi 14,5-15 µg/dl üzerinde saptanmadığı sürece, uygulanması gereken bir testtir. Sentetik ACTH (cosyntropin) 250 µg şeklinde IV olarak uygulandıktan sonra, 30 ve 60. dakikalarda kan kortizol düzeyi ölçülür. Zirve kortizol düzeyi, 18 µg/dl üzerinde saptanırsa primer adrenal yetmezlik tanısı dışlanır. ACTH tayini, genellikle primer-sekonder adrenal yetmezlik ayırıcı tanısında kullanılır.
- İnsülin tolerans testi: Hipofizer-adrenal aks değerlendirilmesinde "altın standard" test olarak kabul edilmektedir.

Kronik primer adrenal yetmezlik tanısı alan hastalarda glukokortikoid, mineralokortikoid ve kadınlarda androjen hormonların eksikliğine bağlı çeşitli belirti ve bulgular gelişir. Hastaların hemen tümünde kronik yorgunluk, halsizlik, isteksizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi belirtiler mevcuttur. Bulantı en sık rastlanan belirtidir. Bazı hastalarda kusma ve karın ağrısı da gözlelenebilir. 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 hastaların %85-90'ında saptanır. Hiponatremi, mineralokortikoid eksikliğine bağlı Na ve sıvı kaybı ile glukokortikoid eksikliğine bağlı olarak gelişir. Erişkinlerde enfeksiyon, ateş veya alkol alımı gibi kolaylaştırıcı bir etken olmaksızın hipoglisemi nadiren görülür.

Hiperpigmentasyon ciltte melanin artışına bağlıdır ve kronik primer adrenal yetmezlikli hastaların hemen tümünde saptanan karakteristik bir fizik muayene bulgusudur. Hiperpigmentasyon yüm vücutta yaygın olarak görülmekle birlikte, en sık güneşe maruz kalan bölgelerde (yüz, boyun, ellerin arka yüzleri) ve sürtünmeye maruz kalan bölgelerde (dirsekler, dizler, bel ve omuzlar) saptanır. Ayrıca dudakların iç yüzlerinde ve bukkal mukozada da hiperpigmente alanlar saptanır.

kadın hastalarda androjen eksikliğine bağlı koltuk altı ve pubik kıllarda dökülme ve libido kaybı görülür.

Tedavi

Tedavide amaç eksik olan glukokortikoid, mineralokortikoid ve gerekirse androjenleri yerine koymaktır. Genellikle 2-3 doza bölünmüş halde, kısa etkili glukokortikoid (hidrokortizon) tedavide tercih edilir. Hidrokortizon için önerilen günlük doz ortalama 10-12mg/m² dir. Uzun etkili steroidler tercih ediliyorsa, hastalar genellikle günlük 2.5-5 mg prednizolon kullanılabilir. Replasmanda Glukokortikoidlerin, osteoporoz gibi yan etkilerini engellemek için mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir. Uzun süreli tedaviyle hiperpigmentasyonda azalma beklenir.

Mineralokortikoid replasmanında genellikle sentetik bir mineralokortikoid olan fludrokortizon 0.05-0.2 mg/gün dozunda kullanılır.

Kaynaklar

1. Ty B. Carroll, David C.Aron, James W. Findling, J. Blake Tyrrell. Glucocorticoids and Adrenal androgens; Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 9th Edition, Editör: Gardner D.G. and Shoback D. Newyork, McGraw-Hill Companies, 2011; 285-329.
2. Paul A. Fitzgerald, Adrenal medulla and Paraganglia; ; Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 9th Edition, Editör: Gardner D.G. and Shoback D. Newyork, McGraw-Hill Companies, 2011;345-395.
3. Arlt, Wiebke, and Paul M. Stewart. "Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action." *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 34.2 (2005): 293-313.
4. Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, et al,eds. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3.rd ed.Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins;2001
5. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2016.www.turkendokrin.org
6. Stewart P.M, Krone N. Adrenal Cortex in Williams Textbook of Endocrinology.12th ed.Ed byMelmed S,Polonsky K.S,Larsen P.R,Kronenberg H.M.Elsevier Saunders Philadelphia,2011pp:497-515
7. Valassi E, Santos A, Yaneva M ve ark.Th e European Registry on Cushing's syndrome:2 year experience. Baseline demogrpahic and clinical characteristics. European Journal Of Endocrinology 2011; 165:383-392

8. The Diagnosis of Cushing's syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. www.endocrine.org/clinical-practice
9. Neiman L.K, Biller M.K.B, Findling J.W ve ark.The Diagnosis of Cushing's Syndrome:An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,2008,93:1526-1540
10. Newell-Price J. Diagnosis /differential diagnosis of Cushing's Syndrome:a review of best practice. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009,23 Supp,1 S5-S14
11. Ragnarsson O, Johansson G. Cushing's Syndrome:a structured short and long –term management plan for patients in remission.*European Journal of Endocrinology*, 2013;169:R139-R152
12. Goldfien A. Adrenal medulla: In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. *Basic & Clinical Endocrinology*, 6th ed. New York: McGraw Hill; 2001:399-421.
13. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:935-56.
14. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5210-6
15. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4533–9.
16. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1915-42.
17. William F Young, Jr, Norman M Kaplan, MD, Burton D Rose, MD, Approach to the patient with hypertension and hypokalemia; UpToDate Feb ; 2014
18. Young WF; Primary hyperaldosteronism; Meet The Professor Endocrine Case Management; Endo 2016
19. Lynnette K Nieman. Primary Adrenal Insufficiency, Definition, clinical sign and symptoms and treatment. UpToDate. 2014
20. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):364-89.

Adrenal Lezyonların Değerlendirilmesi

83

Anıl Erkan • Çağdaş Şenel • Altuğ Tuncel

Giriş

Üroloji pratiğinde, adrenal patolojilerinin değerlendirilmesini doğru olarak bilmek, adrenal lezyon ile yönlendirilen bir hastayı değerlendirmede veya rastlantısal olarak saptanan adrenal lezyonun araştırılmasında önemlidir.

Adrenal insidentaloma, herhangi bir neden ile yapılan radyolojik görüntüleme esnasında adrenal bezde saptanan çapı 1 cm'nin üzerindeki lezyonlardır. Herhangi bir sebep ile yapılan görüntüleme esnasında veya otopsi serileri sırasında saptanan adrenal insidentaloma oranı yaklaşık olarak %5'tir. Yaşlanma ile birlikte rastlantısal olarak saptanan adrenal lezyonların sıklığı da artmaktadır. Şunu vurgulamak gerekir ki adrenal lezyonun rastlantısal olarak saptanması, bu lezyonun önemsiz olduğu anlamına gelmez. Nitekim bu 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. Biyopsi nadiren gereklidir ancak özellikli klinik durumların aydınlatılmasında önemli role sahiptir.

Bu kitap bölümünde adrenal lezyonların değerlendirilmesi güncel literatür eşliğinde okuyucu ile paylaşılacaktır.

1. Adrenal Lezyonların Görüntülenmesi

Adrenal lezyonların morfolojik veya fonksiyonel açıdan değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli görüntüleme yöntemleri bulunmaktadır. Ürologların, adrenal lezyonların görüntüleme yöntemlerini ve bunların kısıtlılıklarını iyi bilmesi gerekmektedir.

• Ultrasonografi (USG)

USG, adrenal lezyonların değerlendirilmesinde yeterince iyi olmayan bir yöntemdir. Buna rağmen birçok adrenal lezyon, herhangi bir başka sebep ile yapılan tüm karın USG'si sırasında saptanır. USG ile sıklıkla sağ taraf adrenal lezyonlar saptanır. Bu durum, sağ tarafta karaciğer ve inferior vena kava'nın daha iyi bir pencere sağlamasından dolayıdır.

• Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Hem BT hem de MRG, sağladığı kesitsel ve yenidoğan oluşturulmuş anatomik görüntüler ile adrenal lezyonların değerlendirilmesinde büyük öne-

me sahiptir. Bu yöntemler kullanılarak lezyonların; boyut, taraf, homojenite, yoğunluk, damarsal yapı ve anatomik komşu organ ilişkileri açısından detaylı incelemesi yapılabilir. Görüntüleme saptanan özelliklere göre ayırıcı tanıya gitmek kolaylaşabilir. Adrenal lezyonda, çok miktarda yağ izlenmesi miyelolipom tanısına yaklaştırır iken, çevre dokulara uzanmış ve onları içine almış bir lezyon ise adrenokortikal kanser tanısını akla getirir. Adrenal kistler, akut veya subakut hemorajiler de yine görüntüleme yöntemleri ile ayırt edilebilir. Buna rağmen günümüzde, hormonal değerlendirme yapılmaksızın adrenal lezyonun doğası veya fonksiyonları açısından net değerlendirme yapmak mümkün değildir.

i. Kontrastsız BT

Kontrastsız BT, hücre içi yağ varlığının saptanmasında kullanılabilecek değerli ve kolay uygulanabilen bir görüntüleme yöntemidir. Bu sayede, adrenal adenomların %70'inden fazlasını saptanabilir. Görüntüleme saptanan 10 Hounsfield Ünitesi (HU)'den küçük değerler, yüksek hücre içi yağ içeriğine işaret eder ve adenom açısından anlamlıdır. Sıfır HU ve altındaki değerler sınır olarak kullanıldığında, bu değerler adenom için %100 özgüldür. Ancak tüm adenomların sadece %41'inin yoğunluğu 0 HU'nin altındadır. Bu nedenle 10 HU, eşik değer olarak kullanılmaktadır. 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'nin üzerinde yoğunluk gösterirler. On HU sınırının altında olan düşük yoğunluklu feokromasitoma olgularının da literatürde bildirilmiş olduğunu unutmamak gerekir. Bu durum hormonal değerlendirmenin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

ii. Kontrastlı BT

Bazı adrenal lezyonlar, kontrastsız görüntüler olmadan sadece kontrastlı görüntüler ile saptanabilir. Ancak sadece kontrastlı olan kesitlerin lezyonun doğasını anlamadaki rolü sınırlıdır. Kontrastlı BT; lezyonun düzensiz kenarlı olması, kontrast tu-

tan bir halkaya sahip olması gibi kötü huylu bir lezyon olabileceğini düşündüren, morfolojik bazı bilgiler sağlar. Ayrıca, lezyonun histogram analizi ile yağ içeriği hakkında bilgi edinilebilir.

Adrenal adenomların yaklaşık %30'u, düşük yağ içeriğinde olmasından dolayı kontrastsız BT'de 10 HU'nin üzerindeki değerlere sahiptirler. Bu nedenle bu lezyonlar kontrastsız BT ile adenom dışı lezyonlardan ayırt edilemez. Yağdan fakir adenomlar kontrast madde verildikten sonra hızlı yıkanma gösterirler. Son yıllarda, yağdan fakir adenomların adenom dışı lezyonlardan ayırmada "yıkanma tekniği" rutin olarak kullanılmaktadır. Kontrast madde öncesinde yoğunluk değeri ile kontrast madde sonrasındaki 15. dakikadaki yoğunluk karşılaştırıldığında (kesin yıkanma yüzdesi), yıkanma %60'dan büyük ise veya arteriyel fazdaki yoğunluk ile kontrast sonrası 15. dakikadaki yoğunluk karşılaştırıldığında (göreceli yıkanma yüzdesi), yıkanma %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 yıkanma değerleri ile adenomlardan ayrılrsa da istisnai lezyonlar olabilir. Kesin yıkanma yüzdesi: $([1. \text{ dakika yoğunluk} - 15. \text{ dakika yoğunluk}] / [1. \text{ dakika yoğunluk} - \text{kontrastsız yoğunluk}] \times 100\%)$ şeklinde hesaplanır. Göreceli yıkanma yüzdesi: $([1. \text{ dakika yoğunluk} - 15. \text{ dakika yoğunluk}] / 1. \text{ dakika yoğunluk} \times 100\%)$ şeklinde hesaplanır.

iii. MRG

MRG, hücre içi yağ ve su sinyallerini toplayarak yağ içeriği hakkında bilgi verir. MRG ile kimyasal kayma tekniği kullanılarak adenom ayırımı yapılabilmektedir. Birçok çalışma ile kimyasal kayma MRG ve kontrastsız BT'nin eşdeğer görüntüler sağladığı gösterilmiştir. Ancak kimyasal kayma MRG, kontrastsız BT ile karşılaştırıldığında daha pahalı bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle BT'de yapılan yıkanma tekniği günümüzde altın standart teknik olarak kabul görmektedir. Gadolinium MRG ile sağlanan yıkanma görüntülerinin tanısallık değeri, iyodin tabanlı BT yıkanma görün-

tülerinden daha zayıf olduğu için klinik pratikte kullanılmaz.

• Fonksiyonel Görüntüleme

Adrenal insidentaloma tanısında, hormonal değerlendirme ve kesitsel görüntülerin sağladığı yüksek doğrulukta bilgiler fonksiyonel görüntülemenin kullanımını sınırlamaktadır. Ancak fonksiyonel görüntülemeler, adrenal lezyonun kaynağı bulunamadığında veya yüksek ihtimal ile kötü huylu bir lezyon şüphesi var iken ispatlanamadığında değerli bilgiler sağlar.

Kolesterol eşdeğeri olan İyodin-131-Norkolesterol (¹³¹I-NP59) ile yapılan sintigrafi ile adrenal lezyonun adrenal korteks kaynaklı olup olmadığı gösterilebilir ki bu adrenokortikal hücrelerden kaynaklanan adrenokortikal kanser tanısında 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 ve Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından onaylanmamış olması nedeni ile rutin olarak kullanılmamaktadır.

Adrenokortikal kaynaklı lezyonları ayırt etmek için kullanılan diğer bir radyonükleit ajan, karbon-11-metomidat (¹¹C)'tir. Bazı çalışmalar ile adrenokortikal kaynaklı lezyonları göstermedeki başarısı kanıtlanmış olsa da adenom ile adrenokortikal kanser ayırıcı tanısında başarılı olmadığı için günlük pratikte kullanılmamaktadır.

Feokromasitoma tanısında; kesitsel görüntüleme ve hormonal değerlendirmenin sağladığı başarı, İyodin-131-metayıodobenzilguanin (¹³¹I-MIBG) sintigrafisinin kullanımını kısıtlamaktadır. 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 kullanılacak diğer ajanlar indiyum-111-oktrotid ve F-18 dopamin olarak sayılabilir. Ancak bu ajanların rutin kullanımı henüz araştırma aşamasındadır.

İyi ve kötü huylu adrenal lezyonların ayırımında F-18-fludeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (¹⁸F-FDG PET) kullanılabilir. Bu yöntem, adrenokortikal kanser veya metastatik lezyonların gösterilmesinde %93-100 duyarlılığa ve %80-100 özgüllüğe sahiptir. Buna rağmen ¹⁸F-FDG PET, BT görüntüleri ve klinik veriler ile sonuca gidilemediğinde kullanılmak üzere saklanmalıdır.

2. Boyut ve Büyüme Hızı

Retroperitoneal alan, adrenal lezyonların neredeyse 20 cm'ye kadar belirti vermeden büyümesine olanak sağlayan bir alandır. Bununla birlikte adrenal lezyonların ortalama tanı boyutu 3 cm'dir. Barzon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, adrenal lezyonun büyüklüğü arttıkça kötü huylu olma ihtimalinin de arttığı gösterilmiştir. Dört cm'nin altındaki hormonal açıdan fonksiyonel olmayan lezyonların kötü huylu olma ihtimali düşüktür (%2). Altı cm'nin üzerindeki lezyonlar ise aksi ispat edilene kadar kötü huylu kabul edilir. Dört ile 6 cm arasındaki lezyonlara yaklaşım tartışmalıdır. Bu boyuttaki lezyonların %6 oranında kötü huylu olma ihtimali vardır. Birçok araştırmacı tarafından 4 cm, lezyonun cerrahi olarak çıkarılması için eşik değer olarak kabul edilmiştir. Mantero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 4 cm eşik değeri kötü huylu lezyon tanısı için %93 duyarlılık ve %42 özgüllüğe sahiptir. Eşik değer 6 cm olarak kabul edildiğinde ise duyarlılık %74'e düşerken, özgüllük %73'e çıkmaktadır.

Bir üroonkolog şunu unutmamalıdır ki yaş ile birlikte iyi huylu adrenal lezyonların görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle gençlerde görülen 4 cm'nin altındaki lezyonlara, yaşlılarda görülenlerden daha dikkatli yaklaşılmalıdır. Sonuç olarak; adrenal lezyonun boyutu, sınırları ve kontrast tutulumu ile birlikte değerlendirilmeli ve lezyonun tedavisi buna göre planlanmalıdır.

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

Adrenal biyopsi, adrenal lezyon varlığında;

1. Bilinen bir maligniteyi doğru evrelemek için,
2. Öncülü bilinmeyen maligniteyi aydınlatmak için,
3. İyi huylu veya kötü huylu ayrımı yapılamayan lezyonlar (enfeksiyon, metastaz vs.) için endikedir.

Ancak aşağıdaki durumlar adrenal biyopsinin kullanımını sınırlandırmaktadır;

1. Modern görüntüleme teknikleri ile üst düzey tanı elde edilebilmesi,
2. Histolojik olarak adenomların, kesin olarak adrenokortikal karsinomlardan ayırt edilemeyebileceği,
3. Adrenal biyopsinin risksiz bir işlem olmayışı.

Buna rağmen adrenal biyopsi güvenilirliği ve kullanışlılığı kanıtlanmış bir yöntemdir. Bazen cerrahi öncesi tanı koymak için yararlı bir yöntem olabilir.

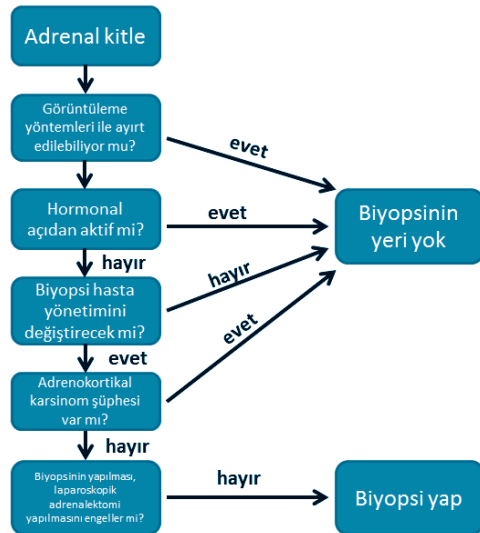
Welch ve arkadaşları, yaptıkları 277 perkütan adrenal biyopsi sonuçlarını yayımlamışlardır. Serilerindeki hastaların çoğunda bilinen adrenal dışı malignite mevcuttur. Yazarlar, adrenal biyopsinin duyarlılığını %81, özgüllüğünü ise %99 olarak rapor etmiştir. Tutarlılığın sağ taraf biyopsilerde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Büyük çaplı biyopsi iğneleri (18-19 Gauge) ile biyopsi alınması tanıda doğruluğu arttırır iken daha küçük çaplı iğneler ile karşılaştırıldığında komplikasyon oranlarının artmadığı gösterilmiştir. Pozitif öngörü değeri yüksek olan bu yöntemin, herhangi bir öncül malignite ile birlikte adrenal metastaz şüphesi olan lezyonlarda kullanımı değerlidir. Diğer bir çalışmada öncül malignitesi bilinen 225 hastaya biyopsi yapıldıktan sonra %18'inde adrenal dokuda malignite gösterilememiştir. Deneyimli ellerde 18 Gauge iğne ile yapıldığında tanısız olmayan biyopsi oranının çok düşük olduğu gösterilmiştir. Bilinen akciğer veya böbrek malignitesi olan

hastalarda pozitif adrenal biyopsi ihtimali daha yüksektir. Buna karşın önceden malignite öyküsü olmayan ve eş zamanlı adrenal dışı kitlesi olmayan hastalarda metastazı göstermede yetersizdir.

Adrenal biyopsinin komplikasyon oranı bazı geniş serilerde % 2.8 olarak bildirilmiştir. Kanama en sık görülen komplikasyondur. Bunun dışında pnömotoraks ve hemotoraks da bildirilmiştir. Biyopsi hattında tümör ekimi tartışmalı bir konudur ve bazı yazarlar adrenokortikal kanser şüphesi varlığında biyopsi yapılmasını önermemektedir. Biyopsi öncesinde feokromasitoma varlığının dışlanması gereklidir. Çünkü aksi durum hayatı tehdit edici sonuçlar doğurabilir.

Yüksek doğruluk oranına sahip olmasına rağmen günümüzde bazı yazarlar adrenal biyopsilerin gereksiz yapıldığı görüşündedirler. Quayle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kendilerine adrenal biyopsi yapıldıktan sonra yönlendirilen hastaların hiçbirinde biyopsinin klinik yaklaşım şeklini değiştirmediğini göstermişlerdir.

Sonuç olarak adrenal biyopsi, görüntüleme yöntemleri ile karar verilemediğinde ve biyopsi sonrası hastalığın yönetimi değişecek ise yapılmalıdır. Şekil 1'de adrenal biyopsi algoritması gösterilmektedir.



Şekil 1. Adrenal biyopsi algoritması

4. Hormonal değerlendirme

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından tüm adrenal insidentalomalara hormonal değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bu öneri adrenal insidentalomaların yaklaşık %10'unun hormon aktif olmasından kaynaklanmaktadır. Günümüzde tüm adrenal kitlelerin; kortizol ve katekolamin aşırı salınımı açısından değerlendirilmesi, eğer tansiyon yüksekliği öyküsü var ise aldosteron aşırı salınımı açısından da değerlendirilmesi önerilmektedir. Ancak günümüz üroloji pratiğinde, adrenal insidentalomaların %80'ine eksik değerlendirme yapılmaktadır. Hormonal değerlendirme sırasında ilk yapılan testte pozitif sonuç saptanır ise doğrulama testi yapılması önerilmektedir.

• Kortizol aşırı salınımının değerlendirilmesi

Adrenal insidentalomaların %5-8'i aşırı glukokortikoid salınımı gösterirler. NIH kılavuzları, tüm adrenal lezyonların glukokortikoid aşırı salınımı açısından değerlendirilmesini önermektedir. Adrenal insidentalomada; Cushing sendromu araştırmak için 3 test vardır:

1. Düşük doz deksametazon baskılama testi (DD-DBT)
2. Gece tükürük testi
3. 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü (ISK)

Literatürdeki meta analiz sonuçlarına göre, her 3 test de benzer doğruluğa sahiptir. Yine de 24 saatlik ISK ölçümü subklinik Cushing sendromunu göstermede yeterli olmayabilir. Endokrinoloji Cemiyeti'nin kılavuzunda da, insidentalomaların endokrinolojik değerlendirmesinde, DD-DBT veya gece tükürük kortizolü ölçümü önerilmektedir. Test öncesinde dışarıdan steroid kullanımının olup olmadığı kesinlikle sorgulanmalıdır.

DD-DBT'nde, hastanın kortizol seviyesi ölçüldükten sonra verilen 1 mg deksametazon'a kortizolün verdiği yanıt ölçülür. Eğer kortizol düzeyinde baskılanma olmaz ise Cushing sendromu'na işaret eder. Hasta 1 mg deksametazonu gece saat

TABLO 1. Deksametazon baskılama testini etkileyebilecek ilaçlar

Sitokrom 3A4'ü uyararak deksametazon metabolizmasını hızlandıran ilaçlar

- Fenobarbital
- Fenitoin
- Karbamezepin
- Primidon
- Rifampin
- Rifapentin
- Etosüksimid
- Pioglitazon

Sitokrom 3A4'ü baskılayarak deksametazon metabolizmasını azaltan ilaçlar

- Aprepitant
- Itrakonazol
- Ritonavir
- Fluoksetin
- Diltiazem
- Simetidin

Kortizol bağlayıcı globülini artırarak, kortizol düzeyinde yanlış yüksekliğe neden olabilecek ilaçlar

- Östrojenler
- Mitotan

11-12 arası 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. DD-DBT, 24 saatlik ISK ölçümü gibi glomerüler filtrasyon hızından (GFR) etkilenmez. Tablo 1'de DBT'ni etkileyebilecek durumlar gösterilmektedir.

Kadın hastalarda, kontraseptif kullanımının kortizol seviyelerini %50 yüksek çıkarabileceği akılda tutulması gereken bir diğer husustur.

Gece serum kortizol düzeyi ölçümü pratik bir yöntem olmadığı için ve tükürük kortizol düzeyi, neredeyse serum kortizol düzeyine yakın bir seviyede olduğu için 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 güvenilir değildir. 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, dış fırçalamak testi etkileyebilir. Yine sigara kullanımı bu testi etkileyebilir ve testin olduğu gün kullanılmamalıdır. Bazı yazarlar tarafından testin doğruluğu için en az 2 kez tekrarlanması önerilmektedir.

Yirmi dört saatlik İSK ölçümü testi ile 24 saatlik süre boyunca salgılanan kortizol seviyesi ölçülür ve kortizol bağlayıcı globülin seviyesinde değişiklik yapan durumlardan etkilenmez. Endokrinoloji Cemiyeti, insidentaloma saptanan hastalarda Cushing sendromu taraması için DD-DBT ve gece tükürük kortizolü ölçümünü ön planda önermektedir. Buna karşın gebelerde Cushing sendromu taramasında 24 saatlik İSK ölçümü önerilmektedir. Gebeliğin 2. ve 3. üç ayında normal kortizol düzeyinin 2-3 kat arttığı göz önünde bulundurulmalıdır. Yirmi dört saatlik idrar toplanmasına, ilk idrardan sonraki idrar ile başlanır. Son idrar örneği bir sonraki günkü ilk idrar örneği olmalıdır. GFR 60 mL/dk'nın altında olan hastalarda yanlış negatif sonuç çıkabilir. İdrar toplamanın tam olduğunu anlamak için idrarda kreatinin ölçümü de yapılmalıdır. Yirmi dört saatlik İSK ölçümünde sınır değer 50-100 µg/gün olarak belirlenmiştir ancak bu değer laboratuvar referans aralığına göre değişebilir.

• **Aldosteron aşırı salınımının değerlendirilmesi**

Adrenal lezyonların, aldosteron aşırı salınımı göstermesi oldukça nadirdir. Adrenal lezyonların yaklaşık %1'i Conn Sendromu'ndan sorumludur. Bununla beraber yeni tansiyon yüksekliği tanısı almış kişilerin yaklaşık %5'inden aldosteron salgılayan adrenal adenom sorumludur. Bu nedenle adrenal lezyon ile birlikte tansiyon yüksekliği olan kişilerde aldosteron bakılması önerilmektedir. Tansiyon yüksekliği olmayan kişilerde aldosteron düzeyi bakılmasına gerek yoktur.

Geçmişte aldosteron aşırı salınımını öngörmede düşük potasyum düzeyine bakılır iken gün-

müzde sabah plazma aldosteron düzeyinin (ng/dL) renine (ng/mL/saat) oranı (ARR) bakılmaktadır. ARR, 20'nin üzerinde iken plazma aldosteron konsantrasyonu'nun 15 ng/mL'nin üzerindeki değerleri, Conn sendromu için büyük oranda tanı koydurucudur. ARR, düşük renin düzeylerinden etkilenebileceği için eş zamanlı aldosteron düzeyinin yüksekliği önemlidir. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü %90 olarak belirtilmiştir.

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. Anjiyotensin çevirici enzim blokerler ve anjiyotensin reseptör blokerleri aldosteron düzeyini azaltır iken renin düzeyini arttırırlar. Bu değişim ARR'de bir miktar düşüğe neden olsa da bu ilaçların kesilmesine gerek yoktur. Kalsiyum kanal blokerleri'nin de aldosteron ve renin düzeyini etkilemediği için kesilmelerine gerek yoktur.

ARR sonucu pozitif çıkan hastalarda doğrulama testi yapılabilir. Ancak bu noktada hastayı bir endokrinoloji uzmanına yönlendirmek akılcı olacaktır. Çünkü bu aşamadan sonra adrenal toplardamar örnekleme gibi ileri tetkikler gerekebilir.

• **Katekolamin aşırı salınımının değerlendirilmesi**

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5'inden feokromasitoma sorumludur. Bu nedenle tüm hastalar, feokromasitomayı dışlamak için test edilmelidir. Serbest plazma metanefrin ve 24 saatlik idrarda metanefrin testi feokromasitoma taramasında kullanılan en önemli testlerdir. İlk tanı için bu iki testten birinin kullanılması önerilmektedir.

Ancak hangi testin daha üstün olduğu hala tartışmalıdır.

Plazma serbest metanefrin ölçümü kolay olması nedeni ile popülerite kazanmıştır. Sekiz yüz elli hastayı içeren bir çalışmada bu testin feokromasitomayı dışlamada diğer tüm testlerden üstün olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar bu testin duyarlılığını %99, özgüllüğünü ise %96 olarak raporlamışlardır. Ancak 60 yaş üzeri hastalarda testin özgüllüğünü %77 olarak bildirmişlerdir. Bu nedenle bazı araştırmacılar ilk basamak test olarak kullanılmasına karşı çıkmaktadırlar.

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.

Testin üst limiti normetanefrin için 0.61 nmol/L, metanefrin için 0.31 nmol/L'dir. Normetanefrin için 2.2 nmol/L, metanefrin için 1.2 nmol/L üzerindeki değerler feokromasitoma için uyarıcıdır. Plazma serbest metanefrinde bir miktar yükselme olursa test tekrarlanmalıdır. Test tekrar edileceği zaman ideal şartların oluşturulması için endokrinoloji uzmanına yönlendirilmesi önerilmektedir.

Bazı yazarlar, 24 saatlik idrar metanefrin ölçümü ile birlikte yapılan idrar katekolamin ölçümünün en iyi test olduğunu savunmaktadırlar. Metanefrin düzeyinin 1531 nmol/gün'ün üzerinde, normetanefrin düzeyinin 4001 nmol/gün'ün üzerinde veya toplam metanefrin düzeyinin 1563 nmol/gün'ün üzerinde olması feokromasitoma tanısını %97 duyarlılık, %91 özgüllük ile koydurur. Bu nedenle araştırmacılar bu testin plazma serbest

metanefrin ölçümünden daha değerli olduğunu savunmaktadırlar. Ancak 2005 yılında yapılan Uluslararası Feokromasitoma Sempozyumu'nda, her iki testin de birbirine üstün olmadığı vurgulanmıştır.

Yirmi dört saatlik idrar toplamaya, diğer testlerde olduğu gibi sabah ilk idrardan sonraki idrarla başlanılmalı ve ertesi gün ilk idrar ile bitirilmelidir. İdrar kreatinin düzeyleri tam ve doğru idrar toplandığını doğrulamak için ölçülmelidir. GFR normal düzeyde olan hastalarda testin güvenilirliği daha fazladır.

• **Adrenal seks steroidlerinin aşırı salınımının değerlendirilmesi**

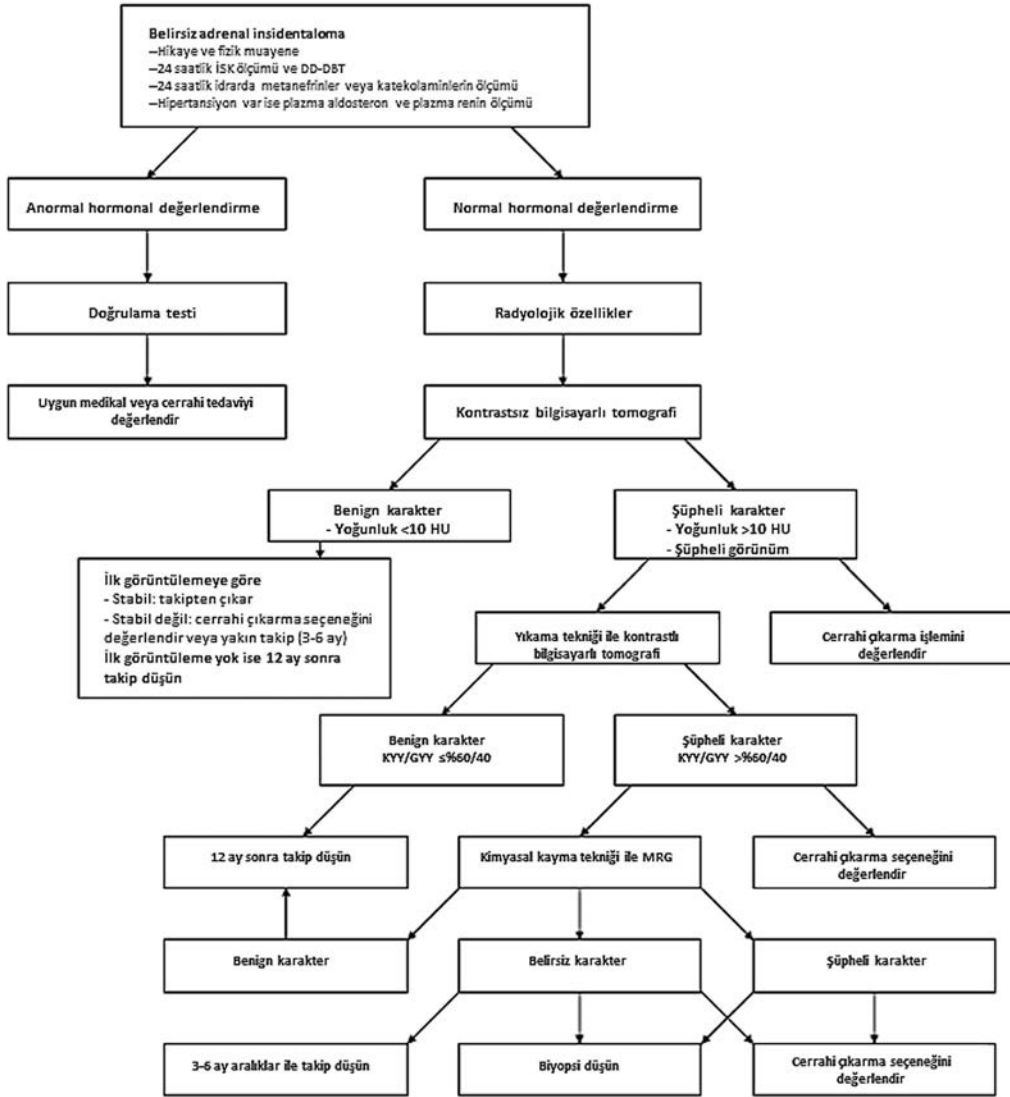
Adrenal insidentalomanın neden olduğu seks steroidlerinin aşırı salınımı oldukça nadirdir. En sık seks steroidleri aşırı salınımına neden olan lezyon adrenal karsinomadır ki bu lezyon varlığında aynı zamanda kortizol aşırı salınımı da görülür. İnsidentalomalarda rutin seks steroidleri düzeyine bakılması önerilmemektedir.

Takip

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %2'si takip sırasında hormonal yönden aktif hale gelebilirler. Bu nedenle özellikle 3 cm çapındaki adrenal lezyonlara, tanıdan sonra 5 sene boyunca yıllık hormonal değerlendirme yapılmalıdır.

Sonuç

Adrenal insidentalomaların değerlendirilmesinde kesin bir algoritma tanımlanmamıştır. Ancak literatür değerlendirildiğinde, tüm insidentalomalara ilk basamakta klinik, hormonal ve radyolojik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Şekil 2'de Kanada Üroloji Derneği tarafından hazırlanan kılavuza göre adrenal insidentalomaların değerlendirme algoritması gösterilmiştir.



Şekil 2. Adrenal insidentaloma değerlendirme algoritması.

İSK: idrarda serbest kortizol; DD-DBT: düşük doz deksametazon baskılama testi; HU: hounsfield ünitesi; KYY: kesin yıkama yüzdesi; GYY: göreceli yıkama yüzdesi

ÖZET**Tanım**

Herhangi bir neden ile yapılan görüntüleme esnasında adrenal bezde saptanan 1 cm'nin üzerindeki lezyonlara insidentaloma denir.

Değerlendirme

Tüm adrenal lezyonlar (miyelolipom, kanama ve kistler hariç) klinik, radyolojik ve hormonal açıdan değerlendirilmelidir.

Cerrahi gereklilikler

- Dört cm ve üzerindeki lezyonlar
- Boyuttan bağımsız olarak klinik, radyolojik veya hormonal açıdan malignite şüphesi olan veya aşırı fonksiyon gösteren lezyon
- Takip sırasında klinik veya radyolojik açıdan ilerleme gösteren veya hormonal aktif hale gelen lezyon
- Mümkün ise laparoskopik teknik önerilir.

Takip

- İnsidentaloma takip edilebilir ise öncelikle cerrahi çıkarma düşünülmemelidir.
- Bir cm altındaki insidentalomalar için takip gerekmez
- Klinik ve hormonal değerlendirme 4 yıl boyunca yıllık yapılır.
- Şüpheli lezyon için 3-6 ay sonra, benign karakterde lezyon için 12 ay sonra tek bir yeni görüntüleme yapılır. Yapılan bu ikinci görüntülemeye göre tedavi planlanır.
- Takip sırasında cerrahi gerekliliklerden herhangi biri oluşur ise takip sonlandırılır ve cerrahi tedavi düşünülür.
- Görüntüleme yöntemleri ile stabil kalan ve 4 yıllık hormonal değerlendirmesi normal olan lezyonlar takipten çıkarılabilir.

nomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR Am J Roentgenol.* 1996; 166: 531-6.

5. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology.* 2008; 249: 756-75.
6. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, et al. Adrenocortical Carcinomas and Adrenal Pheochromocytomas: Mass and Enhancement Loss Evaluation at Delayed Contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2005; 234: 479-85.
7. Choi YA, Kim CK, Park BK, Kim B. Evaluation of adrenal metastases from renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma: use of delayed contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2013; 266: 514-20.
8. Simhan J, Canter D, Teper E, Smaldone MC, Patil N, Patchefsky A, et al. Adrenocortical carcinoma masquerading as a benign adenoma on computed tomography washout study. *Urology.* 2012; 79: e19-20.
9. 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.
10. 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.
11. Boland GW. Adrenal imaging: why, when, what, and how? Part 1. Why and when to image? *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195: W377-81.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

Kaynaklar

1. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190: 1163-8.
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. Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29: 159-85.
4. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, et al. Differentiation of adrenal ade-

17. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-44.
18. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149: 273-85.
19. 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.
20. Cicala MV, Sartorato P, Mantero F. Incidentally discovered masses in hypertensive patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20: 451-66.
21. Young Jr WF. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007; 356: 601-10.
22. Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Ancona, Italy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; 29: 107-25.
23. 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.
24. 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.
25. Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M, Caoili EM, Higgins EJ. Changing role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenal masses: evaluation of 50 adrenal biopsies. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 182: 1033-7.
26. Lutz A, Stojkovic M, Schmidt M, Arlt W, Allolio B, Reincke M. Adrenocortical function in patients with macrometastases of the adrenal gland. *Eur J Endocrinol*. 2000; 143: 91-7.
27. Silverman SG, Mueller P, Pinkney L, Koenker R, Seltzer S. Predictive value of image-guided adrenal biopsy: analysis of results of 101 biopsies. *Radiology*. 1993; 187: 715-8.
28. Quayle FJ, Spittle 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.
29. 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.
30. 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.
31. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinou N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29: 471-82.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Perry C, Sawka A, Singh R, Thabane L, Bajnarek J, Young WF. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol*. 2007; 66: 703-8.
38. Kapoor A, Morris T, & Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can Urol Assoc J*. 2011;5:241-7.

Benign ve Malign Adrenal Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

84

Onur Kaygısız • İsmet Yavaşcaoğlu

Adrenal bezin lokalizasyonu böbreğin üstünde olduğu için böbreğin açık cerrahisinde kullanılan kesiler adrenal bez ameliyatlarında yeterli alan sağlamaz. Adrenal bezin cerrahisinde, adrenal bezinin anatomik yapısı hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir.

A. ANATOMİ

Adrenal retroperitonda Gerota fasyanın içinde böbreğin üst komşuluğunda yerleşimli bir organdır. Çevre yağ dokusundan safran sarısı rengiyle ayrılır. Adrenal bezin arterleri iki tarafta benzerdir ve frenik arter, aorta ve renal arterden kaynaklanır, buradan kaynaklanan arterler sırasıyla üst, orta ve alt adrenal arterleri oluşturur¹. Venöz drenaj sağ ve sol adrenal bezde farklıdır. Sağ adrenal ven vena kavadan çıkar ve çok kısadır (0.5 cm), daha nadiren sağ hepatik vene ve renal vene de küçük dallar ile boşalabilir¹. Sol adrenal ven ise daha uzundur (2-3 cm) ve renal vene drene olur, frenik ven de adrenal vene boşalır, bunun yanında adrenal ven daha nadiren vena kava veya frenik vene boşalabilir¹.

Sağ adrenal komşulukları inferiorda böbrek üst polü, anteriorda karaciğer sağ lobunun inferior kısmı, medialde vena kava inferior, anteromedialde duodenum, posteriorda diyaframadır. Sol adrenal bezin komşulukları ise inferiorda böbrek üst polü, anteriorda pankreas ve midenin kardial bölümü, üstte dalak, medialde aorta, posteriorda diyaframadır.

B. ÖN HAZIRLIK, PERİOPERATİF YAKLAŞIM

Adrenal kitleye müdahale planlamadan önce adrenal kitlenin fonksiyonel durumu hakkında bilgi sahibi olunmalıdır. Ameliyat öncesi fonksiyonel değerlendirmede ve tedavide mutlaka endokrinoloji bölümünden destek alınmalıdır. Adrenal kitlenin fonksiyon durumuna göre ameliyat öncesinde, sırasında ve sonrasında medikal tedavi gerekebilir. Elektrolit ve metabolik anomaliler cerrahi öncesi düzeltilmelidir.

Feokrositoması olan hastaya tansiyon kontrolü için en az 10-14 gün öncesinde uzun etkili alfa blokör olan fenoksibenzamin başlanmalı, taşikardi

olanlarda 2, 3 gün sonrasında β blokör eklenmelidir². Fenoksibenzaminin alternatifi olarak daha az yan etkisi olan doksazosin başlanabilir eğer yeterli olmazsa kalsiyum kanal blokörü tedaviye eklenebilir². Ameliyat öncesi hedef tansiyon supin pozisyonda 130/80'nin altında olmalıdır². Anestezi sırasında da kan basıncı kontrolü sıkı şekilde yapılmalıdır. Kardiyak depresyon özelliği en az olan inhale anestezikler tercih edilmelidir³. Perioperatif tansiyon yüksekliğinde intravenöz alfa adrenoreseptör antagonisti (fentolamin), magnezyum sülfat, kalsiyum antagonisti veya nitropurid başlanabilir³. Eğer perioperatif taşikardi gelişirse intravenöz β adrenerejik blokör olan esmolol ile, ventriküler aritmiler ise lidokain ile tedavi edilmelidir^{3, 4}. Ameliyat sonrası hipotansiyonu önlemek için preoperatif ve perioperatif sıvı yüklenmelidir⁵. Kitle çıkarıldıktan sonra hastada ciddi hipotansiyon gelişirse intravenöz sıvı tedavisi verilmeli ve gerekirse adrenejik agonist başlanmalıdır⁴. Hasta postoperatif erken dönemde hipoglisemi ve hipotansiyon açısından takip edilmelidir⁴. Uzun süre β adrenerejik blokör kullanan iskemik kalp hastalığı olan yaşlı hastalarda ilaç ani kesilmemelidir⁴.

Aldosteronoması olan hastalarda agresif olarak hipopotasemi düzeltilmelidir. Serum potasyumu 3,5 mEq/l üzerinde tutulmalıdır, gerekirse mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve potasyum tutucu diüretik (amilorid) tedaviye eklenmelidir⁵. İhtiyaç olması durumunda antihipertansif ve kardiyak medikasyon tedaviye eklenmelidir⁴. Postoperatif dönemde normokalemi sağlanana kadar potasyum klorür tedavisine devam edilmelidir⁴. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri postoperatif dönemde kesilmelidir, ancak hipertansiyon devam ettiği sürece antihipertansif tedaviye devam edilmelidir. Tansiyonun normal sınıra inmesi haftalar veya aylar alabilir veya hiç gerçekleşmeyebilir⁴. Hastaların %30-60'ında hipertansiyonda kür sağlanır⁶. Tansiyonun durumuna göre ilaç doz ayarlaması aktif yapılmalıdır. Feokrositomada olduğu gibi uzun süre β adrenerejik blokör kullanan iskemik kalp hastalığı olan yaşlı hastalarda ilaç ani kesilmemelidir⁴.

Cushing sendromu olan hastalarda ameliyat öncesi elektrolit anomalileri ve hiperglisemi dü-

zeltilmelidir. Tedavide ketokanazol, mitotan veya aminoglutehemid kullanılabilir⁵. Bu hastalarda enfeksiyona ve koagülasyona eğilim olduğu akıldan tutulmalıdır. Ayrıca yüksek steroid varlığı immünsüpresyona neden olacağından perioperatif antibiyotik tedavisi verilmelidir⁴. Peptik ülser göz önünde bulundurulup koruyucu tedavi başlanmalıdır⁴. Bu hastalarda tümör çıkarımı sonrası hidrokortizol tedavisi başlanmalı ve endokrinoloji bölümüyle birlikte yakın işbirliğiyle takip edilmelidir. Tek taraflı adrenalektomi sonrası düzleme 6 ay ile 18 ay arasında değişmektedir⁴. ACTH stimülasyon testine normal cevap ortanca onbeşinci ayda bildirilmiştir ve hidrokortizon ortanca 19 ayda (12-24 ay) kesilmektedir^{4,7}.

Preoperatif tetkiklerde malignite şüphesi olan hastalarda yaklaşım farklılık gösterir. Malign kitellerin tespitinde üç fazlı bilgisayarlı tomografi, kimyasal çift magnetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi yardımcı olur⁸. Adrenokortikal kanser olgularında, özellikle büyük kitelerde, dokunun yumuşak ve frajil olması ve laparoskopi sırasında basınç altında çalışılmasına bağlı geliştiği düşünülen postoperatif erken dönemde sistemik metastazlar ve artmış lokal nükslerin varlığı, bu vakalarda açık cerrahi tercih sebebi yapmaktadır.^{9,10,11} Bununla birlikte küçük kitelerde benzer onkolojik sonuç bildiren çalışmalar mevcuttur^{12,13}.

C. CERRAHİ TEDAVİ

I. Açık Adrenalektomi

Transperitoneal veya retroperitoneal olarak yaklaşılabilir. Transperitoneal yaklaşım geniş bir alan sağlarken, daha rahat adrenal ven ve ana damar kontrolünü sağlar. Biz bu nedenle adrenokortikal karsinomda bu yaklaşımı tercih ediyoruz. Retroperitoneal yaklaşım daha küçük çalışma alanı sağlamakla birlikte daha az ileusa neden olur.

a) **Transabdominal** yaklaşımında **subkostal veya chevron kesi** tercih edilir. Bu iki kesi orta hat kesinin aksine daha lateral ve yukarıya yaklaşımı sağlayarak daha iyi görüntü verir. Kestanın iki parmak altından yapılan kesile katlar geçilir.

Periton açılıp falsiform ligaman bağlanır. Sağ tarafta peritona girildikten sonra Hepatik fleksura inferiora mobilize edilir, karaciğer yukarı retrakte edilir. Kocher manevrası ile duodenum mobilize edilir. Takiben inferior vena kava takip edilerek adrenal vene ulaşılır ve bağlanır. Ultrasonik enerji kaynağı ile medialde vena kava ile kalan bağlantıları diseke edilir, sonrasında ile inferiora böbrek üst polü olan sınırı diseke edilerek kitle çıkartılır. Sol tarafta benzerdir, peritona girildikten sonra Toldt hattı insize edilir. Kolon ve Splenolik ligaman kesilerek kolon medialize edilir. Retroperitona girildikten sonra dalak ve pankreasın yukarı retrakte edilmesi ile adrenele ulaşılır. Önce adrenal ven bağlanır kesilir sonrasında ultrasonik enerji kaynağı ile medialde aorta ile bağlantısı diseke edilir, sonrasında böbrek üst polü ile olan sınırı diseke edilerek kitle çıkartılır.

b) Torakoabdominal yaklaşım ise iyi bir cerrahi görüş sağlamakla birlikte daha büyük kesiyile daha yüksek morbiditeye neden olmaktadır. Diyafram açılması, frenik sinir zararlanması, ağrı nedeniyle bu kesi diğer kesilerin yetersiz kalacağı büyük, invaziv tümörlere saklanmalıdır¹. Kesi posterior aksiller hattın hizasından dokuzuncu interkostal alandan, kosta kartilajını takip ederek karına doğru uzanır¹. Kaslar geçildikten sonra kırıkardak kesilir, kostanın üst sınırında plevra açılır ve nörovasküler demet korunarak akciğer ekarte edilir. Frenik sinir yaralanmasından korunmak için diafram periferden açılır, karın bölgesine ulaşılır¹. Ameliyatın bundan sonraki aşamaları transperitoneal yaklaşımla aynıdır.

c) Retroperitoneal yaklaşımda ise **flank veya posterior lumbodorsal kesi** tercih edilebilir. Flank insizyonda adrenal lokalizasyonundan dolayı böbrek ameliyatlarından daha yüksek kesi yapılması gerekmektedir. 11. kot üzerinden yapılan kesiyile katlar geçilir, bu keside 11. kotun çıkarılması gerekmektedir¹. Periton anteriora doğru mobilize edildikten sonra Gerota ile periton arasındaki plana girilir sonrasında diyafram retroperiton arasındaki plan diseke edilerek ana damarlar gözlenir¹. Önce medialde adrenal ven diseke edilip, bağlanır ve kesilir. Sonrasında transperitoneal teknikte tarif edildiği gibi ultrasonik enerji kayna-

ğı veya monopolar koagülatör ile adrenal eksize edilir.

d) Posterior lumbodorsal yaklaşımda ise kas kesilmezken kot çıkarılması gerekmektedir. Prone pozisyonda bilateral adrenalere yaklaşımı mümkün kılmakla birlikte dar bir çalışma alanı sağlar.

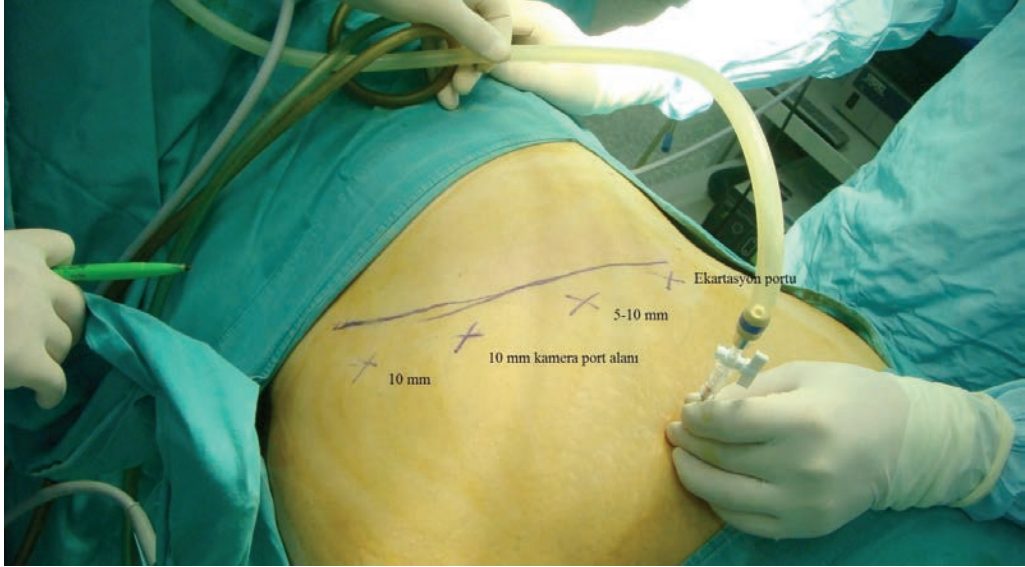
Retroperitoneal yaklaşımda kemik kesisi postoperatif artmış ağrıya neden olmaktadır. Laparoskopik yaklaşım yerine açık cerrahinin tercih edildiği adrenokortikal karsinomda dar çalışma alanı ve adrenal hilus ve ana damarlarına direkt ulaşılabilmesi nedeniyle kliniğimizde retroperitoneal yaklaşım tercih edilmemektedir.

II. Laparoskopik Adrenalektomi

Adrenal tümörlerin açık cerrahi tedavisine alternatif laparoskopik yaklaşımın 1992'de Gagner ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır¹⁴. Laparoskopik yaklaşım morbidite, hastanede kalış, normal aktiviteye dönüşte avantaj sağlamaktadır^{15 16}. Adrenal bez cerrahisinde laparoskopik adrenalektomi operasyonu transperitoneal veya retroperitoneal yolla yapılabilmektedir.

a) Transperitonoskopik yaklaşımda işlem öncesi mide dekompresyonu için nazogastrik tüp yerleştirilir. Foley sonda ile mesaneyi drenajı sağlanır. Umblikus ameliyat masasının fleksiyon alanına gelecek şekilde hasta modifiye lateral dekubit pozisyonda hazırlanır. Tek taraflı adrenalektomilerde bu pozisyon barsakların aşağı hareketiyle geniş alan sağlanmasıyla tercih edilirken bilateral olgularda anterior supin pozisyon tercih edilebilir. Cerrah hastanın karın tarafına, kamera potunu tutan birinci asistan cerrahın kaudaline, hemşire ve gerekirse ikinci asistan hastanın sırt tarafına geçer.

Sol transperitonoskopik adrenalektomide kosta yayın iki parmak altından rektus kasının lateral sınırı ile birleştiği yerden cilt kesisini takiben veress iğnesi ile intraperitoneal bölgeye girilir. Veress iğnesi ile girilirken eksternal oblik ile transvers fasya ve peritonda iki direnç hissedilir, önce negatif basınç sonrasında sıvı verilerek peritona güvenle girildiğinden emin olduktan sonra 15 mmHg basınçla pnömoperitoniyum oluşturulur.



Resim 1. Sol transperitonoskopik adrenalectomi, veress iğnesi ve port yerleşim düzeni

Midklavikular hat üzerinde kot kavsinin 2 cm kaudaline 10mm port yerleştirilir. Bu porttan konulan teleskop ile direk görüş altında 10mmlik ikinci port kot kavsinin 2 cm kaudalinde rektus kasının dış kenarına doğru, 5 veya 10mmlik üçüncü port ise kot kavsinin 2 cm kaudalinde orta aksiller hatta yerleştirilir. Dalak ekartasyonuna gerek olursa 4. Port hastanın vücut yapısına göre arka aksiller hatta uygun bir bölgeye yerleştirilir (Resim 1).

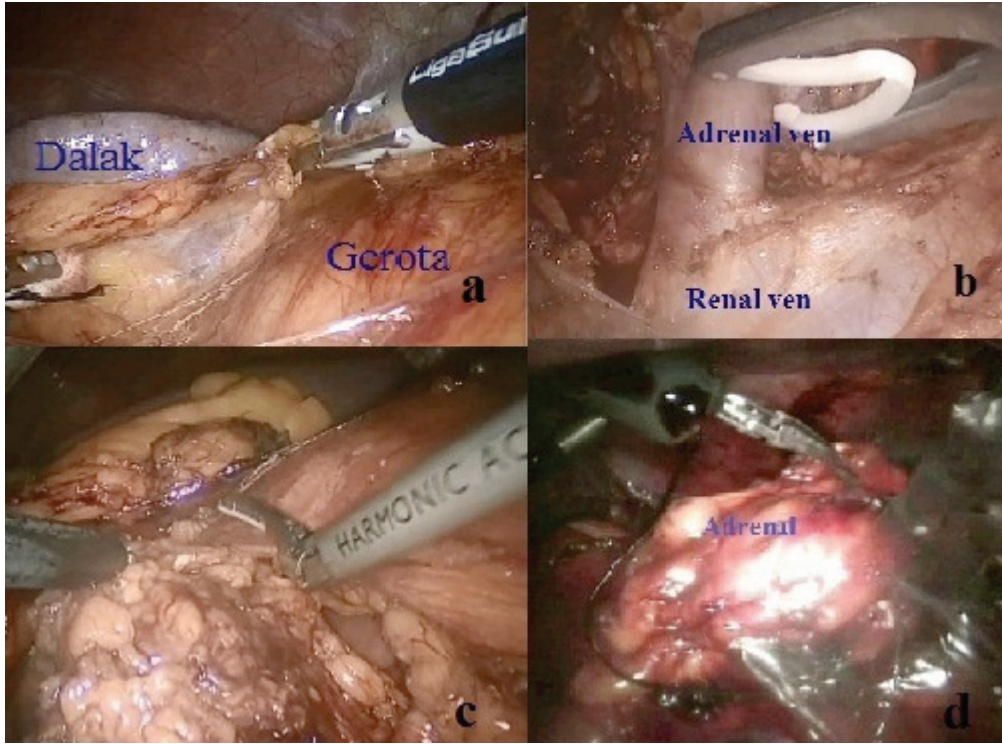
Todt hattı insize edildikten sonra inen kolon, splenik fleksuradan sigmoide kadar mediale serbestlenerek retroperitona girilir. Bu serbestleme sırasında splenokolik ve splenorenal ligamanlar insize edilir (Resim 2a). Dalak, diyafram ve karın duvarı ile olan bağları diseke edilerek mediale mobilize edilir. Gerota fasyası kranialden insize edilmeye başlanarak renal vene ulaşılır. Ana adrenal venin renal vene döküldüğü bölge keskin ve künt diseksiyonla serbestlenir, sonrasında adrenal ven cerrahi kliplerle kliplenerek kesilir(Resim 2b). Renal ven tarafına güvenlik amacıyla çift klip konmalıdır.

Adrenal venin klavuzluğunda adrenal bez medialde aortadan diseksiyonla ayrılır. Bu aşama-

da pankreas adrenal bez ile karışabileceğinden diseksiyon dikkatli yapılmalıdır. Doğru planda diseksiyon yapılırsa avasküler hatta kanama az olacaktır, eğer bu aşamada kanama arttı ise özellikle pankreas yaralanmasından korunmak için cerrahi plan tekrar gözden geçirilmelidir. Adrenal damarlar kliplenerek kesilir. Diseksiyon sırasında tam gözlenmeyen küçük damarların kanamasından kaçınmak için endoskopik mühürleme cihazları kullanılabilir. Sonrasında adrenal, böbrekten diseke edilerek işlem tamamlanır (Resim 2c). Doku endobag'e konularak ikinci port alanından dışarı alınır (Resim 2d). Pnömo-peritonyum basıncı 5 mmHg düşürülerek kanama kontrolü yapılır ve işlem sonlandırılır. Ameliyattaki kanama veya komplikasyon durumuna göre loja dren konulabilir.

Sağ transperitonoskopik adrenalectomide

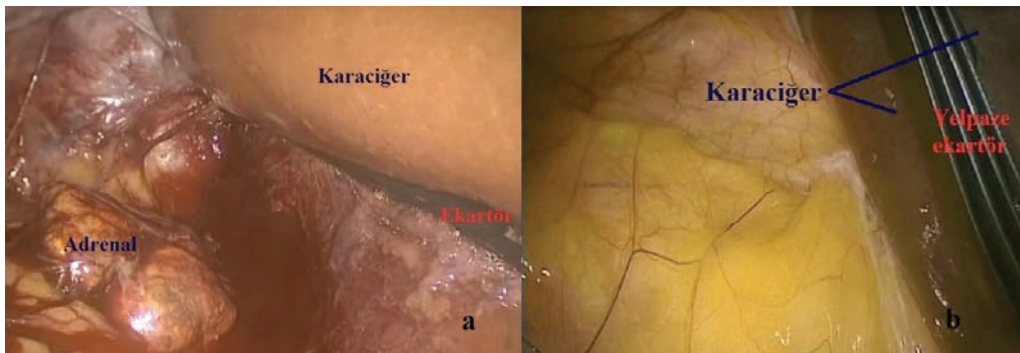
sol taraf port dizilimine benzer şekilde sağ tarafta portlar yerleştirilir. Karaciğer ekartasyonu için sağ tarafta linea alba üzerinde ksifoid kemik ile umbilikus arasında uygun noktadan 5 mm'lik bir ekstra port yerleştirilir. Trinagular ligaman kesilerek karaciğer mobilize edilir. Çıkan kolon, Gerota ile mezokolon arasından yapılan diseksiyonla medi-



Resim 2. Sol transperitonoskopik adrenalectomi **a.** Periton insizyonunu takiben dalak kaudalinde diseksiyon **b.** Sol adrenal venin kliplenmesi **c.** Sol adrenalın böbrekten diseksiyonu **d.** Eksize edilen adrenalın endobag'e yerleştirilmesi

ale doğru mobilize edilir. Duodenum Kocher manevrası ile mobilize edilmelidir. Sonrasında adrenal kitle peritonun arkasında gözlenir. Dördüncü porttan yerleştirilecek ekartör ile karaciğer kaldı-

rılarak cerrahi alanda görüş artırılır. Ekartör olarak yelpaze ekartör, fındık tampon veya grasper kullanılabilir (Resim 3). Periton karaciğer ile böbrek arasından başlanarak vena kava boyunca kaudale



Resim 3. Laparoskopik sağ adrenalectomi **a.** Karaciğerin grasper ile ekartasyonu **b.** Karaciğerin yelpaze ekartör ile ekartasyonu

doğru insize edilir. Ana adrenal venin vena kavaya girdiği bölge diseke edilir ve kliplenerek kesilir. Bundan sonraki aşama sol taraf ile aynıdır.

Tek port laparoskopik adrenaektomi cerrahi prensip ve safhaları açısından transperitonoskopik adrenaektomi ile benzerdir, ancak port girişi ve kullanılan port ve fleksible malzemeler farklıdır. Port girişi için Hassan yöntemi prensibine uygun olarak umbikus seviyesinin 2 cm yukarısında 2 cm'lik pararektal insizyon ile peritona ulaşılır, periton insize edilerek port yerleştirilir. Port yerleştirmesi sonrasında adrenaektomi işlemi transperitoneal yaklaşımla aynı aşamalarda yapılır. Tek porttan tek insizyonla adrenaektomi operasyonu kozmetik açıdan daha avantajlı olup operatif sonuçları laparoskopik cerrahiye benzerdir.

b) Retroperitonoskopik yaklaşım

Retroperitonoskopik yaklaşımdaki dezavantajlar açık cerrahi ile aynıdır. Hasta 90° lateral dekubit pozisyonuna getirilir. Cerrahi öncesi hazırlıklar transperitoneal yaklaşımla aynıdır. Cerrah ve birinci asistan hastanın sırt tarafında, hemşire ve gerekirse ikinci asistan hastanın karın tarafında konumlanır.

On ikinci kotun kaudalinden 1.5 cm transvers insizyon sonrası keskin ve künt diseksiyonla retroperitona ulaşılır. Parmak yardımıyla balonun girebileceği boşluk oluşturulur, balon ile girilir. Takiben balon 600-800 ml şişirilir sonrasında indirilip balon daha proksimale doğru yönlendirilerek tekrar şişirilir ve takiben boşaltılıp çıkartılır. Balonun çıktığı yere 10mm port konur ve CO₂ infüzyonu yapılır. Eğer gaz kaçağı varsa trokar çevresine sütür konabilir. 12. Kotun altında sakrospinal lateralinde birinci portun 4-5 cm posteriorunda olacak şekilde 10mm olan ikinci port yerleştirilir. İlk portun 4-5 cm anterioruna ön aksiller hatta ilk iki portun hizasına denk gelecek şekilde 10mmlik üçüncü port yerleştirilir. İşlem sırasında gerekli olursa ekartasyon için dördüncü port yerleştirilebilir.

Retroperitoneal yaklaşımda 30° optik kullanılır. Künt diseksiyonlarla diyafram altı yağ dokusu serbestlenir ve böbrek üst polü mobilize edilir. Böylece adrenal bez görünür hale getirilir.

Sağ adrenal bez ve böbrek arka karın duvarından serbestlenir. Sonrasında vena kavaya doğru yapılan diseksiyonla adrenal vene ulaşılır. Bu esnada posteriordan çaprazlayan adrenal arter diseke edilip kliplenerek kesilir. Takiben adrenal bez çevre dokulardan diseksiyonla serbestlenir ve sonrasında vena kavadan çıktığı yerden adrenal ven tespit edilir. Adrenal ven diseksiyonla serbestlendikten sonra kliplenip kesilir. Kalan bölgeler diseke edilerek adrenal bez tümüyle serbestlenir.

Sol adrenal ven sol renal vene döküldüğü yer, böbrek üst polün medialinde bulunur. Adrenal ven diseke edilerek serbestlenir ve kliplenerek kesilir. Kesilen adrenal ven takip edilerek bez diseksiyonla etraf dokulardan serbestlenir.

Adrenal bezin serbestlenmesini takiben adrenal bez spesmen torbasına konarak uygun port alanından çıkarılır. Gerekli durumlarda dren konabilir.

c) Parsiyel adrenaektomi

Bilateral benign hastalığı olanlarda adrenal yetmezlik ve ilaç bağımlılığından korunmak için tercih edilebilecek bir cerrahi yöntemdir. İlk olarak Van Heerden tanımlandı¹⁷. İlk önceleri sadece bilateral vakalarda tercih edilirken. Günümüzde tek taraflı hormon aktif tümörlerde de önerilmeye başlanmıştır, literatürde feokromositoma, Conn adenomu ve Cushing adenomunda başarılı sonuçlar bildirilmiştir¹⁸. Tümörün lokalizasyonu parsiyel adrenaektomi yapılabilmesinde en önemli kriterdir, bezin anteriorunda lokalize kitleler daha kolay çıkartılabilir¹⁹. Parsiyel adrenaektomi sırasında bezin üçte biri, toplam adrenal dokusunun en az %15'i korunmalıdır^{19,20}. Adrenal venin korunması şart değildir¹⁹. İşlem sırasında ultrason kullanılması kitle ile sınırı belirlemede fayda sağlar¹⁹. Nagaraja ve ark. 2015 yılında yayınlanan metanalizlerinde işlem sonrası rekürrens oranını % 8 olarak bildirdiler²¹. %85 hastada steroid tedavisi gerekli olmamaktadır²¹. Steroid ihtiyacı olmamasında en iyi oran %97 ile Conn sendromundadır, aynı oran laparoskopik grupta %88'dir²¹. Rekürrens en az retroperitoneoskopik (%1) yaklaşımdadır²¹. Rekürrens oranları Conn sendromunda %2, açık cerrahide %15 ve feokrositoma hastalığında %10'dur²¹.

D. BENİGN VE MALİGN ADRENAL TÜMÖRLERİNE YAKLAŞIM

I. Benign Adrenal Kitleler

Adrenal kitlelerin büyük çoğunluğu görüntüleme sırasında insidental olarak saptanmaktadır. Daha önceki bölümde bahsedilen ameliyat öncesi değerlendirmeden ve daha önce bahsedilen preoperatif hazırlık, perioperatif ve postoperatif medikal tedaviden yazının bu bölümünde tekrar bahsedilmeyecektir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği ve Amerikan Endokrin Cerrahları Derneği görüntülemelerde 4 cm'nin altında olan, benign karakterli lezyonlarda hormonal aktiviteye bakılmasını ve eğer hormon aktif ise adrenalektomi yapılmasını, eğer hormon aktif değilse tekrar görüntüleme ve hormonal inceleme ile takip edilmesini önermektedir⁴. Takip görüntülemesi olarak bilgisayarlı tomografi ile ilk 3 ile 6 ay sonra, sonrasında 2 yıl, yıllık görüntüleme önerilirken hormonal aktivite takibi 5 yıl boyunca yıllık yapılmalıdır⁴. Eğer kontrollerde kitle 1 cm'den fazla büyürse veya hormon aktif olursa adrenalektomi önerilmektedir⁴. Eğer kitle 4 cm'den büyükse veya malignite şüphesi varsa hormonal inceleme sonrası adrenalektomi uygulanmalıdır⁴.

Cushing sendromunda laparoskopik adrenalektomi etkin yöntemdir. Bilateral vakalarda adrenal yetmezlikten kaçınmak için parsiyel adrenalektomi tercih edilebilir.

Subklinik Cushing sendromunda cerrahi ve medikal takip tartışmalıdır. Kişiyi özel karar verilmelidir. 40 yaş altı yeni gelişen veya kötüleşen diyabet, hipertansiyon veya osteoporozu olan hastalarda veya klinik komorbiditesi kötüleşen yaşlı hastalarda cerrahi tedavi öncelikle düşünülmelidir^{4, 22}. İntraoperatif kortikosteroid replasmanına gerek olamamakla birlikte postoperatif birinci gün sabah kortizol değeri için kan alındıktan sonra kortikosteroid replasmanı başlanmalı ve hipofiz adrenal aksı düzeline kadar takip edilmelidir⁴.

Feokrositoma, komplet rezeksiyondan sonra dahi en az bir yıl takip edilmelidir⁴. Benign hastaların %16'sında biyokimyasal test ile takipte rekür-

rens gelişmektedir²³. Ailesel vakalar, ekstraadrenal yerleşimli olanlar ve sağ taraf feokrositomada sol sporadik feokrositomaya göre artmış rekürrens ihtimali vardır²³.

Aldosteron salınımının tek taraflı olduğu, **primer aldosteronizm** hastalarında laparoskopik adrenalektomi bir seçenektir⁴. Parsiyel adrenalektomi seçilmiş hastalarda başarılı olmakla birlikte patolojik incelemede dominant nodülün yanında ek nodüller tespit edilmesi ve teorik olarak dominant nodülün afonksiyonel olabilmesi tedavide başarısızlıkla sonuçlanabilir⁴. Spironolaktona cevap, adenom varlığı cerrahiye cevapta öngörü sağlar^{4,24}.

II) Adrenalin Malign Kitleleri

a) Adrenokortikal Kanserler

Adrenokortikal kanserlerle (AKK) ilgili kılavuz ve sempozyum önerilerinin kanıt düzeyleri, hasta sayısı azlığı ve grup heterojenitesi nedeniyle düşüktür. Adrenalin malign tümör tanısında iğne biyopsisi önerilmemektedir³. İğne biyopsisi tümör yayılımı riski taşımaktadır ve ayrıca feokrositoma da kontrendikedir³.

Lokale ve lokal ileri evre AKK'de transperitoneal açık cerrahi standart tedavidir³. Cerrahi deneyimli cerrah tarafından yapılmalıdır, deneyimli cerrahi ile ilgili net tanım olmamakla birlikte yılda en az 20 adrenalektomi yapan cerrah olması önerilmektedir²⁵. Deneyimli merkezde yapılan adrenalektomi sonrası hastalısız sağkalım deneyimsiz merkeze göre belirgin uzun saptanmıştır (sırasıyla 25 ay, 12 ay)²⁶.

Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzunda küçük (<8 cm) invazyon bulgusu olmayan potansiyel adrenal karsinomlarında laparoskopik cerrahinin uygulanabileceği bildirilmiştir³. Bununla birlikte laparoskopinin güvensiz olduğu, kesinlikle kaçınılması gerektiğini belirten çalışmalarda mevcuttur, çalışmaların kanıt düzeylerinin düşük olması kesin karar vermeyi zorlaştırmaktadır²⁵. AKK cerrahisinde temel amaç komplet rezeksiyon (R0) sağlanması olmalıdır. Prognoz için temel belirteç rezeksiyon durumudur. Bunun yanında tümör boyutu, mitotik aktivite, Ki-67

proliferasyon derecesi, glukokortikoid salınımı ek prognostik faktörlerdir³. AKK rezeksiyonda R0 hedef olduğundan, lokal ileri vakalarda çevre organlardan parça çıkarmaktan, geniş damar ve trombüsün unblok çıkarılmasından kaçınılmaması gerekmektedir²⁵.

Hormon salgılayan tümörler cerrahi öncesi tespit edilmelidir. ACTH bağımsız glukokortikoid salgılanması ACTH'ı baskılayacağından hastalarda postoperatif dönemde adrenal krize neden olur³. Hastalara cerrahi sırasında ve sonrasında hidrokortizon uygulanmalıdır³.

Reibetanz ve arkadaşları rejyonel lenf nodu çıkarılmasının evrelemeye yardımcı olduğunu ve daha iyi onkolojik sonuç sağladığını bildirmişlerdir²⁷. Bununla birlikte Nilıbol ve ark. AKK hastalarında lenfadenektominin ABD'de ancak hastaların evreye göre % 5 ile 12.7'sine yapıldığını bildirmişlerdir²⁸. Bu düşük lenfadenektomi oranlı 38 yıllık ABD verilerinde sağkalımda herhangi bir avantaj gösterilmemekle birlikte yazarlar özellikle lokal ileri hastalıkta lenfadenektomi önermişlerdir²⁸. Ayrıca Fassnacht ve ark. multivaryant analizde lenfadenektominin tümör rekürrens (OR: 0.65) ve hastalığa bağlı ölümü (OR: 0.54) azalttığını göstermişlerdir²⁵. Bununla birlikte lenfadenektominin sınırları kesin değildir. Görüntülemeye dayalı lenf nodu tutulumu incelemesinde; sol tarafta perirenal-kranial (%48.3), paraaortik(%44.9), interaorta kaval (%24.1), perirenal ventro-kaudal (%14.8) lenf nodları tutulumu saptanırken, sağ tarafta perirenal-kranial (%55), parakaval (%10), interaortakaval (%30), paraaortik (%10) lenf nodları tutulumu saptanmıştır²⁹. Lenfadenektomi uygulanırken bu bölgeler dikkate alınmalıdır. Lokalize ve lokal ileri hastalıkta hastaya kür şansını vermek için lenfadenektomi uygulanması önerilmektedir²⁵.

Komplet rezeksiyon sonrası relaps sıklığıdır. Adjuvan mitotan tedavisi adrenalectomi sonrası hastalısız sağkalımı anlamlı uzatmaktadır^{26,30}. Hastalısız sağkalım adjuvan mitotan tedavisi alan ve almayan grup karşılaştırıldığında Terzolo ve ark çalışmasında 42 aya 10 ile 25 ay bildirmişken Grubbs ve ark. aynı süreyi sırasıyla 30 ay ve 12 ay olarak bildirmişlerdir^{26,30}. Adjuvan mitotan

tedavisi toplam sağkalım süresini de uzatmaktadır. Relapslarda eğer uygunsa ilk hedef oluşan yeni kitlelerin eksizyonudur. Relapslarda ayrıca ilk basamakta adrenolitik ilaç olan mitotan kullanılmaktadır.

Ameliyat edilemeyen lokal ileri hastalık ve metastatik hastalıkta 5 yıllık sağkalım ancak %15'tir³. Mitotan bu grup hastalarda ilk basamak tedavi olmakla birlikte düşük cevap oranına sahiptir, bununla birlikte hormon aktif tümörlerin hormon salınımı kontrolde de fayda sağlamaktadır³. Hızlı progrese olan, hayatı tehdit eden metastatik hastalıklarda ve mitotan tedavisi altında progrese olanlarda sitotoksik kemoterapi endikedir³. Kemoterapi ile beraber mitotan tedavisi verilmesi cevap oranını artırmaktadır³. ESMO sitotoksik tedavide ilk basamak tedavi olarak Etoposid, Dokso-rubisin, Sisplatin ve Mitotan (EDP-M) önermiştir³. Bu tedavide ortanca sağkalımın 14.8 ay olması yeni ajanların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ancak son yıllarda ümit vaat eden potent IGF-1R ve insülin reseptörün potent inhibitörü olan Linsitinibin (OSI-906) yeni yayınlanan faz 3 çalışmasında sağkalımı arttırmadığı saptanmıştır³¹. Ağrı durumunda palyatif radyoterapi, seçilmiş hastalarda kemoembolizasyon, radyofrequency ablasyon uygulanabilir³.

Kemoterapi ile tedavi sonrası rezeke edilebilecek kitle veya primer tedavi sonrası rezeke edilebilecek nüks veya metastazı olan hastalarda öncelikli tedavi cerrahi eksizyondur.

b) Feokrositoma (Malign)

Feokrositomada benign ve malign ayrımını yapmak için kesin radyolojik veya histolojik kriter yoktur. Ekstrakapsüler invazyon olması veya metastaz varlığı malign hastalık tanısı koydurabilir⁴.

Endokrin derneğinin 2014 kılavuzunda büyük (>6 cm) veya invaziv feokrositomada tam tümör rüptüründen korunmak ve lokal rekürrensi engellemek için açık cerrahi önermektedir³². Aynı dernek küçük noninvaziv olanlar dışında tüm paragangliomaların tedavisinde açık cerrahi önermektedir. ESMO 2012 kılavuzunda ise feokrositoma için laparos-

kopik yaklaşım güvenli ve etkili bir yöntem olarak önerilmiştir³. Tümörün inkomplet rezektü edildiği veya bilinen metastatik hastalığı olanlarda semptomların kontrolü için adrenerjik blokaja postoperatif dönemde devam edilmelidir³.

Metastatik feokrositomada kür sağlanamayacağından hedef katekolamin sekresyonunu ve tümör yükünü kontrol altına almaktır. Metastatik hastalıkta ¹³¹I-MIBG (Metaiodobenzguanidin) uygulaması etkin ve en sık kullanılan tedavi yöntemidir. MIBG norepinefrin analogudur. ¹³¹I-MIBG tedavisinde ortalama sağkalım 4.7 yıldır ve sağkalımı tedavisiz gruba göre anlamlı uzatmaktadır (4.7 yıla 1.8- 2.6 yıl). Yüksek doz ¹³¹I-MIBG uygulanması toksisiteyi artırmakla birlikte cevabı ve sağkalımı da artırır³³.

Sintigrafide ¹²³I-MIBG alımı düşük olan ve hızlı büyüyen rezektü edilemeyen, yüksek tümör yükü, fazla kemik metastazları olanlarda sistemik kemoterapi ilk seçenektir³. Siklofosfamid, dakarbazin ile vinkristin veya doksorubisin tercih edilen kemoterapi şemasıdır. %25 vakada tümör boyutunda azalma, %40 klinik iyileşme bildirilmiştir³. Metastatik hastalığın palyasyonunda embolizasyon ve radyofrequency ablasyon tedavi seçenekleridir³.

c) Adrenalin Metastatik Kitlelerine Yaklaşım

Adrenal bezin malign kitlelerinin büyük çoğunluğunu metastatik kitleler oluşturur. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) adrenal beze en sık metastaz yapan malignitedir³⁴. Akciğer dışında melanom, böbrek, meme, gastrointestinal sistem kanserleri ve lenfoma da adrenele metastaz yapabilmektedir³⁴. NSCLC'nin evrelemesinde Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) kullanımı son yıllarda artan sayıda metastaz şüpheli adrenal kitle ile karşılaşmamıza neden olmuştur. Oligometastatik NSCLC'nin beyin ve akciğerden sonra en sık metastaz yaptığı organ adrenaldir ve rezeksiyon önerilmektedir³⁵.
³⁶. Bu nedenlerle günümüzde sıklıkla metastaz şüphesi olan hastalar operasyon için yönlendirilmektedir.

Adrenal metastazlarında AAK'den farklı olarak laparoskopik yaklaşım güvenlidir. Laparoskopik yaklaşım açık cerrahiye benzer onkolojik sonuçlarla birlikte daha kısa hastanede kalış, daha az kan kaybı ve daha az ağrı ile tercih edilmektedir³⁷.

Öneriler

- Adrenal bezin benign hastalıklarının cerrahisinde laparoskopik yaklaşım daha az morbidite, daha az ağrı ve daha hızlı normal hayat dönüşü ile tercih edilmelidir.
- Parsiyel adrenaektomi bilateral benign hastalığı olanlarda adrenal yetmezlik ve ilaç bağımlılığından korunmak için tercih edilebilecek bir cerrahi yöntemdir.
- Parsiyel adrenaektomi sırasında bezin üçte biri, toplam adrenal dokusunun en az %15'i korunmalıdır.
- Parsiyel adrenaektomi sonrası rekürrens oranı % 8'dir.
- Adrenalin insidental saptanan 4 cm'nin altında olan benign kitlelerinde hormonal aktiviteye bakılıp eğer hormon aktif ise adrenaektomi yapılması ve eğer hormon aktif değilse tekrar görüntüleme ve hormonal inceleme ile takip edilmesi önerilmektedir.
- Adrenalin insidental saptanan 4 cm'den büyük olan benign kitlelerde veya malignite şüphesi olan kitlelerde hormonal inceleme sonrası adrenaektomi uygulanması önerilmektedir.
- Adrenal kitleye müdahale planlamadan önce adrenal kitlenin fonksiyonel durumu hakkında bilgi sahibi olunmalıdır.
- Ameliyat öncesi fonksiyonel değerlendirme ve tedavi de mutlaka endokrinoloji bölümünden destek alınmalıdır.
- Hormon aktif olan kitlelerde ameliyat öncesinde, sırasında ve sonrasında hastalığa uygun medikal tedavi verilmeli ve takip yapılmalıdır.
- Adrenalin malign tümör tanısında iğne biyopsisi önerilmemektedir. İğne biyopsisi tümör yayılımı riski taşımaktadır.
- Lokalize ve lokal ileri evre adrenokortikal kanserlerde transperitoneal açık cerrahi standart tedavidir, amaç komplet rezeksiyon olmalıdır.

- Adrenokortikal kanserlerde komplet rezeksiyon sonrası relaps sıktır. Adjuvan mitotan tedavisi adrenektomi sonrası hastaliksız sağ kalımı anlamlı uzatmaktadır.
- Lokalize ve lokal ileri adrenokortikal kanserlerde hastaya kür şansını vermek için lenfadenektomi önerilmektedir.
- Kemoterapi tedavisi sonrası rezeke edilebilecek kitle veya primer tedavi sonrası rezeke edilebilecek nüks veya metastazı olan hastalarda öncelikli tedavi cerrahi eksizyondur.
- Hızlı progrese olan adrenokortikal kanserlerde, hayatı tehdit eden metastatik hastalıklarda, mitotan tedavisi altında progrese olanlarda sitotoksik kemoterapi endikedir.
- Kemoterapi ile beraber mitotan tedavisi verilmesi cevap oranını artırmaktadır.
- Malign feokrositomada tümör rüptüründen korunmak ve lokal rekürrensi engellemek için Endokrin Derneği açık cerrahiyi önerilmektedir. Bununla birlikte ESMO laparoskopik yaklaşımı güvenli ve etkili bir yöntem olarak önermiştir.
- İğne biyopsisi feokrositomada kontrendikedir.
- Feokrositoma komplet rezeksiyondan sonra dahi en az bir yıl takip edilmelidir.
- Benign feokrositomada, biyokimyasal test ile yapılan takipte hastaların %16'sında rekürrens geliştiği saptanmıştır.
- Metastatik feokrositomada kür sağlanamayacağından hedef katekolamin sekresyonu ve tümör yükünü kontrol altına almaktır.
- Metastatik feokrositomada ¹³¹I-MIBG (Metaiodobenzlguanidin) uygulaması etkin ve en sık kullanılan tedavidir.
- Sintigrafide ¹²³I-MIBG alımı düşük olan ve hızlı büyüyüp rezeke edilemeyen, yüksek tümör yüklü, fazla kemik metastazları olanlarda sistemik kemoterapi ilk seçenektir.
- Adrenale metastaz yapan kitlelerde laparoskopik adrenektomi etkin ve güvenli bir seçenektir.

KAYNAKLAR

1. 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
2. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4069-79. Review
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. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract. 2009 Jul-Aug;15 Suppl 1:1-20
5. Lal G, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy--indications and technique. Surg Oncol. 2003 Aug;12(2):105-23.
6. Iacobone M, Cifton M, Viel G, Rossi GP, Nitti D. Approach to the surgical management of primary aldosteronism. Gland Surg. 2015 Feb;4(1):69-81. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.01.05. Review
7. Doherty GM, Nieman LK, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Norton JA. Time to recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after curative resection of adrenal tumors in patients with Cushing's syndrome. Surgery. 1990;108:1085-1090.
8. Korivi BR, Elsayes KM. Cross-sectional imaging work-up of adrenal masses. World J Radiol. 2013 Mar 28;5(3):88-97.
9. Cooper AB, Habra MA, Grubbs EG, Bednarski BK, Ying AK, Perrier ND, Lee JE, Aloia TA. Does laparoscopic adrenalectomy jeopardize oncologic outcomes for patients with adrenocortical carcinoma? Surg Endosc. 2013 Nov;27(11):4026-32.
10. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, Broome JT, Hammer GD, Doherty GM. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. World J Surg. 2010 Jun;34(6):1380-5.
11. Jurowich C, Fassnacht M, Kroiss M, Deutschbein T, Germer CT, Reibetanz J. Horm Metab Res. 2013 Feb;45(2):130-6. doi: 10.1055/s-0032-1331743. Epub 2013 Jan 11. Is there a role for laparoscopic adrenalectomy in patients with suspected adrenocortical carcinoma? A critical appraisal of the literature.
12. 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 Oct;58(4):609-15.

13. Fosså A, Røsok BI, Kazaryan AM, Holte HJ, Brennhovd B, Westerheim O, Marangos IP, Edwin B. Laparoscopic versus open surgery in stage I-III adrenocortical carcinoma -- a retrospective comparison of 32 patients. *Acta Oncol.* 2013 Nov;52(8):1771-7.
14. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1992 Oct 1;327(14):1033
15. Brunt LM, Doherty GM, Norton JA, Soper NJ, Quasebarth MA, Moley JF. Laparoscopic adrenalectomy compared to open adrenalectomy for benign adrenal neoplasms. *J Am Coll Surg.* 1996 Jul;183(1):1-10.
16. Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Schlinkert RT, Young WF Jr, Farley DR, Ilstrup DM. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. *Surgery.* 1997 Dec;122(6):1132-6.
17. van Heerden JA, Sizemore GW, Carney JA, Brennan MD, Sheps SG. Bilateral subtotal adrenal resection for bilateral pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia, type IIa: a case report. *Surgery.* 1985 Aug;98(2):363-6.
18. Colleselli D, Janetschek G. Current trends in partial adrenalectomy. *Curr Opin Urol.* 2015 Mar;25(2):89-94. doi: 10.1097/MOU.000000000000147. Review.
19. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, Hope WW, Richardson W, Fanelli RD; Society of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. *Surg Endosc.* 2013 Nov;27(11):3960-80. doi: 10.1007/s00464-013-3169-z
20. Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN, Bär A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bönsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery.* 2003 Dec;134(6):1020-7; discussion 1027-8.
21. Nagaraja V, Eslick GD, Edirimanne S. Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2015 Apr;16(Pt A):7-13. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.01.015. Review
22. Young WF Jr. Clinical practice: the incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356:601-610.
23. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4):2110-6.
24. Wang W, Hu W, Zhang X, Wang B, Bin C, Huang H. Predictors of successful outcome after adrenalectomy for primary aldosteronism. *Int Surg.* 2012 Apr-Jun;97(2):104-11. doi: 10.9738/CC140.1
25. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4551-64. doi: 10.1210/jc.2013-3020. Epub 2013 Sep 30. Review.
26. 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. doi: 10.1245/s10434-009-0716-x.
27. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, Behrend M, Allolio B, Fassnacht M; German ACC study group. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):363-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182367ac3.
28. 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. doi: 10.1007/s00268-015-3283-2
29. Miller BS. 5th International ACC Symposium: Surgical Considerations in the Treatment of Adrenocortical Carcinoma: 5th International ACC Symposium Session: Who, When and What Combination? *Horm Cancer.* 2016 Feb;7(1):24-8. doi: 10.1007/s12672-015-0243-0.
30. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jun 7;356(23):2372-80
31. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure MJ, Gilbert J, Haak H, Kroiss M, Quinn DI, Hesselting E, Ronchi CL, Terzolo M, Choueiri TK, Poondru S, Fleege T, Rorig R, Chen J, Stephens AW, Worden F, Hammer GD. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):426-35. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70081-1.
32. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):1915-42. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
33. Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, Damon L, Linker C, Sznajewski A, Shiboski

- S, Fitzgerald P. Phase II study of high-dose [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 1;27(25):4162-8. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3496.
34. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clinical Endocrinology* (2002) 56, 95–101
 35. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer.* 2013 Aug 20. pii: S0169-5002(13)00379-6
 36. Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010 Sep;69(3):251-8
 37. Adler JT, Mack E, Chen H. Equal oncologic results for laparoscopic and open resection of adrenal metastases. *J Surg Res.* 2007 Jun 15;140(2):159-64.

Dizin

A

- Abirateron, 453
Absorbtif hiperkalsiüri, 502, 512
Açık prostatektomi, 327
ACTH, 818
Adenomatoid tümör, 458
Adenozin trifosfat, 309
ADH, 26
Adjuvan tedavi, 352, 398
Adrenal, 817, 819, 825
Adrenal biyopsi, 828
Adrenalektomi, 397, 836, 837, 840
Adrenal korteks, 817
Adrenal medulla, 818
Adrenal tümör, 835
Adrenerjik yolak, 184
Adrenokortikal kanserler, 841
Afferent yollar, 174
AFP, 458
Ağrılı ejakülasyon, 122
AJCC, 426
Akselere akut rejeksiyon, 751
Aktif izlem, 433
Akuaporin, 36
Akut bakteriyel prostatit, 764, 775
Akut piyelonefrit, 761
Akut sistit, 764
Akut skrotum, 77
Akut üriner retansiyon, 422
Aldosteron, 26, 830
Alemtuzumab, 750
Alfa-adrenerjik blokerler, 319
Alfuzosin, 319
Allantois, 14
Allogreftler, 159
Alprostadil, 138
Alt üriner sistem, 291
Alt üriner sistem semptomları, 299, 325
Amfizematöz piyelonefrit, 763
Amonyum urat, 509
Amonyum urat taşları, 518
Anaplastik seminom, 458
Anatrofik nefrolitotomi, 529
Androjen, 301, 303, 413, 818
Anejakülasyon, 121
Anemi, 446
Anjiyotensin, 26
Antegrad skleroterapi, 166
Antenatal, 642
Anterior kolporafi, 232
Anterior üretra, 104
Antiandrojen, 444, 445
Anti-CD3 antikor, 750
Antidepresan, 255
Antihistaminik, 255

Antikolinerjik, 215, 246, 319, 321, 613
Antikor-geçişli rejeksiyon, 748
Antitimosit globülin, 749
Apomorfin, 137
Aralıklı kateterizasyon, 246
Argon beam koagülatör, 558
Artifisyel üriner sfinkter, 250, 638
Aşamalı rekonstrüksiyon, 632
Asemptomatik inflamatuvar prostatit, 765
Asetil kolin, 309
Asit-baz dengesi, 26
Aşırı aktif mesane, 205
Ateroskleroz, 29
At nalı böbrek, 681
Atonik mesane, 249
Augmentasyon sistoplasti, 247, 535, 637
Avanafil, 136
Axitinib, 405
Ayarlanabilir askı, 239

B

Bacillus Calmette Guerin, 256
Baden - Walker Halfway Sistemi, 231
Bakteriüri, 43, 759
Bakteriyel persistans, 759
Bakteriyel prostatit, 422
Bakteriyemi, 811
Banff klasifikasyonu, 747
Barsak, 364, 369
Basket kateter, 553
BCG, 353, 354
Bekle gör, 433
Benign adrenal kitleler, 841
Benign prostat hiperplazisi, 299, 325, 421, 773
Bevacizumab, 405
Bianchi orşidopeksi, 701
Bikunin, 500
Bilgisayarlı tomografi, 56, 97, 346
Bipolar elektrokoter rezeksiyonu, 352
Bipolar koter, 557
Bipolar radyofrekans, 557
Bipolar TURP, 326
Bladder tumour antigen, 347
Blocksom tekniği, 649
Böbrek, 3, 85, 644
Böbrek fonksiyon testleri, 45
Böbrek kistleri, 685
Böbrek toplayıcı sistemi, 5

Böbrek tümörleri, 391
Böbrek yaralanmaları, 85
Böbrek yetmezliği, 290
Bortezomib, 750
Botulinum toksin, 219, 247, 256
Bowman kapsülü, 23, 24
Brakiterapi, 436
Brushite, 509
Bükülebilir sistoskop, 548
Bükülebilir üreterorenoskop, 550
Burch kolposüspanسیون, 225

C

Cabazitaxel, 454
Cannabinoid, 309
Cerrahi kastrasyon, 441
Chevron insizyonu, 527
Chlamydia trachomatis, 806
Cinsel gelişim kusurları, 717
Clam sistoplasti, 248
ConfirmMDx, 423
CRH, 818
Cushing sendromu, 819
Cystatin C, 24

Ç

Çekoüreterosel, 664

D

Danimarka Prostat Semptom Skoru, 316
Dapoksetin, 119
Darifenasin, 216
Denervasyon cerrahileri, 219
Depolama, 175
Dermoid kist, 457
Desmopressin, 218, 246, 613
Detrusor, 171
Diet hiperoksalürisi, 504
Dihidrotestosteron, 19
Dimetil sulfoksid, 255
Dinamik böbrek sintigrafisi, 62
Diode lazer vaporizasyon, 329
Direkt grafi, 49
Dişi genital yapılar, 19

Distal hipospadias, 623
 Distal tubül, 25
 Diversiyon, 368
 Diyet, 413
 Docataxel, 453
 Dolum fazı, 176
 Donör, 736
 Donör nefrektomi, 739
 Doxazosin, 319
 Duloksetin, 224
 Dutasteride, 319
 D vitamini, 414

E

Eculizumab, 750
 Efferent yollar, 174
 Ejakülasyon, 115, 146, 421
 Ejakülasyon fizyolojisi, 115
 Ekskresyon testleri, 45
 Eksternal üretral sfinkter, 183
 Ekstraperitoneal rüptür, 97
 Ekstravajinal torsiyon, 708
 Ekstrofi, 626, 627, 630
 Ektopik üreterosel, 664
 Ektrofi vezika, 621
 Ekzokrin fonksiyon, 111
 Elektriksel stimülasyon, 214, 247
 Embolizasyon, 166
 Embriyoloji, 11, 645, 673
 Embriyonal karsinom, 457, 458
 EMG, 201
 Endokrin, 111, 144
 Enfeksiyon taşı, 506, 509
 Enjeksiyon tedavileri, 225, 238
 Enterik hiperoksalüri, 503, 514
 Enurezis, 607
 Enzalutamid, 453
 Epididim, 112
 Epididimit, 78
 Epididimoorşit, 78, 765
 Epididimovazostomi, 152
 Epispadias, 621, 626, 629, 634
 Epitel hücreleri, 42
 Ereksiyon fizyolojisi, 125
 Ereksiyon mekanizması, 126
 Erektile disfonksiyon, 125, 128, 131
 Eritropoez, 26
 Eritropoietin, 23, 26

Erkek genital yapılar, 16
 Erkek üreme fizyolojisi, 109
 ESWL, 521, 536
 Everolimus, 406

F

Fallus, 20
 Fenasetin, 344
 Fenilketonüri, 41
 Fenilpiruvik asit, 41
 Fentolamin, 137, 139
 Feokromasitoma, 820, 842
 Fertilité, 467, 639
 Fertilizasyon, 113
 Fesoterodin, 216
 Fibromusküler hiperplazi, 29
 Fibröz displazi, 29
 Finasterid, 319
 Fistül, 263
 Flank, 527
 Floresan sistoskopi, 349
 Floroskopi, 51
 Fonksiyonel tip inkontinans, 188
 Formasyon product, 497
 Fosfodiesteraz 5 enzim inhibitörleri, 119, 246, 321
 Fowler-stephens orşidopeksi, 702
 Fulgurasyon, 352

G

Gastrosistoplasti, 248
 Gastroüriner fistül, 45
 Gebelik, 287
 Gecikmiş ejakülasyon, 120
 Genetik, 304, 344
 Genişletilmiş piyelolitotomi, 529
 Genital kabartı, 16
 Genital kondilom, 542
 Genital sistem, 16
 Genital tüberkül, 20
 Germ hücreli tümörler, 457
 Gerota, 3
 GFR, 23
 Girişimsel radyoloji, 88
 Gizli inkontinans, 231
 Glanuloplasti, 623
 Glikozaminoglikanlar, 500

Glomerüler filtrasyon, 24, 63
Glukoz, 40
Glukozaminoglikan, 254
Gonadoblastoma, 458
Gonadotoksin, 145
Gonokoksik üretrit, 766, 769
Gonore, 801, 806
Görüntüleme yöntemleri, 49
Granuloza hücre tümör, 458
Greenlight, 329
Gubernakulum, 688

H

Harmonik makas, 557
Hasson, 559
hCG, 459
HCO₃, 26
Hedefe yönelik tedaviler, 405
Hemodinami, 126
Hemoglobin, 40
Henle kulpu, 25
Herpes simpleks, 801
Hidrodistansiyon, 256
Hidronefroz, 288
Hidrosetel, 163
HIFU, 437
Hiperkalsiüri, 501, 512
Hiperoksalüri, 502, 507, 513, 514
Hiperplazi, 300
Hiperürikoze, 504, 507, 515
Hipofiz, 110
Hipogonadizm, 312, 483
Hipomagnezüri, 505, 516
Hipositratüri, 504, 515
Hipospadias, 621
Hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) aks, 110
Hipotalamus, 110
HoLEP, 336
Holmium lazer, 541
Holmium lazer enükleasyon, 328
Holmiyum YAG lazer, 336
Hücresele rejeksiyon, 748
Hyaluronik asit, 256
Hydroxyapatite, 509

I

İdiopatik hiperoksalüri, 504, 514
İdiopatik hiperkalsiüri, 507
İdrar, 23, 39, 40, 187
İdrar analizi, 39, 212, 510
İdrar tetkiki, 317
İdrar tümör belirteçleri, 347
İleal loop, 249
İleovezikostomi, 249, 250
İmmatür teratom, 457
Immunocyt, 348
İmmüsupresyon, 747
İmmünoterapi, 404
İmmüsupresan, 255
İnce barsak, 248
İndinavir, 506
İnfertilite, 143, 151
İnguinal eksplorasyon, 459
İnguinal herni, 161, 622
İnguinal orşiyektomi, 463, 465
İnguiofemoral fıtık, 162
İnkontinans, 187, 222, 235
İnmemiş testis, 687
İnorganik inhibitörler, 500
İnsl-3, 19
İnsuflatör, 556
İnterleukin-2 reseptör blokerleri, 750
İnternal sfinkter, 183
İnterseks, 717
İnterstitial hücreler, 308
İnterstitial sistit, 253
İnterstitial lazer coagulation, 338
İntimal fibroplazi, 29
İntrakavernöz enjeksiyon, 120, 138
İntraperitoneal rüptür, 97
İntrasfinkterik madde enjeksiyonu, 247
İntrasfinkterik stent yerleştirilmesi, 247
İntratübüler germ hücreli neoplazi, 457
İntravajinal torsiyon, 708
İntravenöz piyelografi, 97, 346
İntravenöz ürografi, 32, 50
İntravezikal kemoterapi, 353
IPSS, 316
İşeme disfonksiyonu, 617
İşeme fazı, 177
İşeme fizyolojisi, 171
İşeme günlüğü, 189, 618
İşeme nörofizyolojisi, 173
İşeme programları, 214

İşeme sonrası rezidü, 192
İskemik nefropati, 28

J

Jeffs, 633
Jinekomasti, 446
Jukstaglomerüler, 23, 26

K

Kadaverik nefrektomi, 738
Kalın barsak, 248
Kallikrein testi, 423
Kalsiyum, 26, 414, 501, 510
Kalsiyum fosfat, 507, 509
Kalsiyum fosfat taşları, 516
Kalsiyum içeren taşlar, 509
Kalsiyum içermeyen taşlar, 509
Kalsiyum oksalat dihidrat, 509
Kalsiyum oksalat monohidrat, 509
Kalsiyum-oksalat taşı, 511
Kalsiyum oksalat, 506, 507, 509
Kan tümör belirteçleri, 45
Kaptoprilli böbrek sintigrafisi, 64
Karboplatin, 478
Karışık tip üriner inkontinans, 188
Karsinoid tümörler, 458
Kasa invaze mesane kanseri, 362
Kastrasyon, 451
Katekolamin, 830
Kateterizasyon, 246
Kemik koruyucu tedaviler, 454
Kemik sintigrafisi, 67
Kemoliz, 520
Kemoterapi, 344, 379, 477, 484
Keton, 41
Kistik displazi, 682
Klamidya, 801
Klasik seminom, 458
Klomipramin, 119
Kolinerjik yolak, 184
Kondrotin sülfat, 256
Kontinan kutanöz diversiyonlar, 366
Kontinan ortotopik diversiyonlar, 367
Kontinans, 221, 369
Kontüzyon, 105

Konvansiyonel testiküler sperm ekstraksiyonu, 154
Kortikal toplayıcı kanallar, 25
Kortizol, 817, 818, 829
Koryokarsinom, 457, 458
Kriptorşidizm, 622, 687, 690
Kristalizasyon, 497
Kriyoablasyon, 396, 433, 437
Kronik bakteriyel prostatit, 765, 777
Kronik nonbakteriyel prostatit, 765
Kronik pelvik ağrı sendromu, 765, 781
Kronik piyelonefrit, 762
Kronik sistit, 764
Ksantin, 506, 509
Ksantin taşları, 519
Ksantogranülamatöz piyelonefrit, 763

L

Laparoskopi, 392, 555
Laparoskopik adrenal cerrahi, 561
Laparoskopik anatrotik nefrolitotomi, 533
Laparoskopik cerrahi, 523, 525, 579
Laparoskopik donör nefrektomi, 739
Laparoskopik nefrektomi, 562
Laparoskopik orşidopeksi, 702
Laparoskopik parsiyel nefrektomi, 564, 587
Laparoskopik piyelolitotomi, 533
Laparoskopik pyeloplasti, 564, 587
Laparoskopik radikal prostatektomi, 569, 588
Laparoskopik renal cerrahi, 562
Laparoskopik retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, 471
Laparoskopik üreterolitotomi, 530, 565
Laparoskopik varikoselektomi, 166
Laparoskopik radikal sistektomi, 573
Laser, 335, 539, 542
Laserasyon, 105
Lazer prostatektomi, 328
LDH, 459
Lenf nodu diseksiyonu, 397
Lenfosit cross-match testi, 732
Lenfovasküler invazyon, 377
Leydig hücreli tümör, 457
Leyding hücreleri, 19
LHRH agonistleri, 442
LHRH antagonistleri, 443
Lichtenstein prosedürü, 163
Lidokain-Prilokain krem, 120

Likopen, 415
Lokal ileri evre böbrek tümörleri, 397
Lokal ileri evre hastalık, 361
Lökospermi, 145
Lösemi, 482

M

Madersbacher sınıflaması, 244
Magnezyum amonyum fosfat, 509
Magnezyum, 500, 510, 514
MAGPI, 623
Makroskopik hematüri, 96
Maksimal androjen blokajı, 445
Makula densa, 26
Manyetik rezonans görüntüleme, 58
Mast hücresi, 253
Matriks taşları, 520
Matür teratoma, 457
Meatal advancement, 623
Meatal darlık, 626
Medial fibroplazi, 29
Medikal kastrasyon, 442
Meduller sünger böbrek, 684
Medüller toplayıcı kanallar, 25
Megaüreter, 661, 662, 663
Melanokortin reseptör agonistleri, 137
Mesane, 6, 14, 95, 184, 645
Mesane boynu kapatılması, 638
Mesane boynu rekonstrüksiyonu, 636
Mesane boynu rezeksiyonu, 251
Mesane disfonksiyonu, 236, 617, 654
Mesane diyagramı, 352
Mesane ekstrofisi, 627
Mesane günlüğü, 316
Mesane kanseri, 245, 351, 357
Mesane koruyucu yaklaşım, 361
Mesane taşı, 540
Mesane travmaları, 95
Mesane tümörü, 343, 541
Metanefroz, 11, 12, 675
Metastatik hastalık, 389, 401, 439, 481
Metastazektomi, 403
Mezonefroz, 11, 12, 674
Mezotelyoma, 458
Mikoplazma, 801
Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu, 153
Mikrocerrahi testiküler sperm ekstraksiyonu, 154
Mikroskopik hematüri, 96

Mikroskopik varikoselektomi, 165
Miksiyon sistoüretrografisi, 53
Miksiyonun nöral kontrolü, 183
Minimal invaziv yöntemler, 396
Mini slingler, 224
Mirabegron, 218
Mitchell tamiri, 637
Mitrofanof, 250
Modifiye cantwell-ransley tamiri, 635
Moleküler belirteçler, 377
Monoklonal antikolar, 750
Monopolar transüretal prostat rezeksiyonu, 325
Monti, 250
MRI, 458
mTOR inhibitörleri, 406
Müllerian-inhibiting substance, 17
Müsin, 500
Mycoplasma, 808

N

Nefrektomi, 389
Nefrokalsinozis, 513
Nefron, 23
Nefropati, 23
Nefrotoksisite, 483
Nefroüretrektomi, 379, 650
Neoadjuvan tedavi, 399
Nesbit prosedürü, 158
Nitrit, 41
NMP22, 347
NO-cGMP yolağı, 310
Nokturnal poliüri, 609
Non-adrenerjik non-kolinerjik yolak, 185
Non-gonokoksik üretrit, 766, 769
Non kontinan kutanöz diversiyon, 365
Nonseminomatöz germ hücreli tümör, 479
Non-steroidal antiandrojen, 444
Nöroblastom, 490
Nörojen mesane hastalığı, 243
Nöromodülasyon, 256
Nöron spesifik enolaz, 459
Nörotoksisite, 483
Nükleasyon, 498
Nükleer görüntüleme, 33
Nükleer Matriks Protein 22, 347
Nyhus klasifikasyonu, 162

O

Obstrüktif azospermi, 147
 Obstrüktif megaüreter, 661
 Obstrüktif nefropati, 31
 Oksalat, 510
 Oksibutinin, 216
 Onlay ada hipospadias onarımı, 624
 Opak taş, 510
 Oral kemoliz, 520
 Organik inhibitörler, 500
 Organ koruyucu cerrahi, 466
 Orgazm, 122
 Orşidopeksi, 701
 Orşiektomi, 459
 Ortofostat, 512
 Ortoiyodohipurat 1131, 34
 Ortotopik üreterosel, 664
 Osteopontin, 500
 Osteoporoz, 446
 Osteotomi, 634
 Ostrojen, 301, 442
 Otoaugmentasyon, 248
 Otoimmünite, 254
 Otolog greft, 159
 Otonom disrefleksi, 245
 Ototoksisite, 483
 Overiyen epitelyal tümör, 458

P

Papaverin, 139
 Parasempatik, 174
 Parazit, 43
 Parsiyel nefrektomi, 393
 Pazopanib, 405
 PCNL, 522
 Pediatrik, 487
 Ped testi, 191
 Pelvik ektopik böbrek, 680
 Pelvik organ prolapsusu, 229
 Pelvik taban kas eğitimi, 214
 Penil deformite, 157
 Penil disassembly tekniği, 636
 Penil fraktür, 84
 Penil innervasyon, 125
 Penil plikasyon, 158
 Penil protez, 140, 159
 Penis, 9

Penis vasküler anatomisi, 9
 Pentosan polisülfat sodyum, 255
 Perimediyal fibroplazi, 29
 Perinefrik abse, 763
 Perkütan epididimal sperm aspirasyonu, 153
 Perkütan girişim, 379
 Perkütan kemoliz, 520
 Perkütan nefrolitotripsi, 522
 PET, 68
 pH, 26
 Piridoksin, 514
 Pirofosfat, 501
 Piyüri, 759
 Plasental alkalen fosfataz, 459
 Plazma cystatin C, 24
 Pnömooperitoneum, 585
 Poliembriyoma, 457
 Polikistik böbrek hastalığı, 683
 Poliklonal antikorlar, 749
 Polimer klip, 558
 Pontin miksiyon merkezi, 184
 POP-Q, 230
 Posterior (percutaneous) tibial sinir sitimülasyonu, 214
 Posterior üretra, 100
 Posterior üretral valv, 641, 645, 650
 Post miksiyonel rezidü, 223
 Postvoiding rezidüel idrar tayini, 198
 Potassium-Titanyl-Phosphate Laser, 337
 Potasyum sitrat, 512, 514
 Pozitron emisyon tomografisi, 67, 68
 Prematür ejakülasyon, 116
 Prenatal hidronefroz, 712
 Priapizm, 81
 Primer adrenal yetmezlik, 822
 Primer hiperaldosteronizm, 822
 Primer hiperoksalüri, 502, 513
 Primer hiperparatiroidi, 507
 Primer kemoterapi, 477
 Primer valv ablasyonu, 648
 ProAct sistem, 240
 Proksimal tubül, 25
 Prolaps redüksiyon stres testi, 231
 Pronefroz, 11, 12, 674
 Propiverin, 216
 ProPSA, 423
 Prostat, 7, 19, 300
 Prostat biyopsisi, 422, 424
 Prostatektomi, 235
 Prostatik üretral lift, 331

Prostatik ütrikül, 622
Prostatit, 773
Prostat kanser antijen 3, 423
Prostat kanseri, 68, 411, 419, 433, 439, 773
Prostat kanseri aşısı, 416
Prostat spesifik antijen, 421
PSA, 317, 451
PSA dansitesi, 423
PSA kinetikleri, 423
Pubovajinal sling, 225
Pulse kortikosteroidler, 749
Pürinerjik reseptör, 309
PUV, 641, 646
PVR, 198, 317
Pyeloenterik fistüller, 279
Pyelolitotomi, 528
Pyelovasküler fistüller, 281

Q

Q-Tip testi, 192

R

Rabdomiyosarkom, 491
Radial nefrotomi, 529
Radikal nefrektomi, 391
Radikal prostatektomi, 134, 433, 434
Radionüklid renal görüntüleme, 647
Radium-223, 454
Radyofarmasötik, 61
Radyofrekans ablasyon, 396, 433, 437
Radyolüsen taşlar, 510
Radyonüklid sistografi, 67
Radyonüklid tedavi, 72
Radyoterapi, 344, 380, 399, 433, 435
Randall plakları, 499
Reflüksif megaüreter, 662
Rektal rezervuar, 639
Rektoüretal fistül, 280
Renal abse, 763
Renal agenezi, 676
Renal allograft, 747
Renal allograft rejeksiyonu, 743
Renal anomali, 673
Renal arter, 4
Renal biyopsi, 387
Renal ektopi, 680

Renal fizyoloji, 23
Renal hiperkalsiüri, 502, 512
Renal hücreli kanser, 384, 401
Renal karbonkül, 763
Renal kortikal sintigrafi, 66
Renal transplantasyon, 657
Renal tübüler ajanlar, 34
Renal tübüler asidoz, 505, 507, 516
Renal tümör, 383, 395
Renin, 23, 26
Renovasküler hipertansiyon, 23, 28, 29
Rete testis, 17
Rete testis tümörleri, 458
Retrograd ejakülasyon, 121
Retrograd intrarenal cerrahi, 522
Retrograd pyelografi, 52
Retrograd skleroterapi, 166
Retrokaval üreter, 686
Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, 467
Rezorbif hiperkalsiüri, 502, 513
RhoA, 311
Rho-kinaz, 311
Rijit sistoskop, 547
RIRC, 522
Rituximab, 750
Robotik cerrahi, 595
Robotik parsiyel nefrektomi, 598
Robotik piyeloplasti, 601
Robotik radikal prostatektomi, 596
Robotik radikal sistektomi, 600
RVHT, 30

S

Sabit askı, 239
Sakral merkez, 184
Sakral nöromodülasyon, 219
Sakrokolpopeksi, 233
Sakrospinöz ligaman fiksasyonu, 232
Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, 119
Seks kord/gonadal stromal tümörler, 457
Seksüel disfonksiyon, 446
Selenyum, 415
Seminal vezikül, 7, 14, 19, 113
Seminom, 457, 477, 478
Semi-opak taşlar, 510
Semirijit üreteroskop, 549
Semptom skorlamaları, 191
Sendromik kriptorşidizm, 691

Serbets PSA, 423
 Seromuskuler enterosistoplasti, 249
 Sertoli hücreleri, 17
 Sertoli hücreli tümör, 457
 Sfinkter disfonksiyonu, 236
 Sfinkterotomi, 250
 Sifiliz, 801, 802
 Sildenafil, 136
 Silendir, 42
 Silodosin, 319
 Sinüsal trabekül, 19
 Sipuleucel-T, 454
 Sirkümsizyon, 650
 Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, 811
 Sistemik oksalozis, 513
 Sistin, 506, 507, 509, 510
 Sistin taşları, 505, 519
 Sistinüri, 507
 Sistografi, 53, 96
 Sistolizis, 219
 Sistometri, 618
 Sistoskopi, 256, 349, 376
 Sistoüretroskopi, 545
 Sitokin, 304
 Sitoloji, 348, 376
 Sitoredüktif nefrektomi, 401
 Sitrat, 501, 507, 510
 Sıkışma tipi üriner inkontinans, 188
 Sıklık-hacim çizelgesi, 316
 Skrotal patolojiler, 161
 Skrotum, 8, 77
 Sling, 250
 Sodyum selüloz fosfat, 512
 Solifenasin, 216
 Somatik, 175
 Sorefenib, 405
 Sorgulama formları, 191
 Sperm, 109, 147, 151, 153
 Sperm analizi, 46
 Spermatositik seminom, 457, 458
 Spinal şok devresi, 244
 SRY, 16
 Steroidal antiandrojenler, 444
 Stres testi, 191
 Stres tip idrar kaçırma, 221
 Stres tip üriner inkontinans, 187
 Strip, 42
 Strüvit, 506, 507, 509
 Strüvit taşları, 518
 Subfertilite, 703

Subklinik rejeksiyon, 744
 Sunitinib, 405
 Süpersaturasyon, 497

Ş

Şok dalgalarıyla taş kırma, 521
 Şok dalga tedavisi, 138

T

Tadalafil, 136, 319
 Tam idrar tetkiki, 192
 Tamm-Horsfall proteini, 254, 500
 Tamsulosin, 319
 Taş, 44, 497, 509, 521, 525, 535
 Taşma tipi inkontinans, 188, 236
 Tauber yöntemi, 166
 Teknesyum Tc99m Dietilentriaminopenta-asetik asit, 33
 Teknesyum Tc99m Dimerkaptosüksinik asit, 35
 Teknesyum Tc99m Glukoheptonat, 34
 Teknesyum Tc99m Merkaptosasetiltriglisin, 34
 Tekoma /Fibroma, 458
 Temsirolimus, 406
 Teranostik, 71
 Teratom, 457, 458
 Terazosin, 319
 Termodinamik solubl product, 497
 Testiküler sperm aspirasyonu, 154
 Testis, 8, 19, 111
 Testislerin inişi, 19
 Testis torsiyonu, 77, 707
 Testis tümörleri, 457, 463, 492
 Testosteron, 19
 Thulium:yttrium-aluminium-garnet lazer, 330
 Thulyum lazer, 338
 Tiazid, 512, 513
 Tirozin kinaz inhibitörleri, 405
 Titanyum klip, 558
 TNM, 344, 388, 426
 Tolterodin, 216
 Torako-lomber merkez, 184
 Torasik böbrek, 680
 Tramadol, 119
 Transabdominal orşidopeksi, 702
 Transobtrator tape, 224, 250
 Transperitoneal giriş, 532

Transplantasyon, 731
Transuretral ejakülator kanal rezeksiyonu, 152
Transüretral iğne ablasyon, 331
Transüretral mikrodalga termoterapi, 330
Transüretral prostat insizyonu, 325
Transuretral rezeksiyon, 258, 349
Trans vajinal teyp, 224
Transvers ada tüp flebi, 624
Travma, 88, 95, 97
Trazodon, 138
Triamteren, 506
Trigon, 6
Trisiklik antidepressanlar, 614
Trobblastik tümörler, 457
Trokar, 556
Tübüler fonksiyonlar, 25
TUR-P, 422
TUR-TM, 351, 352, 354

U

Ultrasonografi, 33, 53, 346, 458, 618, 646
Uluslararası Konsültasyon İnkontinans Anketi,
316
Urakus, 14
Ureaplasma, 808
Ureterosistoplasti, 249
Urovysion, 348
URS, 522

Ü

Üreme, 109
Üreter, 5, 85, 645, 673, 675, 685
Üreteral dilatatörler, 552
Üreteral erişim kılıfı, 553
Üreteral yaralanma, 90
Üreter duplikasyonu, 685
Üreteroenterik fistüller, 279
Üretero-intestinal anastomoz, 369
Üreterolitotomi, 530
Üreterorenoskopi, 545, 549
Üreterosel, 661, 664
Üreteroskopi, 376, 379
Üreterovajinal fistül, 274
Üreterovasküler fistül, 281
Üreterovezikal bileşke, 6
Üreter taşı, 540

Üretra, 7, 16, 95, 98, 645
Üretral akıntı, 44
Üretral divertikül, 626
Üretral yaralanma, 98
Üretrit, 769
Üretrokütenöz fistül, 626
Üretrenoskopi, 522
Üretrosistoskopi, 193, 237
Üretrovajinal fistül, 276
Ürik asit, 506, 507, 509, 510
Ürik asit taşları, 505, 517
Üriner diversiyon, 220, 249, 363, 365, 535, 638
Üriner inhibitörler, 500
Üriner protrombin fragman 1, 500
Üriner sistem taşları, 289
Üriner sitoloji, 347
Ürodinami, 193, 197, 223, 231, 318
Üroenterik fistül, 278
Üroflowmetri, 198, 618
Ürojinekolojik fistül, 264
Ürolitiazis, 245
Üropontin, 500
Ürosepsis, 811
Ürotelyal kanserleri, 373
Ürotelyum, 173, 308
Üroterapi, 618
Ürovasküler fistüller, 280
Üst üriner sistem, 373

V

Vajinal akıntı, 45
Vajinal apeks prolapsusu, 232
Vakum ereksiyon cihazları, 138
Valv mesane sendromu, 654
Vanilloid, 219
Vaniloid reseptör agonistleri, 256
Vardenafil, 136
Varikosel, 146, 164
Varikoselektomi, 151
Vasküler anatomi, 4
Vasküler endo-stapler, 558
Vaz deferens, 112
Vazektomi, 413
Vazopressin, 25
Vazovazostomi, 152
VEGF, 405
Venöz tromboemboli, 364
Venöz trombüs, 398

Veress iğnesi, 556, 558
Vezikoenterik fistüller, 278
Vezikostomi, 249, 250, 649
Veziköüreteral reflü, 711
Vezikouterin fistül, 275
Vezikovajinal fistül, 264
Visual laser ablation of prostate, 338
Vitamin E, 415
Voiding sistoüretrografi, 646

W

Wheddelite, 509
Whewellite, 509
Whitaker testi, 35
Wilms, 487
Wolf, 19

X

Xenogreft, 159

Y

Yachia prosedürü, 158
Yapay üriner sfinkter, 240
Y kromozom delesyonları, 154
Yohimbin, 137
Yolk sac tümör, 457
Young dees leadbetter tekniği, 637
Yüksek diversiyon, 651
Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason, 433, 437
Yumuşak doku tümörleri, 458

