

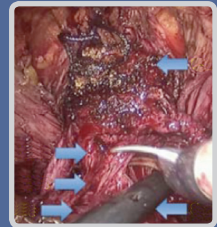
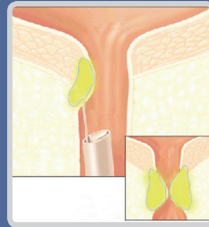
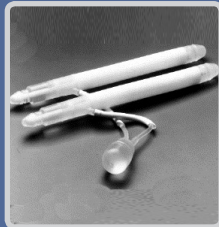
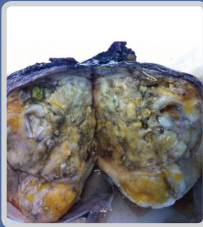


TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı

Editörler

Uzm. Dr. Selçuk SARIKAYA

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU



TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 12

2. BASKI



TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı

2. BASKI

Editörler

Uzm. Dr. Selçuk SARIKAYA

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

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

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 12

© 2017 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı

2. Baskı

Editörler: Uzm. Dr. Selçuk SARIKAYA, Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

ISBN: 978-605-83191-5-8

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 12

<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>	: Nisan 2017 - 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 "TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El 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 "2015 Asistan El Kitabı", 2016 EAU Güncelleme Kılavuzunu, "Güncel Üroloji Kitabı", "Robotik Üroloji Güncelleme", "Uretra Darlığı Yaklaşım", Androlojide "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı" kullanıma sunmuştur. "Güncel Üroloji Kitabı 2.Baskı", "Cerrahi Sanatı El Kitabı", Pediatrik Ürolojide "Pediatrik Üroloji Güncelleme", Nöroürolojide, "Pratik Ürodinami Kitabı" Üroonkolojide "Prostat Kanseri Güncelleme" Ürolojide Tıp Hukuku, "Üroonkoloji El Kitabı" kitaplarını da en kısa sürede kullanıma sunulacaktır.

TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabını Prof. Dr. Ateş Kadioğlu ve Uzm. Dr. Selçuk Sarıkaya editörlüğünde hazırlanmış olup yirmi bir 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

İçindekiler

Bölüm 1

Mesane Kanseri ve Üretelyal Karsinoma 1

Engin Doğantekin

Bölüm 2

Prostat Kanseri 19

Asif Yıldırım • Ramazan Gökhan Atış

Bölüm 3

Renal Kitleler 33

M. Abdürrahim İmamoğlu • Ufuk Öztürk

Bölüm 4

Penis Kanserleri 49

Kasım Emre Ergün • Barış Altay

Bölüm 5

Testis Kanseri 63

Orhan Koca

Bölüm 6

Erkek Seksüel Disfonksiyonu 79

Adil Emrah Sonbahar • Selçuk Sarıkaya

Bölüm 7-1

Priapizm, Penis Kurvatür ve Protez 97

Bahadır Ermeç • Ateş Kadioğlu

Bölüm 7-2

Penil Deformiteler 125

Ateş Kadioğlu • Bahadır Ermeç

Bölüm 8

Erkek İnfertilitesi 129
Oğuz Ekmekçioğlu • Gökhan Sönmez

Bölüm 9

Erkek Hipogonadizmi 159
Ali Atan • Özer Güzel • Yılmaz Aslan

Bölüm 10

Kadın Seksüel Disfonksiyon 171
İsmail Başıbüyük • Abdullah Armağan

Bölüm 11

Alt Üriner Sistem Semptomları ve BPH 177
Metin Öztürk

Bölüm 12

Ürolojik Enfeksiyonlar 199
Zafer Tandoğdu

Bölüm 13

Ürogenital Travmalar 237
İsmail Ulus • Turhan aşkurlu

Bölüm 14

Akut ve Kronik Ağrı ve Tedavi Yöntemleri 259
Gül Köknel Talu

Bölüm 15-1

Böbrek Nakli (Renal Transplantation) 277
Erdem Akbay

Bölüm 15-2

Renal Allograft Rejeksiyonu ve Tedavisi 295
Erdem Akbay

Bölüm 16

Çocuk Ürolojisi 311
Deniz Demirci • Halil Tosun • Varol Nalçacıoğlu

Bölüm 17

Nörojenik Mesane Hastalıkları ve Pelvik Organ Prolapsusu 341
Numan Baydilli • Abdullah Demirtaş

Bölüm 18

Üriner İnkontinans	371
Burhan Coşkun • Rahmi Onur	

Bölüm 19

Üriner Sistem Taş Hastalığı	387
Akif Erbin • Abdulkadir Tepeler	

Bölüm 20

Ürolojik Laparoskopik Cerrahi	417
Emrah Yürük • Ahmet Yaser Müslümanoğlu	

Bölüm 21

Robotik Ürolojik Cerrahi ve Asistanın Rolü	425
Ali Fuat Atmaca • Abdullah Erdem Canda • Erem Asil	

DİZİN	433
------------------------	-----

Yazarlar*

Prof. Dr. Erdem Akbay

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah Armağan

İstanbul Özel Bahçelievler Medical Park
Hastanesi

Doç. Dr. Yılmaz Aslan

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

Prof. Dr. Ali Atan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ramazan Gökhan Atış

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali Fuat Atmaca

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

Uzm. Dr. Erem Asil

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. İsmail Başbüyük

Cizre Devlet Hastanesi

Uzm. Dr. Numan Baydilli

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Abdullah Erdem Canda

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

Yard. Doç. Dr. Burhan Coşkun

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Turhan Çaşkurlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Deniz Demirci

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Abdullah Demirtaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Özer Güzel

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

*Soyadı Sıralamasına Göre

Prof. Dr. Oğuz Ekmekçiöğlü

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

Yard. Doç. Dr. Engin Doğantekin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Akif Erbin

Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Dr. Kasım Emre Ergün

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Bahadır Ermeç

İstinye Devlet Hastanesi Üroloji Bölümü

Prof. Dr. M. Abdürrahim İmamoğlu

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

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

Doç. Dr. Orhan Koca

Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Ahmet Yaser Müslümanoğlu

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Varol Nalçacıoğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rahmi Onur

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Metin İshak Öztürk

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Ufuk Öztürk

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Selçuk Sarıkaya

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Adil Emrah Sonbahar

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Araştırma Görevlisi Dr. Gökhan Sönmez

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

Prof. Dr. Gül Köknel Talu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Zafer Tandoğdu

Northern Institute for Cancer Research
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Doç. Dr. Abdulkadir Tepeler

Bezmialem Üniveritesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Halil Tosun

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma
Hastanesi

Dr. İsmail Ulus

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Asif Yıldırım

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Emrah Yürük

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Mesane Kanseri ve Üretelyal Karsinoma

1

Engin Doğantekin

I. ALT ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL KARSİNOMU

Mesane kanseri ürolojik kanserler arasında en sık görülen ikinci kanserdir (1). Tüm kanserler içinde ise erkeklerde en sık görülen yedinci, kadınlarda on yedinci kanserdir (2).

A. Epidemiyoloji

2008 yılında, dünya genelinde 386.300 yeni mesane kanseri olgusu ve mesane kanserine bağlı 150.200 ölüm tespit edilmiştir. Mesane kanseri insidansının uluslararası değişimi 14 kata kadar ulaşmaktadır (3). Yüksek riskli topluluklar Avrupa, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika ülkeleridir (4). Erkeklerde kadınlardan yaklaşık üç kat daha sık görülür (5). Erkeklerde mesane kanserinin daha yüksek oranda görülmesi, sigara kullanımının erkeklerde daha yaygın olması ve mesleki risk faktörlerine maruziyetin daha fazla olmasına bağlanmakla beraber hormonal faktörlerin de bu farklılıkta rol oynayabileceği düşünülmektedir (6).

Mesane kanseri herhangi bir yaşta oluşabileceği gibi genellikle orta ve ileri yaş hastalığıdır. Ortalama tanı konulma yaşı ABD de 72 olarak bildirilmiştir (7).

B. Etiyoloji

Sosyoekonomik durumun çok fakirden zengine beş sınıfa ayrılarak incelendiği bir çalışmada erkek/kadın ve ırk/etnik köken etkisi dikkate alındığında dahi sosyal sınıf derecesinin artması ile mesane kanserinin arttığı gösterilmiştir (8). İstatistik verilerinin güvenilirliği sorgulansa da endüstrileşme, sigara içme ve Kuzey Afrika'da şistozomal enfeksiyonlar mesane kanserinin önemli risk faktörleri olarak göze çarpmaktadır. ABD'de son 15 yılda mesane kanseri insidansında yaklaşık %40'lık bir artış görülmüştür (9).

Mesane kanseri ile ilgili tarama çalışmaları henüz tam olarak yapılamadığından epidemiyolojistler bu artışı karsinojenlere maruz kalmayla açıklamaktadır (10).

Sigara kullanımı mesane kanseri için belirlenmiş en önemli risk faktörüdür ve kanser gelişme riskini 3-4 kat arttırdığı gösterilmiştir (11).

Sigara; β -naftilamin ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi mesane kanserine yol açtığı bilinen aromatik aminler içermektedir.

Meslek mesane kanseri için ilk tespit edilen ve ikinci derecede önemli risk faktörüdür (12).

Aslında birçok meslekte potansiyel yüksek risk mevcuttur. Benzidin, 2-naftilamin, 4-aminobifenil, ortotoluidin ve 2-metil-alanin gibi

aromatik aminlere geçmişte veya devam eden maruziyet boya, lastik, kimya, ilaç ve pestisit sayayinde çalışan işçileri halen tehdit etmektedir (13). Kronik idrar yolu enfeksiyonları; özellikle Schistosoma Haematobium enfeksiyonları, invaziv skuamöz hücreli mesane kanseri gelişimine neden olabilir (14).

Kahve ile mesane kanseri riski arasındaki ilişki sıkça araştırılmıştır. Zayıf bir pozitif birliktelik bulguları olsa da araştırma sonuçları tutarsızdır (15).

Kafein mesane kanseri riskini arttırıyor olsa bile bu risk epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulamayacak kadar azdır (8).

Mesane kanseri riski ile yapay tatlandırıcı (sakarın ve siklamat gibi) kullanımı arasında hayvan modellerinde kuvvetli ilişki gösterilmesine rağmen belki hayvanlarda bulunan bazı özel biyolojik mekanizmaların insanlarda bulunmaması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda insanlarda tutarlı bir pozitif birliktelik gösterilememiştir. Sturgeon ve arkadaşları yüksek oranda yapay tatlandırıcı kullanan kişilerde mesane kanseri gelişiminde orta düzeyde artış olduğunu tespit etmiştir (16).

Malign neoplazmların, özellikle lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan ve alkilleyici bir ajan olan siklofosamid açık bir doz cevap ilişkisiyle mesane kanseri riskini arttırır (17).

Siklofosamidin mesane toksitesinden sorumlu metabolitinin acrolein olduğu bilinmektedir (13). Radyoterapi mesane kanseri için bilinen bir risk faktörüdür. Retinoblastom tümör supresyon genindeki kalıtsal geçen mutasyonların mesane kanserine sebep olabildiği gösterilmiştir (14). Kromozom 9 da izlenen kayıp mesane kanserinin tüm evre ve gradelerinde en sık rastlanılan kromozomal değişimdir (18).

C. Patoloji

Ürotelyal tümörler mesane mukozasında yaygın olarak bulunan preneoplastik lezyonların klonal ekspansiyonu ile gelişmektedir (19).

Gelişmiş ülkelerde mesane kanserlerinin %90 dan fazlası transizyonel hücreli kanser (TCC) şeklinde izlenmektedir (20). Pür skuamöz ve adenokarsinomlar %5'ten az oranda görülür. Endemik Schistosomiazis bölgelerinde skuamöz hücreli karsinom en sık görülür. Ürotelyal karsinomlar erişkinlerde özellikle 60 yaşından sonra izlenir. Çocuk ve adölesanlarda papillom ve düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar görülür. Mesanenin adenokarsinomları tüm mesane tümörlerinin % 2'den azını oluştururlar ve kötü prognozlu durlar. Urakhal Adenokarsinomlar urakhal kalıntılardan köken alan mesane tavanı lokalizasyonlu tümörlerdir. Mesanede metastatik-sekonder tümörler %2-15 oranında görülürler ve en sık primer organlar kolon (%21), prostat (%19) ve uterus (%12)'tur (19).

Mesanede Carcinoma in situ (CIS) düz, yüksek gradeli non-invaziv ürotelyal karsinomlarıdır. Sistoskopide gözden kaçırılabilir ve biyopsi yapılmazsa inflamatuvar lezyon olarak düşünülebilir. CIS sıklıkla multifokaldır ve hem mesanede hem de üst üriner sistem, prostatik kanallar ve prostatik üretrada gözlenebilir (21).

D. Mesane Kanseri Tumor Belirteçleri

Tümör belirleyicileri organizmada kanser hücrelerinin oluşması ile birlikte ölçülebilen düzeyi artan moleküllerdir. İdeal bir tümör belirtecinin tümöre spesifik olmasının yanı sıra ölçümü kolay ve ucuz olmalıdır.

a. Sitoloji

İdrarla spontan olarak düşen kanser hücrelerinin Papanicolaou tekniği ile boyanıp ışık mikroskopisi ile incelenmesine dayanan non-invaziv bir idrar belirtecidir. İdrar sitolojisinin yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu, buna karşın düşük dereceli tümörlerde duyarlılık ve özgüllüğünün kötü olduğu birçok çalışma ile

ortaya konmuştur. 14260 hastayı kapsayan 36 çalışmanın metaanalizi %44 duyarlılık ve %96 özgüllük bildirmiştir. Bu kısıtlılığına rağmen yüksek özgüllük ve nispeten maliyetinin düşük olması nedeni ile idrar sitolojisi idrar tabanlı mesane tümör belirteçlerinin bel kemiği olarak kabul edilmektedir (22).

b. BTA Stat ve BTA TRAK

İdrarda mesane tümör antijenini tespit etmek için geliştirilmişlerdir. BTA Stat testinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %57-83 ve %60-92 olarak rapor edilmiştir. Kas invaziv olmayan ve düşük dereceli tümörlerde duyarlılığı sitolojiye göre daha yüksektir ancak daha düşük özgüllüğü vardır. BTA Stat ABD de tarama veya tanı için değil ama takip için Birleşik Devletler Gıda ve İlaç dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. BTA TRAK testi kantitatif bir immünoanalizdir, genel duyarlılığı %62-91, özgüllüğü sadece % 25'tir. Her iki test FDA tarafından sadece sistoskopiye kombinasyon için onaylanmıştır. Yüksek yalancı pozitiflik oranları nedeniyle sistoskopsiz kullanımı önerilmemektedir.

c. NMP 22

Nükleer matriks proteini (NMP) hücre iskeletin önemli bir parçasıdır. NMP22 nükleer bir mitotik proteindir ve mesane tümör hücre dizisinde normal mesane ürotelyumuna göre 25 kat fazla seviyede olduğu gösterilmiştir. Duyarlılığı %55,7, özgüllüğü %85,7'dir. NMP22 ile sistoskopi kombinasyonu malignitelerin %99'unu tespit etmiştir.

d. DNA ve Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi

Urovysion kromozomlardaki anoploidiyi tespit eden hibridizasyon testidir. Birçok çalışmada %69-85 duyarlılık ve %78-92 özgüllük bildirilmiştir (22).

Ancak ne European Association Of Urology (EAU) 2015 kılavuzlarında ne de rutin üroloji uygulamalarında bu testlerin hiçbiri tanı yada takip için kabul edilmiştir.

E. Mesane Kanseri Tanı

Mesane kanserlerinin en sık semptomu hematuridir (23).

Mesane tümürlü hastaların yaklaşık %85'inde makroskopik veya mikroskopik hematuri izlendiği ortaya çıkmıştır (24).

Tanıda hastanın öyküsü temeldir. Ta, T1 tümörler mesanede ağrıya neden olmazlar ve nadiren alt üriner sistem semptomlarına neden olurlar. Özellikle semptomatik tedaviye dirençli olan alt üriner sistem semptomlu hastalarda CIS'tan şüphelenilebilir. Fizik muayene ile kasa invaze olmamış mesane kanseri (KİOMK) ortaya konamaz. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ürografi ile üriner tract papiller tümörleri dolun defekti olarak saptanabilir ve varsa hidronefrozu gösterebilir. BT'nin olmadığı şartlarda İntravenöz Ürografi (İVÜ) alternatiftir. Özellikle kasa invaze mesane kanserlerinde (KİMİK) BT ürografi komşu organ tutulumu, lenf nodu invazyonu açısından İVÜ'den daha ayrıntılı bilgiler verir (25).

BT Ürografi, İVÜ yada Ultrason ile CIS tanısı konulamaz. Transabdominal Ultrason mesane içerisindeki kitlelerin, hidronefrozun ve renal kitlelerin karakterizasyonuna izin verir. Üriner trakt ürotelyal kanserlerinin tanısında İVÜ kadar güvenlidir (26).

Genel olarak kabul edilen görüş, hematurili hastanın değerlendirilmesinde hiçbir testin sistoskopinin yerini alamayacağıdır.

a. Optik Görüntüleme Sistemleri

Mesane kanserindeki yeni ve daha erken tanı yöntemlerinden birisi yeni jenerasyon optikal araçlarla tanı konulmasıdır. Fotodinamik tanı (FDT), dar bant görüntüleme (DBG), confocal lazer endomikroskopi (CLE) ve optical coho-

rance tomografi (OCT) bu optikal görüntüleme yöntemleri arasındadır. FDT ve DBG özel sistoskoplar ve/veya kameralar gerektirirken CLE ve OCT standart sistoskoplarla kullanılan fiberoptik problemlerle çalışma prensibine dayanır. FDT ve OCT ekzojen floresan kontrast verilmesini gerektirir (27).

FDT'de fotosensitif protoporfirin analogları intravezikal kontrast ajan olarak mavi ışık kaynağı ile beraber kullanılır. 5-aminolevulinic asit veya hexaminolevulinate kanser hücrelerinin olduğu bölgede toplanır, diğer bölgeler mavi görünürken bu bölgeler kırmızı renkte görünürler. Hexaminolevulinate daha potanttir ve ABD ve Avrupa'da onaylanmıştır. İşlemden iki saat önce kateterle mesane içerisine verilir. FDT'nin beyaz ışık sistoskopisine özellikle CIS vakalarında üstün olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (28). Özellikle öğrenme eğrisi sırasında ve önceden BCG tedavisi almış hastalarda %30'a varan yabancı pozitiflik oranları verilmiştir.

b. DBG

Mesane kanseri ile normal doku arasında kontrast farkı oluşturan kontrast ajan verilmesi gerekmeyen optik görüntüleme sistemidir. Bu teknoloji beyaz ışığı iki dar bant aralığında (mavi:415 nm, yeşil:540 nm) filtre eder, bu ışıklar hemoglobin tarafından kuvvetli bir şekilde absorbe edilir böylece kapillerler ile mukoza arasında kontrast farkı oluşur. Vasküler yapılar koyu kahve veya yeşil görünürken, normal mukoza pembe veya beyaz görülür. Özellikle CIS başta olmak üzere klasik beyaz ışık sistoskopisinde görülen tümörlere ek olarak %35.9-51.7 arasında ek tümör yakalandığını ve buna bağlı olarak rekürrens oranında anlamlı azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır (28).

c. OCT

B-Mode ultrasonografinin benzeridir ancak ses yerine ışık kullanılır. Non-invaziv ve yüksek çö-

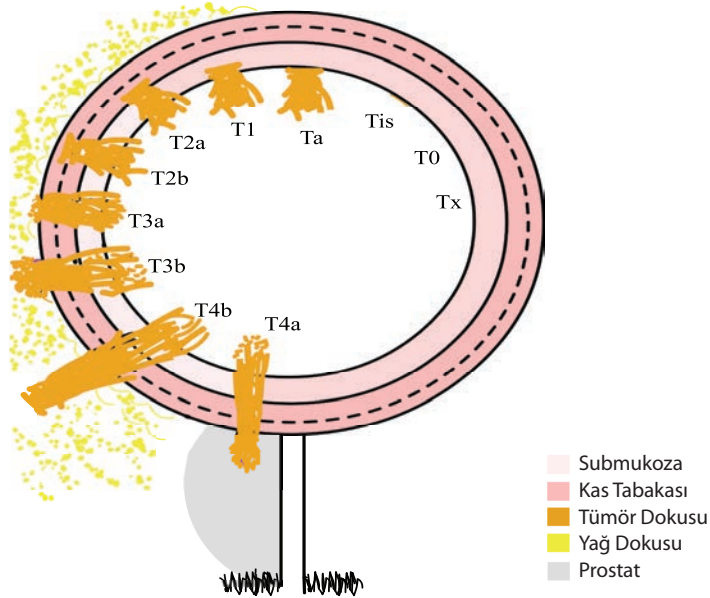
zünürlüklü görüntü vermesi avantajıdır, ancak kasa invaze tümörlerde derinliği iyi saptamaya-bilir (28).

F. Mesane Kanseri Evreleme

Mesane kanserlerinin evrelemedeki temel hedeflerden birisi, kasa invaze olmayan kansere karşı kas invazyonu olan kanseri ortaya koyarak ilk tedavi kararını belirlemektir. Yapılacak ilk transüretal rezeksiyon (TUR) işlemi, kas invazyonu olup olmadığını ortaya koyacak en önemli adımdır. Ancak burada dikkat edilmesi gereken

TABLO 1. Mesane Tümörlerinde TNM Sınıflandırması, 2009.

TNM Sınıflandırması	
T - Tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümörün varlığına dair kanıt yok
Ta	Noninvaziv papiller tümör
Tis	Carcinoma in situ
T1	Submukoza tutulumu
T2a	Yüzeyel kas tabakası (iç yarısı)
T2b	Derin kas tabakası (dış yarı)
T3a	Perivezikal doku invazyonu mikroskopik
T3b	Perivezikal doku invazyonu makroskopik
T4a	Prostat, uterus, vajina invazyonu
T4b	Pelvis duvarı ya da karın duvarı invazyonu
N - Lenf Nodu Metastazı	
Nx	Lenf nodu belirlenememiştir.
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yoktur.
N1	Tek bir lenf nodu metastazı vardır (Hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral lenf nodu metastazı)
N2	Multipl rejyonel lenf nodu metastazı
N3	Kommon iliak lenf nodlarına metastaz vardır.
M - Uzak Metastaz:	
M0	Uzak metastaz yoktur
M1	Uzak metastaz vardır



Şekil 1. 2009 Mesane Kanseri T - Evrelemesi.

en önemli noktalardan birisi patolojik olarak kas invazyonu kararını verdirecek olan muskularis propria'nın (detrusor kası), subepitelyal konnektif doku içinde yer alan muskularis mukozadaki düz kas lifleri ile karışabilmesidir (29).

Dolayısıyla kullanılan evreleme sistemi daha çok sistektomi spesmenindeki patolojik bulgulara dayalıdır ve klinik evreleme için uygun değildir (30).

Mesane kanserleri için Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından uygun bulunan ve genel olarak kabul gören 2002 TNM evrelemesi 2009 da güncellenmiştir (Şekil 1) (Tablo 1) (31).

İlk yapılacak olan TUR işlemi esnasında kas tabakasına ulaşılarak uygun ve yeterli doku elde etmek için gerekli çaba gösterilmesidir. Patoloji raporunda; tümörün histolojik tip ve grade'i, tümörün yapısı (papiller, solid/nodüller, flat, ülser), muskularis propria'nın durumu (varlığı, yokluğu veya belirlenemediği) belirtilmelidir (32).

G. Mesane Kanserinde Tedavi

i. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde (KİOMK) Tedavi

Avrupa ve Amerika üroloji dernekleri tedavi rehberlerinde uygulanan ilk TUR-MT sonrasında seçilecek olan tedavi KİOMK'i düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılarak planlanır. Tablo 2 (33).

TABLO 2. KİOMK'de risk grupları

Risk Grupları	
Düşük Risk	Primer veya nüks, soliter, 3 cm altı Ta G1 ve G2 tümörler
Orta Risk	Primer veya nüks, multiple Ta G1 ve G2 tümörler, Soliter T1 G2 tümörler
Yüksek Risk	Soliter Ta G3 ve T1 G3, Nüks multiple tümörler, Primer ve sekonder CIS

TABLO 3. KİOMK'de risk gruplarına göre ek tedavi seçenekleri

Risk Grupları	Tedavi Seçeneği
Düşük Risk	Tek doz intravezikal kemoterapi
Orta Risk	Intravezikal Kemoterapi veya Intravezikal BCG
Yüksek Risk	Intravezikal BCG

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri cerrahi olarak tedavi edildikten ve doğru olarak evrelendirildikten sonra genellikle mesane içerisine uygulanan çeşitli ajanlar kullanılarak tedavi edilmektedirler. İntravezikal olarak kullanılan ajanlar kemoterapötik ve immunoterapotik ajanlar olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir. İntrakaviter kemoterapotik ajanlar arasında en sık kullanılanlar Thiotepa, Doxorubusin ve Mitomisin C'dir. İmmunoterapotik ajanlar ise Bacillus Calmette Guerin (BCG), interferon ve interlökinlerdir. TUR-MT sonrasında tümör patolojik özelliklerine göre Tablo 2'deki risk gruplarından birine yerleştirilir ve sonrasındaki tedavisi Tablo 3'te görülebileceği gibi planlanır.

Sylwester erken postoperatif dönemde intravezikal kemoterapiyi değerlendiren 7 randomize çalışmanın metaanalizinde tek doz kemoterapinin rekürrens riskini %39 azalttığını saptamıştır (34). Herr ve Lamm 29 randomize çalışmayı kapsayan ve 3852 olguyu içeren metaanalizlerinde KİOMK'de intrakaviter kemoterapininin progresyonu engellemediği sonucuna varmıştır. Buna karşın aynı yazarlar intravezikal BCG tedavisinin tümör rekürrensi üzerine %42 oranında net faydası olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan iki metaanalizde idame tedavisi ile birlikte uygulanan intravezikal BCG tedavisinin progresyonu önlemede kemoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir (33).

Erken tek doz kemoterapötik instilasyonu (SI) postop mümkün olan en kısa sürede, aylıma salonunda hatta ameliyathenede verilmelidir. Bu durum tümör implantasyonunun önlenme-

si açısından önemlidir. Düşük risk grubundaki hastalarda SI rekürrens oranını düşürür ve standart olarak uygulanmalıdır. Mitomiyicin C, Epirubicin ve Doxorubicin'nin yararlı etkileri gösterilmiş ancak etkinlik açısından karşılaştırılmaları yapılmamıştır. TUR-MT+BCG tedavisi yalnız TUR-MT yada TUR-MT+Kemoterapi alan hastalara göre KİOMK olgularında rekürrensi önleme açısından üstündür. Normal görünümümlü mukozadan biyopsi, sitoloji pozitif olduğunda ya da yüksek riskli ekzofitik tümör bekleniyorsa önerilir (35).

1. Transüretal Rezeksiyon

Kasa invaze olmamış mesane kanseri (KİOMK) tanımı mukozaya sınırlı Ta veya CIS ve submukozaya geçmiş T1 tümörleri ifade eder. Bu tümörler tüm mesane tümörlerinin %75-85'ini oluşturur (36).

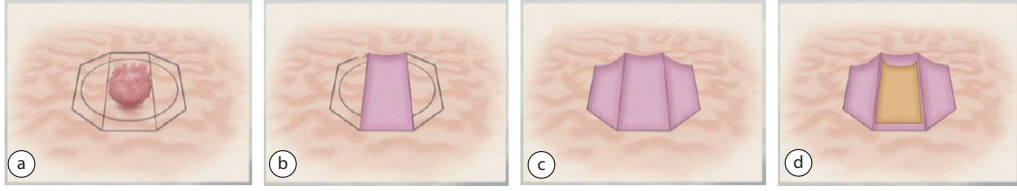
Mesane tümürlü hastaların hemen hemen hepsine en az bir kez transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) uygulandığından TUR-MT bu hastalıkta en fazla uygulanan cerrahi tedavidir (37).

Mesane kanseri tanısı sistoskopik inceleme ve rezeke edilen dokunun histolojik değerlendirmesine dayanır (38).

Patolog tümörün derecesini, tümörün mesane duvarına invazyonunun derinliğini ve spesimende lamina propria ve kas dokusu olup olmadığını belirtmelidir (39).

Kasa invaze olmamış mesane kanserlerinde (Ta, CIS, T1) TUR-MT sadece ilk basamak tedavi yöntemi olmakla kalmaz ayrıca çıkarılan doku parçalarının patolojik incelenmesiyle evreleme ve gradeleme yapmaya da olanak sağlar. Bunlar yöntemin hem diagnostik hem de terapötik olmasını sağlar. Detrüsoire invaze olmamış tümörler için TUR-MT küratif olabilir (40).

Efektif bir TUR-MT preoperatif ve intraoperatif dikkatli bir plan yapmayı gerektirir. Hasta preoperatif olarak çok iyi değerlendirilmelidir. Radyolojik olarak evrelendirmeye yardımcı ola-



Şekil 2.

cak tüm tetkikler (CT-MR-IVP-USG vb.) yapılmadır. Ameliyata başlamadan önce tümörü adeta derinliği ile görüyor gibi değerlendirip öyle başlanmalıdır. Perop karar değişikliğine fırsat verilmemelidir. TUR-MT özellikle T1 ve daha erken evrede saptanan tümörlerde ideal tedavidir (41).

Kasa invaze mesane kanserleri(KİMK)'nde patolojik evreleme amaçlı, ileri evre kanamalı tümörlerde kanama kontrolünü sağlamak için palyatif TUR yapılır. Hasta tam değerlendirildikten sonra uygunsa radikal sistektomi için hazırlanır.

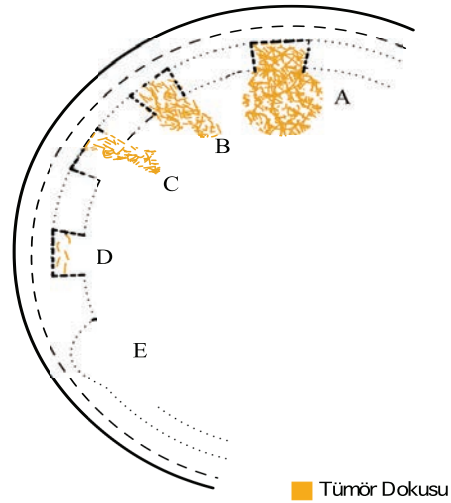
Cerrahi Teknik

Yeni tanı konulan yada rekürren mesane tümörü olan hastalar için günümüzde standart tedavi 90 derecelik lupla monopolar yada bipolar elektrokoterinin kullanılmasıyla yapılan ve 1952'de tanımlanmasından beri kullanılan TUR-MT'dir. Transüretral yolla yapılan bu müdahale özellikle düşük grade'li ve KİOMK'li hastalarda hem diagnostik hemde potansiyel olarak terapötiktir (42).

Özellikle, örnekleme rezeksiyonu tümör, tümör tabanı altındaki süperfasyal kas tabakasını ve tümör çevresindeki yaklaşık 1 cm'lik normal mukozayı da içerecek şekilde uygulanmalıdır. Uygun rezeksiyon için tümörün özelliklerinin tam olarak anlaşılması ve bu tekniklerin uygun bir şekilde her kişi için kişisel rezeksiyon prosedürlerinin kombine edilmesi önemlidir. Tümör ve tümörün her iki yanındaki normal görünümdeki mukoza rezeke edilir, ardından aynı zamanda tümör tabanı rezeke edilir (Bkz. Şekil 2a, b, c, d) (43).

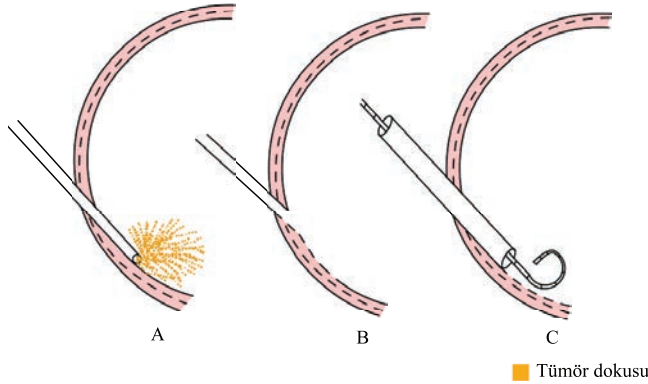
Detrüsör kasının varlığıyla deneyimli cerrahlar tarafından yapılmış görünürde komplet TUR-MT, KİOMK'de beyaz ışık TUR-MT için bir kriter olarak düşünülmelidir. Görünürde komplet TUR-MT'de detrüsör kasının durumu ve cerrahın deneyimi bağımsız şekilde TUR-MT'nin kalitesini belirler (44).

Solid, villusları küçük veya villusları uzun pedikülü kalınlaşmış büyük tümörlerde rezeksiyona kanama kontrolünün kolay yapılabilceği kenarından başlanır (Şekil 3). Başlanan



Şekil 3. Büyük tümörlerde rezeksiyon sıralaması.

- Papiller tümöral oluşum
- Tm kenarından tabana doğru rezeksiyon
- Tm kenarından tabana kadar rezeke edilmiş
- Sadece tümör tabanı kalmış
- Tümör tabanı rezeke ve koterize edilmiş



Şekil 4. Üreter orifisi yerleşimli tümörlere yaklaşım

- A.** Üreter orifisindeki tümöral kitle
- B.** Kitlenin orifisi alacak şekilde rezeksiyonu
- C.** Orifis açıklığının korunması amaçlı d/j kateter yerleştirilmesi

kenardan tümör tabanına kadar inilir. Tabanda oluşturulan klivajdan yararlanılarak kalan tümör dokusunda aynı seviyeye kadar rezeke edilir (45).

Üreter orifisini infiltrate eden tümörlerin rezeksiyonu farklılık gösterir. IVP'de orifisi tutulan taraf böbrek nonfonksiyone ise genellikle invaziv tümördür. Bu tümörleri endoskopik rezeke edip tümörsüz yapmak zordur. Ancak böbrek fonksiyonu normal veya parsiyel obstrüksiyon bulguları varsa rezektabl olma şansı yüksektir. Orifis sistoskopide görülüyorsa üreter kateteri takılarak etrafındaki tümörler rezeke edilir. Eğer orifis sistoskopide görülemiyorsa, üzerindeki tümörler ince baytlar şeklinde rezeke edilir. Orifis seviyesine gelindiği halde hala tümör varsa orifis ağzı da rezeke edilir (Bkz. Şekil 4).

Üreter lümeni görülür hale gelince ince bir doku rezeke edilip patolojiye ayrı bir kaptaki gönderilir. Üreteri mesaneden ayırıcaya kadar kesmemeye dikkat edilmelidir. Rezeksiyon bittince üreteroskop ile üretere girilip üreter içinde tümör olup olmadığı kontrolü yapılır. Tümör yoksa orifis ağzında darlık gelişmemesi için üretere D-J stent konulmalıdır. Ayrıca zorunlu olmadıkça orifis ağzına koter kullanılmamalıdır.

Rezeksiyon bittikten sonra topuz lup takılarak rezeksiyon bölgesi ve etrafındaki 0.5 cm'lik sağlam doku bölgesi, hiperemik tümör şüphesi bulunan alanlar koterize edilmelidir (31).

2. Re-TUR-MT

Tamamlayıcı TUR-MT, ikinci TUR-MT, Restaging TUR-MT olarak da adlandırılabilir ve hepsi de ikinci TUR-MT'yi kasteder. EAU 2015 kılavuzlarına göre; inkomplet başlangıç TUR-MT sonrası, primer CIS hariç tüm G3 tümörler, tüm T1 tümörler, başlangıç TUR-MT'de kas dokusunun yokluğu durumunda uygulanmalıdır(35). T1 tümörlerde Re-TUR-MT sonrası spesmenlerde %25'lerin üzerinde daha kötü prognostik bulgular demonstre edilmektedir. Endike ise Re-TUR-MT başlangıç TUR'undan 2-6 hafta sonra ve primer tümör alanını içerecek şekilde uygulanmalıdır.

3. Adjuvan tedavi

Hangi BCG idame şemasının daha etkin olduğu EORTC tarafından belirlenememiştir. Ancak Böhle'ye göre rekürrens ve progresyonu önlemek amacıyla MMC göre BCG üstünlüğü sağlanmak isteniyorsa en az bir yıllık idame

gereklidir. İndüksiyon instilasyonlarının sayısı ve optimal sıklığı ve idamenin süresi hala bilinmiyor. Ancak EORTC'ye göre 3 yıllık BCG idame tedavisi yüksek riskli hastalarda bir yıllık idameye göre rekürrensi azaltırken orta riskli hastalarda fark gözlenmemiştir. CIS olgularında sadece endoskopik yolla kür sağlanamaz ve intravezikal BCG instilasyonu veya Radikal Sistektomi gerekir. Ekstravezikal tutulum gösteren CIS daha kötü prognozladur ve prostatik stroma tutulumu varsa acil Radikal Sistoprostatektomi temel tedavidir. CIS sadece prostatik üretra ya da prostatik kanalların epiteline sınırlı ise intravezikal BCG instilasyonları ile tedavi edilir (35).

4. KiOMK'de İzlem

Düşük riskli tümörlerde (primer, soliter, TaG1, < 3cm); 3. ay sistoskopisi negatifse 12. ayda ve sonra yılda bir 5 yıl sistoskopi.

Orta riskli tümörlerde; 3. ay sistoskopi ve sitoloji negatifse 3-6 ayda bir 5 yıl ve sonra yıllık sistoskopi.

Yüksek riskli tümörlerde (T1 yada CIS yada G3, multiple rekürren >3 cm TaG1-2): İntravezikal BCG 1-3 yıl. 3 ayda bir sistoskopi ve sitoloji, negatifse sistoskopi ve sitoloji 3 ayda bir 2 yıl, 6 ayda bir 2. ve 5. yıl arasında ve 5. Yılda sonra yıllık BT-İVU yada İVU

En Yüksek riskli tümörlerde(T1G3+CIS, T1G3+ Prostatik üretrada CIS, multiple rekürren > 3 cm Ta G1-2): Riskler hastaya anlatılmalı ve Radikal Sistektomi düşünülmeli. Yada İntravezikal BCG 1-3 yıl. 3 ayda bir sistoskopi ve sitoloji, sistoskopi ve sitoloji negatifse 3 ayda bir 2 yıl, 6 ayda bir 2. ve 5. yıl arasında ve 5. Yılda sonra yıllık BT-İVU yada İVU

5. İntravezikal Terapinin Başarısızlığında Tedavi

KT sonrası rekürren KiOMK BCG' den fayda görülebilir. Önceki intravezikal KT'nin BCG instilasyonunun etkinliğine etkisi yoktur.

BCG başarısızlığı: Takipte KiMK tespit edilmesi, 3. Ayda yüksek grade'li KiOMK ya da CIS tespiti yada BCG maintenance sonrası başlangıç tedavisine yanıt vermesine rağmen yüksek grade'li rekürrens olarak tanımlanır. Şu anda Radikal sistektomi dışındaki tedaviler onkolojik olarak BCG yanıtı olmayan hastalarda daha etkisizdir (35).

İntravezikal BCG instilasyonunun kesin kontrendikasyonları şunlardır:

- TUR-MT sonrası ilk iki hafta
- Görülebilir hematurü
- Travmatik kateterizasyon sonrası
- Semptomatik üriner enfeksiyonlu hastalardır.

ii. Kasa İnvaziv Mesane Kanseri (KiMK)

Günümüzde invaziv mesane kanserlerinin tedavisinde Radikal Sistektomi hala altın standart olarak yerini korumaktadır. Mesane kanserlerinin ilk tanı anında %20-%40'ı invazivdir. Buda tüm mesane kanseri olgularının kabaca 1/3'ünün radikal sistektomi gibi majör bir cerrahiye aday olduklarını düşündürmektedir. İnvaziv mesane kanserleri ölümcül bir hastalıktır ve tedavi edilmeden bırakıldıklarında %85'i 2 yıl içerisinde hastalık nedeniyle ölmektedir (46).

Radikal sistektomi T2- T4a, N0, M0 ve yüksek riskli KiOMK için önerilir. Progresyon ve kanser spesifik mortalitenin artması nedeniyle tanı sonrası 3 aydan fazla geciktirilmemelidir. Marjin negatifse üretra korunmalıdır. Neoadjuvan kemoterapinin 5 yıllık survival'e %5-7 faydası olduğundan seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Direkt adjuvan kemoterapi endike değildir. Adjuvan sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi pT3/4 ve/veya neoadjuvan kemoterapinin verilmediği pN+ hastalıkta tercih edilebilir. Yalnız başına Radyoterapi lokalize mesane kanserinde primer tedavi olarak önerilmez (47).

Radikal sistektomi erkekte mesane, prostat ve seminal veziküllerin blok halinde çıkarılması

ve pelvik lenfadenektomiye kapsar. Kadında ise mesane, üretra, uterus, serviks, fallop tüpleri, overler ve vajenin ön duvarının blok halinde çıkarılmasını yani anterior pelvik ekzentrazyon ile pelvik lenfadenektomiye içerir. Patolojik olarak lenf nodu tutulumunun olmadığı uygun olarak yansıtmak için en az 9 adet lenf nodu değerlendirilmek zorundadır.

1. KİMK' de evreleme için görüntüleme:

Hem BT hemde MRG lokal invazyonun değerlendirilmesi için kullanılabilir. Ancak her iki görüntüleme yöntemide mikroskopik perivezikal yağ dokusu invazyonunu güvenli şekilde tanımlayamadığından T2 ve T3a hastalık ayrımını yapamazlar. Bu nedenle BT ve MRG'nin temel amacı T3b yada daha yüksek evredeki hastalıkları belirlemektir. KİMK olduğu kanıtlanan hastalarda evreleme için üst üriner sistemi değerlendirmek için eksretuar faz BT ürografiye/ de içeren Göğüs, Abdomen ve Pelvik BT optimaldir. Üst üriner sistem üretelyal kanserlerinin (ÜÜK) tanısında daha ucuz ve tanısal güvenliğinin fazla olması nedeniyle eksretuar faz BT ürografi MRG' ye tercih edilir. MRG kontrast allerjisi durmunda kullanılabilir (47).

2. Kasa İnvaze Mesane Kanserlerinde Tedavi

a. Radikal TUR-MT ve Parsiyel Sistektomi:

KİMK hastalarında eğer tümör yüzeysel kas dokusu ile sınırlı ise, ki bunu anlamanın her zaman mümkün olmayacağı söylenmektedir, tekrar evreleme biopsilerinde rezidü tümör bulunmamışsa ve eğer hasta RS veya multimodal mesane koruyucu teknikleri istemiyor veya uygun değilse TUR-MT tek başına terapötik opsiyon olabileceği şeklinde ele alınmıştır. pT2, N0, M0 seçili hastalarda alternatif olabilir, standart değildir (47).

b. Neoadjuvan Kemoterapi

KİMK'de standart tedavi Radikal Sistektomi'dir. Ancak bu altın standart tedavi ile bile 5 yıllık survival yaklaşık %50'dir. Bu tatminsiz sonuçları arttırmak için 1980'lerde beri Neoadjuvan kemoterapi (NAK) kullanılmaktadır.

Planlı definitif cerrahi öncesi kemoterapinin cN0M0 KİMK'li hastalarda pekçok avantaj ve dezavantajları vardır. Gecikmiş sistektomi keoterapiye sensitif olmayan hastalarda sonuçları olumsuz etkileyebilir ancak Neoadjuvan tedavi nedeniyle 5 yıllık sağkalımın olumsuz etkilendiğini gösteren çalışma yoktur. NAK T2-T4a, cN0M0 hastalarda tavsiye edilir ve daima sisplatin bazlı kombinasyon tedavisi olmalıdır. Neoadjuvan Sisplatin içeren kombinasyon kemoterapileri overall survival'i %5-8 oranında artırır (47).

c. Preoperatif Radyoterapi

Preoperatif radyoterapinin KİMK olan hastalarda survivali arttırdığına dair yeterli kanıt olmadığından, preoperatif radyoterapi uygulaması önerilmemektedir (47).

d. Radikal Sistektomi (RS)

Geleneksel olarak RS KİMK olan T2-T4a, N0-Nx, M0 hastalar için tavsiye edilir. Diğer endikasyonları; yüksek riskli rekürren yüzeysel tümörler, BCG rezistans CIS, T1G3 ve yalnız başına intravezikal kemoterapi ve TUR-MT ile kontrol edilemeyen ekstensiv hastalıklardır (47).

e. Laparoskopik/Robot Asiste Laparoskopik Sistektomi (RALS)

Laparoskopik Sistektomi (LS) ve RALS hem kadın hem erkekte uygundur. LS teknik zorluklar içeren ve uzun öğrenme eğrisi olan prosedürlere aittir. Uzun dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçların olmaması nedeniyle hala deneysel yöntemler olarak kabul edilmektedirler. Sadece deneyimli merkezlerde cerrahi seçeneklerdir (47).

f. Lenfadenektomi

Radikal sistektomi esnasında pelvik lenf nodu diseksiyonunun (PLND) yapılması hem evreleme hemde kanser kontrolü açısından önemlidir. Son çalışmalar presakral ve common iliak lenf nodlarını içine alan genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun surveyi arttırdığını ortaya koymuştur (48). Diseksiyonu daha yukarıda distal paraaortik ve parakaval lenf nodlarını da içerecek şekilde genişletme ihtiyacı tartışmalı bir konu olmayı sürdürmektedir. Prospektif randomize kontrollü çalışmalar lenfadenektominin ideal sınırlarını ortaya koyacaktır (49).

g. Adjuvan Kemoterapi

Radikal Sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi pT3/4 ve/veya lenf nodu pozitif(N+) klinik olarak metastazı olmayan hastalar için tartışmalıdır ve nadiren kullanılır. Adjuvan sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi pT3/4 ve/veya neo-adjuvan kemoterapinin verilmediği pN+ hastalıkta tercih edilebilir (47).

h. Radikal Sistektomi Sonrası Üriner Diversiyon

Sistektomi öncesi hasta işlemin potansiyel riskleri ve muhtemel alternatif yöntemler açısından tam olarak bilgilendirilmelidir ve son karar hasta ve cerrahın görüşmesine dayanmalıdır. Anatomik olarak düşünüldüğünde RS sonrası üç temel üriner diversiyon tipi vardır.

1. Abdominal diversiyon; üreteroküteneostomi, ileal yada kolonik konduitler ve kontinant poşlar
2. Üretral diversiyon; Değişik gastrointestinal poşların üretraya birleştirildiği ortotopik kontinan üriner diversiyonlar (neobladder, ortotopik mesane substitusyonları)
3. Rektosigmoid diversiyonlar; üretero-(ileo-) rektostomi gibi. (47)

Sistektomi öncesi üretral tümör tanısı konular yada cerrahi sırasında üretral marjin tümör (+) tespit edilirse üreterekтоми gerekir ve neobladder rekonstrüksiyonu yapılamaz. Gerçek pelviste tek lenf nodu metastazı olan hastalarda (N1) yinede neobladder düşünülebilirken, N2 yada N3 hastalarda önerilmez. Üriner diversiyonun tipi onkolojik sonuçları etkilemez (47). Radikal sistektomi sonrası üretral rekürrens %3.8 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (50). İnoperabl lokal ileri evre hastalarda (T4b) primer radikal sistektomi palyatif seçenektir. Semptomatik hastalarda palyatif sistektomi önerilebilir.

iii. Metastatik Mesane Kanseri Tedavisi

Kasa invaziv ürotelial kanserlerin yarısında primer tümörün patolojik evresine ve nodal statüsüne bağlı olarak relaps gözlenir. Metastatik ürotelyal kanserli hastalarda efektif kemoterapi rejimleri bulunmadan önce ortalama sağkalım nadiren 3-6 ayı bulmaktaydı.

1. Birinci Basamak Kemoterapi

Standart ilk seçenek sisplatin içeren kombinasyon kemoterapileridir. MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin ve Cisplatin) ve GS (Gemcitabine, Cisplatin) rejimlerinin uzun dönem sağkalıma etkileri eşittir. Majör farklılık toksisiteleridir. GC kemoterapisinin düşük toksisitesi yeni standart tedavi rejimi olmasıyla sonuçlandı. Carboplatin kombinasyon kemoterapileri Cisplatin bazlı kemoterapilerden komplet yanıt ve survival açısından daha az etkilidir. Carboplatin ve non-platin kombinasyon kemoterapileri tavsiye edilmez.

2. İkinci Basamak Kemoterapi

Birinci basamak Cisplatin içeren kemoterapiden en az 6-12 ay sonra progresyonu olan Cisplatin sensitif hastalarda uygundur. İkinci basamak Paclitaxel, Docetaxel, oxaliplatin ce-

vap oranı %0-%28 arasında değişmektedir. Günümüzde Vinflunine onaylanmış tek ikinci basamak kemoterapötiktir.

3. Postkemoterapi Cerrahi

Kemoterapi sonrası cerrahinin rolü henüz netlik kazanmamıştır.

4. Kemik Metastazlarının Tedavisi

Zoledronic asit ve Denosumab onaylanmıştır (47).

II. ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL KARSİNOMU

a. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patoloji

Mesane tümörleri ürotelyal kanserlerin %90-95'ini oluştururken üst üriner sistem ürotelyal hücreli kanserleri (ÜÜS-ÜK) tüm ürotelyal tümörlerin yaklaşık %5'ini oluşturur (51). En sık görüldüğü yaş aralığı altıncı-sekizinci dekadlar, ortalama görülme yaşı son verilere göre 73'tür (52).

ÜÜS-ÜHK'leri kalikslerden distal üretere kadar üriner sistemde meydana gelen neoplastik oluşumlar olarak tanımlanır (53). Renal pelvis ve kaliks tümörleri üreter tümörlerine göre yaklaşık 2-3 kat daha sık görülür (54).

Olguların yaklaşık %8-13'ünde eşzamanlı mesane tümörü görülürken hastaların yaklaşık %20-50'inde hastalığın doğal seyri sırasında mesane tümörü gelişir. Bununla birlikte kasa invaziv olmayan mesane tümörü olgularının %2-3'ünde zaman içerisinde ÜÜS-ÜK'leri görülebileceği bildirilmiştir. ÜÜS-ÜK'leri sağ ve sol tarafta bennzer oranda görülür ve olguların yaklaşık %2-4'ü bilateraldir. En yüksek insidans Balkan ülkelerindedir ve dejeneratif interstisyel nefritle karakterize Balkan Nefriti ile ilişkilidir. Sigara kullanımı ÜÜS-ÜK ile en güçlü ilişkisi olan faktördür ve riski 3 kattan fazla artırır. Kahve riski 1.8 kat artırır. Renal papiller nekroz ve fenasetin kullanımı sinerjistik etkiyle riski artırır. Kronik enfeksiyonlar, üriner sistem taş hastalığı üst üriner sistem skuamöz hücreli kar-

sinomuna ve daha az sıklıkla adenokarsinoma predispozisyon yaratır. ÜÜS-ÜK'lerinin çoğunluğu ürotelyal kanserlerdir. Bunları büyük kısmı transizyonel hücre kökenli (%90 'ından fazlası) olup skuamöz hücreli kanserler (% 1-7) ve adenokarsinomlar (%1'den azı) ise küçük bir bölümünü oluşturur (55).

b. Tanı ve Evreleme

Üst üriner sistem tümörlerinde en sık rastlanılan semptomlar makroskobik yada mikroskobik hematüridir (56).

TABLO 4. Üst Sistem Tümörlerinde TNM Sınıflandırması, 2009.

TNM Sınıflandırması	
T - Tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümörün varlığına dair kanıt yok
Ta	Noninvaziv papiller tümör
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tümör subepitelial konnektif dokuyu invaze etmiş.
T2	Tümör kas dokusuna invaze olmuş
T3	Tümör kas dokusunu aşmış, peripelvik yağ dokusunu yada böbrek parankimini invaze etmiş
T4	Tümör komşu dokuları invaze etmiş.
N - Lenf Nodu Metastazı	
Nx	Lenf nodu belirlenememiştir.
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yoktur.
N1	En büyük çapı 2 cm yada da küçük olan tek lenf nodu
N2	Tek bir lenf nodunda en büyük çapı 2 cm'den büyük ve 5 cm'den küçük olan metastazlar var yada en büyük çapı 5 cm'den küçük olan çok sayıda lenf nodu mevcut.
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük olan metastaz var..
M - Uzak Metastaz:	
M0	Uzak metastaz yoktur
M1	Uzak metastaz vardır

Evrelemede günümüzde 2009 TNM klasifikasyon sistemi kullanılmaktadır (Tablo 4).

Bilgisayarlı tomografi ürografi(BT-Ürografi) yüksek riskli hastalar için en yüksek tanısal güvenliğe sahiptir. BT-Ürografide hidronefroz ya da sekonder bulguları ileri hastalık ve kötü onkolojik sonuçlarla ilişkilidir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) BT-Ürografi yapılamayan yada kontrast allerjisi olanlarda alternatiftir. Magnetik Rezonans Ürografi (MRÜ) kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında olanlarda sistemik nefrojenik fibrozis riski nedeniyle sınırlandırılmalıdır. BT-Ürografi tanısal üstünlüğü nedeniyle MR-Ürografiye tercih edilir. Tanısal değerlendirilmenin bir parçası olarak üriner sitoloji ve mesane tümörünü ekarte etmek için sistoskopi yapılmalıdır. Diagnostik üretereskopi ve biopsi tedavi kararını etkileyeceğine inanılan ek bilgi sağlayacak vakalarda yapılmalıdır (54).

c. Tedavi Seçenekleri

i. Adjuvan Tedavi

Adjuvan kemoterapi nüksüzlük oranlarını % 50 arttırır ancak sağ kalıma etkisi düşüktür. Güncel veriler bu konuda herhangi bir öneri için yetersizdir (57).

ii. Düşük risk ÜÜS-ÜK'de böbrek koruyucu cerrahi

Endoürolojik yaklaşım endikasyonları: Tümör < 1 cm, low grade tümör, unifokal tümör, BT-Ürografide infiltratif lezyona dair kanıt olmamasıdır.

Üreteroskopik yolla ulaşılamayan tümörlerde perkütan yaklaşım seçenek olmayı sürdürmektedir. Üreter distalindeki endoskopik olarak tamamen çıkarılamayan tümörlerde distal üreterektomi ve neosistostomi endikedir.

iii. Yüksek riskli ÜÜS-ÜK

Radikal Nefroüretrektomi endikasyonları: Görüntüleme yöntemlerinde invazyon, üriner

sitolojide high grade tümör, multifokalite (iki fonksiyonel böbreği olanlarda)'dir. Açık yada laparoskopik radikal nefroüretrektomi uygulanabilir ve T1-T2, N0 tümörlerde eşit etkinliktedir. Mesane kafi eksizyonu ile birlikte açık radikal nefroüretrektomi tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak yüksek riskli ÜÜS-ÜK'de standart tedavidir (54).

iv. ÜÜS-ÜK'de lenfadenektomi

T1 tümörlerin %2.2 si'nde ve T2-T4 tümörlerin %16'sında lenf nodu tutulumu olması nedeniyle Ta, T1 ÜÜS-ÜK'de gereksizdir.

v. Radyoterapi

ÜÜS-ÜK'de definitif tedaviden ziyade ağrı kontrolü ve hemoraji nedeniyle palyatif amaçla kullanılmaktadır. Multimodal yaklaşımda radyoterapinin rolünü daha iyi anlayabilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

vi. Metastatik ÜÜS-ÜK

Lenf nodu tutulumu olan veya metastatik hastalıklarda sistemik kemoterapi uygulanabilir ve Gemsitabin ve Sisplatin kombinasyonu birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir (57).

EAU 2016 KLAVUZLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Adjuvan olarak düşük riskli mesane kanseri olan hastalarda ve önceki düşük rekürrensli (yilda bir yada daha az rekürrens) ve beklenen EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer) rekürrens skoru 5'in altında olan orta risk grubundaki hastalara bir acil kemoterapi instilasyonu tavsiye edilmektedir.

Orta risk grubundaki tümürlü hastalarda tedavide tüm hastalarda ya bir yıl tam doz BCG tedavisi(indüksiyon ve 3., 6., ve 12. Aylarda 3 haftalık instilasyonlar) yada maksimum bir yıllık

kemoterapi instilasyonları(optimal şema bilinmiyor) önerilmektedir (58).

RARC(Robot-asisted radical cystectomy) 'de operasyon süresi daha uzundur (1-1,5 saat) ve yüksek maliyetlidir. Ayrıca RARC daha kısa hastanede kalış süresi (1-1,5 gün) sahip olup kan kaybı ORC(Open radical cystectomy)'ye göre daha azdır. Orta dönem onkolojik sonuçlar ve yaşam kalitesi açısından RARC ve ORC arasında fark yoktur (59).

KAYNAKLAR

- Kramer MW, Wolters M, Abdelkawi IF et al. [Transurethral en bloc resection of non-muscle invasive bladder cancer. What is the state of the art?]. *Urology* 2012;51:798-04.
- Grasso M. Bladder Cancer: A Major Public Health Issue. *European Urology Supplements* 2008;7:510-15.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Sievert KD, Amend B, Nagele U et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 2009;27:295-300.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-48.
- Dietrich K, Demidenko E, Schned A, Zens MS, Heaney J, Karagas MR. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2011;47:592-9.
- Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 2003;8:541-52.
- RK R, MC Y, JM Y. The epidemiology of bladder cancer. In: PT S, editor *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M et al. SEER cancer statistics review, 1975-2005. Bethesda, MD: U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2008.
- Cohen SM. Urinary bladder carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 1998;26:121-7.
- Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630-9.
- Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng L. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2008;53:621-33.
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66:4-34.
- A G, Ç T. Mesane kanserlerinde epidemiyoloji ve etyoloji. In: D Ç, editor *Üroonkoloji*. 2 ed. İzmir: Meta Basım, 2013:251-56.
- Sala M, Cordier S, Chang-Claude J et al. Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries. *Cancer Causes Control* 2000;11:925-31.
- Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT et al. Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis. *Epidemiology* 1994;5:218-25.
- Travis LB, Curtis RE, Glimelius B et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:524-30.
- Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Current Opinion in Urology* 2008;18:1-8.
- FÇ Ü. Mesane kanserinin patolojisi. In: D Ç, editor *Üroonkoloji*. 2 ed. İzmir: Meta Basım, 2013:273-279.
- Bryan RT, Hussain SA, James ND, Jankowski JA, Wallace DMA. Molecular pathways in bladder cancer: Part 1. *BJU International* 2005;95:485-90.
- Otto W, Denzinger S, Fritsche HM et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011;107:404-8.
- A Ö, E Ö. Mesane kanserinde tümör belirteçleri. In: D Ç, editor *Üroonkoloji*. 2 ed. İzmir: Meta Basım, 2013:287-98.
- Varkarakis MJ, Gaeta J, Moore RH, Murphy GP. Superficial bladder tumor. Aspects of clinical progression. *Urology* 1974;4:414-20.
- Olsson H, Hultman P, Rosell J, Jahnsen S. Population-based study on prognostic factors for recurrence and progression in primary stage T1 bladder tumors. *Scand J Urol* 2013;47:188-95.
- Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislit CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006;16:2670-86.
- Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klan R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997;157:480-1.
- Liu JJ, Droller MJ, Liao JC. New optical imaging technologies for bladder cancer: considerations and perspectives. *J Urol* 2012;188:361-8.
- EK A, G K, Ç D. Mesane tümöründe erken tanı ve korunma. In: D Ç, editor *Üroonkoloji*. 2 ed. İzmir: Meta Basım, 2013:309-15.

29. Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990;66:543-8.
30. Dinney CP. Therapy of invasive bladder cancer. *Urology* 2006;67:56-9; discussion 60-1.
31. E D, Ç D. Mesane kanserinde transüretral rezeksiyon. In: D Ç, editor *Üroonkoloji*. 2 ed. İzmir: Meta Basım, 2013:371-79.
32. Amin MB, Srigley JR, Grignon DJ et al. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1263-79.
33. C G, Ç D. Yüzeysel mesane kanserlerinde tedavi ve takip. In: D Ç, editor *Üroonkoloji*. 2 ed. İzmir: Meta Basım, 2013:337-48.
34. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-90, quiz 2435.
35. M B, A B, M B et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology, 2015.
36. Zeegers MP, Swaen GM, Kant I, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med* 2001;58:590-6.
37. Snyder C, Harlan L, Knopf K, Potosky A, Kaplan R. Patterns of care for the treatment of bladder cancer. *J Urol* 2003;169:1697-701.
38. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90-107.
39. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004;45:257-66.
40. Holzbeierlein JM, Smith JA, Jr. Surgical management of noninvasive bladder cancer (stages Ta/T1/CIS). *Urol Clin North Am* 2000;27:15-24, vii-viii.
41. Traşcă E, Buzulică R, Pleşan C, Nicolescu I. The role of histological examination for prognostic evaluation and therapeutic algorithm in urinary bladder tumors. *Rom J Morphol Embryol* 2005;46:225-28.
42. Canter DJ, Ogan K, Master VA. Initial North American experience with the use of the Olympus Button Electrode for vaporization of bladder tumors. *Can J Urol* 2012;19:6211-6.
43. Furuse H, Ozono S. Transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) for non-muscle invasive bladder cancer: basic skills. *Int J Urol* 2010;17:698-9.
44. Mariappan P, Finney SM, Head E et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 2012;109:1666-73.
45. Sivalingam S, Probert JL, Schwaibold H. The role of repeat transurethral resection in the management of high-risk superficial transitional cell bladder cancer. *BJU Int* 2005;96:759-62.
46. Prout GR, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer* 1956;9:551-558.
47. JA W, E C, NC C et al. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer European Association of Urology, 2015.
48. Dorin RP, Skinner EC. Extended lymphadenectomy in bladder cancer. *Current Opinion in Urology* 2010;20:414-20.
49. K Ö, E Ş, Ç D. Mesane kanserinde lenfadenektomi. In: D Ç, editor *Üroonkoloji*. 2 ed. İzmir: Meta Basım, 2013:407-20.
50. Balci U, Dogantekin E, Ozer K, Gorgel SN, Girgin C, Dincel C. Patterns, risks and outcomes of urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial cancer; over 20 year single center experience. *Int J Surg* 2015;13:148-51.
51. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000;164:1523-5.
52. Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, Hollenbeck CS. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int* 2011;107:1059-64.
53. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
54. Roupret M, Zigeuner R, Palou J et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol* 2011;59:584-94.
55. B T, F K, Ç D. Üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde epidemiyoloji, etyoloji ve patoloji. In: D Ç, editor *Üroonkoloji*. 2 ed. İzmir: Meta Basım, 2013:525-30.
56. A C, Ç D. Üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde tanı, evreleme ve görüntüleme yöntemleri. In: D Ç, editor *Üroonkoloji*. 2 ed. İzmir: Meta Basım, 2013:531-33.
57. B S, YÖ İ. Üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde tedavi seçenekleri. In: D Ç, editor *Üroonkoloji*. 2 ed. İzmir: Meta Basım, 2013:531-33.
58. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Comperat E, Kaasinen E, Palou j, Roupret M et al. Non Muscle-invasive Bladder Cancer. EAU Guidelines 2016
59. Witjes J.A, Comperat E, Cowan N.C, Gakis G, Lebret T, Van der Heijden A.G, Ribal M.J. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidelines 2016.

SORULAR

1. Mesane kanseri için belirlenmiş en önemli risk faktörü aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Alkol
- b) Sigara
- c) Kahve tüketimi
- d) Siroz
- e) Böbrek yetmezliği

Cevap: b, Kaynak: Zeegers, M.P., et al., The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*, 2000. **89**(3): p. 630-9.

2. Mesane kanserinde en sık rastlanılan kromozomal değişim aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Kromozom 3 delesyonu
- b) Kromozom 5 delesyonu
- c) Kromozom 13 kayıpları
- d) Kromozom 9 kayıpları
- e) Kromozom 7 kayıpları

Cevap: d, Kaynak: Shariat, S.F., J.A. Karam, and S.P. Lerner, Molecular markers in bladder cancer. *Current Opinion in Urology*, 2008. **18**(1): p. 1-8.

3. Endemik Schistosomiasis bölgelerinde aşağıdaki mesane kanseri tiplerinden hangisi daha sık görülür?

- a) Transizyonel cell ca
- b) Squamöz cell ca
- c) Adeno ca
- d) Small cell ca
- e) Mikst tip

Cevap: b, kaynak: FÇ, Ü., Mesane kanserinin patolojisi, Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 273-279.

4. Prostat invazyonu ve kommon iliak lenf nodu metastazı olup uzak metastazı olmayan olan mesane ca 2009 TNM evrelemesine göre hangi evredir.

- a) T3aN1M0
- b) T2bN0M1
- c) T3bN2M0
- d) T4aN3M0
- e) T4bN2M1

Cevap: d, kaynak: E, D. and D. Ç., Mesane kanserinde transüretal rezeksiyon, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 371-379

5. Düşük riskli tümörlerde (primer, soliter, TaG1, < 3cm) izlem şeması aşağıdakilerden hangisidir?

- a) 3. ay sistoskopisi negatifse 12. ayda ve sonra yılda bir 5 yıl sistoskopi
- b) 3. ay sistoskopisi negatifse 6. ayda ve sonra yılda iki kez 5 yıl sistoskopi
- c) 3. ay sistoskopisi negatifse yılda bir 3 yıl sistoskopi
- d) 3. ay sistoskopisi negatifse sonra yılda üç kez 5 yıl sistoskopi
- e) 3. ay sistoskopisi negatifse iki yılda bir 10 yıl sistoskopi

Cevap: a, kaynak: M, B., et al., Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). 2015, European Association of Urology.

6. Aşağıdakilerden hangisi intracezikal BCG intilasyonunun kesin kontrendikasyonlarından değildir.

- a) TUR-MT sonrası ilk iki hafta
- b) Hematüri
- c) Travmatik kateterizasyon
- d) Aktif üriner enfeksiyon
- e) TUR-MT sonrası 25. Gün

Cevap: e, kaynak: M, B., et al., Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). 2015, European Association of Urology.

7. Radikal sistektomi öncesi neoadjuvan kemoterapinin seçilmiş hastalarda survivale katkısı ne kadardır?

- a) %5-7
- b) %10-12
- c) %12-15
- d) %11-13
- e) 10-15

Cevap: a, kaynak; JA, W., et al., Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2015, European Association of Urology.

8. Kasa invaziv olmayan mesane tümörü olgularında zaman içerisinde üst üriner sistem üretelyal Ca görülebilm oranı kaçtır?

- a) %2-3
- b) %5-10
- c) %10-12
- d) %12-14
- e) %13-15

Cevap: a, kaynak: B, T., K. F, and D. Ç, Üst üriner sistem üretelyal tümörlerinde epidemiyoloji, etyoloji ve patoloji, in Üroonkoloji, Ç. D, Editor. 2013, Meta Basım: İzmir. p. 525-530.

9. Yüksek riskli üst üriner sistem üretelyal kanserlerinde en yüksek tanısal güvenliğe sahip yöntem aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Ultrasonografi
- b) MR
- c) MR ürografi
- d) Bilgisayarlı tomografi ürografi (BT-Ürografi)
- e) BT

Cevap: d, kaynak: Roupret, M., et al., European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol, 2011. **59**(4): p. 584-94.

10. 2009 Üst Üriner Sistem Tümörlerinde TNM Sınıflandırması'na göre tümör böbrek parankimini invaze etmiş ve kas tabakasını geçmişse hangi T evresindedir?

- a) T0
- b) T1
- c) Tis
- d) T2
- e) T3

Cevap: e, kaynak; Roupret, M., et al., European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol, 2011. **59**(4): p. 584-94.

Prostat Kanseri

2

Asif Yıldırım • Ramazan Gökhan Atış

Giriş

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 (1). Günümüzde daha erken yaşta ve erken evrede prostat kanseri tanısı konmaktadır. Prostat kanseri tanısı sonrası hastalığın risk sınıflaması ve sonrasında da tedavi kararının verilmesi gerekmektedir. Burada tanı öncesi yapılması gerekenlerden tedavi sonrası ne yapılması gerektiği özet şeklinde aktarılacaktır.

Risk faktörleri

Etnisite: Siyah ırkta (Afrikalı Amerikalı) insidans daha yüksek olmakla beraber, ilk tanı anında daha yüksek PSA, kötü Gleason skoru ve daha ileri evrede olduğu bildirilmiştir (2).

Yaş: Yaş ile bağı en güçlü olan kanserdir ve otopsi çalışmalarına göre gizli prostat kanseri yaşla beraber belirgin artış göstermektedir (3).

- 20 – 30 yaş, prostat kanseri: %2 - %8
- 31 – 40 yaş, prostat kanseri: %9 - %31
- 41 – 50 yaş, prostat kanseri: %3 - %43

- 51 – 60 yaş, prostat kanseri: %5 - %46
- 61 – 70 yaş, prostat kanseri: %14 - %70
- 71 – 80 yaş, prostat kanseri: %31 - %83
- 81 – 90 yaş, prostat kanseri: %40 - %73

Genetik faktörler: Ailede birinci derece bir veya daha fazla akrabada (baba, kardeş) prostat kanseri olduğu durumda prostat kanseri riski 2 kat artarken, 2 veya daha fazla birinci derece akrabada olduğu durumda 5 – 11 kat artmaktadır (4). BRCA-2 mutasyonu prostat kanseri riskini 4,7 kat artışa neden olurken, BRCA-1 mutasyonu 65 yaş altında 1,8 kat risk artışına neden olduğu bildirilmiştir (5).

Beslenme: Yüksek miktar alfa-linolenik asit, düşük miktar linoleik asit içeren kırmızı etin fazla alınması ve düşük oranda sebze tüketilmesi prostat kanseri gelişiminde rol alabilir. Domates ürünleri likopenden zengindir ve likopen güçlü antioksidan özelliğe sahiptir. Yakın zamanda 51529 erkekte yapılan prospektif çalışmada likopen düşük prostat kanseri insidansı ve düşük ölümcül prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (6). Soya ürünlerinde bulunan fitoöstrojenler (Flavones, isoflavones, lignans) östrojenik özellikleri veya 5-alfa redüktaz

enzim inhibisyonu ile prostat kanseri riskini azaltabilir (7).

Tarama ve erken tanı: Günümüzde prostat kanseri tanısının yaklaşık %80'i PSA yüksekliği sonrası alınan biyopsi sonrası konmaktadır. Kalan %20'de rektal incelemede şüpheli sonrası alınan biyopsilerle tanı konulabilmektedir. Rektal incelemenin malignite şüpheli olması yüksek Gleason skoru ile ilişkili bulunmuştur (8). Prostat kanseri tanısında PSA'nın özgüllüğünün düşük olması nedeni ile rutin PSA tarama konusu tartışmalıdır.

Bir erkekte ömür boyu prostat kanseri gelişme riski %16 iken prostat kanserine bağlı ölüm riski %2,9'dur (9). Prostat kanseri tanısında PSA taraması ile ilgili 2 büyük çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) çalışmasıdır ve 13 yıllık takip sonrasında sistematik PSA-tabanlı tarama 55-69 yaş arasındaki erkelerde prostat kanserine bağlı mortalite tarama grubunda %21 daha az saptanmıştır (10). Diğer çalışma ise Amerika'da yapılmış olan Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Over (PLCO, Prostate, Lung, Colorectal, Ovary) kanser taramasıdır. PLCO çalışmasında 13 yıllık takip sonrasında prostata özgü sağkalım açısından taramanın avantajı bildirilmemektedir (11).

Amerikan Kanser Topluluğu (American Cancer Society) 50 yaşı itibari ile PSA taraması yapılabileceği ve ilk PSA değeri 2,5 ng/ml üzerinde ise yıllık takibinin yapılmasını, düşük ise de 2 yılda bir PSA bakılmasını önermektedir. Yaşam beklentisi 10 senenin altında olduğu durumlarda PSA bakılması önerilmemektedir. Diğer yandan yüksek risk grubunda olanlarda 40-45 yaşlarda PSA bakılmalıdır. Prostat biyopsi kararı için PSA 4,0 ng/ml değeri esas alınması gerektiği ve PSA 2,5 ng/ml – 4,0 ng/ml durumlarında ise kişiye özel karar verilmesi gerektiği bildirilmiştir (12).

Tanı ve evreleme

PSA: PSA 33 kD glikoproteindir, serin proteaz aktivitesi gösterir ve yarılanma ömrü 2,2 gündür. Fonksiyonu semendeki semenogelin ve fibronektin proteinlerine etki ederek semen likifikasyonudur (13). Prostat dışında düşük konsantrasyonda normal-malign meme dokusunda, adrenal ve böbrek karsinomunda saptanmıştır (14, 15). 1980 sonlarında PSA testinin uygulamaya girmesi ile prostat kanseri insidansında artış saptanmıştır. Düşük PSA değerlerinde dahi prostat kanseri riski bulunmaktadır (Tablo 1) (16).

Bazı durumlarda PSA'da artış görülebilir. Rektal incelemede PSA'da 0,26 ng/ml – 0,4 ng/ml arasında geçici bir artış görülebilir ve rektal incelemenin hemen sonrasında PSA testi yapılabilir (17). Ejakülasyon PSA'da 0,8 ng/ml'ye kadar artışa neden olabilir ve 48 saat sonrasında bazal değerine ulaşır (18). Asemptomatik ve semptomatik bakteriyel prostatit sonrasında da PSA'da artış görülmektedir ve 6-8 hafta sonrası bazal değere ulaşmaktadır (19). Prostat biyopsisi ve transüretal prostat rezeksiyonunda (TURP) PSA'da 5,9 ng/ml – 7,9 ng/ml arasında artış olmaktadır ve 2 – 4 hafta içinde bazal değere ulaşmaktadır (20).

Beş-alfa redüktaz inhibitörleri finasterid ve dutasterid en az 6 ay kullanımı ile PSA'da %50 oranında azalma olabilir ve bu nedenle gerçek PSA değerini hesaplamak için test sonucu ile 2 ile çarpılmalıdır (21).

TABLO 1. Düşük PSA değerlerine göre prostat kanseri riskleri

PSA (ng/ml)	Prostat kanseri riski (%)	Gleason \geq 7 riski (%)
0,0 – 0,5	6,6	0,8
0,6 – 1,0	10,1	1,0
1,1 – 2,0	17,0	2,0
2,1 – 3,0	23,9	4,6
3,1 – 4,0	26,9	6,7

TABLO 2. Yaşa özgü PSA referans aralıkları

Yaş aralığı (yıl)	PSA referans aralığı (ng/ml)		
	Oesterling et al. (16)	Dalkin et al. (17)	DeAntoni et al. (18)
40 – 49	0 – 2,5	-	0 – 2,4
50 – 59	0 – 3,5	0 – 3,5	0 – 3,8
60 – 69	0 – 4,5	0 – 5,4	0 – 5,6
70 – 79	0 – 6,5	0 – 6,3	0 – 6,9

PSA'nın doğruluğunu arttırmak amacı ile birçok yöntem kullanılmıştır.

1. Yaşa bağlı PSA: yaş ile PSA arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Bu konu üzerinde yapılmış olan 3 makalenin özet şekli Tablo 2'de verilmektedir (22, 23, 24).

2. PSA densitesi: Prostat hacmi arttıkça benign prostat dokusunun ürettiği PSA miktarında da artış olmaktadır. Rutin klinik kullanımda yeri sınırlıdır (24).

3. Serbest/total PSA oranı: özellikle PSA'nın 4,0 – 10,0 ng/ml aralığında olduğu durumlarda bu orana bakılmaktadır. Oranın %30'un üzerinde olması benign ihtimalinin ve %10'un altında olması da malignite ihtimalinin yüksek olduğunu düşündürmektedir (25).

4. PSA hızı: PSA 2,5 – 4,0 ng/ml arasında iken PSA'da yıllık 0,35 ng/ml veya PSA >4,0 ng/ml iken 0,75 ng/ml'nin üzerinde bir değişim olması malignite lehinedir ve biyopsi önerilir (26).

Prostat biyopsisi: Çoğunlukla transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi alınmaktadır. İlk dönemlerde 6-odak prostat biyopsisi alınırken, bu yöntemle yaklaşık %30 klinik önemli prostat kanseri tanısının atlandığının görülmesi üzerine günümüzde en az 10-odak prostat biyopsisi önerilmektedir (27). Biyopsi öncesi rektal enema uygulanırsa da zorunlu

değildir. Rektal enema enfeksiyöz komplikasyonları azaltmaktan ziyade işlem esnasında daha iyi görüntü sağlamaktadır (28). Biyopsi öncesi antibiyotik kullanımı konusunda 9 çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde profilaktik antibiyotik kullanımı biyopsi sonrası bakterüri (risk oranı [RO] 0,25, %95 Güven Aralığı [GA] 0,15 – 0,42), bakteremi (RO 0,67, %95 GA 0,49 – 0,92), ateş (RO 0,39, %95 GA 0,23 – 0,64), idrar yolu enfeksiyonu (RO 0,37, %95 GA 0,22 – 0,62) ve hastaneye yatış gereksinimi azaltmaktadır (RO 0,13, %95 GA 0,03 – 0,55) (29). Hangi antibiyotik kullanılması gerektiği ve kullanım süresi konusunda karar birliği yoktur. Biyopsi öncesi lokal anesteziyi 18 çalışmanın değerlendirildiği derlemede periprostatik sinir bloğuna ek olarak uygulanan topikal ajanların veya lokal anestezi-lerin tek başına periprostatik sinir bloğuna göre daha iyi ağrı kontrolü sağlamaktadır (30).

Tekrar prostat biyopsi alma endikasyonları (31):

1. Artan ve/veya yüksek seyreden PSA,
2. Rektal incelemede malignite şüphesi, prostat kanseri riski: %5-%30,
3. Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP, atypical small acinar proliferation), prostat kanseri riski: %40,
4. Çok odaklı yüksek derece prostatik intraepitelial neoplazi (PİN), prostat kanseri riski: %20 - %30.

Transperineyal prostat biyopsisi: Transperineyal yoldan sedasyon ile veya genel anestezi

altında prostat biyopsisi alınmaktadır. Hastane-ye başvuru oranı ve enfeksiyon riski transrektal yönteme göre daha düşük orandadır (32).

Satürasyon biyopsisi: 20 odak ve üzerinde alınan prostat biyopsisidir. Tekrarlayan biyopsilerde tercih edilmektedir, transrektal veya transperineal alınabilir. Satürasyon biyopsisinde prostat kanseri yakalama oranı arttarken komplikasyon oranı da artmaktadır. Tekrarlayan biyopsilerde kanser yakalama oranı %30-%43 arasında bildirilmektedir. Buna karşın idrar retansiyonu %10'lara varan oranlarda görülmektedir. İlk biyopside satürasyon biyopsisi önerilmemektedir (33).

MR-hedefli/MR-USG füzyon prostat biyopsisi: Prostat kanseri şüphesi devam ettiği durumlarda MR-hedefli prostat biyopsisi veya MR-USG füzyon prostat biyopsisi alınabilir (34).

Prostat biyopsisinin histopatolojik değerlendirilmesi: Prostat biyopsisi örnekleri alınan kollarına göre numaralandırılarak gönderilmeli ve ayrı ayrı patolojik değerlendirme yapılmalıdır. Tümör tutulum yüzdesi veya tümör tutulum uzunluğu, yüksek risk lezyonlar (yüksek grade prostatik intraepitelyal neoplazi, atipik asiner proliferasyon), intraduktal karsinom varlığı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstraprostatik uzanım ve tedavi ilişkili değişiklikler rapor edilmelidir. Gleason skor değerlendirmesinde skor 4 ve altı rapor edilmemelidir (35).

Radikal prostatektomi spesmeninin histopatolojik değerlendirmesi: Tablo 3'te özetlenmektedir.

Prostat kanseri histopatolojik değerlendirmesinde immünohistokimyasal (İHK) boyamalar: PSA İHK'nın tanıda yeri sınırlıdır, hem adenokarsinom hem de prostatik epitel PSA

TABLO 3. Radikal prostatektomi spesmeninin histopatolojik değerlendirmesinde raporlanması gerekenler (29).

Gleason grade / skor:
<ul style="list-style-type: none"> • Primer + sekonder patern • Tersiyer patern (var ise) • Gleason skoru • Yaklaşık Gleason grade 4 veya 5 yüzdesi (opsiyonel)
Tümörün lokalizasyonu/dominant tümör volümü
Ekstraprostatik uzanım
<ul style="list-style-type: none"> • Var/yok • Yaygınlığı (fokal veya uzunluk) • Lokalizasyonu
Seminal vezikül invazyonu
<ul style="list-style-type: none"> • Var/yok
Cerrahi sınır pozitifliği
<ul style="list-style-type: none"> • Var/yok • Lokalizasyonu
Tedavi ilişkili değişiklikler
pT evresi
Diğerleri:
<ul style="list-style-type: none"> • Lenfovasküler invazyon ve/veya intraduktal karsinom (görülebilirse) • Dominant tümörün lokalizasyonu (opsiyonel) • Perinöral invazyon (opsiyonel)

İHK'da reaktiftir. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (34bE12) bazal hücrelerin varlığını göstermede kullanılabilir. Bazal hücreler benign prostat bezinde görülürken adenokarsinomda görülmez (36). Diğer bir molekülde alpha-methylacyl-Coa racemase (AMACR)'dır. Prostat adenokarsinomda AMACR pozitifdir. Seçili hasta grubunda tanıyı kesinleştirmede 34bE12 ve AMACR'ın beraber kullanımı önerilir. Nükleer protein olan p63 prostatik bazal hücrelerde bulunmaktadır ve 34bE12'den daha güvenilir belirteç olduğu bildirilmiştir (37).

ISUP Gleason grup sistemi: 2014 senesinde International Society of Urological Pathology (ISUP) primer ve sekonder Gleason paternine göre 5 Gleason grup sistemi tanımlandılar (38).

- Grup 1 (Gleason grade 3+3)
- Grup 2 (Gleason grade 3+4)
- Grup 3 (Gleason grade 4+3)
- Grup 4 (Gleason grade 4+4, 3+5 veya 5+3)
- Grup 5 (Gleason grade 4+5, 5+4 veya 5+5)

Evreleme: Evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union for Cancer Control (UICC) tarafından geliştirilmiş ve 2010 senesinde güncellenmiştir (Tablo 4) (39).

TABLO 4. Prostat kanserinde tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evrelemesi

Primer tümör (T)	
Klinik evre (cT)	
TX	Primer tümör saptanamamış
T0	Primer tümör yok
T1	Klinik olarak saptanamayan tümör (palpasyonla ve radyolojik olarak)
T1a	Rezeke edilen dokuların %5'inden az, insidental
T1b	Rezeke edilen dokuların %5'inden fazla, insidental
T1c	Biyopsi ile tanı konan (yüksek PSA)
T2	Tümör prostat içinde*
T2a	Tümör bir lobun yarısını veya azını tutmuş
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş, iki lobu birden değil
T2c	Tümör iki lobu da tutmuş
T3	Prostat kapsül dışına uzanım gösteren
T3a	Ekstrakapsüler uzanım (ünilateral veya bilateral)
T3b	Seminal vezikül(ler) invazyonu
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül dışı komşu yapılara invaze (eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kası ve/veya pelvik duvar)
Patolojik evreleme (pT)	
pT2	Prostata lokalize
pT2a	Ünilateral, bir lobu yarısını veya daha azını tutan
pT2b	Ünilateral, bir lobun yarısından fazlasını tutan (iki lobu birden değil)
pT2c	Bilateral lobu tutan
pT3	Ekstraprostatik uzanım
pT3a	Ekstraprostatik uzanım veya mesane boynunun mikroskopik tutulumu
pT3b	Seminal vezikül invazyonu
pT4	Rektum, levator kası ve/veya pelvik duvar invazyonu
Bölgesel lenf nodları (N)	
Klinik	
NX	Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilmeyen
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu/nodları metastazı
Patolojik	
pNX	Bölgesel lenf nodu örnekleme yok
pN0	Bölgesel lenf nodu negatif
pN1	Bölgesel lenf nodu metastazı
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodunda/nodlarında metastaz
M1b	Kemik/kemiklerde metastaz
M1c	Diğer bölgelerde metastaz (-/+ kemik metastazı)

TABLO 5. NCCN prostat kanseri risk sınıflaması

Risk Sınıfı	Evre	PSA	Gleason skor	Pozitif kor sayısı	Kordaki tm yüzdesi	PSA densitesi
Çok düşük	T1c	<10 ng/ml	≤6	<3	≤%50	<0,15 ng/ml/gr
Düşük	T1-T2a	<10 ng/ml	≤6	-	-	-
Orta	T2b-T2c	10-20 ng/ml	7	-	-	-
Yüksek	T3a	>20 ng/ml	8-10	-	-	-
Çok yüksek	T3b-T4	-	8-10*	-	-	-

*Primer Gleason patern 5 veya 4 odağın üzerinde Gleason skor 8-10 kanser.

Tedavi: Prostat kanserinde tedavi kararı öncesi risk sınıflaması yapılmalıdır.

Risk sınıflaması: NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Prostat Kanseri Kılavuzu 2015'teki risk sınıflaması Tablo 5'te verilmiştir (40).

Aktif izlem: Burada amaç tedavi ilişkili yan etkilerden kaçınmakla birlikte küratif tedavi şansını da kaçırmamaktır. Çok düşük ve düşük risk grubunda aktif izlem seçilebilir. Aktif izlemede tartışılan bazı noktalar bulunmaktadır; aktif izlem kararında hasta seçim kriterleri, aktif izlemede takip protokolünün nasıl olacağı-sıklığı ve küratif tedavi karar kriterleri. Küratif tedavilerle (radikal prostatektomi, radyoterapi) aktif izlemin karşılaştırıldığı randomize çalışma bulunmaktadır. Erken tedavi (radikal prostatektomi) ve geç tedaviyi (metastatik hastalık veya semptomatik lokal progresyon durumunda) karşılaştıran iki çalışma bulunmaktadır. Birincisi "Scandinavian Prostate Cancer Group 4" (SPCG-4) ve ikincisi "Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial" (PIVOT) çalışmasıdır (41, 42). Bu çalışmalarda aktif izlem uygulanmış olmasa da bize prostat kanserinin doğal seyri hakkında bilgi vermektedir. SPCG-4 çalışmasında 23,2 yıllık takip sonrasında radikal prostatektominin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (mutlak fark: %11). PIVOT çalışmasında 12 senenin üzerin-

de takip sonrasında düşük PSA veya düşük risk hastalıkta cerrahinin mortaliteyi azaltmadığı, buna karşın yüksek PSA ve/veya yüksek risk hastalıkta mortaliteyi azalttığı rapor edilmiştir. SPCG-4 çalışmasının PSA öncesi döneme ait hastaları içerdiği ve PIVOT çalışmasında hastaların çoğunda 6 odak prostat biyopsinin alındığı akılda tutulmalıdır.

Radikal prostatektomi ile aktif izlemin karşılaştırıldığı "The Prostate Testing for Cancer and Treatment" ProtecT trial, (NCT00632983) çalışmasına 2001'de hasta alımına başlanmış olup 2009 itibari ile toplam 1643 hasta randomize edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası 10 yıllık sağkalımdır ve 2016'da sonuçların analiz edilmesi planlanmaktadır (43).

Radikal prostatektomi: Lokalize prostat kanserinde beklenen yaşam süresi 10 senenin üzerinde, cerrahi açıdan yüksek riskli olmayan hastalarda yüksek uzun dönem kanser kontrolü sağlayan kabul edilmiş yöntemdir. Radikal prostatektomi açık, laparoskopik ve robot yardımı olarak yapılabilir. Güncel literatüre baktığımızda robot yardımı radikal prostatektominin açık radikal prostatektomiye karşı onkolojik ve fonksiyonel açıdan üstün olmadığı, önemli olanın cerrahin hangi yöntemde deneyimli olduğunun önemi vurgulanmaktadır. Hu ve arkadaşları 2004 – 2009 yılları arasında uygulanan 5556 robot yardımı radikal prosta-

tektomi ile 7878 açık radikal prostatektomiye cerrahi sınır pozitifliği ve ek kanser tedavi ihtiyacı açısından retrospektif-gözlemsel çalışmada karşılaştırmışlardır. Robot yardımcı radikal prostatektomide daha az cerrahi sınır pozitifliği (%13,6 vs %18,3, OR: 0,70, GA 0,66-0,75) ve daha az ek kanser tedavi ihtiyacı (%4,5 vs %6,2, OR: 0,75, GA 0,69-0,81) rapor edilmiştir (44). Diğer bir çalışmada da 979 orta ve yüksek risk prostat kanserinde iki yöntem retrospektif olarak 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım ve cerrahi sınır pozitifliği açısından karşılaştırılmış ve sonuçların benzer olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada robot kolunda daha kısa ortanca takip süresi ve açık kolundaki hastaların da daha yüksek ortanca PSA ve Gleason skoruna sahip olduklarını belirtmekte fayda var (45). Yuh ve arkadaşları yüksek risk prostat kanserinde robot yardımcı radikal prostatektomideki lenf nodu diseksiyonunu araştırdıkları derlemede 12 yayını (1360 hasta) ele almışlardır. Seçili hasta grubunda kısa dönem sonuçların açık radikal prostatektomiye benzer olduğu, fakat uzun dönem sonuçlar açısından ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (46).

Orta ve yüksek risk prostat kanserinde radikal prostatektomi ile radyoterapiyi (RT) karşılaştıran prospektif randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Mayo Kliniği'nin 1987 – 2003 yılları arasında yaptığı radikal prostatektomi sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada orta-risk grupta ortanca 7,7 yıllık takip sonrasında 5. ve 10. yıllardaki lokal nüksüz sağkalım oranları %96 ve %92; sistemik progresyonsuz sağkalım oranları da %96 ve %89 olarak rapor edilmiştir. Yüksek-risk grubunda ise 10. yıldaki lokal nüksüz sağkalım oranları %90 ve sistemik progresyonsuz sağkalım oranı da %89 olarak rapor edilmiştir (47). Avrupada yapılan çok merkezli çalışmada 3828 yüksek riskli (PSA \geq 20 ng/ml veya Gleason skor 8-10 veya >T3) prostat kanserli hastaya radikal prostatektomi yapılmıştır. Onuncu yıl kansere özgü mortalite ve diğer ne-

denlere bağlı mortalite oranları sırası ile %5,1 ve %12,8 olarak bildirilmiştir (48).

Sukumar ve arkadaşları 2001 – 2010 yılları arasında 4803 prostat kanserli hastaya robot yardımcı radikal prostatektomi uygulamışlar ve uzun dönem sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Sekiz yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım, metastazsız sağkalım ve kansere özgür sağkalım oranları sırası ile %81, %98,5 ve %99,1 olarak bildirilmiştir (49).

Lenf-nodu diseksiyonu: yüksek-risk prostat kanserinde ve nomogramlara göre lenf-nodu tutulum riski %5'in üzerinde olduğu durumlarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (eLND) önerilmektedir. Düşük risk ve nomogramlara göre lenf-nodu tutulum riski %5'in altında ise LND yapılmamalıdır (31). eLND'da obturator boşluktaki, eksternal iliak ven-arter üzerindeki ve internal iliak arter çevresindeki lenf nodları alınmaktadır. Harbin ve arkadaşlarının 84 çalışmayı değerlendirdikleri derlemede sınırlı LND ve eLND karşılaştıran randomize çalışma olmamasına rağmen, yüksek risk hastalıkta eLND'nun faydalı olduğunu bildirmişlerdir (50).

Küratif radyoterapi: Lokalize prostat kanserinde eksternal radyoterapi (RT) ve brakiterapi kullanılmaktadır. Günümüzde eksternal RT şiddeti-ayarlanabilir RT (Intensity Modulated RT, IMRT), görüntü-kılavuzluğunda (Image-guided RT, IGRT) ve Proton-Işın RT (Proton-beam RT) yöntemleri ile yapılmaktadır. IMRT ve IGRT ile 3-boyutlu konformal RT'ye göre kompleks ve düzensiz tümörlere daha etkin RT yapılabilmektedir (51). Zelefsky ve arkadaşları 849 orta risk prostat kanseri hastasına 66 – 86 Gy arasında değişen dozlarda konformal RT veya IMRT uyguladıkları çalışmada 7-yıllık uzak metastazsız-sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım oranlarını sırası ile %92 ve %94 bildirmişlerdir (52). RT tüm pelvise mi, yoksa sadece prostata mı yapılmalıdır; bu konuda RTOG-9413 klinik

çalışması bize bilgi vermektedir. Bu çalışmada bölgesel lokalize olan ve lenf nodu pozitif olasılığı %15'in üstünde beklenen 1323 hasta tüm pelvis RT (pelvise 50,4 Gy, prostata 70,2 Gy) ve sadece prostat RT (70,2 Gy) kollarına randomize edilmiştir. Hastalar ayrıca neoadjuvan+RT süresince hormonal tedavi ve adjuvan hormonal tedavi kollarına randomize edilmişler. Ortanca 6,6 yıllık takip sonrasında RT kolları arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat tüm pelvis RT ve neoadjuvan+eş zamanlı hormonal tedavi alan grupta daha iyi progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım eğilimi görülmüştür (53). Üroloji kılavuzuna baktığımızda lokal ileri evre prostat kanserinde ve yüksek risk prostat kanserinde eksternal RT ve eş zamanlı+adjuvan uzun dönem (3 sene) hormon tedavisi önerilmektedir (31).

Brakiterapi: radyoaktif kaynak prostata implante edilmektedir ve prostata en yüksek doz radyasyon verilebilmektedir. İşlem transperineyal yoldan transrektal USG eşliğinde yapılmaktadır. Düşük doz brakiterapide iodine-125 veya palladium-103 kaynaklar (seed) kalıcı olarak prostata yerleştirilmektedir. Yüksek doz brakiterapide ise geçici olarak radyoaktif kaynak olarak iridium-192 lümenli kateter veya iğnelerle prostatın içine yerleştirilmektedir ve sonrasında da geri alınmaktadır (54). Zelefsky ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada 2693 lokalize prostat kanseri (T1-T2) hastaya düşük doz brakiterapi uygulanmıştır. Sekiz-yıllık metastazsız sağkalım %91 olarak bildirilmiştir (55). Avrupa üroloji kılavuzuna baktığımızda düşük risk hasta grubunda prostat volumü ≤ 50 ml ve \leq IPSS 12 olduğu durumlarda düşük doz brakiterapi tercih edilebilir (31).

Radikal prostatektominin ve radyoterapinin uzun dönem fonksiyonel sonuçları karşılaştırıldığında 2. ve 5. senelerde idrar inkontinansı ve erektil disfonksiyon radikal prostatektomi

grubunda daha fazla görülürken, aynı dönemde gastrointestinal yakınmalar radyoterapi grubunda daha fazla görülmektedir. Buna karşın 15. senede hastalığa özgü fonksiyonel sonuçlar arasında fark görülmemektedir (56).

Radikal prostatektomi sonrası adjuvan ve kurtarma RT: Chen ve arkadaşları radikal prostatektomi sonrası adjuvan RT ve kurtarma RT'yi değerlendirdikleri meta-analizde 2629 hasta ele alınmıştır (1404 adjuvan RT, 1185 kurtarma RT). Adjuvan RT alanlarda 5-yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım (HR: 0,37, GA 0,30-0,46, $p < 0,0001$) ve genel sağkalım (RR: 0,53, GA 0,41-0,68, $p < 0,00001$) daha uzun saptanmıştır (57).

Metastatik prostat kanserinde hormonal tedavi

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) metastatik hastalıkta kemohormonal tedavi alamayacak durumda olan veya istemeyen hastalarda önerilmektedir. ADT bilateral orşiektomi (cerrahi kastrasyon) veya medikal kastrasyon ile testiküler testosteron üretimi azaltılabilir. Medikal ADT'de GnRH (Gonadotropin releasing hormone) agonistleri (leuprolide, goserelin, buserelin, triptorelin) ve GnRH antagonisti (degarelix) kullanılmaktadır. GnRH antagonisti GnRH üreten pitüiter hücrelerdeki GnRH reseptörlerine bağlanarak etki gösterir ve GnRH agonistlerinde görülen geçici testosteron yüksekliği (flare phenomenon) görülmez (31).

Kombine hormon tedavisi: Matsuoka ve arkadaşları 3752 metastatik prostat kanseri hastasında GnRH agonisti + Antiandrojen alanlarla (2967 hasta, %79,1) kombine dışı ADT'yi (785 hasta, %20,1) karşılaştırmışlardır. Bu iki grup arasında genel sağkalım ve kansere özgü sağkalım açısından fark olmadığı, fakat Japon-CABRA skoru ≥ 10 olanlarda kombine hormon tedavisi alanlarda genel sağkalım ve kansere

özgü sağkalımın daha iyi (sırası ile $p=0,007$, $p=0,013$) olduğu bildirilmiştir (58).

Devamlı ve aralıklı ADT: Bu konuda yapılmış iki büyük çalışma bulunmaktadır. Birincisi Calais da Silva ve arkadaşlarının 918 lokal ileri evre veya metastatik prostat kanserli hastayı randomize ettikleri (462 aralıklı ADT, 456 devamlı ADT) çalışmada birincil sonlanım noktası genel sağkalım iken, ikincil sonlanım noktaları progresyon ve yaşam kalitesiydi. Ortanca 66 aylık takip sonrasında genel sağkalımın ($p= 0,25$) ve progresyona gidişin ($p= 19$) benzer olduğu ve aralıklı ADT alanlarda daha iyi yaşam kalitesi cinsel fonksiyon parametrelerinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir (59). İkinci çalışmada ise 554 lokal ileri evre veya metastatik prostat kanserinin randomize edildiği (274 hasta aralıklı ADT, 280 hasta devamlı ADT) Finlandiya çalışmasıdır. Ortanca 65 aylık takip sonrasında kansere bağlı mortalite oranlarının (%43 vs %47, $p=0,29$) ve progresyona kadar geçen sürelerin (34,5 ay vs 30,2 ay) benzer olduğu bildirilmiştir. Yaşam kalitesi açısından değerlendirildiğinde ise aktivite limitasyonu, fiziksel kapasite ve cinsel fonksiyon açısından aralıklı ADT avantajlı bulunmuştur (60).

Metastatik prostat kanserinde 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 kemo-terapi 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+zolendronik asit, ADT + zolendronik asit). Çalışmaya metastatik hastaların yanında yüksek riskli, lokal ileri evre ve rekürren

prostat kanseri olan hastalar da dahil edilmiş ve ortanca 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 (ortanca 81 aya karşın 71 ay). Tedaviye zolendronik asit eklenmesinin ise genel sağkalıma bir katkısı olmadığı saptanmıştır. Sekonder sonlanım noktalarından olan progresyonsuz sağkalımda da ADT + dosetakselin yalnızca ADT'ye oranla anlamlı olarak daha iyi sonuçlara sahip olduğu görülmüştür (ortanca 37 aya karşın 20 ay) (61).

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. Ortanca 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 (62).

Bir diğer çalışma olan GETUG-AFU 15'de ise 385 metastatik prostat kanseri hastası yine yalnız ADT ve ADT + dosetaksel tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Ortanca 83,9 aylık takipte genel sağkalım ADT + dosetaksel alan grupta daha iyi olmasına rağmen (ortanca 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 (63).

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.

Kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK)

Kastrasyon dirençli prostat kanseri serum testosteron düzeyi <50 ng/dl (<1,7 nmol/L) ve biyokimyasal progresyonun (1 hafta ara ile bakılan 3 PSA değerinin ikisinde nadir değer %50 fazlası artış olması ve PSA'nın >2 ng/ml olması) olması veya radyolojik progresyonun olduğu durumu ifade etmektedir (31).

KDPK'de tamamlanmış Faz III çalışmalar Tablo 6'da özetlenmiştir ve aşağıda kullanılan ajanlar kısa bilgilendirmeleri bulunmaktadır.

Dosetaksel: Mikrotübül stabilize ederek hücre bölünmesi üzerine etkisi olan anti-mitotik kemoterapi ajanıdır (64).

Kabazitaksel: Yarı sentetik taksan türevidir ve dosetaksel dirençli hastalar için geliştirilmiştir (65).

Sipuleucel-T immünoterapi: Bu tedavide hastadan lökoferez yöntemi ile dentritik hücreler alınmaktadır ve 2 gün boyunca prostatik asit fosfataz (PAP) ile reaksiyona sokulmaktadır. Takibinde hastaya verilen bu hücreler PAP üreten prostat kanseri hücrelerine karşı antitümoral etki göstermektedir (66).

Enzalutamid: Androjen reseptöründe agonist etki oluşturmadan androjen reseptörüne seçici olarak güçlü etki gösteren antiandrojen ajandır (67).

TABLO 6. KDPK'de tamamlanmış Faz III çalışmalar

Çalışma	Tedavi	Hastalar	Genel sağkalım (ay)	PSA yanıtı (>%50)
TAX-327 (64)	Dosetaksel vs mitoxantrone	1006	21,3 vs 17,8 HR 0,76, p=0,004	%45 vs %32 P<0,001
COU-301 (68)	abiraterone+prednizon vs plasebo+prednizon	1195 (post-dosetaksel)	15,8 vs 11,2 HR 0,74, p<0,001	%29,5 vs %5,5 HR 0,58, p<0,001
COU-302 (70)	abiraterone+prednizon vs plasebo+prednizon	1088 (kemoterapi almamış)	34,7 vs 30,3 HR 0,81, p=0,003	%62 vs %24 p<0,001
AFFIRM (67)	Enzalutamide vs plasebo	1199 (post-dosetaksel)	18,4 vs 13,6 HR 0,63, p<0,001	%54 vs %2 p<0,001
PREVAIL (71)	Enzalutamide vs plasebo	1717 (kemoterapi almamış)	32,4 vs 30,2 HR 0,71, p<0,001	%77 vs %3 P<0,001
ALSYMPCA (69)	Radium-223 vs plasebo	395 dosetaksel (-) 921 dosetaksel (+)	14,4 vs 11,3 HR 0,70, p=0,01 16,1 vs 11,5 HR 0,69, p=0,002	-
IMPACT (66)	Sipuleucel-T vs plasebo	512	25,8 vs 21,7 HR 0,78, p=0,03	%2,6 vs %1,3
TROPIC (65)	Cabazitaxel vs mitoxantrone	755	15,1 vs 12,7 HR 0,70, p<0,001	%39,2 vs %17,8 P=0,0002

TABLO 7. Kastrasyon dirençli prostat kanserinde tedavi seçenekleri

Aseptomatik veya minimal semptomatik KDPK	Semptomatik KDPK Birinci basamak	KDPK ikinci basamak (post-dosetaksel)	Üçüncü basamak ve ileri tedavi
Abiraterone*	Dosetaksel*	Kabazitaksel*	Klinik çalışmalar
Sipuleucel-T*	Abiraterone*	Abiraterone*	Kabazitaksel
Enzalutamide*	Enzalutamide*	Enzalutamide*	Enzalutamide
Dosetaksel*	Radium-223* (Dosetaksel alamayan hastada)		Abiraterone
Sağkalım faydası olmayan tedaviler: • Östrojenler • Ketokonazol • Deksametazon Klinik çalışmalar	Klinik çalışmalar	Klinik çalışmalar	Tekrar Dosetaksel (Faz II data)
		Sağkalım faydası olmayan tedaviler: • Mitokzantron • Östrojenler • Samarium • strontium	

Abiraterone asetat: Androjen sentezinde rol alan sitokrom p450 c17 (CYP17) enzimini geri dönüşümsüz olarak bloke ederek etki göstermektedir (68).

Radium-223: alfa partikül radyasyon yayan Radium-223 yapısal olarak kalsiyuma benzemektedir ve kemik matriksinin %50'sini oluşturan hidroksiapatit doğal hedefi durumundadır (69).

KDPK'de tedavi seçenekleri ve endikasyonları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Metastatik prostat kanserinde kemik sağlığı

Zoledronik asit: Bifosfonatlar kemik resorpsiyonunu inhibe eden pirofosfat stabil analoglarıdır. Zoledronik asitin metastatik kemik hastalığı ve ağrı üzerine etkisini değerlendiren randomize çalışmaların metaanalizinde plaseboya göre kemik ağrı ve iskelet ilişkili olay insidansını 24 ay boyunca anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (72).

Denosumab: RANK-liganda (receptor activator of nuclear factor KB ligand) karşı olan insan monoklonal antikordur ve osteoklastın gerçek-

leştirdiği kemik yıkımını önler. Denosumab ve zoledronik asitin karşılaştırıldığı 1904 hastanın randomize edildiği çalışmada iskelet ilişkili olay gelişinceye kadar geçen süre Denosumab için 20,7 ay (%95 GA 18,8 – 24,9) ve zoledronik asit için 17,1 ay (%95 GA 15,0 – 19,4, p= 0,008) (73).

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66: 7-30.
2. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, et al. Prostate cancer in men less than age of 50: a comparison of race and outcomes. Urology 2011; 78: 110-5.
3. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. Cancer Control 2006; 13: 158-68.
4. Brunner DW, Moore D, Parlanti A, et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2003; 107: 797-803.
5. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. Clin Cancer Res 2009; 15: 1112-20.
6. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Br J Cancer 2008; 98: 1574-81.
7. Kurahashi N, Iwasaki M, Inoue M, et al. Plasma isoflavones and subsequent risk of prostate cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center. J Clin Oncol 2008; 26: 5923-9.

8. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007; 70: 1117-20.
9. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004.
10. Schröder 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: 2027-35.
11. Pinsky PE, Black A, Parnes HL, Grubb R, Crawford ED, Miller A, Reding D, Andriole G. Prostate cancer specific survival in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e401-e406.
12. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 70-98.
13. Christensson A, Laurell CB, Lija H. Enzymatic activity of prostate specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990; 194: 755-63.
14. Monne M, Croce CM, Yu H, Diamandis EP. Molecular characterization of prostate specific antigen Messenger RNA expressed in breast tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 6344-7.
15. Levesque M, Hu H, D'Costa M, Diamandis EP. Prostate specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* 1995; 9: 123-8.
16. Thomson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Eng J Med* 2004; 350: 2239-46.
17. 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: 83-6.
18. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free-prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1997; 50: 239-43.
19. Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. *Urology* 2004; 64: 1075-80.
20. 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: 283-91.
21. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU Int* 2012; 109: 1162-9.
22. Oesterling JE. Age-specific ranges for serum PSA. *N Eng J Med* 1996; 335: 345-6.
23. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB, et al. Derivation and application of upper limits of prostate specific antigen in men aged 50-74 years with no clinical evidence of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1995; 76: 346-50.
24. DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, et al. Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology* 1996; 48: 234-9.
25. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997; 158: 2162-7.
26. Loughlin KR. PSA velocity: a systematic review of clinical applications. *Urol Oncol* 2014; 32: 1116-25.
27. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, et al. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 444-8.
28. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013; 64: 713.
29. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD006576.
30. Wang J, Wang L, Du Y, et al. Addition of intrarectal local anesthesia to periprostatic nerve block improves pain control for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Urol* 2015; 22: 62-8.
31. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2016. <http://uroweb.org/guidelines/>
32. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal approach for prostate biopsy? *BJU Int* 2014; 114: 384-8.
33. Pepe P, Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology* 2013; 81: 1142-6.
34. Wysocki JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014; 66: 343-51.
35. Fine SW, Amin MB, Berney DM, et al. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2012; 62: 20-39.

36. Hedrick L, Epstein JI. Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 389-96.
37. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Synder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2022; 26: 1161-8.
38. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016; 69: 428.
39. Prostate. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, Springer, New York 2010. P.457.
40. NCCN 2015 Prostate Cancer Guideline, Version 1.2015. www.nccn.org
41. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 932-42.
42. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203-13.
43. Lane JA, Donovan JL, Davis M, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1109-18.
44. Hu JC, Gandaglia G, Karakiewicz PI, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted versus open radical prostatectomy cancer control. *Eur Urol* 2014; 66: 666-72.
45. Ritch CR, You C, May AT, et al. Biochemical recurrence-free survival after robotic-assisted laparoscopic vs open radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Urology* 2014; 83: 1309-15.
46. Yuh B, Artibani W, Heidenreich A, et al. The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 65: 918-27.
47. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008; 179: 1354-60.
48. Briganti A, Spahn M, Joniau S, et al. Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing-risk analysis. *Eur Urol* 2013; 63: 693-701.
49. Sukumar S, Rogers CG, Trinh QD, et al. Oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy: long-term follow-up in 4803 patients. *BJU Int* 2014; 114: 824-31.
50. Harbin AC, Eun DD. The role of extended pelvic lymphadenectomy with radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2014 Dec 26. doi:10.1016/j.urolonc.2014.11.011 (basimda).
51. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012; 307: 1611-20.
52. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1028-33.
53. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 646-55.
54. Kukielka AM, Dabrowski T, Walasek T, Olchawa A, Kudzia R, Dybek D. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer-Single-institution results of the extreme fractionation regimen. *Brachytherapy* 2015; doi: 10.1016/j.brachy.2015.01.004 (basimda).
55. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 327-33.
56. Resnick MJ, Koyama T, Fan K, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 436-45.
57. Chen C, Lin T, Zhou Y, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2014; 9: e104918.
58. Matsuoka T, Kawai K, Kimura T, et al. Long-term outcomes of combined androgen blockade therapy in stage IV prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 759-65.
59. Calais da Silva F, Calais da Silva FM, Goncalves F, 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 Urooncological Group. *Eur Urol* 2014; 66: 232-9.
60. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, et al. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomized FinnProstate study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013; 63: 111-20.

61. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1163-77.
62. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 737-46.
63. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 149-58.
64. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242-5.
65. de Bono JS, Oudart S, Ozguroglu M, Hansen S, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrolone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54.
66. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Eng J Med* 2010; 363: 411-22.
67. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Eng J Med* 2012; 367: 1187-97.
68. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983-92.
69. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomized, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1397-406.
70. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152-60.
71. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Eng J Med* 2014; 371: 424-33.
72. Zhu M, Liang R, Pan L, et al. Zoledronate for metastatic bone disease and pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pain Med* 2013; 14: 257-64.
73. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-22.

Renal Kitleler

3

M. Abdürrahim İmamoğlu • Ufuk Öztürk

RENAL KİTLELER

Görüntüleme yöntemlerinin göreceli olarak daha yaygın kullanılması ve kolay ulaşılabilir olmasının günümüzde teşhis edilen renal patoloji sıklığında da artışa yol açtığı aşikardır. Üroloji pratiğinde önemli bir yer tutan renal kitlelerin tanı ve tedavileri daima ilgi ve tartışma odağı olmuştur.

Renal kitleler Barbaric'in tarif ettiği gibi patolojik özelliklerine göre malign, benign ve inflamatuvar olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Bir diğer sınıflama ise basit kistler, kompleks kistik lezyonlar, yağ içeren tümörler ve renal hücreli kanserleri de içeren diğer lezyonlar şeklinde radyolojik görünüm temelinde yapılan sınıflamadır (2).

RENAL HÜCRELİ KANSERLER

Tüm adult malignitelerinin %2-3'ünü oluşturan Renal Hücreli Kanserler (RHK) Avrupa ve Kuzey Amerika'da Afrika ve Güney Amerika gibi bölgelere göre muhtemelen görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılması ve obezite, sigara ve hipertansiyon gibi modifiye edilebilir risk faktörlerine bağlı olarak daha sık görülmektedir ve dünyada yılda 100.000 kişide 12 yeni olgu geliştiği düşünülmektedir (3-5).

TABLO 1. Barbaric tarafından tanımlanan patolojik özelliklerine göre renal kitlelerin sınıflandırılması.

Malign

Renal hücreli karsinom
Ürotelium temelli kanserler
Sarkomlar
Wilms tümörü
Primitif nöroendokrin tümörler
Lenfoma
Lösemi
Metastatik tümörler
Komşu neoplazilerin invazyonları

Benign

Basit kistler
Anjiomiyolipom
Onkositom
Renal adenoma
Metanefrik adenoma
Mix Epitelyal-stromal tumor
Leimiyom
Fibrom
Hemanjiyom
Anevrizma
Psödötümör

İnflamatuvar

Abse
Fokal piyelonefrit
ksantogranüloamatöz pyelonefrit
Enfekte renal kist
Tüberküloz
Romatik granülom

TABLO 2. Renal kitlelerin radyoloji temelinde sınıflandırılması.

Basit Kistik Lezyonlar	Kompleks kistik lezyonlar	Yağ içeren tümörler	Diğer lezyonlar
Kist	Kistik nefrom	Anjiomiyolipom	Renal hücreli karsinom
Multipl kist	Kistik Renal hücreli	Lipom	Sarkom
Peripelvik kist	karsinom	Liposarkom	Lenfoma, Lösemi
Kaliks divertikülü	Hemorajik kist		Metastaz
Hidronefroz	Enfekte kist		ksantogranüloamatöz pyelonefrit
	Abse		Renal adenoma
	Septalı kist		Metanefrik adenoma
	Hidrokaliks		Wilms tümörü
	Kistik Wilms tümörü		Onkositom
	Anevrizma		Leimiyom
	Tüberküloz		Fibrom
	Mix Epitelyal-stromal tumor		Hemanjiyom
			Primitif nöroendokrin tümör

Ülkemizde ise Türkiye Halk Sağlığı kurumu Kanser Daire Başkanlığı 2013 verilerine göre, tüm yaş gruplarında erkeklerde %2.7 gibi bir sıklıkla 7. Sırada bulunan böbrek tümörleri çocuklarda %3 ile 9. Sıklıkla gözlenirken, kadınlarda daha nadir olup ilk 10 malignite içinde yer almamaktadır (6).

Renal kaynaklı malignitelerin yaklaşık olarak %80-85'ini RHK, %10-15'ini üretelial tümörler ve çok az kısmını da diğer maligniteler oluşturur (7). Hastalık erkeklerde kadınlara göre iki kat sık görülmekte ve olguların yarısından çoğunda tanı 55-74 yaşlarda koyulmaktadır (4). 5 Yıllık sağkalımın tümörün böbrekte sınırlı olduğu olgularda %92, lenf nodu tutulumunda %65, metastatik hastalıkta ise %12 olduğu bilinmektedir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Afro-Amerikalılarda, Amerika ve Alaska yerlilerinde insidansın daha yüksek olduğu bulunmuştur. Dünyada en yüksek insidansın Çek Cumhuriyeti'nde olduğu düşünülürken çoğu Asya ve Afrika popülasyonunda RHK'un daha düşük oranda gözleendiği bilinmektedir (9). Yapılan popülasyon temelli çalışmalar hastalığın düşük sosyo-ekonomik şartlar varlığında daha yüksek insidansa sahip olduğunu göstermiştir (10,11).

Sporadik RHK etiyojisinde başta sigara, obezite, hipertansiyon ve diğer bazı faktörler suçlanmaktayken, ailede RHK bulunması riski iki kat arttırmaktadır ve tüm olguların % 4'ü tümör supresör genlerde ve onkogenlerde mutasyonlar ile ilişkili olarak herediter olarak gözlenmektedir. Bu durumlarda böbrek tümörleri genellikle daha erken yaşlarda, multipl ve bilateral olarak karşımıza çıkmaktadır (12-14).

RHK gelişiminde ailesel yatkınlık gözlenen durumlar düşünüldüğünde akla ilk gelen patolojilerden biri **Von Hippel-Lindau (VHL)** Hastalığıdır. 3 numaralı kromozom üzerindeki bir tümör supresör gen üzerindeki mutasyona bağlı olarak gelişen bu sendromda Berrak hücreli renal kanser, göz ve santral sinir sisteminde vasküler tümörler, feokromositoma ve pankreas kisti gibi patolojiler gözlenir (15).

9. ve 16. Kromozomlarda mutasyonlar sonucu gelişen **Tuberoz Skleroz (TS)** ise otozomal dominant geçiş gözlenen, anjiomiyolipom, böbrek kistleri, solid organ hamartomları ve epilepsi ile karakterize bir patolojidir (16).

Birt-Hogg-Dubé sendromu ise yine otozomal dominant geçiş gösterir ve böbrek kanseri, akciğer ve böbrek kistleri, medüller tiroid kanseri ve benign cilt tümörleri ile karakterizedir (17).

Diğer böbrek tümörleri ile ilişkili genetik patolojiler arasında herediter papiller RHK, herediter leiomyomatozis, non-polipozis kolorektal kanser sendromu, ailesel non-sendromik RHK, yapısal 3. Kromozom translokasyonu, hiperparatiroidizm- mandibula tümörü sendromu sayılabilir (18).

Tütün maruziyeti genel olarak kabul gören en önemli çevresel risk faktörü olup, riski 1.4-2.5 kat arttırır, RHK gözlenen erkeklerin %20-30'u, kadınların ise %10-20'sinde sigara kullanımını anamnezi vardır (2). Üstelik Sweeney ve ark. Tarafından yapılan araştırmada sigara kullanımını varlığında RHK'un daha yüksek patolojik grade, daha sıklıkla lenf nodları tutulumu ve metastatik olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (19). Sigara oksidatif stresi indüklemekte, içerdiği serbest radikallerle DNA hasarına yol açmaktadır. **Nicotine-derived nitrosamine ketone (NNK)** sigarada bulunan önemli bir karsinojenik nitrozamindir. **Nikotin** ise önemli bir angiogenetik ve tümör büyümesini stimüle eden moleküldür (20,21).

Obezite varlığında RHK riskinin arttığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Obezitenin çeşitli mekanizmalarla RHK gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Burada başlıca yağ dokusundan salgılanan Leptin ve İnterlökin-6 gibi adipokinler, ayrıca İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 gibi mediatörlerin sorumlu tutulurken, tümör gelişimini önleyen adipnektin gibi moleküllerin düşük seviyede olması da dikket çekmiştir (22).

Hipertansiyon ise RHK gelişiminde rol oynayan bir diğer faktördür (23). Bir Avrupa kohort çalışmasında hipertansiyon varlığında riskin iki ila üç kat arttığı gösterilmiş, bu ilişki literatürde bazı başka çalışmalarla da teyit edilmiştir (24,25). Mekanizma kesin olarak bilinmemekle beraber hypoxia-inducible factor (HIF) ve artmış lipit peroksidasyonu ile indüklenen hücre büyümesi ve anjioneogenezis sorumlu tutulmaktadır (26).

İyi bilinen bu faktörlerin dışında kazanılmış **böbrek kistik hastalığı, analjezikler, diabetes mellitus, aromatik hidrokarbonlar, retroperitoneal radyasyon tedavisi** de daha zayıf ilişkili olarak etiyolojide suçlanan faktörlerdir (2).

TANI

SEMPTOMLAR

Çoğu olgu hastalığın ileri dönemlerine kadar asemptomatiktir ve %50'den fazla hastada tanı diğer nedenlerle yapılan non-invaziv tetkikler sırasında tesadüfen koyulur (27). Ağrı, kitle ve hematüri triadı olguların %6-10 gibi bir kısmında görülür, nadiren de hastalar da metastaza bağlı kemik ağrısı, öksürük gibi bulgular görülebilir (28). RHK olgularında %10-20 gibi bir sıklıkta ise paraneoplastik sendromlar olabilmektedir (29,30);

- Sedimentasyon hızında artış
- Hipertansiyon
- Anemi
- Kaşeksi, kilo kaybı
- Karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Hiperkalsemi, polisitemi
- Nöromiyopati
- Yüksek ateş

FİZİK MUAYENE

RHK' da fizik muayenenin yeri sınırlıdır (18). Elde edilecek bulgular;

- Palpable kitle
- servikal lenfadenopati
- Varikozel
- Alt ekstermirede ödem olarak bilinmektedir.

LABORATUVAR BULGULARI

RHK olgularında genellikle değerlendirilmesi önerilen laboratuvar parametreleri (31);

- Tam kan sayımı ve sedimentasyon hızı
- Serum kreatinin seviyesi, Glomerüler filtrasyon hızı

- Karaciğer fonksiyon testleri
- Alkalen fosfataz, Laktat dehidrogenaz
- Tam idrar analizi
- Serum kalsiyum seviyesi
- Koagülasyon testleri
- Sitoloji (özellikle toplayıcı sistem tutulumunda ürotelial kanserle ayırimda)

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Wilhelm Conrad Röntgen' in X ışınlarını bulmasından 5 ay sonra 1896 yılında Glasgow'da Macintyre ve Glasy büyük bir böbrek taşı görümlüleyip cerrahi olarak çıkardılar (32). Bu zamana kadar üriner sistemin görüntülenmesi sadece sistoskopik olarak mesanenin incelenmesinden oluşmaktaydı. Bunu enstrümental piyelografi denilen sistoskopi yardımıyla üretlerin ve toplayıcı sistemin kontrast madde ile doldurulmasından oluşan ancak verdiği bilgi kaliksiyel distorsiyon ve renal toplayıcı sistemde dolma defekti ile sınırlı olan yöntem izledi (33). Daha sonra teknolojik gelişimlere paralel olarak İntravenöz Ürografi (IVP: İntravenöz piyelografi), Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik rezonans Görüntüleme (MRG) gibi tekniklerin böbreklerin görüntülenmesi için kullanıma girdiği bilinmektedir.

Günümüzde IVP' nin RHK değerlendirilmesinde verdiği bilgi oldukça sınırlıdır, sensitivite ve spesifitesi düşüktür. USG ise non-invaziv ve ucuz bir yöntem olarak bilinir ancak bu yöntemin de verdiği bilgi çok yeterli değildir ve özellikle kistik-solid kitlelerin ayırimında önemlidir. USG ile kesin basit kist olduğu düşünülmeden renal lezyonların değerlendirilmesi için daha ileri tetkikler önerilmektedir (2). Renal kistler ayrı bir bölümde anlatılacaktır.

Renal kitlelerin radyolojik olarak değerlendirilmesinde öne çıkan tetkikler BT ve MRG olarak bilinmektedir. Bu tetkikler intravenöz kontrast madde verilmeden önce ve sonra çekilerek

kitle dansitesi ölçülmekte ve 15 Hounsfield Ünitesi (HU) üzerindeki artış kontrastlanmada artış olarak kabul edilmekte ve aksi ispatlanana kadar hasta RHK olarak kabul edilmelidir (2,34). -20 HU altındaki negatif dansitedeki lezyonlar ise Anjiyomiyolipom (AML) olarak değerlendirilmektedir. %10-20 kadar olguda BT belirsiz bulgular verir, bu olgularda ilave görüntüleme, biopsi veya cerrahi uygulanması gerekmektedir. MRG ise BT'e alternatif bir tetkiktir ve özellikle kontrast madde alerjisinde kullanılabilmektedir. Sonuçta bu tetkiklerle;

- Renal kitlelerin dansiteleri ve kontrast tutma özellikleri değerlendirilebilmekte (ancak RHK'u onkositom ve yağdan fakir AML'den ayırimda yetersiz kalabildikleri de unutulmamalıdır).
- Primer tümörün yayılımı
- Diğer böbreğin fonksiyonu ve morfolojisi
- Lenf nodları
- Renal ven ve Vena Kava tutulumu değerlendirilmektedir (35).

Kronik böbrek yetmezliği varlığında kontrast iyileştirilmiş USG kullanılabilmekte, sınırlı sayıda seçilmiş olguda ise renal arteriografi ve sintigrafi gibi tetkikler de kullanılabilmektedir.

RENAL BİOPSİLER

Böbrek biopsileri sonucu ne olursa olsun hastaya yaklaşımı değiştirmeyeceği düşüncesi ve tanısız değerinin düşük olduğu inancı ile uzun zaman ikinci planda kalmış ancak üzerinde tartışmalar süregelen bir tanı yöntemidir.

Günümüzde şu endikasyonlarda kullanım alanı bulabilmektedir (36);

- Renal kitlenin primer mi metastatik mi olduğunu anlama ihtiyacı
- Görüntüleme ile unrezektabl olan kitleye hedefe yönelik tedavi uygulamadan önce doku tanısı elde etmek için
- Küçük renal kitlelerde takip için

- Komorbid hastada uygulanacak cerrahi benign bir lezyona yapmadığımızı emin olmak için
- Perkütan ablasyon planlanan hastalarda doku tanısı 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?)

%78-97 oranda tanı koydurucu olabilen biopsi işleminin patolojik dereceyi bulabilme ihtimali ise %43-75 civarındadır (37).

BT veya USG eşliğinde uygulanabilen bu işlem kor biyopsi olarak, ince iğne aspirasyonu olarak veya ikisinin kombinasyonu olarak da yapılabilmektedir (36).

Düzeltilenmeyen kanama diyatezi, kontrolsüz hipertansiyon, aktif renal / perirenal enfeksiyon varlığı gibi durumlarda kontrendike olan bu işlemde major komplikasyonlar sık görülmez. Kanül kullanıldığı için tümör ekimi oldukça nadirdir (38). Kanama çoğunlukla perinefrik alana ve minimal miktarda olmaktadır. Gerota fasiyası bu kanamaları çoğunlukla tamponize etmektedir ve transfüzyon ihtiyacı %1'den azdır (39). Diğer nadir komplikasyonlar ise komşu organ yaralanması, enfeksiyon ve pnömotoraks olarak sayılabilir.

EVRELEME

Günümüzde TNM sınıflaması kullanılmaktadır (40).

T : Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre dair 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 atake 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 olgularında prognostik faktörler önemli bir araştırma konusu olmuş ve neticede bazı parametrelerin hastalık prognozunda ön plana çıktığı görülmüştür. Bunlar venöz invazyon, kapsül ve adrenal tutulumu, lenf nodu veya uzak organ metastazı gibi bazı **anatomik** faktörleri, hastanın performans durumu, lokalize semptomlar, anemi, kaşeksi, trombosit ve nötrofil sayısı gibi **klirik** bazı özellikleri, Karbonik anhidraz IX, Vasküler endotelial büyüme Faktörü, Ki67, p53, p21, Fosfataz ve tensin homolog (PTEN), E-Kaderin, C reaktif protein, osteopontin gibi bazı proliferasyon ve hücre döngüsü ile ilgili **moleküler** belirteçleri içermekle beraber bazı **histolojik** faktörler de önem arz etmektedir; Tümörün patolojik derecesi (Fuhr-

man grade'i), sarkomatoid özellik, mikrovasküler invazyon, toplayıcı sistem tutlumu gibi parametrelerin yanı sıra RHK subtipi de anlamıdır (2,18,41). RHK başlıca üç tip olabilmektedir. Olguların %80-90'ı berrak hücreli, %10-15'i papiller hücreli, az bir grubu da (%5) kromofob hücreli karsinomdur ve papiller tip daha iyi bir prognoza sahipken en kötü prognoz berrak hücreli karsinomdadır (42). Ancak tüm bu sayılan faktörler rağmen hastalığın patolojik evresinin en önemli prognostik faktör olduğu da unutulmamalıdır (43).

NOMOGRAMLAR

RHK olgularının prognozunu tahmin etmek amacıyla bazı nomogramlar geliştirilmiştir. Bu nomogramların bazıları lokalize hastalığı olan olgulara bazıları da metastatik hastalığa yöneliktir. Lokalize hastalığa ait nomogramlar ise nefrektomi öncesi veya sonrası dönemi ilgilendirebilmektedir.

Nefrektomi öncesi modeller: Geliştirilen ilk modellerden biri Johns Hopkins Üniversitesi'nde geliştirilen ve nüks olasılığını veren model olup takiben Avrupa'da metastaz ihtimalini veren bir model geliştirildiğini görüyoruz (44, 45). Ülkemizde de nüksüz sağkalımı öngören bir model geliştirilmiştir (46). 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 (47), PADUA sistemi ise benzer özellikleri kullanarak komplikasyon gelişimini öngörmektedir (48). Rezeksiyon zorluğunu ölçen bir diğer nomogram ise C indeksidir (49).

Nefrektomi sonrası modeller: Bu modellerle ise daha çok TNM evresi, tümör büyüklüğü, Fuhr-

man 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 (50- 52).

Metastatik hastalıkta öngörü modelleri:

Bu grup hastalarda ise sağkalımı öngörmeye yönelik Motzer, Leibovich ve Kim ve ark. tarafından geliştirilen bazı modeller bulunmaktadır (53-55).

TEDAVİ

1. LOKALİZE HASTALIĞIN TEDAVİSİ

1A. Cerrahi Tedavi

RHK'nin tarihsel süreçteki en eski tedavisi böbreğin çevresindeki Gerota Fasiyası ile birlikte tamamen çıkarılması şeklinde uygulanan radikal nefrektomidir (RN). Konvansiyonel açık RN retroperitoneal veya transperitoneal olarak uygulanabilmekte iken günümüzde laparoskopik (LRN) ve robot yardımcı (RRN) teknikler de popülerite kazanmış ve yaygın kullanım alanı bulmuştur. Üstelik T2 evresindeki olgularda uygulanması önerilen bu teknikler hastanede kalış süresi, analjezi ihtiyacı, perioperatif morbidite gibi konularda açık tekniklere göre avantajlı olabilmekteyken onkolojik sonuçlar da benzer gibi görünmektedir (2, 18).

Radyolojik tetkiklerde veya direk gözlemlen adrenal bez tutulumu yoksa rutin aynı taraf adrenalektominin sağ kalıma katkısı olmadığı düşünülmektedir ve yapılması önerilmemektedir (56). Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun da uzun dönem sağ kalımı etkilemediği düşünülmektedir ve RN sırasında hiler nodların çıkarılması yeterli kabul edilmektedir (57). RN öncesi rutin embolizasyon da günümüzde kullanılmamaktadır.

RN sonrası önemli bir problem Kronik Böbrek Hastalığıdır (KBH). Bazı çalışmalarda RN

sonrası Evre 3 KBH oranı % 65' lere ulaşmaktadır (2). Bu olumsuz durum zamanla Parsiyel nefrektomi (PN) kavramının doğmasına yol açmıştır. Nefron koruyucu cerrahi kavramı aslında 1800'lü yılların sonunda doğmuş ama yüksek morbidite oranları kullanımını sınırlamıştır. Yöntem 1900'lü yılların sonunda önceleri tek böbrekli, bilateral kitlesi olan veya böbrek fonksiyonları bozuk olgularda nefron koruma amaçlı kullanılmaya başlanmış, daha sonra yaygınlaşan endikasyonlarla günümüzde önceleri T1a (≤ 4 cm) kitlelerde standart tedavi olmuş, sonra ise T1b (4-7 cm) evresindeki olgularda da kullanılabilir hale gelmiştir (2,18,58,59). PN yöntemi günümüzde RN ile benzer onkolojik sonuçlar, ancak daha az diyaliz ve transplantasyon ihtiyacı sunmaktadır. Ancak lokal ileri olgularda, böbrekteki anormal tümör lokalizasyonu ve hastanın sağlık durumu bozukluğunda önerilmemektedir (18). Tıpkı RN de olduğu gibi PN'de de laparoskopik ve robotik yöntemler yaygın olarak kullanılabilir hale gelmişti (60).

PN üzerinde tartışmalar olan hususlardan birisi de renal iskemi süresidir. Renal arter klemplenerek yapılan sıcak iskemi süresi 25 dakikanın, bazı çalışmalara göre de 20 dakikanın altında olursa renal hasar önlenmektedir (61,62). Klempleme işlemi öncesi mannitol kullanımı böbreğin enerjisini azaltmaktadır. Kompleks olgularda ise bu süre yeterli gelmeyeceği için soğuk iskemi kullanımı önerilmektedir.

1B. İzlem

Cerrahi tedavi, sadece gözlem uygulanan gruba göre daha iyi bir sağ kalım sunmaktadır ama bu bulgu > 75 hastalarda gösterilememiştir (63, 64).

Küçük renal kitleler; < 4 cm tümörler, yeni tanı koyulan kitlelerin %48-66 'sını oluştururlar ve bu lezyonların %60'ı sessiz veya kötü derecede

malign olmayan lezyonları, %20'si ciddi malign lezyonları, %20'si ise benign lezyonları (abse, kist, anvrizma vs.) kapsarken bu olguların hepsine cerrahi tedavi uygulanması belli bir grup hastada fazladan tedavi riskini de getirmektedir (18). Bu özellikle RN çağında ciddi bir sorunken günümüzde PN tekniğindeki ilerlemelerin ürologların elini rahatlattığı bir gerçektir.

1C. Ablatif Tedaviler

Başlıca ablatif teknikler kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyon olup diğer mikrodalga, lazer ablasyon, yüksek yoğunluklu ultrasonografi gibi teknikler henüz deneysel olarak kabul edilmektedir. Düşük morbidite ve hızlı iyileşme süreci sunan bu teknikler perkütanöz veya laparoskopik olarak uygulanabilmektedir. Bu teknikler için ideal hasta grubunu ileri yaştaki olgular, anlamlı komorbiditeleri nedeni ile konvansiyonel cerrahi için uygun olmayan hastalar, multifokal veya bilateral lezyonu olan olgular ve PN sonrası nüks gözlenen hastalar olarak sayabiliriz (65). Literatürdeki çalışmalarda %80-90'lar aralığında lokal kontrol oranları bulunsa da göreceli olarak düşük hasta sayıları ve takip sürelerinin kısa ve yetersizliği eleştirilmektedir (66-68). Amerika Üroloji Derneği kılavuzunda bu olgularda işlem öncesi biopsi, en az 5 yıl boyunca abdominal ve torakal kontrastlı görüntüleme yöntemleri ile takip, yeni kontrastlanma veya ablatif bölgede kitle görünümünde büyüme veya satellit yeni lezyon varlığında tekrar biopsi önerilmektedir (69). Kriyoablasyonun komşu organ yaralanması, ileus, enfeksiyon ve hemoraji gibi nadir komplikasyonları varken radyofrekans ablasyon sonrasında ise akut böbrek yetmezliği, pankreatit, üretropelvik darlık gibi durumlara rastlanılmıştır (70,71). Günümüzde T1a olgularda uygulanan ancak geleneksel cerrahi yöntemlere göre daha yüksek nüks oranları sunan bu yöntemlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

RN, PN ve ABLATİF TEDAVİLER SONRASI TAKİP TAKİP

Olguların uygulanan tedavi sonrası komplikasyonlar, rekürrens (aynı veya diğer böbrekte), metastaz gelişimi ve renal fonksiyon bakımından anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile takibi gerekmektedir.

2. LOKAL İLERİ HASTALIĞIN TEDAVİSİ

RHK olgularında %4-10 oranında **venöz tutulum** görülür. Ancak ven içindeki trombüs ile ven duvarının tümör tarafından invazyonu farklı kavramlardır. Hasta asemptomatik de olabilir veya ödem, izole sağ varikosel, yüzeye abdominal venların belirginleşmesi, böbrekte fonksiyon kaybı, sağ atriumda trombüs ve pulmoner emboli gibi klinik tablolar da sergileyebilir. MR, BT, renal anjiyografi, transözofajial EKO, doppler gibi yöntemlerle ayrıntılı bilgi edinebilmektedir. Sadece renal ven tutulumunda vana kavaya açıldığı yerden ligasyon, inferior vena cava trombüsü varlığında üst ve alttan klempler koyularak vena kavanın açılıp trombüsün eksizyonu uygulanabilirken karaciğer ve diafram üstü trombüs varlığında kardiyopulmoner baypas gerekli olmaktadır.

Komşu organ tutulumu: Eğer mümkünse tümörün uzanım gösterdiği karaciğer, dalak, barsak gibi komşu organların (veya bir kısmının) çıkarılması önerilmektedir.

Lenf nodu tutulumundan yukarıda bahsedilmiştir.

RN sonrası **lokal rekürrens** %2-4 oranlarında PN sonrası %1.4-10 gibi olabilmektedir (2). RN sonrası lokal rekürrenste kitlenin rezeksiyonu sağ kalıma katkı sağlamaktayken, PN sonrası nüks durumunda ise seçenekler tekrar PN, RN ve ablatif tedaviler olabilmektedir.

Adjuvan ve neoadjuvan tedaviler: Şu an için elimizdeki deliller cerrahi öncesi veya sonrası sitokinlerin veya hedefe yönelik ajanların sağ kalıma katkısını gösterememiş ve rutin kullanımları önerilmemektedir (72).

3. METASTATİK RHK TEDAVİSİ

3A. Sitoredüktif Nefrektomi: Eğer nefrektomi prosedürü geride hiç tümör hücresi kalmayacak şekilde yapıldıysa küratif olabilir. Bu primer tümörün tamamen çıkarılabildiği veya rezeke edilebilir tek veya az metastazı olan olgularda mümkündür. Geride artık tümör hücresi kalacaksa bu nefrektomiye Sitoredüktif Nefrektomi denilmektedir. Flanigan tarafından yapılan metaanalizde immünoterapiye Sitoredüktif Nefrektomi eklenmesinin sağ kalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (73). Sitoredüktif Nefrektomi iyi performans durumu ve düşük hacimli metastazlar varlığında önerilmektedir ve bu sırada bu tek veya az sayıda metastazların çıkarılması da sağ kalıma katkı sağlamaktadır.

3B. Embolizasyon: Günümüzde embolizasyon sadece hematüri ve ağrı gibi durumlarda paliyatif amaçlı olarak seçilmiş olgularda kullanılmaktadır.

3C. Metastazların Tedavisi: Beyin, karaciğer, kemik gibi organlarda metastazektomi hafif bir sağkalım avantajı sağlıyor gibi görünse de bu alandaki datanın retrospektif ve non-randomize çalışmalardan geldiği unutulmalıdır (74). Radyoterapinin ağrı gibi lokal metastaza bağlı semptomlarda düzelme sağlayabildiği bilinmektedir.

3D. Metastatik RHK'da sistemik tedavi: RHK tüm kansere bağlı ölümlerin %2-3'ünden sorumludur. Tanı anında 1/3 olgu gizli ya da belirgin metastatik olup, nihayetinde %40

olgu metastatik hale gelir. Güçlü immünolojik özelliği, vaskülaritesi, hızlı metabolizması, kemoterapi-radyoterapi duyarsızlığı gibi nedenlerle RHK hep merak ve araştırma konusu olmuştur. Başlangıçta kullanılan 5-Flourourasil tedavisinin daha sonraları immünoterapiden daha faydalı olmadığı bulunduktan sonra İnterferon alfa (IF α) ve İnterlökin- 2 (IL-2) tedavileri kullanılır hale gelmiş, günümüzde ise hedefe yönelik ajanlar popülerite kazanmıştır (75). IL-2 tedavisinin toksisitesi IF α tedavisinden fazla olup bu 2 ajan metastatik RHK olgularında ilk tedavi olarak ancak seçilmiş olgularda kullanılabilir.

Aşıların henüz yararı gösterilememiştir.

Hedefe yönelik tedaviler:

2005 yılında Sorefanib, 2007 yılında ise Sunitinib ve Temsirlomus'un FDA onayı alması ile metastatik RHK tedavisinde yeni bir döneme girilmiş oldu.

Hedefe yönelik tedavide kullanılan ajanlar;

Tirozin kinaz inhibitörleri;

Sorafenib, Sunitinib, Aksinitib, Pazopanib, Kabozantinib

Dolaşan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörüne karşı Monoklonal Antikorlar;

Bevasizumab

mTOR (Mammalian target of rapamycin) inhibitörleri;

Temsirlomus, Everolimus olarak bilinmektedir (76-78).

Öncelikle **Motzer** tarafından tanımlanan prognostik faktörlerin var olup olmamasına göre hastanın risk grubu belirlenmektedir;

Karnofsky performans skoru :< 80

Tanı-tedavi arası süre: < 12 ay

Hb değerinin alt sınırdan olması

LDH seviyesinin 1.5 kattan fazla artması

Kalsiyum seviyesinin 10 mg/dl seviyesinin üzerinde olması

Bu faktörlerden hiç birisi yoksa hasta düşük risk grubu, 1 veya 2 tanesi varsa orta, 3 ila

5 tanesi varsa ise yüksek risk grubu olarak kategorize edilmektedir. Bundan sonraki tedavisi de Avrupa Üroloji Derneği tarafından önerildiği üzere şu şekilde yönlendirilmektedir (18);

Berrak hücreli RHK + iyi-orta veya kötü risk grubu:

İlk seçenek: Sunitinib, Pazopanib ve sadece iyi-orta risk gruplarında Bevasizumab + IF α kombinasyonu

2. basamakta ise Nivolumab, Kabozantinib, Sorafenib, Aksinitib, Everolimus kullanılabilir, makte,

Berrak hücreli RHK + kötü risk grubu + multipl organ metastazı:

İlk basamakta Temsirlomus sonraki basamakta herhangi bir hedefe yönelik ajan.

Berrak hücreli olmayan RHK olguları:

Standart bir öneri bulunmayıp ilk seçenekler olarak Sunitinib, Temsirlomus, Everolimus sonraki basamakta herhangi bir ajan kullanılabilir denilmektedir.

Günümüzde popülaritesi oldukça artmış olan hedefe yönelik tedavilerin neoadjuvan olarak kullanımı sadece deneysel olgularla sınırlı olup rutin olarak bu amaçla kullanımları önerilmemektedir.

Ancak genel kullanım alanları şu şekilde sayılabilir;

Metastatik RHK

Primer lokal ileri hastalık (tümör trombüsü, T4 hastalık, tek böbrekte büyük tümör, bilateral büyük tümör).

Lokal nüks

Metastazektomi öncesi

Cerrahi istemeyen hastalar.

Klinik pratikte sık rastlanılan bazı benign lezyonlar da kısaca göz atmak gerekire;

BÖBREK KİSTLERİ

Böbreğin en sık kistik lezyonları nefronla bağlantılı olmayan, genellikle insidental olarak saptanan ve çoğunlukla asemptomatik basit renal kistlerdir. Duvarları fibröz dokudan oluşan ve renal eleman içermeyen bu lezyonlar 40 yaşından sonra %20, 60 yaşından sonra %50 gibi sıklıklarla görülürler (79). Ancak ağrı, kitle, hematüri ve hipertansiyon gibi bulgulara da yol açabilirler (80).

Eğer ultrasonografide tesbit edilen kist düzgün sınırlı, kenarları keskin, yuvarlak veya hafif oval ise, internal eko yok ise basit kist olarak tanımlanabilir, ancak bu kriterlerin yokluğu, irregüler kenar ve septalar olması gibi durumlarda BT gibi daha ayrıntılı tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır (81).

Yaygın olarak ortak bir dil kullanmak adına Bosniak tarafından 1986 yılında tarif edilen BT temelli sınıflama kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre aslında 4 tip olan kistlere 1990 yılında bir kategori daha eklenmiştir (Tip II_f).

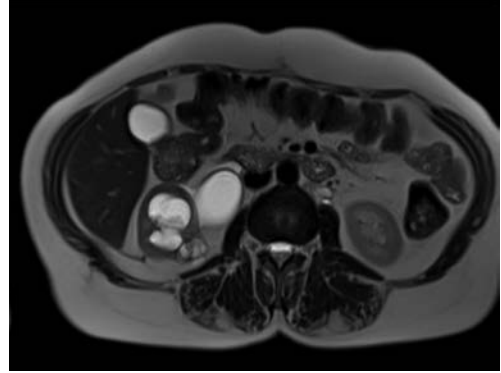
Günümüzde kullanılan güncel sınıflama (82,83).

Kategori I: Basit benign kist: septa, kalsifikasyon veya solid doku yok.

Kategori II: İnce septa ve hafif kalsifikasyon olmasına rağmen benign radyolojik özellikler var.

Kategori II_f: Kategori II'den daha kalın ve nodüler duvar kalsifikasyonu ve septada hafif kontrastlanma mevcut olup bu olgulara takip önerilmekte, "f" ise İngilizce "follow" kelimesini ifade etmektedir ve bu olguların takip edilmesi önerilmektedir.

Kategori III: Kalın, irregüler septa ve kontrast tutan, daha kompleks lezyonlar olup olguların %40- 60'ı malign olabilmektedir. Cerrahi gerektiren olgulardır.



Resim 1. Ünitimizde PN uygulanan 55 yaşında kategori tip III kisti bulunan erkek hasta. Olgunun paroloji sonucu Papiller RHK olarak rapor edildi.

Kategori IV: Bunlar kistik malign lezyonlardır, %60-100 oranında maligndirler. Kategori III'e ilaveten kontrast tutan yumuşak doku komponenti içerirler. Cerrahi gerektirirler.

ANJİOMİYOLİPOM

Kadınlarda 4 kat daha sık görülen, yağ dokusu, kas hücresi ve kalın kan damarlarından oluşan benign mezaşimal tümörlerdir. BT sırasında -20 ve altındaki Hounsfield Ünitesi değerleri tanı için tipikdir. Anjiomyolipom (AML), TS' da da görülebilir ki o zaman daha büyük, multipl, bilateral ve kanamaya meyilli olabilmektedir. Yılda 0.088 cm büyüyen bu lezyonlar minimal morbiditeye sahiptir (84). Retroperitona veya toplayıcı sisteme kanayabilir. Tümörün büyüklüğü ve TS kanama için risk oluşturur. Ağrı, kanama ve malignite şüphesi başlıca girişim endikasyonlarını oluşturmaktadır (18).

Aktif izlem çoğu hasta için uygun bir seçenektir. AML tedavisinde selektif arteriyel embolizasyon kullanımı da giderek yaygınlaşmıştır (85).

Tanı anında semptomatik ve > 4 cm olgular, doğurganlık çağındaki kadınlar ve olası bir kanama durumunda acil servise yetişemeyecek



Resim 2. Ünitimizde takip edilen Tuberoz Skleroz tanılı 20 yaşında kadın hastada bilateral anjiomyolipoma ait BT görüntüsü.

hastalarda tedavi önerilmektedir. PN, Radyofrekans ablasyon diğer tedavi seçeneklerini oluşturmaktaiken Bissler ve ark. Tarafından yapılan çalışmada Everolimus kullanımının da tümör hacminde küçülmeye yol açtığı gösterilmiştir (86).

ONKOSİTOM

Tüm renal parankimal tümörlerin %3-7'sini oluşturan bu benign lezyonların tanısı için spesifik bir yöntem olmadığı için genellikle RHK ön tanısı ile yapılan nefrektomi sonrası patoloji spesimeninin incelenmesiyle anlaşılırlar. Genellikle asemptomatik olma eğilimindedirler (87).

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, 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. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf
7. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004;93:88-96.
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015.
9. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. Eur Urol. 2015;67:519.
10. 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.
11. 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;46:2633–2646
12. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, Yu MC. Family history and risk of renal cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001;10:1001–1004.
13. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. Radiology. 2003;226(1):33–46.
14. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2016 Mar 7;9:45-52.
15. Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, Chung WK, Eng C, Maher ER, Richard S, Giles RH. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. J Clin Oncol. 2016 Apr 25.
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 JM, 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 Guidelines on Renal Cell Carcinoma, 2016.
19. Sweeney C, Farrow DC. Differential survival related to smoking among patients with renal cell carcinoma. *Epidemiology*. 2000;11:344–346.
20. Clague J, Shao L, Lin J, et al. Sensitivity to NNKOAc is associated with renal cancer risk. *Carcinogenesis*. 2009;30:706
21. Natori T, Sata M, Washida M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. Nicotine enhances neovascularization and promotes tumor growth. *Mol Cells*. 2003 Oct 31;16(2):143–6.
22. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:975–987.
23. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*. 2013;190:1657.
24. 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):438–446.
25. 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;79:2171–2177.
26. Haase VH. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69:1302–1307.
27. Jayson, M., et al. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*, 1998. 51: 203.
28. Patard, J.J., et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2003. 44: 226.
29. Kim, H.L., et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*, 2003. 170: 1742.
30. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996;14:216–22.
31. Sufrin, G., et al. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol*, 1989. 7: 158
32. Macintyre J, Glasy CS. Roentgen ray. *Lancet* 1896;148(3802):118
33. Uhle AA, Pfahler GE, Mackinney WH, Miller AG. XIII. Combined cystoscopic and roentgenographic examination of the kidneys and ureter. *Ann Surg* 1910;51(4): 546–551
34. Kang SK, and Chandarana H: Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am* 2012; 39: pp. 161-170
35. Mueller-Lisse, U.G., et al. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2010. 28: 253.
36. Uppot RN, Harisinghani MG, Gervais DA. Imaging-guided percutaneous renal biopsy: rationale and approach. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Jun; 194(6): 1443-9.
37. Eshed I, Elias S, Sidi AA. Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses. *Clin Radiol* 2004; 59:262–267
38. Kiser GC, Totonchy M, Barry JM. Needle tract seeding after percutaneous renal adenocarcinoma aspiration. *J Urol* 1986; 136:1292–1293.
39. Walker PD. The renal biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:181–188
40. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009. 255.
41. Lane BR, and Kattan MW: Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35: pp. 613-625
42. Chevile, J.C., et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27: 612.
43. Kanao K, Mizuno R, Kikuchi E, et al: Preoperative prognostic nomogram (probability table) for renal cell carcinoma based on TNM classification. *J Urol* 2009; 181: pp. 480-485
44. Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T, et al. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* 2001; 58:141-145.
45. Cindolo L, de la Taille A, Messina G, et al. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic cell carcinoma. *BJU Int* 2003; 92:901-905.
46. 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.
47. 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: 844-853
48. 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: 786-793
49. Simmons Mn, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using C index method. *J Urol* 2010; 183: 1708-1713
50. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166:63-67
51. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19:1649-1657
52. Frank I, Blute ML, Chevile 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; 168:2395-2400
53. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2530-2540. 47. 54.

54. 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; 174:1759-1763.
55. Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5464-5471.
56. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al: Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009; 181: pp. 2430-2437
57. Phillips CK, and Taneja SS: The role of lymphadenectomy in the surgical management of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2004; 22: pp. 214-224
58. Williams CR, Pinto PA. Laparoscopic partial nephrectomy. Atlas of laparoscopic urologic surgery, First edition. Editörler: Bishoff JT, Kavoussi LR. Philadelphia, Saunders, 2007; 110-120.
59. Simmons, M.N., et al. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors > 4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology*, 2009. 73: 1077.
60. 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: 924.
61. Mir MC, Campbell RA, Sharma N, et al: Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology* 2013; 82: pp. 263-268
62. Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, Stief C, Gill I, Guazzoni G, Montorsi F, Russo P, Stöckle M. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol* 56: 625-634, 2009
63. Zini, L. et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int*, 2009. 103: 899.
64. Huang W.C., et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. *J Urol*, 2013: e483.
65. Kunkle DA, Egleston BL, and Uzzo RG: Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma—a meta-analysis and review. *J Urol* 2008; 179: pp. 1227-1234
66. Kang DC, Palmer DA, Zarei M, et al: A systematic review of the quality of evidence of ablative therapy for small renal masses. *J Urol* 2012; 187: pp. 44-47
67. Campbell SC, and Palese MA: Laparoscopic cryoablation for a 3 cm nonhilar renal tumor. *J Urol* 2011; 185: pp. 14-16
68. Kunkle DA, Egleston BL, and Uzzo RG: Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma—a meta-analysis and review. *J Urol* 2008; 179: pp. 1227-1234
69. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA guideline. *J Urol* 2013;190:407–16.
70. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, et al: Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: pp. 461-466
71. Sterrett SP, Nakada SY, Wingo MS, et al: Renal thermal ablation therapy. *Urol Clin North Am* 2008; 35: pp. 397-414
72. 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.
73. Flanigan, R.C., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*, 2004. 171: 1071.
74. Ikushima, H., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48: 1389.
75. Gore, M.E., et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet*, 2010. 375: 641.
76. Patel, P.H., et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12: 7215.
77. 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.
78. Patard, J.J., et al. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 633.
79. Laucks SP, and McLachlan MS: Aging and simple renal cysts of the kidney. *Br J Radiol* 1981; 54: pp. 12
80. Papanicolaou N, Pfister RC, and Yoder IC: Spontaneous and traumatic rupture of renal cysts: diagnosis and outcome. *Radiology* 1986; 160: pp. 99-103) RHK % 5-10 kistik yapida olabilmektedir.
81. Goldman SM, and Hartman DS: The simple renal cysts. In Pollack HM (eds): *Clinical urography*. Philadelphia: Saunders, 1990. pp. 1603
82. Israel GM, and Bosniak MA: Calcification in cystic renal masses: is it important in diagnosis? *Radiology* 2003; 226: pp. 47-52)
83. Renal Dysgenesis and Cystic Disease of the Kidney. John C. Pope MD. Campbell-Walsh Urology, 131, 3006-3042.e6
84. Mues, A.C., et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol*, 2010. 24: 1883
85. Ouzaid, I., et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int*, 2014. 114: 412.
86. Bissler, J.J., et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. 31: 111.
87. Badmus TA, Adesunkanmi AR, Agbakwuru CA, Salako AA, Uhunmwagho 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):16-9.1.

SORULAR

1. Hangisi benign lezyondur?

- A. Primitif Nöroendokrin tumor
- B. Wilms tümörü
- C. Miks epitelial-stromal tümör
- D. Liposarkom
- E. Hemanjioperisitom

2. Renal hücreli kanser etiyolojisinde hangisi daha az suçlanmaktadır?

- A. Hipertansiyon
- B. Sigara
- C. Analjezikler
- D. Obezite
- E. Von Hippel-Lindau Hastalığıdır

3. Hangi sendromun Renal hücreli kanser ile ilişkisi yoktur?

- A. Birt-Hogg-Dubé send.
- B. Familial Leimiyomatozis
- C. Kalmann sendromu
- D. Von Hippel-Lindau hst.
- E. Tuberoz Skleroz

4. Böbrek maligniteleri içinde en yaygın tip hangisidir?

- A. Berrak hücreli kanser
- B. Papiller hücreli kanser
- C. Toplayıcı kanal karsinoma
- D. Renal medüller karsinom
- E. Kromofob hücreli kanser

5. Hangisi renal hücreli kanserlerle birlikte görülen paraneoplastik sendromlardan sayılmaz?

- A. Anemi
- B. Polisitemi
- C. Hipokalsemi

D. Kilo kaybı

E. Karaciğer fonksiyonlarında bozulma

6. Hangisi prognostic faktörlerden kabul edilir?

- A. Tanı anında kaşeksi olması
- B. Karbonik anhidraz IX
- C. Sarkomatoid variant olması
- D. Histolojik alt tip
- E. Hepsi

7. Hangisi biopsi için uygun değildir?

- A. Kategori III kistik lezyon
- B. Böbreğe metastaz şüphesi
- C. Bilateral renal kitle varlığı
- D. Ablatif tedavi planlanan hasta
- E. < 4 cm renal kitlelerin takibi sırasında

8. Hangi olgu lokal ablatif tedavi için uygun değildir?

- A. Operasyonu ileri derece riskli hasta, 3 cm solid kitle
- B. Bilateral 2 ve 3 cm lik renal kitleler
- C. Sağ böbrek üst pol 2 cm, alt pol 3 cm şüpheli kitleler
- D. Diğer böbreği normal, 4 cm sol böbrek Tip III kist
- E. 50 yaşında operasyon istemeyen hasta, diğer böbrek normal sol böbrekte 2 cm solid kitle

9. Venöz sistem tutulumu ne sıklıkdadır?

- A. % 4-10
- B. %10-20
- C. %20-30
- D. %40
- E. %50

10. Radikal nefrektomi öncesinde, esnasında veya sonrasında hangisi rutin olarak kullanılmamaktadır?

- A. Renal arter embolizasyonu
- B. O taraf adrenal bez eksizyonu
- C. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu
- D. Neoadjuvan hedefe yönelik tedavi
- E. Hiçbiri

11. Ağrı, kitle ve hematüri triadı olguların ne kadarında gözlenebilir?

- A. %5
- B. %6-10
- C. %30
- D. %50
- E. %80

12. Hangi prognostik faktör diğerlerinden daha önemlidir?

- A. Histolojik alt tip
- B. Sarkomatoid özellik
- C. Mikrovasküler invazyon
- D. Fuhrman derecesi
- E. Hastalığın evresi

13. USG de solid renal kitle saptanan bir olguda CT, MR gibi daha ayrıntılı tetkikler hangi amaçla istenmektedir?

- A. Primer tümörün yayılımını, çevre ve komşu organlarla ilişkisini görmek görmek
- B. Diğer böbreğin fonksiyonu ve morfolojisi
- C. Lenf nodlarını görmek
- D. Renal ven ve Vena Cava tutulumu değerlendirilmektedir
- E. Hepsi

14. Hangi durumda tedavi önerelim?

- A. 5 cm ağrı ve hamatüriye yol açan Anjiomiyolipom olgusuna embolizasyon
- B. 3 cm tip III kist olan olguya parsiyel nefrektomi

- C. Operasyonu çok riskli 60 yaşında 3 cm solid kitle olgusuna biopsi ablative tedavi
- D. 65 yaşında, 3 yıl önce radikal nefrektomi yapılmış papiller hücreli kanser local nük olgusuna kitlenin eksizyonu
- E. Hepsi

15. En sık spontan retroperitoneal kanamaya yol açan neoplazi?

- A. Metanefrik adenom
- B. Anjiomiyolipom
- C. Onkositom
- D. Leimiyosarkom
- E. Papiller renal hücreli kanser

16. Hangi olgu daha ileri evrededir?

- A. Perinefrik yağ dokusuna uzanım
- B. Renal ven trombüsü + Paraaortik ve hil lenf nodları pozitifliği
- C. Vena kava superiorıda diafram üzeri kısmında trombüs
- D. Aynı taraf adrenal bezin invazyonu
- E. Vena cava inferiorun tumor ile invazyonu

17. 4 cm'in altındaki büyüklükteki renal kitelerin benign olma olasılığı nedir?

- A. %5
- B. %10
- C. %20
- D. %30
- E. %40

18. Kategori III böbrek kistlerinin malignite ihtimali nedir?

- A. %5
- B. %10
- C. %20
- D. %50
- E. %80

- 19. Hangi kriter Motzer kriterleri arasında yer almaz?**
- A. Karnofsky performans skoru
B. Hasta yaşı
C. Hb değeri
D. LDH seviyesi
E. Kalsiyum seviyesinin
- 20. Motzer kriterlerine göre iyi prognoz-
tik faktörlere sahip berrak hücreli renal
hücreli kanser tedavisinde hangisi ilk
basamakta kullanılabilir?**
- A. Nivolumab
B. Sunitinib,
C. Sorafenib
D. Aksinitib
E. Everolimus
- CEVAPLAR**
- 1A
2C
3C
4A
5C
6E
7A
8D
9A
10E
11B
12E
13E
14E
15B
16D
17C
18D
19B
20B

Penis Kanserleri

4

Kasım Emre Ergün • Barış Altay

EPİDEMİYOLOJİ

Batı ülkelerinde primer penis kanseri nadir görülmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansı 1/100.000'den az olmakla birlikte coğrafi farklılıklara bağlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü yerler vardır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm malign tümörlerin %0.4-0.6'sını penis kanserleri oluştururken bu oran Asya, Afrika ve Güney Amerika'daki bazı ülkelerde %10'a ulaşmaktadır. Penis kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta ve altıncı dekatta pik yapmaktadır.

PATOGENEZ

Risk Faktörleri

Diğer birçok kanser türünde olduğu gibi penis kanserinin de sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Majör risk faktörleri olarak fimozis, sünnetsizlik, HPV enfeksiyonu, kronik penil inflamasyon (kronik balanit), liken sklerozis, zayıf hijyen, sigara, sporalen ve UV-A fototerapisi, düşük sosyoekonomik durum ve çoklu seksüel partner görülmektedir (2,3).

Smegmanın kendisi karsinojen olmamakla birlikte irritasyon etkisi ile kronik inflamasyona neden olduğu ve bu şekilde tümör oluşumun-

da katkısı olduğu düşünülmektedir (4). Neonatal veya çocukluk döneminde sünnet uygulamasının rutin olarak uygulandığı Müslüman ve Yahudi toplumlarında penil SCC (Skvamöz hücreli karsinom) daha nadir görülmektedir. Erişkin dönemde uygulanan sünnetin ise penis kanseri insidansına etkisi olmadığı görülmüştür. Fimozis, penis kanserli erkeklerde saptanan en sık patolojik durum olarak karşımıza çıkmaktadır. İnvaziv penis SCC gelişimi ile fimozis arasın-

TABLO 1. Penis Kanseri Risk Faktörleri

Risk Faktörü	Rölatif risk artışı
Sünnetsiz olmak (fimozis, kötü penil hijyen, smegma retansiyonu ile ilişkili)	Neonatal sünnete oranla 3.2 kat artışı
HPV enfeksiyonu (en sık tip 16 ve 18)	-
Balanitis xerotica obliterans (likten sklerozis)	-
Psöriazis için Sporalen ve UV-A fototerapisi almış olmak	58.8 kat
Sigara	2.8 kat
Multipl seksüel partner ve ilk ilişkinin erken yaşta olması	3-5 kat
Düşük sosyoekonomik düzey, evlenmemiş olmak	-

da kuvvetli ilişki saptanmıştır ve invaziv penil SCC'li olguların %25-85'inde fimozis öyküsü bulunduğu görülmektedir (5).

Liken sklerozis (balanitis xerotica obliterans), prepisyum veya glansta beyaz atrofik ve sklerotik plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Liken sklerozisin daha çok HPV ilişkisiz olan penil SCC'ler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Liken sklerozisli hastaların yaklaşık %2.3'ünde penil SCC saptanırken, penil SCC olgularının %28-50'sinde önceden liken sklerozis varlığı saptanmaktadır (6).

HPV Penil Kanser İlişkisi

Kadınların aksine erkeklerde yaş ile HPV prevalansı arasında ilişki saptanmamıştır. HPV DNA, penil intraepitelyal neoplazilerin %70-100'ünde saptanırken, invaziv penil kanser doku örneklerinin %30-40'ında tespit edilmektedir. HPV virüsünün onkogenezdaki rolü temel olarak onkogenler (E6, E7 onkogenleri) ve tümör supresör genler (P53, Rb genleri) arası etkileşim üzerinden meydana gelmektedir (7). Yine penis kanserinde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), HER 3 ve HER 4 protein overekspresyonunun saptandığı çalışmalar bulunmaktadır (8). Yalnızca yüksek riskli onkojenik HPV tiplerinin enfekte epiteli kansere dönüştürme yeteneği taşıdığı, düşük riskli HPV tiplerinin ise kondiloma aküminata oluşumundan sorumlu olduğu bilinmektedir (9). Penil SCC ile en sık ilişkili HPV tipi Tip 16'dır (%72). Penil SCC in situ ile ilişkili olduğu gösterilen diğer başlıca HPV tipleri ise Tip 8,18,39 ve 51'dir (10).

Penil kanserlerin farklı histolojik alt tiplerindeki HPV pozitifliği farklılık göstermektedir. HPV, genelde basaloid (%76), warty (kondilomatöz)(%39) ve mikst basaloid-warty (%82) tiplerinde saptanırken; keratinize ve verrüköz tiplerde daha nadir olarak bulunmaktadır (11). Bu nedenle penil kanser patogenezinde HPV bağımlı ve HPV bağımsız yollar bulunduğu görüşü üzerinde durulmaktadır. Öte yandan

HPV varlığının penil kanser prognozuna etkisi belirsizdir. Bir çalışmada 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım HPV pozitif olgularda, HPV negatif olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanırken (%93'e karşılık %78), başka bir çalışmada lenf nodu metastazı ve 10 yıllık sağkalım oranları benzer bulunmuştur(12,13).

Partnerlerinde servikal intraepitelyal neoplazi bulunan erkeklerdeki penil SCC in situ prevalansı yüksek olarak bulunmakla birlikte penis kanseri ve serviks kanseri insidansı arasında ilişki saptanmamıştır (14). Penil, servikal ve anal kanserlerin farklı HPV ilişkili risk paternleri nedeni ile erkeklere yönelik HPV aşısı için herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

KLİNİK

Penil kanserde primer lezyon en sık glans (%48) ve prepisyumda (%21) görülmektedir. Hastaların çoğu peniste gelişen yumru (%47), ülser (%35) ya da eritematöz lezyon (%17) şikayetleri ile hekime başvurmaktadır. Öte yandan hastaların yaklaşık yarısı utanma, korku, suçluluk ya da önemsememe gibi nedenlerle doktora geç başvurmakta ve geç tanı almaktadır. Benign genital dermatozlar ile eritematöz premalign lezyonların ayrımı her zaman kolay olamamaktadır. Genellikle egzema, psöriazis, liken planus gibi benign lezyonlar topikal steroidlere yanıt vermektedir, ancak biyopsi öncesi uzamış topikal veya sistemik tedavilerin tanı ve tedavide gecikmeye neden olabileceği unutulmalıdır.

Penil Intraepitelyal Neoplazi

Penil intraepitelyal neoplazi (PIN) veya SCC in situ üç klinik tabloyu kapsamaktadır: Bowenoid papulosis, Queyrat eritroplazisi ve Bowen hastalığı.

Bowenoid papulosis, genellikle genç erkeklerde görülür ve öncelikle penis gövdesinde oluşan multipl, küçük (2-10 mm), iyi sınırlı, ver-

rüköz veya papillomatöz şekilde olabilen lezyonlarla seyredir. Bowenoid papulosis nadiren invaziv SCC'ye dönüşür.

Queyrat eritroplazisi, sıklıkla sünnetsiz yaşlı erkeklerde görülür. Genelde glans, prepisyum veya koronal sulkusta yerleşen tek, kadifemsi, kırmızı parlak lezyon mevcuttur. Olguların %10-33'ünde invaziv SCC'ye dönüşüm görülmektedir (15).

Bowen hastalığı, genellikle yaşlı erkeklerde görülür ve tipik olarak tek, kırmızı, yer yer krutlu alanlar içeren plak mevcuttur. Yaklaşık %5 olguda malign transformasyon görülmektedir (16).

Verrüköz Karsinom

Verrüköz karsinomun iyi diferansiye SCC'nin düşük dereceli bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Genelde glans ya da prepisyumda yerleşen ekzofitik, karnabahar görünümlü kitle olarak görülmektedir. Lezyon devamlı büyüme eğilimindedir ve korpus kavernosum veya üretra gibi yapıları infiltrate ederek lokal etkilenmele- re neden olabilmektedir.

İnvaziv SCC

İnvaziv penil SCC'de iki büyüme paterni görülmektedir: Papiller ve flat(yassı). Papiller lezyonlar tipik olarak glansta ya da prepisyumun mukozal yüzeyinde tek veya birden fazla verrüköz lezyonlar olarak ortaya çıkar. Tümör büyüdükçe nekroz, ülserasyon ve sekonder enfeksiyonlar tabloya eklenebilir. Yassı penil SCC'ler ise penisin herhangi bir yerinde oluşabilen, genellikle hafif kabarık bir taban üzerinde küçük, yüzeysel, oval veya yuvarlak ülserlerden meydana gelir. Yassı tümörler laterale veya derine ilerleyerek alttaki dokuları infiltrate edebilir.

Hastaların üçte ikisinde lokalize hastalık bulunmaktadır (17). Tanı anında hastaların yaklaşık yarısında palpabl inguinal lenfadenopati bulunurken bu hastaların da ancak yarısında lenf nodu metastazı meydana gelir. Büyümüş

inguinal lenf nodları cilt nekrozuna, kronik inflamasyona ve sepsise ya da ileri metastatik hastalıkta femoral venlerin erozyonuna bağlı olarak ölüme dahi neden olabilmektedir (18). Öte yandan tanı anında palpabl lenf nodu olmayan hastaların %20-25'inde lenf nodu mikrometastazı gelişmektedir (19,20).

PATOLOJİ

Penis kanseri genellikle prepisyum içi veya glans penis epitelinden köken almaktadır. Penil kanserlerin yaklaşık %95'ini in situ ve invaziv skuamöz hücreli karsinom (SCC) oluşturmaktadır (21,22). Daha nadir görülen tümörler arasında melanomlar, memedışı (ekstra-mammarian) Paget hastalığı (EMPD), basal hücreli karsinom (BCC) ve yumuşak doku sarkomları yer alır.

Patolojik Prognostik Faktörler

Kötü prognostik faktörler: Perinöral invazyon, lenfatik invazyon, kötü diferansiye tipler, basalooid karsinom, sarkomatoid karsinom, adenoskuamöz karsinom ve proksimal üretra invazyonudur.

TABLO 2. Primer Penis Kanseri Histolojik Tipleri

Histolojik Alt Tip	Sıklık (%)
Skuamöz Hücreli Varyantlar	95
• Klasik tip	60-70
• Papiller tip	7
• Kondilomatöz tip	7
• Basalooid tip	4-10
• Verrüköz tip	7
• Sarkomatoid tip	1-4
Diğerleri	5
• Malign melanom	2
• Basal hücreli karsinom	2
• Ekstramammarian Paget Hastalığı	<1
• Sarkom	<1

İyi prognostik faktörler: Verrüköz karsinom, papiller karsinom, warty karsinom, psödohiperplastik karsinom, prepsiyuma sınırlı kanserlerdir (23).

TANI VE EVRELEME

TNM Sınıflaması

TABLO 3. Penis Kanseri TNM Klinik Sınıflaması

Klinik Sınıflama	
T-Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilememiştir
TO	Primer tümör lehine kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ
Ta	Non-invaziv karsinom
T1	Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze
T1a	Lenfovasküler invazyon yok ve tümör iyi veya orta diferansiye (T1G1-2)
T1b	Lenfovasküler invazyon var veya tümör kötü diferansiye ya da indiferansiye (T1G3-4)
T2	Tümör korpus spongiosum ve/veya korpora kavernozum invazyonu
T3	Tümör üretraya invaze
T4	Tümör diğer çevre dokulara invaze
N-Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
NO	Palpe edilebilir veya görüntülenebilir inguinal lenf nodu yok
N1	Palpe edilebilir mobil unilateral inguinal lenf nodu
N2	Palpe edilebilir mobil multipl unilateral veya bilateral inguinal lenf nodları
N3	Unilateral veya bilateral fikse inguinal nodal kitle ya da pelvik lenfadenopati
M-Uzak Metastazlar	
MO	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Primer Lezyonun Değerlendirilmesi

Penil kanser şüphesi olan lezyonlarda biyopsi ile histolojik doğrulama gereklidir. Lezyonun karakterinin (CIS, melanom, metastaz vs.) belirlenmesi radyoterapi, topikal ajanlarla tedavi veya laser cerrahisi planlamasında ya da lenf nodu tedavisinin preoperatif histolojik verile-

TABLO 4. Penis Kanseri TNM Patolojik Sınıflaması

Patolojik Sınıflama	
pT kategorileri klinik T kategorilerine karşılık gelmektedir. pN kategorileri biyopsi veya cerrahi eksizyona dayanmaktadır	
pN-Bölgesel Lenf Nodları	
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
pNO	Bölgesel lenf nodu yok
pN1	Tek bir inguinal lenf nodunda intranodal inguinal metastaz
pN2	Multipl veya bilateral inguinal lenf nodu metastazı
pN3	Pelvik lenf nodu(ları) metastazı, unilateral veya bilateral veya herhangi bir bölgesel lenf nodunda ekstranodal yayılım
pM-Uzak Metastazlar	
pMO	Uzak metastaz yok
pM1	Uzak metastaz var
G-Histopatolojik Derecelendirme	
GX	Diferansiyasyon derecesi değerlendirilememektedir
G1	İyi diferansiye
G2	Orta diferansiye
G3-4	Kötü diferansiye ya da andiferansiye

re göre düzenlenmesinde (risk odaklı tedavi) oldukça önem taşımaktadır. Yüzeysel lezyonlar için punch biyopsi yeterli olabilmekte ise de invazyon derecesi ve evrenin daha doğru belirlenebilmesi için eksizyonel biyopsi tercih edilmesi önerilmektedir. Cerrahi sınır negatifliği intraoperatif frozen inceleme ile doğrulanabilir.

MR, penil kanserlerin lokal evrelemede en sensitif görüntüleme yöntemi olarak ön plana çıkmaktadır. İyi yumuşak doku kontrastlanması, iyonize radyasyon içermemesi ve penil fasial planların fizik muayeneden daha iyi değerlendirilebilmesi, MR'nin penis kanserinde kullanımındaki başlıca avantajları olarak görülmektedir (24). MR görüntülemesinde T2 ağırlıklı görüntülerde korpus kavernozum (yüksek sinyal) ile tunika albuginea (düşük sinyal) arası siyah bir hat olarak görülmektedir. Pros-

taglandin E1 ile sağlanan artifisyel ereksiyon ve MR kombinasyonu özellikle organ koruyucu cerrahi planlanırken, korpus kavernozum invazyonunun dışlanması için kullanılabilir (25).

Bölgesel Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi

Non-palpabl inguinal lenf nodlarının tespiti oldukça güçtür. Inguinal US, konvansiyonel BT veya MR mikrometastazları saptayamamaktadır (26). Benzer şekilde PET-BT'nin de 10 mm altındaki lenf nodu metastazlarını saptamadaki başarısı düşüktür (27). Klinik olarak nod negatif hastalar yaklaşık olarak %25 mikrometastaza sahiptir ve bu hastalarda primer lezyonun özellikleri okült metastaz riski için fikir vermektedir (28). pT1s, pTaG1-2 ya da pT1G1 hastalar düşük riskli grup; pT1G2 hastalar orta riskli grup; pT2 ve üzerindeki hastalar yüksek riskli grup olarak sınıflanmaktadır (29).

Klinik nod negatif hastaların değerlendirilmesinde kanıta dayalı çalışmalarla etkinliği gösterilen iki invaziv tanısal yöntem mevcuttur: modifiye inguinal lenfadenektomi ve dinamik sentinel nod biyopsisi.

Dinamik sentinel nod biyopsisi (DSNB), penis kanserinin primer lenfatik drenajının her iki tarafta öncelikle bir inguinal lenf noduna olduğu öngörüsü temeline dayanan bir yöntemdir. Cerrahiden bir gün önce penil kanser bölgesine Tc99m nanokolloid enjekte edilir. Sonrasında bir gama kamera ile radyoaktif aktivite intraoperatif olarak ölçülür ve sentinel nod saptanır. DSNB'nin, klinik olarak nod negatif hastaların değerlendirilmesinde ve lenfadenektomi için hasta seçiminde güvenli ve etkili bir yöntem olduğu kanıta dayalı çalışmalarla gösterilmiştir. Sentinel lenf nodunda metastatik odak saptanan olguların tedavisi inguinal lenfadenektomi ile sürdürülürken, sentinel lenf nodu negatif olgular lenfadenektominin morbiditelerinden

korunmuş olmaktadır. Öte yandan palpabl lenf nodlu hastalarda lenfatik damarların tümör hücrelerince tıkanması nedeni ile yüksek yanlış negatiflik oranları saptanmaktadır ve bu durum palpabl lenf nodlu hastalarda DSNB'nin kullanımını kısıtlamaktadır (30).

Palpabl inguinal lenf nodlarının bulunması, lenf nodu metastazı varlığını kuvvetle desteklemektedir. Fizik muayenede lenf nodlarının sayısı, yerleşim yerleri, mobil veya fikse olup olmadıkları mutlaka değerlendirilmelidir. Pelvik BT, lenf nodlarını değerlendirmek için kullanılabilir. ¹⁸FDG-PET/BT'nin, palpabl inguinal lenf nodu bulunan hastalardaki metastatik lenf nodlarını saptamada %88-100 sensitivite ve %98-100 spesifiteye sahip olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (31). Avrupa Üroloji Klavuzu ve NCCN klavuzunda palpabl lenf nodu olan hastalarda ultrasound eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve aspirasyon sitolojisi ile tanıya gidilmesi önerilmektedir.

Inguinal lenf nodu tutulumu için fikir veren bazı risk faktörleri tanımlanmıştır: Histolojik alt tip, patolojik yayılım, histolojik derece, lenfatik ve venöz emboli, tümör yoğunluğu ve büyüme paterni (32). Primer tümör evresi T1 ve altı olan, lenfovasküler invazyon bulgusu olmayan hastalarda lenf nodu metastazı gelişme olasılığı %10'nun altında olmaktadır. Primer tümör evresi T2 ve üstü olan, yüksek dereceli tümör saptanan veya lenfovasküler invazyon saptanan hastalarda ise lenf nodu metastazı gelişme olasılığı %25'in üzerinde olmaktadır ve inguinal lenf nodu diseksiyonu gerekmektedir (33,34)

Uzak Metastazların Değerlendirilmesi

Penis kanserinin en sık uzak metastaz bölgeleri; Beyin, akciğer, karaciğer ve kemiktir (35). Pozitif inguinal lenf nodu bulunan hastalarda tüm vücut BT ile uzak metastaz taraması yapılması önerilmektedir. Metastatik penis kanseri sık gö-

rülmediği için PET ya da PET-BT'nin metastaz taramasındaki kullanımı konusundaki veriler oldukça kısıtlıdır.

Penis kanserinde kullanımı kabul edilen herhangi bir tümör spesifik serum belirteci bulunmamaktadır. SCC antijeni, serin proteaz inhibitörü ailesine ait bir glikoproteindir ve SCC (akciğer, serviks, özefagus vb.) için bir serolojik belirteçtir. SCC antijeninin serum düzeyi tümör yükü ile korele olmakla birlikte serum düzeyindeki anlamlı artışlar yalnızca yaygın lenf nodu veya organ metastazlı hastalarda görülmektedir. Bir çalışmada SCC antijeninin lenf nodu pozitif hastalarda hastalısız sağkalım için prognostik gösterge olduğu, ancak okült metastatik hastalık için prediktör olmadığı bildirilmiştir (36).

TEDAVİ

PRİMER TÜMÖRÜN TEDAVİSİ

Penil kanserli olgularda primer lezyonun tedavisindeki temel amaç; komplet tümör rezeksiyonu sağlarken, tedavinin radikalliğinden ödün vermeden olabildiğince organ koruyucu yaklaşım uygulamaktır. Primer tümörün tedavisi için uygulanabilecek cerrahi eksizyon, radyoterapi, brakiterapi ve laser ablasyon gibi çeşitli tedavi alternatifleri bulunmaktadır. Ancak henüz lokalize penis kanserinde uygulanabilecek cerrahi tedavi seçeneklerini veya organ koruyucu tedavi ile ablatif tedavileri karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Yüzeyel Non-İnvaziv Hastalığın (CIS) Tedavisi

Penil CIS için ilk basamak tedavi olarak imiquimod veya 5-florourasil ile yapılan topikal kemoterapi uygulanabilir. Bu topikal tedavi ajanlarının toksisite ve yan etkileri az olmakla birlikte tedavideki etkinlikleri de kısıtlıdır. Topikal kemoterapi ile CIS olgularında %57'ye varan

tam yanıt oranları bildirilmiştir (37). Topikal tedavi başarısızlığı durumunda tekrar edilmemesi önerilmektedir.

Penil CIS tedavisinde uygulanabilecek diğer bir tedavi laser tedavidir (38). Önerilebilecek diğer tedaviler ise primer tedavi olarak veya diğer tedavilere yanıtızlık durumunda total ya da parsiyel penil resurfacing (traşlaması) yöntemleridir.

Glansa Sınırlı İnvaziv Hastalığın (Ta/T1a) Tedavisi

Günümüzde küçük ve lokalize invaziv lezyonlar (Ta/T1a) için penis koruyucu yaklaşım önerilmektedir: Lazer tedavisi, geniş lokal eksizyon ve rekonstrüksiyon, glansektomi, seçeneklerdir. Penis koruyucu yaklaşımlar uygulanırken negatif cerrahi sınır elde edilmesi zorunludur ve genelde onkolojik olarak güvenli sınır 5 mm olarak kabul edilmektedir (39).

Tedavi seçiminde tümör boyutu, evre ve dereceyi içeren tümör histolojisi, tümör lokalizasyonu ve hastanın tercihi önemli noktalar. Yayınlanmış çalışmalarda uzun dönem lokal rekürrens oranlarında cerrahi, lazer tedavisi ve radyoterapi arasında fark saptanmamıştır. Tümör derecesi, evresi ve lenfovasküler invazyon lokal rekürrens için önemli prediktörler olarak gözükmektedir.

a) Lazer Tedavisi

Lazer ablasyon, Nd:YAG laser veya CO₂ laser ile uygulanabilmektedir. CO₂ laser tedavisinin sonuçlarını bildiren çalışmalarda lokal rekürrens oranları CIS için ortalama %14, T1 tümörler için ortalama %23, inguinal nodal rekürrens oranı ise %4 olarak bulunmuştur (40). Nd:YAG laser tedavisi ile elde edilen sonuçların yayınlandığı dört çalışma birlikte değerlendirildiğinde lokal rekürrens oranlarının %10 ile %48 arasında değiştiği, inguinal nodal rekürrens oranının ise %21 olduğu görülmektedir (41).

b) Glans Resurfacing (glans yüzeyinin traşlanması)

Bu teknikle ilgili yayınlanmış olan üç yayındaki CIS ve T1 evrelerindeki toplam 71 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde lokal rekürrens oranlarının %0 ile %6 arasında olduğu görülmüştür (42).

c) Glansektomi

Prepisyum ile birlikte total glans rezeksiyonu (glansektomi), küçük penis lezyonları için uygulanan tedavi yöntemleri içerisinde en düşük rekürrens oranlarına sahiptir (39). Yayınlanmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde lokal rekürrens oranlarının %6-8, inguinal nodal metastaz oranlarının ise %9-12 arasında olduğu görülmektedir (43).

d) Parsiyel Penektomi

Parsiyel penektomi ile ilgili T1-T3 tümörleri içeren heterojen çalışmaların sonuçlarına bakıldığında 40-194 aylık izlemde lokal rekürrens oranlarının %4-50 arasında ve 5 yıllık toplam sağkalım oranlarının %59-89 olduğu görülmektedir (44).

e) Radyoterapi ve Brakiterapi

Radyoterapi, 4 cm'den küçük T1-2 tümörlerin tedavisinde uygulanabilecek alternatif bir organ koruyucu tedavi seçeneğidir. Radyoterapi, 60 Gy minimum doz ile eksternal radyoterapi olarak brakiterapi ile kombine edilip uygulanabildiği gibi tek başına penil brakiterapi de uygulanabilmektedir (45,46). 4 cm'den büyük lezyonlar için brakiterapi önerilmemektedir. Penil üretraya uzanımı olan T3 tümörler genellikle brakiterapi için uygun görülmemekle birlikte üretroskopide mukozal bozulma yoksa başarılı sonuçlar alınabilmektedir (47). Tümör derecesi ise brakiterapi için dışlama kriteri olarak kabul edilmemektedir (48). Radyoterapi

veya brakiterapi öncesi mutlaka sünnet yapılmalıdır.

Radyoterapi ile ilgili yayınlanan sonuçlar incelendiğinde en iyi sonuçların penil brakiterapi ile birlikte elde edildiği görülmektedir ve çeşitli çalışmalarda %70-90 arasında değişen lokal kontrol sonuçları bildirilmektedir (45,46). Çeşitli çalışmalarda EBRT ile 5 yıllık penis koruma oranları %36-66 arasında saptanırken, brakiterapi ile % 70-88 arasında saptanmıştır (49). Öte yandan radyoterapi sonrası lokal rekürrens oranlarının parsiyel penektomiye oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Radyoterapi sonrası lokal başarısızlık durumunda ise, kurtarma cerrahisi lokal kontrolü sağlayabilmektedir (50).

Radyoterapi sonrası sık karşılaşılan komplikasyonlara bakıldığında, %20-25 üretral darlık, %10-20 glans nekrozu ve geç dönemde korpus kavernozumda fibrozis görülebildiği bildirilmiştir (51). Brakiterapi ile ise yaklaşık %40'a varan meatal darlık oranları bildirilmiştir.

Korpus Spongiosuma Sınırlı İnvaziv Hastalığın (T2) Tedavisi

Bu grup hastalar için total glansektomi önerilmektedir. Diğer bir seçenek olarak radyoterapi önerilebilir.

Korpora Kaverosa ve/veya Uretra İnvazyonu Olan Hastalığın (T2/T3) Tedavisi

Bu hastalar için standart tedavi rekonstrüksiyonla birlikte uygulanan parsiyel amputasyondur (52). 5 mm'lik cerrahi sınır güvenli kabul edilmekle birlikte hastalar yakın takibe alınmalıdır. Radyoterapi diğer bir alternatiftir.

Komşu Yapılara İnvaze Lokal İleri Hastalığın (T3/T4) Tedavisi

Bu gruptaki hastalar için standart cerrahi tedavi perineal üretrastomi ile beraber uygulanan

total penektomidir (53). T4 hastalarda neoadjuvan kemoterapi uygulanması ve tedaviye yanıt verenlerde cerrahi yapılması uygun bir seçenek olarak görülmektedir. Adjuvan kemoterapi ya da palyatif radyoterapi diğer tedavi alternatifleridir.

Organ Koruyucu Cerrahi Sonrası Lokal Rekürrens Tedavisi

Çeşitli çalışmalarda korpus kavernosum invazyonu olmayan hastalarda ikinci bir organ koruyucu cerrahi uygulanabileceği belirtilmektedir (54). Yüksek evreli ya da büyük rekürrenslerde parsiyel ya da total ampütasyon gerekmektedir (55).

BÖLGESEL LENF NODLARININ TEDAVİSİ

Penisin lenf nodu drenajı inguinal ve pelvik lenf nodlarına olmaktadır. Yüzeyel ve inguinal lenf nodları penis kanserinin lenfatik metastatik ya-

yılımı için ilk bölgesel lenf nodu grubudur. İkinci bölgesel lenf nodu grubu ise ipsilateral pelvik lenf nodlarıdır. Penis kanserinde ipsilateral inguinal lenf nodu metastazı olmaksızın pelvik lenf nodu tutulumu veya bir inguinal bölgeden karşı pelvik bölgeye çapraz metastatik yayılım bildirilmemiştir.

Penil kanserli olgularda bölgesel lenf nodlarının tedavisi uzun dönem sağkalım için önemli bir belirleyicidir. Lenf nodlarının tedavisi planlanırken hastalığın evresi ile birlikte değerlendirilmelidir. Lokal tümör evresi ve derecesine bağlı olarak klinik olarak nod negatif (cN0) hastaların yaklaşık %25'inde lenf nodu mikrometastazı riski bulunmaktadır. Klinik lenf nodu pozitif hastalarda (cN1/cN2) ise metastatik hastalık olasılığı yüksektir ve cerrahi öncesi antibiyotik tedavisi ile vakit kaybedilmemelidir. Büyümüş fiks inguinal lenf nodu varlığında (cN3) ise kemoterapi ve cerrahi kapsayan multimodal tedavi düşünülmelidir.

TABLO 5. Penil kanserde primer lezyonun tedavisi

Primer tümör	Mümkün olduğu kadar organ koruyucu tedaviler tercih edilmeli
Tis	5-fluorourasil veya imiquimod ile topikal tedavi Nd:YAG veya CO ₂ laser ile ablasyon Glans resurfacing (traşlaması)
Ta, T1a (G1, G2)	Geniş lokal eksizyon (sünnetle birlikte) Nd:YAG veya CO ₂ laser ile ablasyon Glans resurfacing (traşlaması) Glanssektomi (rekonstrüktif cerrahi ile birlikte) EBRT veya <4 cm lezyonlarda brakiterapi
T1b(G3) ve T2 (glansa sınırlı)	Geniş lokal eksizyon (rekonstrüktif cerrahi ile birlikte) Laser ablasyon (sünnetle birlikte) Glanssektomi (sünnet ve rekonstrüksiyon ile birlikte) EBRT veya <4 cm lezyonlarda brakiterapi
T2 (korpora kaverosa invazyonu var)	Parsiyel ampütasyon ve rekonstrüksiyon EBRT veya <4 cm lezyonlarda brakiterapi
T3 (üretra invazyonu var)	Parsiyel penektomi veya total penektomi (perineal üretrastomi ile birlikte)
T4 (diğer çevre yapılara invazyon var)	Neoadjuvan kemoterapi ve yanıtı hastalarda cerrahi Alternatif:palyatif EBRT
Konservatif tedaviden sonra lokal nüks	Küçük nükslerde penis koruyucu kurtarma cerrahisi veya parsiyel ampütasyon Büyük ve yüksek evreli nükslerde parsiyel ve total ampütasyon

Klinik Olarak Normal İnguinal Lenf Nodlu Hastaların (cN0) Tedavisi

Klinik olarak normal inguinal lenf nodlu hastaların tedavisini planlanırken primer tümör evresi, derecesi ve lenfovasküler invazyon varlığı ya da yokluğu dikkate alınmalıdır (56). Çeşitli çalışmalarda klinik nod negatif hastalarda erken inguinal lenfadenektomi ile bölgesel nodal tutulum meydana geldiğinde uygulanan terapötik lenfadenektomiye kıyasla daha iyi uzun dönem sağkalım oranları elde edildiği bildirilmiştir (57,58). Klinik nod negatif hastalarda bilateral lenfadenektomi, radyoterapi ve izlemi karşılaştıran prospektif bir çalışmada 5 yıllık toplam sağkalım inguinal lenfadenektomi uygulanan hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır (59). Genel görüş olarak lenf nodları için izlem seçeneğinin yalnızca pTis, pTa ve pT1G1 hastalarda uygulanması önerilmektedir.

Palpabl İnguinal Lenf Nodlu Hastaların (cN1/cN2) Tedavisi

Radikal İnguinal Lenfadenektomi

Klinik olarak lenf nodu pozitif hastalarda inguinal lenfadenektomi ile cerrahi evreleme yapılması gerekmektedir. İnguinal lenf nodu metastazı varlığında bilateral radikal inguinal lenfadenektomi yapılmalıdır. Öte yandan radikal inguinal lenfadenektomi alt ekstremitelerin lenfatik drenajında bozulmaya yol açması veya yara iyileşmesi ile ilgili problemler yaşanması nedeni ile ciddi morbiditelere neden olabilmektedir. Lenfadenektomi sırasında lenfatik damarların kapatılmasında elektrik koagülasyon önerilmemektedir. Çeşitli serilerde lenfadenektomiye bağlı gelişen komplikasyonlar olarak %1.2-1.4 yara yeri enfeksiyonu, %0.6-4.7 cilt nekrozu, %5-13.9 lenfödem ve %2.1-4 oranında lenfosel oluşumu bildirilmiştir (60,61).

Pelvik Lenfadenektomi

Pozitif pelvik lenf nodu olan hastaların yalnızca inguinal nodal metastazı olan hastalardan daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir (5 yıllık hastaliksiz sağkalım oranları %71'e karşılık %32.2) (62). İki ya da üç pozitif inguinal lenf nodu olan hastalarda pelvik lenf nodu metastazı olasılığı yaklaşık %23 iken, üçten fazla pozitif inguinal lenf nodu olanlarda bu oran %56'ya çıkmaktadır (63). İki ya da daha fazla pozitif inguinal lenf nodu bulunan veya bir tarafta ekstrakapsüler yayılımı olan bir lenf nodu (pN3) bulunan hastalarda ipsilateral pelvik lenfadenektomi endikasyonu bulunmaktadır.

Adjuvan Tedavi

Avrupa Üroloji 2014 Kılavuzunda pN2 veya pN3 hastalıkta adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Çeşitli çalışmalarda radikal lenf nodu cerrahisi sonrası uygulanan adjuvan kemoterapi ile nod pozitif hastalarda %84'e varan uzun dönem hastaliksiz sağkalım oranları bildirilmiştir (64). Adjuvan radyoterapi konusunda yayınlanmış yeterli sayıda çalışma yoktur ve genelde önerilmemektedir.

Fikse İnguinal Lenf Nodlu Hastaların (cN3) Tedavisi

Bu hastaların prognozunun oldukça kötü olduğu bilinmektedir. Neoadjuvan kemoterapi ve tedaviye yanıtı hastalarda uygulanacak radikal lenfadenektomi bu grup hastalarda genel olarak önerilen tedavi seçeneğidir.

Lenf Nodu Rekürrenslerinin Tedavisi

İzlem uygulanan hastalarda saptanan lenf nodlarının tedavisi primer cN1 ve cN2 hastalığının tedavisi gibi yapılmalıdır. 700 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada bölgesel rekürrens oranları pN0 hastalarda %2.3, pN+ hastalarda %19.1, izlem yapılan hastalarda

%9.1 olarak saptanmıştır ve bölgesel rekürrens sonrası 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım %32.2 olarak bulunmuştur (65). Yine başka bir çalışmada terapötik radikal inguinal lenfadenektomi sonrası inguinal nodal rekürrens saptanan penis kanserli hastalarda 5 yıllık kanser spesifik sağkalım yaklaşık %16 düzeyinde saptanmıştır (66). Bu hasta grubu için etkinliği kanıtlanmış tedavi seçenekleri olmamakla birlikte genel olarak neoadjuvan kemoterapi ve/veya adjuvan kemoterapi ile radikal lenf nodu cerrahisi önerilmektedir.

Lenf Nodu Tedavisinde Radyoterapinin Rolü

Çeşitli ülkelerde penil kanserli hastalardaki bölgesel lenf nodu metastazlarının tedavisinde radyoterapi yaygın olarak kullanılmakla birlikte

TABLO 6. Penil kanserde bölgesel lenf nodlarının tedavisi

Bölgesel lenf nodları	Bölgesel lenf nodlarının tedavisi penis kanseri tedavisinin temelini oluşturur
Palpabl inguinal lenf nodu yok(cN0)	Tis, TaG1, T1G1: izlem >T1G2: bilateral modifiye inguinal lenfadenektomi veya DSNB ile invaziv lenf nodu evrelemesi
Palpabl inguinal lenf nodları(cN1/ cN2)	Radikal inguinal lenfadenektomi
Fikse inguinal lenf nodları (cN3)	Neoadjuvan kemoterapi ve yanıtı hastalarda radikal inguinal lenfadenektomi
Pelvik lenfadenektomi	Tek taraflı iki veya daha fazla lenf nodu tutulumu (pN2) veya ekstrakapsüler nodal metastaz (pN3) varsa ipsilateral pelvik lenfadenektomi
Adjuvan kemoterapi	pN2 ve pN3 hastalarda radikal lenfadenektomi sonrası
Radyoterapi	Penil kanserde nodal hastalığın tedavisinde radyoterapi endikasyonu yoktur

radyoterapinin rolü konusunda kanıt düzeyi yüksek yeterli çalışma yoktur. Henüz neoadjuvan veya adjuvan radyoterapinin nod pozitif hastalardaki onkolojik sonuçları iyileştirdiğini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (67). Amerikan Ulusal kanser enstitüsünün 2458 hastayı inceleyen analizinde yalnızca cerrahi ve cerrahi ile EBRT kombinasyonu uygulanan hastalar değerlendirilmiş ve adjuvan radyoterapinin kansere özgü sağkalım üzerine olumlu veya olumsuz etkisi olmadığı görülmüştür (68).

Kemoterapi

Penis kanserinde sistemik kemoterapi metastatik hastalıkta uygulanabildiği gibi lokal ileri hastalıkta multimodal tedavinin parçası olarak da kullanılabilir. Multipl, fikse veya 4 cm'den büyük inguinal lenf nodu varlığında ya da pelvik lenf nodu tutulumunda genellikle radikal lenf nodunu içeren cerrahiye takiben çok ajanlı kemoterapi uygulanmaktadır. Öte yandan adjuvan kemoterapi ile ilgili yeterli sayıda randomize prospektif çalışma bulunmamaktadır. Literatürde Bleomisin-Vinkristin-Metotreksat ve Bleomisin-Metotreksat-Sisplatin rejimleri ile yapılmış az sayıda hasta içeren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda %32-69 arasında değişen toplam yanıt oranları bildirilmektedir (69).

Avrupa Üroloji Klavuzu \geq pN2 hastalıkta adjuvan kemoterapi önerirken NCCN klavuzu \geq 4cm lenf nodu varlığında önermektedir. Lokal invaziv tümörlerde (T3, T4) ya da büyümüş fikse bölgesel lenf nodu (N3) varlığında öncelikle sisplatin ve bir taksan içeren neoadjuvan kemoterapi rejimleri kullanılması önerilmektedir.

Lokal invaziv tümörlerde (T3, T4) ya da büyümüş fikse bölgesel lenf nodu (N3) varlığında öncelikle sisplatin ve bir taksan içeren neoadjuvan kemoterapi rejimleri kullanılması önerilmektedir.

Lokal invaziv tümörlerde (T3, T4) ya da büyümüş fikse bölgesel lenf nodu (N3) varlığında öncelikle sisplatin ve bir taksan içeren neoadjuvan kemoterapi rejimleri kullanılması önerilmektedir.

PROGNOZ VE TAKİP

Penis kanserinde sağkalım için en önemli prognostik faktör inguinal lenf nodu metastazi

olarak gözükmektedir. Beş yıllık kansere özgü sağkalım patolojik lenf nodu negatif hastalarda %85-100 oranında iken, patolojik lenf nodu pozitif hastalarda %16-45 düzeylerinde kalmaktadır.

Literatüre bakıldığında lokal ve bölgesel rekürrenslerin sıklıkla primer tedaviden sonraki ilk iki yıl içinde meydana geldiği görülmektedir. Çok merkezli bir çalışmada lokal rekürrenslerin %66.4'ünün, bölgesel metastazların %86.1'inin ve uzak metastazların %100'ünün ilk iki yıl içinde saptandığı ve tüm rekürrenslerin %92.2'sinin ilk beş yıl içinde ortaya çıktığı görülmüştür (70).

Penil kanserli hastaların takibi için kesin protokoller olmamakla birlikte özellikle ilk iki yılı daha sıkı olmak üzere en az 5 yıllık yakın takip önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2009 May;20(4):449-57.
- Crispen PL, Mydlo JH. Penile intraepithelialneoplasia and other premalignant lesions of the penis. *Urol Clin N Am* 2010;37:335-42.
- Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, et al. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control* 2001 Apr;12(3): 267-77.
- Misra S, Chaturvedi A, Misra CC. Penile Carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004;5:240-7.
- Sufrin G, Huben R. Benign and malignant lesions of the penis. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS et al. editors. *Adult and pediatric Urology* (4th ed). St Louis, MO: Mosby; 2002. pp 1975-2009.
- Velasquez EP, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1448-53.
- Kayes O, Ahmed HU, Arya M, et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol* 2007 May;8(5):420-9.
- Stankiewicz E, Prowse DM, Ng M et al. Alternative HER/PEN/Akt pathway activation in HPV positive and negative penile carcinomas. *PLoS One* 6:e17517.
- Horenblas S, von Krogh G, Cubilla AL, Dillner J et al. Squamous cell carcinoma of the penis: premalignant lesions. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;205:187-8.
- Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Met Microbiol Immunol* 2004;193:35-44.
- Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma. Evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;159:1211-8.
- Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, et al. Presence of high risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* 2006 Sep;119(5):1078-81.
- Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, et al. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001 Jun;15;91(12):5-21.
- Philippou P, Shabbir M, Ralph DJ, et al. Genital lichen sclerosus/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis. *BJU Int* 2013 May;111(6):970-6.
- Mikhail GR. Cancers, precancers and pseudocancers of the male genitalia: a review of clinical appearances, histopathology and management. *J Dermatol Surg Oncol* 1980;6:1027-35.
- Lucia MS, Miller GJ. Histopathology of malignant lesions of the penis. *Urol Clin North Am* 1992;19:227-46.
- Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, Giuliano A, et al. Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008;113:2883-91.
- Lont AP, Besnart AP, Galtee MP, van Tinteren H, Horenblas S. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int*. 2003;91:493-495
- Mendoza-Valdes A, Heyns C, Pompeo A. Diagnosis and staging of penile cancer. In: Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams H, editors. *International consultation on penile cancer*. Montreal: Societe Internationale d'Urologie; 2009. pp. 71-99.
- Ornellas AA, Kinchin EW, Nobrega BLB, Wisnesky A, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008;97:487-95.
- Bleeker MCG, Heideman DAM, Sneijders PJF, Horenblas S, et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *World J Urol* 2009;27:141-50.

22. Guimaraes GC, Cunha IW, Soares FA, Lopes A, et al. Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcomes in 333 cases. *J Urol* 2009;182:528-34.
23. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol* 2009 Apr;27:169-77
24. Stewart BS, Leder RA, Inman BA. Imaging tumours of the penis and urethra. *Urol Clin N Am* 2010;37:353-67.
25. Petralia G, Villa G, Scardino E, et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. *Radiol Med* 2008 Jun;113(4):517-28.
26. Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, et al. Functional imaging in penile cancer: PET/computed lymph node biopsy. *Curr Opin Urol tomography, MRI, and sentinel* 2008 Jan;18(1):105-10.
27. Schlenker B, Scher B, Tiling R, et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. *Urol Oncol* 2012 Jan-Feb;30(1):55-9.
28. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol* 2001;165:1138-1142.
29. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, et al. EAU penile cancer guidelines 2009. *Eur Urol* 2010;57:1002-1012.
30. Kroon BK, Valdes Olmos RA, van Tinteren H, Nieweghe OE, Horenblas S. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with penile carcinoma. *J Urol N* 2005;174:2214-2217.
31. Souillac I, Rigaud J, Ansquer C, et al. Prospective evaluation of (18) F fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2012 Feb;187(2):493-7.
32. Ficarra V, Akduman B, Bouchot O, Palou J, et al. Prognostic factors in penile cancer. In: Pompea ACL, Heyns CF, Abrams P, editors. International consultation on penile cancer. Montreal Societe Internationale d'Urologie; 2009. pp. 193-215.
33. Margulis V, Sagalowsky AI. Penile cancer: management of regional lymphatic drainage. *Urol Clin N Am* 2010;37:411-9.
34. Heyns C, Fleshner N, Sangar V, Schlenker B, et al. Management of the lymph nodes in penile cancer. In: Pompea ACL, Heyns CF, Abrams P, editors. International consultation on penile cancer. Montreal Societe Internationale d'Urologie; 2009. pp. 129-73.
35. Ornellas AA, Kinchin EW, Nobrega BLB, Wisnesky A, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008;97:487-95.
36. Zhu Y, Ye DW, Yao XD, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen in the prognostic evaluation, treatment monitoring and followup of patients with penile cancer. *J Urol* 2008 Nov;180(5):2019-23.
37. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* 2012 Nov;62(5):923-8.
38. Paoly J, Ternesten Bratel A, Löwhagen GB, et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2006;86(5):418-21.
39. Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol* 2012 Sep;188(3):803-8.
40. Piva L, Nicolai N, Di Palo A, et al. Therapeutic alternatives in the treatment of class T1N0 squamous cell carcinoma of the penis: indications and limitations. *Arch Ital Urol Androl* 1996 Jun;68(3):157-61.
41. Meijer RP, Boon TA, van Venrooij GE, et al. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology* 2007 Apr;69(4):759-62.
42. Ayres BE, Lam W, Al-Najjar HM, et al. Glans resurfacing - a new penile preserving option for superficially invasive penile cancer. *Eur Urol Suppl* 2011;10(2):340.
43. Li J, Zhu Y, Zhang SL, et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. *Urology* 2011;78(5):1121-4, Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol* 2012 Sep;188(3):803-8.
44. Lümnen G, Sperling H, Pietsch M, et al. [Treatment and follow-up of patients with squamous epithelial carcinoma of the penis.] *Urologe A*. 1997 Mar;36(2):157-61
45. Crook J, Jezioranski J, Cygler JE. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy* 2010 Apr-Jun 9(2):151-8.
46. Crevoisier R de, Slimane K, Sanfilippo N, et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):1150-6
47. Pagliaro LC, Crook J. Multimodality therapy in penile cancer: When and which treatments? *World J Urol* 2009;27:221-225
48. Crook J, Ma C, Grimart L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumour: An update. *World J Urol* 2009;27:189.

49. Crook J. Radiation therapy for cancer of the penis. *Urol Clin N Am* 2010;37:435-43.
50. Azrif M, Logue JP, Swindell R, et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006 May;18(4):320-5.
51. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer* 2001 Jan;37(2):198-203.
52. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol* 2000 Sept;38(3):306-12.
53. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008;97(6):487-95.
54. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* 2005 Nov;96(7):1040-3.
55. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer* 2001 Jan;37(2):198-203.
56. Graafland NM, Lam W, Leijte JA, et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol* 2010 Nov;58(5):742-7.
57. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):161-8.
58. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008 May;97(6):487-95.
59. Kulkarni JN, Kamat MR. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1994;26(2):123-8.
60. Koifman L, Hampl D, Koifman N, et al. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol* 2013 Dec;190(6):2086-92.
61. Yao K, Tu H, Li YH, et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol* 2010 Aug;184(2):546-52.
62. Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007 Mar;177(3):953-7;discussion 958.
63. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol* 2003;170 (2 Pt 1):359-365.
64. Lucky MA, Rogers B, Parr NJ. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm Infect* 2009 Dec;85(7):527-30.
65. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008;54:161-168.
66. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 2009 Mar;55(3):546-51.
67. Graafland NM, Moonen LM, van Boven HH, et al. Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma: outcome and implications for management. *J Urol* 2011 Mar;185(3):888-93.
68. Burt LM, Shrieve DC, Tward JD. Stage presentation, care patterns, and treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 Jan;88(1):94-100.
69. Trabulsi EJ, Hoffman-Censits J. Chemotherapy for penile and urethral carcinoma. *Urol Clin N Am* 2012;37:467-74.
70. Leijte JAP, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):161-8.

Testis Kanseri

5

Orhan Koca

Testis kanseri (TK) tüm kanserlerin %1-2 sini oluşturmakla beraber 15-40 yaş arası sağlıklı erkeklerde en sık görülen kanserdir (1, 2). İnsidansı yüz binde 4-8 olarak rapor edilmiştir (1). Birçok kanser gibi son 50 yılda insidansında artış gözlenmiştir. Büyük çoğunluğu germ hücreli tümörlerden oluşmaktadır (%95). Testis kanseri etyolojisinde, daha çok üreme çağındaki erkeklerde görülmesi sebebiyle, intra-uterin yüksek östrojen seviyesinin katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (3).

Kriptoorşidi en önemli risk faktörlerinden biridir ve TK riskini 3.5-17.1 kat arttırır (4). Diğer önemli risk faktörleri aile öyküsü, özgeçmişinde testis kanseri ve intratübüler germ hücre neoplazisi (İTGHN) bulunması olarak sıralanmaktadır. Yine yapılan çalışmalarda infertilite ile testis kanseri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (5). Olguların yaklaşık %15'ine travma sonrası tanı konulmasına rağmen aralarında net bir ilişki bulunmamıştır. Yine vazektomi ve inguinal herni ile testis tümörü arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (6). Testiküler mikrolityazis açısından ise net veri bulunmamaktadır. Son yıllarda infertilite, inmemiş testis, hipospadias ve testiküler kanserin ortak patofizyolojiye sahip

olabileceği belirtilmiş ve testiküler disgenezis sendromu (TDS) olarak tanımlanmıştır.

Testis kanserinin patogenezi net olarak anlaşılammıştır. Germ hücrelerinin malign transformasyonu ile ilgili hipotezler mevcuttur. Bu tümörlerin prekürsörlerinin intra-uterin hayatta oluştuğu savunulmuştur (7). Testis kanserlerinin %90'dan fazlasının intratübüler germ hücreli neoplazi (İTGHN) ile olan birlikteliği bu bağlamda değerlendirilmiştir. Germ hücreli tümörlerin (GHT) çoğunda diferansiasyonda duraksama suçlanmıştır (8). TK'lerinde birçok kromozomal değişiklik tespit edilmiştir. Özellikle izokoromozom 12p testis kanserli olguların yaklaşık %70 inde gözlenmektedir. Ekstragonadal testis tümörleri tüm GHT'lerin %10 unu oluşturmaktadır. Etyopatogenezinde yolka yanlış göç veya testisten göç suçlanmaktadır.

Sınıflandırma

Testis kanserinin birçok alt sınıfı mevcuttur (tablo 1). Testis kanserlerinin %90-95 ini GHT'ler oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörler seminom ve seminom dışı germ hücreli tümörler (SDGHT) olmak üzere iki ana alt grup altında sınıflandırılmaktadır.

TABLO 1. Testis kanseri sınıflandırması (EAU 2015 kılavuzu)

1. Germ hücreli tümörler
- İntratübüler germ hücreli neoplazi, kalsifiye olmayan tipi (İTGHN)
- Seminom (sinsityotroblastik hücreleri içeren olgular dahil)
- Spermatositik seminom (Sarkomatoid içerik belirtilmeli)
- Embriyonel karsinom
- Yolk salk tümör
- Koryokarsinom
- Teratom (matür, immatür, malign içerikli)
- Birden fazla histolojik tipi olan tümörler (her bir bileşenin oranı belirtilmeli)
2. Seks kord/gonadal stromal tümörler
- Leydig hücreli tümör
- Malign leydig hücreli tümör
- Sertoli hücreli tümör
- Lipidden zengin varyant
- Sklerozan
- Büyük hücreli kalsifiye
- Malign sertoli hücreli tümör
- Granüloza hücreli tümör
- Erişkin tip
- Juvenil tip
- Tekoma/fibroma tümör grupları
- Diğer seks kord/gonadal stromal tümörler
- İnkomplet diferansiyasyon
- Mikst
- Germ hücre ve seks kord/gonadal stromal tümör içerenler (Gonadoblastom)
3. Çeşitli non-spesifik tümörler
- Ovarian epitelyal tümörler
- Toplayıcı kanal ve rete testis tümörleri
- Non-spesifik stromal (benign ve malign) tümörler

İntra tübüler germ hücreli neoplazi: İntratübüler germ hücreli neoplazi, testiküler tümörlerin prekürsörü olarak kabul edilir. Spermatositik seminom ve prepubertal germ hücreli tümörlerde bulunmazlar. Seminifer tübüller içerisinde farklılaşmamış germ hücrelerinden oluşur. İnvaziv germ hücreli kanserler ile %85-100 oranında birliktelikleri gösterilmiştir.

Seminom: Klasik tip (%85), spermatositik (%10) ve anaplastik (%5) olmak üzere üç alt tipi mev-

cuttur. Seminomlar en sık görülen GHT'lerdir ve SDGHT'den daha ileri yaşlarda görülür. Seminomların %15-30'u hCG salgılamakla birlikte AFP salgılamaz (resim 1).

Embriyonel Karsinom: Oldukça agresif tümörlerdir. Düşük hücre farklılaşması ve yüksek metastaz oranları ile karşımıza çıkmaktadır. Mikst germ hücrelerde %50'den fazla bulunması kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir.

Yolk salk Tümör: Mikst germ hücreli tümörlerde sıklıkla gözlemlenir. Süt çocuklarında en sık görülen testis tümörü alt grubudur. Yolk salk tümörlerinin tamamı yakını AFP üretirken hiçbir hCG salgılamazlar. Erişkin testis tümörlerinde yolk salk komponentinin bulunmaması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Koryokarsinom: Oldukça agresif tümörlerdir ve testisin hacmini artırmadan hematojen yol ile oluşan uzak metastazlarıyla kendini gösterir. En sık metastaz bölgesi akciğerlerdir. Tamamı hCG salgılar.

Teratom: Çocuk ve erişkinlerde görülebilir. Çocuklarda germ hücre tümörlerinin % 38'ini oluştururken, erişkinde % 3 görülür. Matür teratomlar ektoderm, endoderm ve mezodermden köken alan selim yapılardır. İmmatür teratomlar ise undiferansiyasyon yapıları içeren ve malign potansiyeli olan tümörlerdir. Tümör markırlarını genellikle yükseltmezler. Kemoterapiye dirençli tümörlerdir.

Mikst Tümörler: Birçok GHT alt grubunu barındırabilirler. Mikst tiplerde en sık embriyonel karsinom (%50) ve seminom (%30-40) izlenir. Seminom ve SDGHT'lerin birlikte görüldüğü mikst germ hücreli tümörler SDGHT olarak tedavi edilirler (resim 2).



Resim 1. Seminom tanılı olgunun makroskopik görüntüsü.

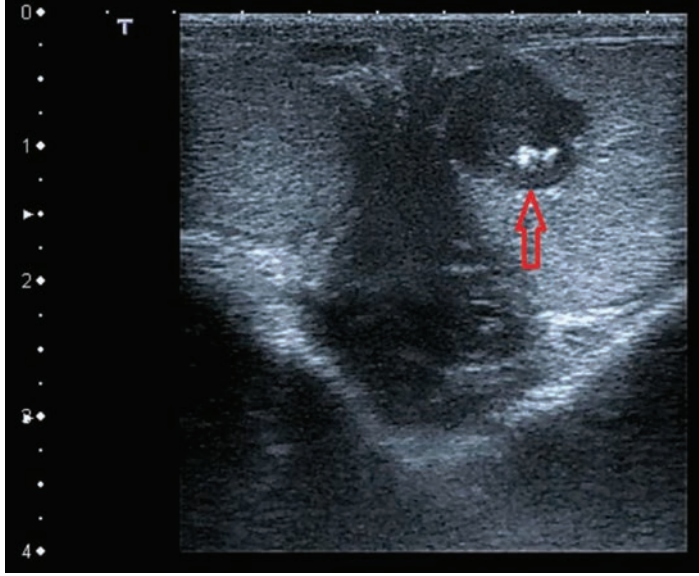
Tanı

Ağrısız testiküler kitleler aksi ispat edilene kadar testis tümörü olarak kabul edilmelidirler. Bu durum aynı zamanda hastaların en sık hekime başvuru şeklini oluşturmaktadır. Hastaların %20'si testiküler ağrı ile başvururken %10'u da

metastatik semptomlar ile başvururlar (9). Jinekoma, batında ele gelen kitle, bel ve sırt ağrıları, üreter basılarına ikincil renal kolik veya yan ağrıları, bacaklarda ödem veya gastrointestinal semptomlarla başvurabilirler. Hastaların bir kısmında travma öyküsü olması rastlantısalıdır.



Resim 2. Mikst germ hücreli tümör (seminom, matür ve immatür teratom) olarak raporlandırılan olguda makroskopik görüntü.



Resim 3. Travma sonrası yapılan USG de insidental olarak tespit edilmiş sol testiküler kitle (ok).

Ayrıntılı fizik muayeneyi takiben skrotal ultrasonografi gereklidir (Resim 3). Ultrasonografinin sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir (10). Magnetik rezonans incelemesinin sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek olmasına rağmen maliyet nedeni ile çok tercih edilmemektedir. Hastaların %10'unda semptomların epididimorşiti taklit edebileceği akılda tutulmalıdır.

Retroperitonda tümörü olup testiküler muayenesi normal olan hastalarda gonad dışı GHT olasılığı akılda tutulmalıdır. Bu durum tüm testis tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır (11).

Serum tümör belirleyicileri: Tanı, evreleme ve takiplerde büyük öneme sahiptirler. AFP, hCG ve LDH bu amaçla kullanılan belirteçlerdir. Testis kanserlerinin yaklaşık yarısında markırların normal olabileceği ve testis tümörünün bu nedenle dışlanamayacağı akılda tutulmalıdır. Saf seminom tanılı hastaların takibinde plasental alkalin fosfataz kullanılabilir. AFP nin yarılma

ömrü 5-7 gün, hCG nin 24-36 saat iken LDH da bu süre 24 saattir. Serum tümör belirteçlerinin (STB) yüksekliği tümörün evresi ile korelasyon göstermektedir. Tümörün evresi arttıkça belirteçlerdeki yükseklik oranları da artmaktadır (12).

Inguinal eksplorasyon ve orşiektomi: Testis kanseri düşünülen hastalarda testis ve kord elemanları inguinal kanalda internal halka seviyesinden bağlanarak ivedilikle çıkartılmalıdır. Bu durum tedavi, histolojik tanı ve evrelemede oldukça önemlidir. Lenfatik yolağı değiştireceğinden dolayı skrotal orşiektomi veya biyopsi yapılmamalıdır.

Diğer organ tümörlerinde olduğu gibi testis tümörlerinde de organ koruyucu cerrahiler gündeme gelmekle beraber kontralateral normal testisi bulunan olgularda önerilmemektedir. Bilateral veya soliter testiste tümör olması durumunda 2 cm den küçük kitlelerde, testise sınırlı ve rete testis tutulumu yok ise organ ko-

TABLO 2. TNM Sınıflandırması (UICC, 2009)

pT Primer tümör			
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
pT0	Primer tümör bulgusu yok (örneğin testiste histolojik skar)		
pTis	İntratübüler germ hücreli neoplazi (testiküler intraepitelial neoplazi)		
pT1	Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım yok: tümör tunika albugineaya yayılmış olabilir ancak tunika vaginalise yayılım yok.		
pT2	Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım var veya tunika albugineayı aşmış ve tunika vaginalis tutulumu oluşmuş.		
pT3	Tümör spermatik korda yayılmıştır (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)		
pT4	Tümör skrotuma yayılmıştır (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)		
N Bölgesel lenf düğümleri klinik			
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok		
N1	En büyük boyutu 2 cm veya daha az tek lenf düğümü veya hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den büyük olmayan birden çok lenf düğümü metastazı		
N2	En büyük boyutu 2 ile 5 cm arası tek lenf düğümü metastazı veya en az biri 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük birden çok lenf düğümü metastazı		
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük lenf düğümü metastazı		
pN Patolojik			
pNx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor		
pN0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok		
pN1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve 5 veya daha az sayıda hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den fazla olmayan lenf düğümü metastazı		
pN2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük veya hiçbirisi 5 cm'den büyük olmayan 5 adetten daha fazla sayıda lenf düğümü metastazı, veya tümörün lenf düğümü dışına uzanım gösterdiğine dair bulgu olması		
pN3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük lenf düğümü metastazı		
M Uzak metastaz			
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümleri ya da akciğer metastazı		
M1b	Diğer bölgeler		
S Serum tümör belirleyicileri			
Sx	Serum tümör belirleyici sonuçları elde yok veya çalışılmamış		
S0	Serum tümör belirleyicileri normal sınırlarda		
	LDH (U/l)	hCG (mIU/ml)	AFP (ng/ml)
S1	<1,5 x N ve	<5000 ve	<1000
S2	1,5 - veya 5000 –	50000 veya	1000 – 10000
S3	>10 x N veya	>50000 veya	>10000

ruyucu cerrahi düşünülebilir. Kalan testis dokusundan alınan biyopsilerde İTGHN varlığında 20 Gy RT uygulanmasının tedavinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır. Risk faktörü (atrofik testis, inmemiş testis öyküsü, hipospermatogenez) veya karşı testiste tümör şüphesi olanlarda biyopsi düşünülmelidir.

Evreleme ve prognostik değerlendirme

Tedavinin planlanabilmesi için doğru bir evreleme oldukça önemlidir. Evreleme yapılabilmesi için testisin patolojik evresi, retroperitoneal, supraklaviküler, mediastinal lenf nodları ile karaciğer ve akciğerin tutulum durumunun araştırılması gerekmektedir (tablo 2). Klinik gereklilik halinde kemik, beyin gibi diğer organların da metastaz açısından araştırılması gerekmektedir.

Serum tümör belirteçleri postoperatif dönemde ölçülmesi metastatik hastalık açısından yol gösterici olabilir. Supraklaviküler lenf nod-

larının durumu için fizik muayene yeterli iken diğer lenf nodlarının tutulumunu araştırmak amacı ile bilgisayarlı tomografi (BT) gereklidir. Retroperitoneal LAP ları değerlendirmede MRI'nın BT'ye üstünlüğü yoktur. Ancak kontrast madde alerjisi veya radyasyon toksisitesi gibi durumlarda MRI tercih edilmelidir. Yine toraks BT mediastinal LAP ve akciğer metastazları açısından yüksek sensitivite ile yapılması gereken incelemelerdir. Testis tümörünün rutin evrelemede PET CT'nin yeri yoktur. PET'in daha çok testis tümörü takibinde kullanımı mevcuttur. Özellikle kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerde (seminom) tedaviye yön verebilmek için kullanılmaktadır.

Seminomlarda tümör boyutunun 4 cm den büyük olması ve rete testis invazyonu nüks hastalık açısından önemli iken, SDGHT'lerde lenfovasküler invazyon (LVİ), embriyonel karsinom (EC) oranının %50den fazla olması, proliferasyon oranının %70'den fazla olması ve yol salk komponentinin bulunmaması önemlidir.

TABLO 3. Evre gruplandırması

Evre 0	pTis	N0	M0	S0,SX
Evre I	pT1-T4	N0	M0	SX
Evre IA	pT1	N0	M0	S0
Evre IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Evre IS	TX	N0	M0	S1-3
Evre II	TX	N1-N3	M0	SX
Evre IIA	TX	N1	M0	S0-1
Evre IIB	TX	N2	M0	S0-1
Evre IIC	TX	N3	M0	S0-1
Evre III	TX	NX	M1a	SX
Evre IIIA	TX	NX	M1a	S0-1
Evre IIIB	TX	N1-N3	M0	S2
	TX	NX	M1a	S2
Evre IIIC	TX	N1-N3	M0	S3
	TX	NX	M1a	S3
	TX	NX	M1b	SX

TABLO 4. Testis kanserinde gizli metastatik hastalık için prognostik faktörler**Patolojik (evre I için)**

1. Histopatolojik tip
 - Seminom için
 - Tümör boyutu (> 4 cm)
 - Rete testise yayılım
 - Seminom-dışı için
 - Tümör içinde veya peri-tümöral vasküler/lenfatik yayılım
 - Proliferasyon oranı > %70
 - Embriyonel kanser oranı > %50
 - Yolk salk komponentinin bulunmaması

Klinik (metastatik hastalık için)

1. Birincil yerleşim yeri
2. Tümör belirleyicilerinde yükselme
3. Akciğer-dışı organ metastazı olması

Doğru bir evreleme ve prognostik faktörlerle rin tayini olası nüks ve metastazları öngörmede ve tedaviye bu açıdan yön vermede önemlidir. Koryokarsinom harici GHT'in en sık yayılım yeri retroperitoneal lenf nodlarıdır. Retroperitoneal LAP lar açısından negatif olarak raporlanmış BT ye rağmen %25-35 oranında tümör tutulumu olan LAP olabileceği rapor edilmiştir (13). Yine tersinin de olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (13). Sağ ve sol testislerin lenfatik drenajlarının farklı olması göz önünde bulundurularak yapılan incelemelerde doğruluk oranı artmaktadır (13).

Testis kanserinde gizli metastazlarını öngörmede bazı parametreler kullanılmaktadır. Bu parametrelerin sayısına göre risk oranları bildirilmektedir (Tablo 4). Seminomlarda risk faktörü bulunmaması durumunda % 6-12 olan gizli metastaz oranı bir risk faktöründe %16 ya iki risk faktörü varlığında ise %32'ye çıkmaktadır (14). Ancak bu risk oranlarının retrospektif çalışma metaanalizleri ile ortaya konulduğu bilinmelidir (14). SDGHT de evre bir hastalıkta %30 oranında gizli metastaz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. SDGHT de LVİ gizli metastazları öngörmedeki en önemli parametredir (15). Lenfovasküler invazyon varlığında gizli metastaz riski %50 civarındadır. Her iki risk

faktörünün yokluğunda bile %20'lere varan nüks oranları akılda tutulmalıdır. Bu değerlerin bilinmesi riske göre tedavi planlamasında hasta ve hekim açısından önem arz etmektedir.

Prognoz grupları belirlenirken primer tümörün ve metastazın yeri ve serum tümör belirleyicilerin kan düzeyleri baz alınmaktadır. Testis kanserlerinde % 90'ın üzerinde 5 yıllık hastalısız sağ kalım bildiriliyorken bu oran kötü prognostik SDGHT grupta %41'lere gerilemektedir. Prognostik grupların belirlenmesi bu açıdan hasta bilgilendirilirken önemlidir. Diğer yandan hiçbir seminomun kötü prognostik grupta yer almadığının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Fertilite

Testis tümörü olan hastaların infertilite problemleri normal toplumdan daha sıktır. Yine testis kanseri açısından uygulanacak tedavi yöntemleri (orşiektomi, KT, RT) bu problem ile karşılaşma oranlarını arttırmaktadır. Hastaların yaş aralığı göz önüne alındığında bu durumun problem teşkil edebileceği aşıkardır. Bu hastalara tedavi öncesi (mümkünse orşiektomi öncesi) fertilite potansiyellerinin değerlendirmesi ve sperm analizi ile birlikte sperm dondurulması teklif edilmektedir. Sperm dondurulması işlemi yapılacaksa ke-

TABLO 5. Metastatik germ hücreli tümörlerde prognoza bağlı evreleme sistemi (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)

İyi prognoz grubu	
Seminom dışı Hastaların %56'sı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %89 5 yıllık sağkalım: %92	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: <ul style="list-style-type: none"> • Testis veya retroperitoneal primer • Akciğer dışı organ tutulumu yok • AFP < 1000 ng/ml • hCG < 5000 mIU/l • LDH < 1,5 x normal
Seminom Hastaların %90'ı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %82 5 yıllık sağkalım: %86	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: <ul style="list-style-type: none"> • Herhangi bir primer yerleşim alanı • Akciğer dışı organ tutulumu yok • Normal AFP • Herhangi bir hCG değeri • Herhangi bir LDH değeri
Orta prognoz grubu	
Seminom dışı Hastaların %28'i 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %75 5 yıllık sağkalım: %80	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: <ul style="list-style-type: none"> • Testis veya retroperitoneal primer • Akciğer dışı organ tutulumu yok • AFP > 1000 ve <10000 ng/ml veya • hCG > 5000 ve <50000 mIU/l veya • LDH > 1,5 ve <10 x NÜS
Seminom Hastaların %10'u 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %67 5 yıllık sağkalım: %72	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> • Herhangi bir primer yerleşim alanı • Akciğer dışı organ tutulumu var • Normal AFP • Herhangi bir hCG değeri • Herhangi bir LDH değeri
Kötü prognoz grubu	
Seminom dışı Hastaların %16'sı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %41 5 yıllık sağkalım: %48	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> • Mediastinal primer • Akciğer dışı organ tutulumu var • AFP > 10000 ng/ml veya • hCG > 50000 mIU/l veya • LDH > 10 x NÜS
Seminom	Hiçbir seminom kötü prognozlu olarak sınıflandırılmamıştır

moterapi öncesi yapılması gereklidir (16). Soliter testiste veya çift taraflı testiste kanser varlığında tedavi sonrası düşük testosteron düzeyi olabileceği ve de yaşam boyu testosteron tedavisi verilmesi gerekliliği akılda tutulmalıdır.

Tedavi

Germ hücreli tümürlü hastalar genç ve sağlıklı bireyler olmaları nedeni ile agresif tedavi

yöntemlerine olanak sağlamaktadır. İleri evre hastalıklarda bile kür şansının yüksek olması bu tür agresif tedavilerin rasyonelini oluşturmaktadır. Orşiektomi sonrası STB yüksekliği metastatik hastalığı düşündürmektedir. Bu olgularda KT gerekli tedavi seçeneğidir. Seminomlar, SDGHT ile karşılaştırıldığında KT ve RT'ye daha duyarlı olduğu gözlenmektedir. SDGHT'lerde RT'nin tek yeri beyin metastazlarının tedavisidir.

ITGHN

İnvaziv testis tümörüne dönüşüm riski tedavi rasyonelini oluşturmaktadır. Tedavi olarak orşiektomi, RT ve izlem alternatifler arasındadır. 20 Gy RT standart tedavi olarak uygulanır. Leydig hücreleri germ hücrelerine göre daha radyorezistan olmalarına karşın RT sonrası hastaların yaklaşık %20'sinde hormon replasman tedavisi gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

1. Evre 1

1. Seminom

Seminom patolojili hastaların %85'i evre 1 hastalıktır. Bu evredeki seminomlu hastalarda %15 gibi bir oranda nüks bildirilmiştir. Bu oran herhangi bir risk faktörü olmayan hastalarda daha düşüktür. Bu nedenle düşük riskli gruba adjuvan herhangi bir tedavi önerilmemektedir (17). Diğer evre 1 seminomlarda karboplatin bazlı tek kür kemoterapi önerilmektedir. Daha önceden önerilen RT artık evre I seminomlarda adjuvan tedavi olarak önerilmemektedir (17). Yine evre 1 seminomlarda primer RPLND sonrasında yüksek nüks oranları nedeni ile önerilmemektedir (17). Risk sınıflandırmasına göre yapılan tedaviler (>4 cm tm ve rete testis invazyonu) son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Buna göre risk faktörü olmayan grupta tedavisiz takip sonrası 5 yıllık nüks oranları %5 olarak bildirilirken, yüksek riskli grupta (her iki risk faktörü varlığı) karboplatin bazlı tedavi sonrası 34 aylık takipte %1.6 oranında nüks bildirilmiştir (18).

2. SDGHT

SDGHT'lerin yaklaşık üçte biri evre 1 hastalıktır. Bu gruptaki hastalarda, yaklaşık %30 oranında gizli metastaz olabileceği bilinmesine rağmen nüks sonrası efektif tedavi varlığı (KT, cerrahi gibi) nedeni ile orşiektomi sonrası tedavisiz olarak da takip edilebilirler (17). Relapsların büyük çoğunluğunun (>%90) ilk iki yıl içerisinde

olacağı bilinmelidir. Risk grupları açısından bakıldığında, vasküler invazyonu olmayan hastalara, tedavisiz yakın takip önerilir. Buna uygun olmayan hastalara primer KT (2 kür BEP) veya sinir koruyucu RPLND önerilir (17). Yine LVİ varlığında 2 kür BEP önerilmektedir (17). Primer KT sonrası uzun dönem takiplerde nüks oranı yaklaşık %2 olarak bildirilmiştir. Primer RPLND yapılmış ve evre 2 olduğu raporlandırılmış hastalara 2 kür BEP tedavisinin gerekliliği akılda tutulmalıdır. RPLND sonrası retroperitonda tümörü olmayan hastaların %10 unda uzak organ metastazının olabileceği bilinmeli ve bu açıdan hasta takip edilmelidir (15).

Evre I olarak raporlanan ve serum tümör markırları yüksek olan hastalarda retroperitonda gizli metastaz oranı %90'ları bulmaktadır. Bu nedenle serum tümör markırları yüksek olan evre 1 SDGHT'lere primer KT önerilmektedir.

3. Düşük Hacimli Metastatik Hastalık

1. Evre 2A/B Seminom

Bu hastalarda standart tedavi RT'dir. Evre 2A ve 2B tümörde sırası ile 30 Gy ve 36 Gy RT önerilmektedir. Yine bu hastalarda nüks oranları %8 ve %10 olarak raporlanırken 5 yıllık sağkalım %100 olarak bildirilmiştir (19). Radyoterapiye alternatif olarak Evre 2B hastalarda 4 kür EP veya 3 kür BEP önerilebilir. Ancak KT toksisitesinin RT'den daha fazla olduğu hasta ile paylaşılmalıdır.

2. Evre 2A/B NSGCT

Evre 2A/B SDGHT'lü hastalarda standart tedavi KT olarak bildirilmektedir. Serum tümör belirteçlerinin normal olduğu hastalarda RPLND de tedavi alternatifleri arasındadır. RPLND sonrası patoloji raporunda canlı tümör dokusu bulunan hastalara 2 kür BEP tedavisi gerekeceği bilinmeli ve hasta ile paylaşılmalıdır. Bu her iki tedavi alternatifinin küratif başarıları benzerdir ve yaklaşık %98'dir (20, 21).

KT ve RPLND'yi kabul etmeyen hastaların STB ve BT ile takip edildiğinde yüksek oranda progresyon göstereceği bilinmelidir.

3. İleri Evre Metastatik Hastalık

Bu grup hastalarda birincil tedavi seçeneği 3 veya 4 kür BEP kemoterapisidir. Bu rejimin PVB (sisplatin, vinblastin, bleomisin) kombinasyonuna üstün olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (22). İyi prognostik grupta 3 kür BEP veya 4 kür EP tedavisi önerilmektedir. Bu grupta tedavi sonrası sağkalım %80 olarak bildirilmiştir (23). Yüksek riskli grupta ise 4 kür BEP standart tedavidir. Yüksek riskli hastalarda 5 yıllık sağkalım ise yaklaşık %50'dir (24). Tedavi sonrası serum tümör belirteçlerinin yükseldiği durumlarda kurtarma kemoterapisi uygulanmalıdır.

KT sonrası rezidüel seminomlarda 3 cm'den büyük kitlelerde PET-BT önerilmektedir. Tümör varlığı tespit edildiği durumda kurtarma kemoterapisi, radyoterapi veya cerrahi eksizyon uygulanabilir. SDGHT'lerde kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerde KT sonrası 4-6 hafta içerisinde cerrahi tedavi önerilmektedir. Çıkarılan kitlelerde %10 canlı tümör dokusu, %50 teratom ve %40 oranında fibröz doku tespit edilmektedir. Bu nedenle 1 cm'den büyük kitleler eksize edilmelidir. Canlı tümör dokusu tespit edilen hastalara konsolidasyon kemoterapisi düşünülür.

Nüks veya refrakter hastalıklarda farklı kemoterapi rejimleri mevcuttur (VIP, TIP, VelP). Bu tedavilerin yüksek oranda yan etkisi vardır. Geç nükslerde ise bir an önce radikal cerrahi uygulanmalıdır. Cerrahi tedavi uygulanamayan hastalarda kemoterapi sonrası cerrahi düşünülmelidir.

RPLND

Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu evre 1 seminomlarda yüksek nüks oranlarından dolayı

önerilmemektedir. Evre 1 NSGHT'lerde ise uygulaması oldukça sınırlıdır. Evre 2 NSGHT'lerde serum tümör markırları normal olan hastalarda RPLND uygun bir tedavi seçeneğidir. Yine bu hastalarda kematerapi sonrası 1 cm'den büyük rezidüel kitlelerde birinci basamak tedavi seçeneğidir. RPLND sağ ve sol testisin lenfatik akımları göz önünde bulundurulmalıdır. Laterallerde her iki tarafta ureterler, üst sınırdaki renal venler ve alt tarafta iliak damarlar olmak üzere retroperitonun lenfatik zincirden temizlenmesi gerekmektedir. Sinir koruyucu prosedür ile retrograd ejakulasyon oldukça düşük oranlara çekilebilmektedir.

Takip

Gerek tedavisiz izlem gerekse küratif tedavi sonrası takiplerde serum tümör belirteçleri büyük önem taşımaktadır. Yine her iki durumda da nüksler ağırlıklı olarak ilk iki yıl içerisinde gerçekleşmektedir. Geç nüksler ise 5 yıla kadar ortaya çıkmaktadır. Tedavisiz izlemede nüksler daha çok retroperitonda ortaya çıkarken RPLND sonrası bu bölgede nüks oldukça nadirdir. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası ikincil kanserler akılda tutulmalıdır. Yine sık aralıklarla çekilen BT'ler bu durumun nedeni olabilir. Bazı merkezler bu riski minimize edebilmek amacıyla MRI kullanmaktadır. Yine deneyimli ellerde ultrasonografi retroperitonu taramak amacıyla kullanılabilir. Toraks incelemesi için en iyi yöntem BT'dir.

Küratif tedaviler sonrası takip sıklığı hastalığın evresi ile ilişkilidir. Evre 1 seminomlar daha seyrek aralıklarla takip ediliyorken ileri evre SDGHT'ler daha sık aralıklarla takip edilir. Yine seçilmiş olan tedavi yöntemi takip sıklığını belirlemede önemlidir. Tedavisiz takip edilen hastalar daha sık aralıklarla takip edildikleri için tedavi maliyetleri en yüksek olan grupları oluşturmaktadır.

TABLO 6. İleri evre SDGHT ve seminomda asgari şartlarda önerilen takip kriterleri.

	Yıl			
	1	2	3-5	Sonrasında
Fizik Muayene	4 defa	4 defa	Yılda iki	Yılda bir
Tümör belirteçleri	4 defa	4 defa	Yılda iki	Yılda bir
Toraks incelemesi	4 defa	4 defa	Yılda iki	Yılda bir
Abdomen BT	2 defa	2 defa	Gerektiğinde	Gerektiğinde
Toraks BT	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde
Beyin BT	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde

Germ Hücre Dışı Tümörler

Testiküler stromal tümörler testis tümörlerinin %2-4'ünü oluşturmaktadır. Seks kord/stromal tümörler, lenfoid ve hematopoetik tümörler, rete testis tümörleri ve adneksial tümörlerden oluşur.

Leydig hücreli tümörler

Testisin en sık görülen germ hücre dışı tümörleridir. En sık görüldüğü yaş aralığı erişkinlerde benzerdir. Klinik olarak sendromlu hastalarda bilateral görülebilir. Klinikte genellikle 5 cm'den küçük kitleler olarak karşımıza çıkmaktadır. Hormonal bozukluklar gözlemlenebilir (östrojen, östradiol, testosteron, FSH, LH). Hastaların yaklaşık %10'u tanı anında metastatiktir.

Preoperatif olarak tanı konulamadığından genellikle germ hücreli tümörler gibi inguinal orşiektomi ile tedavi edilirler. Klinik olarak leydig hücreli tümör düşünülen olgularda orşiektomiden kaçınılmalı, organ koruyucu cerrahi tercih edilmelidir. Frozen inceleme sonucu germ hücreli tümör raporlanan hastalara orşiektomi uygulanmalıdır. Malign leydig hücreli tümörlerde orşiektomiyi takiben RPLND önerilmektedir. Metastatik hastalıklarda prognoz kötüdür.

Sertoli hücreli tümör

Oldukça nadir görülen tümörlerdendir. Genellikle soliter tek taraflı tümörlerdir. Hormonal

bozukluklar nadir olarak görülür. Serum tümör belirteçleri her zaman normaldir. Olguların yaklaşık %20'si malign özellik gösterir. Malign olguların yaklaşık yarısının patolojik olarak benign raporlandırılmasına karşın takiplerinde metastaz görülür. Olguların çoğu germ hücreli tümör öntanısı ile inguinal orşiektomi ile tedavi edilmektedir. Klinik şüphe durumunda organ koruyucu cerrahi ve sonrasında frozen inceleme ile karar verilmelidir. Malign sertoli hücreli tümör olarak raporlandırılan olgularda orşiektomiyi takiben RPLND uygulanmalıdır. Metastatik hastalıklarda prognoz kötüdür.

Gonadoblastom

Germ hücre ve stromal tümör içeriği bulunan tümörlerdir. Gonadal disgenezi ile birliktelik gösterir. Olguların %40'ı bilateraldir. Prognoz invaziv büyüme ve germinal komponent ile ilişkilidir.

Kaynaklar

1. Ilic D, Misso ML. Screening for testicular cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2): CD007853.
2. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. Clin Epidemiol. 2013 Oct 17;5:417-27.
3. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. Lancet. 2006 Mar 4;367(9512):754-65.

4. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol.* 2004 Apr;22(1):2-14.
5. Peng X, Zeng X, Peng S, Deng D, Zhang J. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. *PLoS One.* 2009;4(5):e5591.
6. Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. *BJU Int.* 2009 Nov;104(9 Pt B):1329-33.
7. Chieffi P, Chieffi S. Molecular biomarkers as potential targets for therapeutic strategies in human testicular germ cell tumors: an overview. *J Cell Physiol.* 2013 Aug;228(8):1641-6.
8. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer: discoveries and updates. *N Engl J Med.* 2014 Nov 20;371(21):2005-16.
9. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol.* 2010 Jun;21(6):1323-60.
10. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics.* 2007 Sep-Oct;27(5):1239-53.
11. Kollmannsberger C, Mayer F, Pressler H, Koch S, Kanz L, Oosterhuis JW, Looijenga LH, Bokemeyer C. Absence of c-KIT and members of the epidermal growth factor receptor family in refractory germ cell cancer. *Cancer.* 2002 Jul 15;95(2):301-8.
12. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Gumà J, Alba E, Sastre J, Aparicio J, Fernández A, Barnadas A, Terrassa J, Sáenz A, Almenar D, López-Brea M, Climent MA, Sánchez MA, Lasso de la Vega R, Berenguer G, Pérez X; Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol.* 2002 Dec;42(6):553-62; discussion 562-3.
13. Stephenson AJ, Gilligan TD. Neoplasms of the Testis. *Campbell-Walsh Urology, 10th Edition.* Editör: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 874-881.
14. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2002 Nov 15;20(22):4448-52.
15. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M; German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15;21(8):1505-12.
16. Tournaye H, Dohle GR, Barratt CL. Fertility preservation in men with cancer. *Lancet.* 2014 Oct 4;384(9950):1295-301.
17. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al; European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2015 limited update. *Eur Urol.* 2015 Dec;68(6):1054-68.
18. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, Gumà J, Sánchez-Muñoz A, Margelí M, Doménech M, Bastús R, Fernández A, López-Brea M, Terrassa J, Meana A, del Prado PM, Sastre J, Satrustegui JJ, Gironés R, Robert L, Germà JR. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10;29(35):4677-81.
19. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A, Stierner UK, Ståhl O, Cavallin-Ståhl EK, Klepp OH, Dahl O, Cohn-Cedermark G. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 20;29(6):719-25.
20. Sternberg CN. Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumors. *Urol Clin North Am.* 1993 Feb;20(1):93-109.
21. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihlrer R, Rowland RG, Einhorn LH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol.* 1995 Jan;153(1):85-9.
22. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):702-6.
23. Wilkinson PM, Read G. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997 Feb;15(2):594-603.
24. Droz JP, Kramar A, Biron P, Pico JL, Kerbrat P, Pény J, Curé H, Chevreau C, Théodore C, Bouzy J, Culine S; Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG). Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):739-46; discussion 747-8.

SORULAR

1. Seminom dışı germ gücreli tümörlerde gizli metastazları öngörmeye en değerli parametre aşağıdakilerden hangisidir?

- A. Tümör çapının 4 cm'den büyük oluşu
- B. Rete testis invazyonu
- C. Lenfovasküler invazyon
- D. Embriyonel karsinom oranının %50 den az olması
- E. Yolk salk komponentinin bulunması

Açıklama: Doğru cevap C şıkkı. Lenfovasküler invazyon varlığında gizli metastaz riski %50 civarındadır.

2. Mikst germ hücreli tümörlerde en sık görülen komponent aşağıdakilerden hangisidir?

- A. Embriyonel karsinom
- B. Seminom
- C. Yolk salk tümör
- D. Matür Teratom
- E. İmmatür Teratom

Açıklama: Doğru cevap A şıkkı. Mikst tiplerde en sık embriyoner karsinom (%50) ve seminom (%30-40) izlenir.

3. Evre 1S seminom dışı germ hücreli tümörün orşiektomi sonrası primer tedavi modalitesi nedir?

- A. Radyoterapi
- B. Kemoterapi
- C. RPLND
- D. Takip
- E. RPLND+Kemoterapi

Açıklama: Doğru cevap B şıkkı. Orşiektomi sonrası serum tümör leirteçlerinin normale inmediği durumlarda rezidüel tümör düşünülmüş ve kemoterapi planlanır.

4. Evre 2A seminomu bulunan hastanın orşiektomi sonrası primer tedavi modalitesi nedir?

- A. Radyoterapi
- B. Kemoterapi
- C. RPLND
- D. Takip
- E. RPLND+Kemoterapi

Açıklama: Doğru cevap A şıkkı. Evre 2A ve 2B seminomlarda RT öncelikli olarak düşünülürken, evre 2C seminomlarda KT planlanır.

5. Sağ testiste 4.5 cm boyutunda kitle ile polikliniğe başvuran hastada yapılan tetkikler sonucunda evre 1 seminom tespit edilmiştir. Patoloji raporunda rete testis invazyonu bulunan hastaya en uygun yaklaşım nedir?

- A. Takip
- B. Radyoterapi
- C. RPLND
- D. 4 kür BEP kemoterapisi
- E. Karboplatin bazlı tek ajan kemoterapisi

Açıklama: Doğru cevap E şıkkı. Evre 1 seminomlarda risk faktörü (> 4 cm, rete testis invazyonu) yok ken izlem önplanda düşünülür iken, risk faktörü varlığında karboplatin bazlı tek ajan kemoterapisi planlanır.

6. Aşağıdaki tümörlerden hangisi intratubuler germ hücreli neoplaziden gelişmez?

- A. Embriyonel karsinom
- B. Spermatostik seminom
- C. Yolk salk tümör
- D. Koryokarsinom
- E. İmmatür teratom

Açıklama: Doğru cevap B şıkkı. Spermatozitik seminom ve prepubertal germ hücreli tümörlerde bulunmazlar.

7. Seminom dışı germ hücreli tümörlerde radyoterapinin kullanım yeri aşağıdakilerden hangisidir?

- A. Evre 1 hastalıkta
- B. Evre 2A hastalarda RPLND öncesi
- C. RPLND sonrası canlı tümör dokusu bulunanlarda
- D. Kemik metastazlarında
- E. Beyin metastazlarında

Açıklama: Doğru cevap E şıkkı. 7. Seminom dışı germ hücreli tümörlerde radyoterapinin tek kullanım yeri beyin metastazlarıdır.

8. Tümör ve tümör belirteçleri eşleşmesinde aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A. Seminom-hCG
- B. Koryokarsinom-hCG
- C. Embriyonel karsinom-AFP
- D. Seminom- plasental alkalen fosfataz
- E. Yolk salk tümör-hCG

Açıklama: Doğru cevap E şıkkı. Yolk salk tümörler hCG salgılamazken seminomlar %10-15 oranında hCG salgılar.

9. Seminom tanılı evre 2C hastada kemoterapi sonrası 4 cm boyutunda retroperitoneal kitlesi bulunan hastaya yaklaşım nasıl olmalı?

- A. Takip
- B. Kurtarma kemoterapisi
- C. Kitle eksizyonu
- D. PET-CT sonucuna göre karar verilir
- E. RPLND

Açıklama: Doğru cevap D şıkkı. Seminom tanılı kemoterapi sonrası rezidüel kitlesi olan hastalarda 3 cm'den büyük kitlesi olanlarda PET CT sonucuna göre aktivite tutulumu olanlara eksizyon önerilir.

10. Metastatik germ hücreli tümörlerde prognostik faktörlerden olmayanı işaretleyiniz.

- A. Primer kanserin yeri
- B. Metastaz yeri
- C. Serum tümör belirteçleri
- D. Primer tümör histolojisi
- E. Tedavi ile nüks arasında geçen süre

Açıklama: Doğru cevap E şıkkı. Metastatik germ hücreli tümörlerde prognoza bağlı evreleme sisteminde diğer veriler kullanılmaktadır.

11. Testis kanserli olgularda karşı testis biyopsisi hangi durumda önerilmez?

- A. Atrofik testis
- B. Tüm çocukluk çağı testis tümörlerinde
- C. Hipospermatogenez
- D. İnmemiş testis öyküsü
- E. Karşı testiste tümör şüphesi

Açıklama: Doğru cevap B şıkkı. Diğer şıklardaki durumların varlığında biyopsi düşünülür.

12. Testis kanseri alt gruplarından nüks ve metastaz oranı en düşük olan grup hangisidir?

- A. Spermatozitik seminom
- B. Klasik tip seminom
- C. İmmatür teratom
- D. Embriyonel karsinom
- E. Yolk salk tümör

Açıklama: Doğru cevap A şıkkı.

13. İnfant ve çocukluk çağında en sık görülen testis kanseri alt grubu hangisidir?

- A. Seminom
- B. Embriyonel karsinom
- C. Yolk salk tümör
- D. İmmatür teratom
- E. Matür teratom

Açıklama: Doğru cevap C şıkkı

14. Testis tümörlerinin hangi alt grubunda hormonal değişiklikler gözlemlenir?

- A. Seminom
- B. Embriyonel karsinom
- C. Yolk salk tümör
- D. Leydig hücreli tümör
- E. Teratom

Açıklama: Doğru cevap D şıkkı. Leydig hücreli tümörler klinikte genellikle 5 cm'den küçük kitleler olarak karşımıza çıkmaktadır. Hormonal bozukluklar gözlemlenebilir (östrojen, östradiol, testosteron, FSH, LH).

15. Seminom dışı germ hücreli tümörlerde kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerdeki en sık patolojik tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A. Canlı tümör dokusu
- B. Fibrotik doku
- C. İmmatür teratom
- D. Matür teratom
- E. Embriyonel karsinom

Açıklama: Doğru cevap D şıkkı. %40 oranında fibrotik doku, %50 oranında matür teratom ve %10 oranında canlı tümör dokusu bulunur.

16. Aşağıdaki parametrelerden hangisi testis kanserinde gizli metastazları öngörmeye kullanılmaz?

- A. Tümör çapının 4 cm'den büyük olması
- B. Rete testis invazyonu
- C. Lenfovasküler invazyon
- D. Embriyonel karsinom oranının %50 den fazla olması
- E. Yolk salk komponentinin bulunması

Açıklama: Doğru cevap E şıkkı. Yolk salk komponentinin bulunmaması kötü prognostik faktördür.

17. 39 yaşında erkek hasta sağ testiste kitle şikayeti ile doktora başvuruyor. Orşiektomi sonrası klasik tip seminom tanısı alıyor. Serum tümör belirteçleri normal olarak ölçülmüştür. Yapılan batın BTde interaortokaval alanda 6 cm kitle tespit edilmiş. Başka alanda tespit edilmiş metastatik odak tespit edilmemiştir. Bu aşamadan sonraki yaklaşımınız ne olur?

- A. Takip
- B. Kitle eksizyonu
- C. RPLND
- D. Radyoterapi
- E. Kemoterapi

Açıklama: Doğru cevap E şıkkı. Evre 2C seminomlarda birincil tedavi modalitesi kemoterapidir.

18. Seminom dışı germ hücreli tümörler ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- A. İTGHN den gelişir
- B. RPLND yapılmamış olgularda en sık nüks retroperitonda olur
- C. Metastatik hastalıklarda birincil seçenek kemoterapidir
- D. Hiçbir evresinde takip seçeneği yoktur
- E. Beyin metastazlarında radyoterapi önerilir

Açıklama: Doğru cevap D şıkkı. Risk faktörü bulunmayan evre 1 SDGHT'lerde takip birincil seçenek olarak sunulabilir.

19. Testiküler disgenezis sendromu komponentlerinden olmayanı işaretleyin.

- A. Hidrosetel
- B. İnfertilite
- C. İnmemiş testis
- D. Hipospadias
- E. Testiküler kanser

Açıklama: Doğru cevap A şıkkı.

20. Serum tümör belirteçleri (STB) ile ilgili yanlış olanı işaretleyin.

- A. AFP yarılanma ömrü 5-7 gündür
- B. Koryokarsimonlarda hCG yükselir
- C. LDH tümör yükü ile orantılıdır
- D. Tümör evresi ile STB düzeyi arasında ilişki vardır
- E. STB normal olması metastatik hastalığı dışlar

Açıklama: Doğru cevap E şıkkı. Metastatik hastalıkların %50'sinde STB yükselir.

Erkek Seksüel Disfonksiyonu

6

Adil Emrah Sonbahar • Selçuk Sarıkaya

(Bu bölümde erkek seksüel disfonksiyonun en önemli iki patolojisine değinilecektir)

Giriş

Seksüel disfonksiyon özellikle son yıllarda artan ilgiyle incelenen ürolojik problemler arasında değerlendirilmektedir. Tanı ve tedavide gelişmeler ve hastaların bu şikâyetler ile daha fazla doktora başvurusu sonucunda, yakınmalara olan duyarlılık değişmiştir. Bu bölümde seksüel disfonksiyon, patogenezi, etyoloji, tanı ve tedavi açısından incelenecektir.

Eretil Disfonksiyon (ED)

Ereksiyon; nörolojik kontrolün, vasküler sistemin ve penis dokusunun aynı anda dengeli bir şekilde çalışması sonucu gerçekleşir. Penis ereksiyonda arteriyel dilatasyon, trabeküler düz kas relaksasyonu ve korporeal venooklüzif mekanizmanın aktivasyonu birlikte görev almaktadır (1,2). ED kalıcı olarak tatmin edici seksüel performansı sağlayacak ereksiyonu elde edip sürdürmemesi durumu olarak tanımlanır (3). ED kişinin kendisini ve partnerini olumsuz etkilemekle kalmaz, aynı zamanda psikoloji ve fiziksel sağlık üzerine de negatif etkiler

göstererek hastaların yaşam kalitesini azaltır (4). Massachusetts Male Aging Study (MMAS) yapıp, veriler paylaşıldıktan sonra ED ile ilgili prevalans çalışmalarında gözle görülür bir artış yaşanmış ve çeşitli ülkelerden yapılan bu araştırmalar yayınlanmıştır (5,6,7). 60-79 yaş arası 1504 erkek dahil edilerek yapılan bir çalışmada, erkeklerin %5'inde cinsel zayıflık tespit edilmiş ve genel zayıflık indeksi 0.18 (SD=0.12) olarak tespit edilmiştir. Azalmış seksüel fonksiyon ilişkili durumlar arasında; yaş, sigara, alkol tüketimi, yaşam şekli, komorbiditeler ve depresyon tespit edilmiştir (8).

Gross et al. tarafından yapılan bir çalışmada, 65 yaşındaki erkek hastalarda %50'ye varan erektil disfonksiyon, %20'ye varan prematür ejakülasyon prevalansı tespit edilmiştir (9).

Metodolojik farklılıklar olsa da bu çalışmalar sayesinde toplumlarda genel ED prevalansı hakkında fikir sahibi olunmuştur. Ayrıca yaş ilerledikçe ED prevalansının artma eğiliminde olduğu MMAS çalışmasıyla bildirilmiştir. Bu sebeple yakın gelecekte yaşlı popülasyonun artış eğiliminde olmasıyla ED yakınması olan insanların sayısının fazlalaşabileceği beklenmekle beraber; ED üzerine Capogrosso ve ark. yaptığı çalışmada yeni tanı alan ED hastalarının

%25'inin 40 yaşın altında olduğu da bildirilmiştir (10). Bu sebeple ED tüm yaş grup erkeklerde görülebilen bir hastalıktır denilebilir. ED'nin risk faktörleri aşağıda değerlendirilecektir.

Eretil Disfonksiyon Risk Faktörleri

Eretil disfonksiyon yaşam kalitesini etkileyen bir hastalık olmakla birlikte, koroner ve periferik vasküler hastalıkların erken manifestasyonu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Eretil disfonksiyon bir semptomdur ve alta yatan risk faktörleri ayrıntılı olarak incelenmelidir (11,12).

ED, kardiyovasküler hastalığa benzer şekilde; obezite ve diabetes mellitus, dislipidemi, metabolik sendrom, hipertansiyon, egzersiz yapmama ve sigara içme gibi risk faktörleri taşımaktadır (13, 14).

Skeldon et al. tarafından yapılan bir çalışmada, tanı konulmamış diabetes mellitus olan hastalarda normal popülasyona göre 2 kat fazla eretil disfonksiyon olduğu tespit edilmiş, bu oran tanı konulmamış hipertansiyon ve hiperkolesterolemi olan hastalar ile normal popülasyon arasında benzer bulunmuştur (15).

Savadi et al. tarafından kronik renal yetmezlikli hastalar üzerine yapılmış bir başka çalışmada ise hemodiyalizin eretil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, cinsel istek, ilişki memnuniyeti üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (16).

Erkeklerde ED bulgularını azaltmak için, yaşam koşullarını değiştirmenin ve cinsel fonksiyon üzerine etkisiz ilaç kullanımının yararlı olabileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (17, 18). Ayrıca 50-80 yaş arası 12000 kişiden fazla erkeğin katıldığı Avrupa'da yapılan bir anket çalışmasında, kişide alt üriner sistem semptomlarının(AÜSS) bulunmasının ED ilişkili olabileceği gösterilmiştir (19). MSAM-7 çalışması ile 50-80 yaş arası hastalar incelenmiş ve seksüel disfonksiyon ile LUTS arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (20).

Yine Parkinson, multipl skleroz, epilepsi, inme gibi kronik nörolojik hastalarda ED görülme sıklığı daha fazla olarak izlenmektedir (21, 22, 23). Calabro et al. tarafından yapılmış bir çalışmada, 326 erkek hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların beyin, spinal kord, perinöral sinirleri etkileyen çeşitli hastalıkları mevcuttur. Hastaların 126'sında(%38.6) eretil disfonksiyon (IIEF skoru <21) tespit edilmiş ve özellikle S₂-S₄ seviyesinin altında olan lezyonlarda eretil disfonksiyon riskinin daha yüksek olduğu anlaşılmıştır (24).

Klinik pratikte çeşitli durumlarda kullanılan ilaçların da ED sebebi olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (25, 26, 27). Geçirilmiş pelvik cerrahi, radikal prostatektomi pelvik radyoterapi öyküsü de ED için önemli risk faktörü olarak değerlendirilmelidir (28, 29, 30). Sonuç olarak ED, vaskülojenik, nörojenik, anatomik, hormonal olarak ve ilaç kullanımına psikojenik sebeplere bağlı izlenebilmektedir.

Song et al. tarafından yapılmış ve eretil disfonksiyon ile infertilite arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, %41.5 hastada hafif eretil disfonksiyon (17-21 IIEF skoru), %10.4 hastada ise 16 ve altında IIEF skoru tespit edilmiştir. Ayrıca %74.2 hastada PDE-5 inhibitörü kullanım oranı izlenmiştir (31).

Tablo 1`de etyolojik faktörler özetlenmiştir.

Eretil Disfonksiyon - Kanser ilişkisi

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalara göre en sık görülen non-dermatolojik solid organ kanseri olarak tespit edilmiştir. Radikal prostatektomi, lokalize prostat kanserinin temel cerrahi tedavi yöntemidir. Radikal prostatektomi operasyonu sonrası eretil disfonksiyon oranı %60-70 olarak tespit edilmiştir. Literatürde yer alan, laparoskopik ve robotik cerrahi sonuçlarını ortaya koyan bazı çalışmalarda %5-10 gibi düşük oranlarda bildirilmiştir. Yaş, preoperatif eretil fonksiyon, ko-

TABLO 1. ED etyolojik sebepler (2)

Vaskulojenik	Nörojenik	Anatomik	Psikojenik
Diabet (DM)	Parkinson	Hipospadias	
Hipertansiyon	Multipl Scleroz	Epispadias	
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	Spinal kord travması	Mikropenis	
Hiperlipidemi	İnme	Peyronie	
Sigara	Tip1-2 DM		
Radyoterapi (RT)	RT-RP		
Radikal Prostatektomi (RP)	Kolorektal Cerrahi		
	Polinöropati		
	Kronik Böbrek Yetmezliği		
		Hormonal	İlaca bağlı
		Hipogonadizm	Antihipertansifler
		Hiper-Hipotiroidi	Antidepresanlar
		Cushing	Antipsikotikler
		Hiperprolaktinemi	Antiandrojenler (Alkol-eroin- anabolik steroidler..)
			Travma
			Penil fraktür Pelvik fraktür

morbiditeler (diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi) ve cerrahi tekniğin (sinir koruyucu radikal prostatektomi) postoperatif erektil disfonksiyon oranları üstünde önemli faktörler olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca radikal prostatektomi operasyonu sonrası penis boyunda kısılma ve Peyronie hastalığı da bildirilmiştir. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, intrakavernöz enjeksiyonlar, vakum ereksiyon cihazları, intraüretal alprostadil penil rehabilitasyon yöntemleri arasında yer almaktadır. Fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin ve intrakorporeal alprostadil enjeksiyonunun, ereksiyonu kolaylaştırması ve postoperatif erektil disfonksiyon üzerinde pozitif yönde etkili olduğu çalışmalarla tespit edilmiştir. İntrakavernöz Alprostadil ± papaverin veya fentolamin, fosfodiesteraz 5 inhibitörü tedavisine kötü yanıt veren hastalarda kullanılabilir. Vakum ereksiyon cihazı kullanımının erektil fonksiyonlar üzerinde %84-95 arası oranlarda pozitif etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Erektil disfonksiyonun cerrahi tedavisi (penil protez) prostat kanseri sonrası yalnızca %0.8 hastada kullanılmaktadır (32).

Hipogonadizm, radikal prostatektomi sonrası %20 hastada tespit edilmiştir. Androjen deprivasyon tedavisinin, korporeal fibrozis ve penil uzunluk azalması gibi sonuçlarla negatif etkileri bildirilmiştir. Prostat kanserli hastalarda testosteron yerine koyma tedavisi tartışmalıdır çünkü hastalarda rekürrens riskini arttırabilmektedir.

Mesane kanserinin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarla erkeklerin 5. en sık kanseri olduğu tespit edilmiştir. Mesane kanserinin agresif tedavisi, seksüel disfonksiyona sebep olabilmektedir (32).

Penis kanseri göreceli olarak daha nadirdir. (gelişmiş ülkelerde 0.58/100.000) Afrika, Güney Amerika ve Asya gibi ülkelerde ise 5 kat daha fazladır. Penis kanserinin tedavisinde kullanılan glans koruyucu cerrahi ile parsiyel penektomi

operasyonuna göre daha iyi memnuniyet oranları (%64.4 / %13.9), postoperatif dönemde daha rahat cinsel ilişki (%55.6 / %5.6) ve daha iyi performans oranları bildirilmiştir (32).

Testis kanseri tanısı, %70 hastada erken dönemde konulmakta ve lokalizedir. Tedavide inguinal orşiektomi yöntemi kullanılmaktadır. Erken dönem seminomalarda çoğunlukla radyoterapi kullanılırken, geç dönem seminom ve non-seminomatöz tümörlerin tedavisinde çoğunlukla kemoterapi kullanılmaktadır. Testis tümörlerinin tedavisi sonrasında %12-40 hastada erektil disfonksiyon gelişebilmektedir (32).

Eretil Disfonksiyon Tanı Yöntemleri

ED tanısında ilk olarak ayrıntılı fizik muayene yapılmalı ve hastanın olabilirse partnerinin medikal geçmişi sorgulanmalıdır (33). Seksüel yaşam hakkında sorular sorarken hastanın mümkün olduğunca rahat hissetmesi sağlanmalı ve objektif veri elde etme adına International Index for Erectile Function (IIEF) veya onun kısa versiyonu Sexual Health Inventory for Men (SHIM) gibi valide psikometrik anketler kullanılmalıdır (34). Bu testler kullanıldığında; seksüel istek, orgazm, cinsel birliktelik gibi farklı seksüel fonksiyon kriterlerideğerlendirilmiş olur. Ayrıca verilen cevaplar, uygulanacak spesifik tedavi yöntemlerine ışık tutabilir. Hastalarda azalmış enerji, libido kaybı, bilişsel bozulma gibi testostosteroneksikliği bulguları olabilecek semptomlar, mutlaka sorgulanmalıdır. Yine muayeneye AÜSS incelemek için; International Prostate Symptom Score (IPSS) kullanımı eklenmelidir. Böylece AÜSS ile seksüel fonksiyon arasındaki ispatlanmış ilişki incelenebilir (35). Fizik muayenenin tanıdaki yeri oldukça önemlidir. Her hastada genitoüriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistemler ayrıntılı olarak değerlendirilmeli (36) ve hastanın kilosunu, boyunu, sekonder seks karakterleri bu muayeneye eklenmelidir. Peyronie hastalığı, pre/malign lezyonların varlığı, benign

prostat hiperplazisi ve hipogonadizm ayrıntılı olarak incelenmelidir (37).

İstenecek laboratuvar testleri hastanın şikâyetine göre şekillenir. Laboratuvar incelemede, sabah erken istenecek total testosteron tanıda önemli olabilir. Ancak 8nmol/l üzerindeki testosteron değerlerinde dolaşımdaki testosteron ve seksüel fonksiyon arasındaki ilişkinin oldukça zayıf olduğu akıldan çıkarılmamalıdır (38,39). Daha önce hiç yapılmadıysa hastalardan glukoz değeri ve kolesterol testleri bakılmalı, gerektiğinde PSA, Prolaktin ve Lüteinize Hormon (LH) değerleri de tanı için kullanılmalıdır (40).

ED tedavisi için doktora başvuran hastalarda kardiyovasküler hastalık prevalansı artmış olarak izlenmektedir. Erkeklerdeki seksüel disfonksiyon ile metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında direk bir ilişki bulunmaktadır (10). Ayrıca ED diyabetik hastalarda geliştiğinde asemptomatik kardiyovasküler hastalık daha duyarlı bir şekilde taranabilmektedir (41).

Spesifik ED tanı yöntemleri

Aşağıdaki durumlarda uygulanır:

1. Primer ED'li (organik bir hastalığa veya psikojenik bozukluğa bağlı olmayan ED) hastalar
2. Uygulanabilecek vasküler cerrahiden fayda görebilecek pelvik veya perineal travma öyküsü olan genç hastalar,
3. Cerrahi olarak düzeltme gerektirebilecek penil deformiteleri olan hastalar, (Peyronie veya konjenital penil kurvatur, vb.),
4. Kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozukluğu olan hastalar,
5. Kompleks endokrinolojik problemleri olan hastalar,
6. Hasta veya partneri özel bir değerlendirme, spesifik test isteyen hastalar,
7. Medikolegal sebepler (Penil protez implantasyonu, seksüel suçlar..)

Bu tanı yöntemleri ise şöyle özetlenebilir.

Nokturnal penil tūmesans ve rijidite testi: En az iki gece uygulanmalıdır. Penis başında 10 dk veya daha uzun süren, en az %60 oranında rijiditenin olması normal fonksiyon kabul edilir (42).

Intrakavernöz enjeksiyon testi: Sınırlı bilgi veren bir testtir. Enjeksiyondan 10 dk sonra penisin bükülemeyecek kadar sertleşmesi ve bunun en az 30 dk sürmesi pozitif sonuç olarak değerlendirilir ancak daha kesin sonuç için doppler ile kullanılması önerilmektedir (43).

Doppler Ultrason: Pik sistolik kan akım > 30cm/sn ve End diastolik hız < 3cm/sn ve resistivite İndeksi > 0.8 olması normal kabul edilir (31). Eğer normal bulunursa ED için ek bir inceleme gerek görülmez (44).

Arteriyografi veya Dinamik infuzyonlu kavernözometri veya kavernözografi: Sadece vasküler cerrahi planlanan hastalara endikedir (45).

Psikiyatrik değerlendirme: 40 yaş altındaki hastalar ve uzun dönem erektil disfonksiyon varlığında oldukça önemlidir (46).

Penil Deformiteler: Hipospadias, konjenital penil kurvatür, Peyronie hastalığı gibi penil deformiteler varsa tespit edilmeli ve cerrahi olarak düzeltilmelidir (47).

ED Tedavi Seçenekleri

ED elimizdeki tedavi seçenekleri ile tedavi edilebilir ancak tam kür elde edilemez. Sadece psikojenik ED, genç hastalarda posttravmatik arterojenik ED ve hormonal sebeplere bağlı ED problemleri için spesifik tedaviler bulunmaktadır. Pek çok hasta için özelleşmiş tedavi seçeneği olmadığından efikasi, güvenlik aralığı, uygulanacak tedavinin invazivliği ve ilaç maliyeti tedavi stratejilerini belirler (48). Tedavi ayarlarken hasta ve partnerinin istek ve beklentileri göz önünde bulundurulmalı ve ilaç belirleme sırasında yaşam koşulları değişiklikleri ve risk

faktör modifikasyonu ilaç kullanımıyla beraber yapılmalıdır.

Post-radikal prostatektomi hastalarında erektil disfonksiyon varlığında PDE-5 inhibitörlerine cevap genellikle kötüdür. Sinir koruyucu radikal prostatektomi operasyonu sonrasında gelişen erektil disfonksiyonda ilk basamak PDE-5 inhibitörleri kullanımıdır.. Hasta yaşı ve sinir koruyucu tekniği kalitesi tedaviye cevabı etkilemektedir. Sinir koruyucu teknik yokluğunda sildenafil kullanımı ile %35-75 arası başarı elde edilirken, sinir koruyucu teknik varlığında sildenafil kullanımı ile %0-15 arası başarı oranları mevcuttur. Radikal prostatektomi sonrası erken dönemde sildenafil kullanımı düze kas prezervasyonu ile ilişkilidir. Bilateral sinir koruyucu cerrahi sonrası sildenafil kullanımının, plasebo ile karşılaştırıldığında olumlu sonuçları mevcuttur. Tadalafil 20 mg kullanım (%71 iyileşme), plasebo (%24 iyileşme) ile karşılaştırıldığında daha başarılıdır. Ayrıca tadalafil kullanımı ile %52 başarılı cinsel birleşme, plasebo kullanımı ile de %26 başarılı cinsel birleşme tespit edilmiştir. Vardenafil 10mg kullanımı ile %71 başarı, 20mg kullanımı ile %60 başarı gözlenmiştir. Avanafil 100/200mg kullanımı (%36.4 başarı) ile de plasebo (%4.5 başarı) ile karşılaştırıldığında daha başarılı sonuçlar tespit edilmiştir (49).

Hormonal Nedenler

Testosteron eksikliği: Primer testiküler yetmezlik / Primer hipotalamik nedenler



İntramüsküler, oral transdermal testosteron kullanımı (diğer olası nedenlerin dışlanması takiben)



Öncesinde Digital rektal muayene / PSA / Htc / KCFT / Lipid Profili



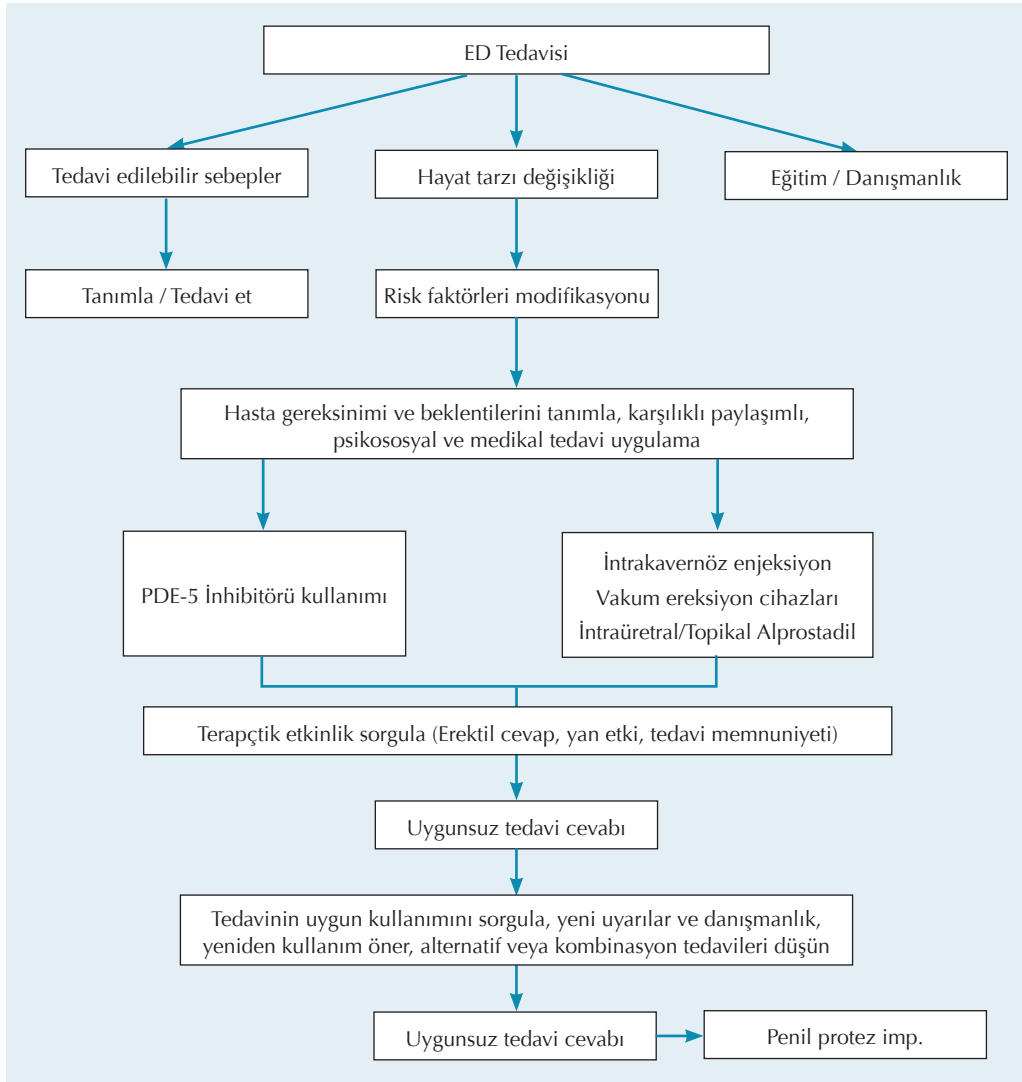
Başlanmasını takiben monitorizasyon (50)

Kontrendikasyonlar: Tedavi edilmemiş prostat kanseri hastaları / Unstabil kardiyak hastalığı olanlar (51).

Posttravmatik hastaların tedavisi: Penil revaskülarizasyon %60-70 uzun dönem başarısı ile kullanılmaktadır. (Penil farmakoarteriografi ile lezyon confirmasyonu gereklidir (52).

!!!Korporeal venooklüzif disfonksiyon → Penil Revaskülarizasyon için kontrendikasyondur (52).

Psikoseksüel danışmanlık ve terapi: Uzun süreli olmalıdır ve takip oldukça önemlidir. Yalnız ve diğer tedaviler ile birlikte uygulanabilmektedir (53).



Figür 1. Tedavi algoritması (1)

Oral Tedavi Yöntemleri

Sildenafil

1998 yılından beri kullanılmaktadır (54). 25-50-100 mg dozları olsa da standart başlama dozu 50mg'dir. Yan etki ve hastanın tolere edebilme durumuna göre ilaç dozu ayarlanır. Alındıktan 30-60 dk sonra etki gösterir, ağır ve yağlı yemek sonrasında alınınca etkisi azalmaktadır. Etkisi 12 saate kadar sürebilir (55). Tüm yaş gruplarında etkinliği kanıtlanmıştır. Yan etkiler genelde hafiftir ve aralık vermeden devamlı kullanıma bağlıdır (56). Diğer ilaçlarla yan etki açısından aşağıdaki tabloda kıyaslama yapılmıştır.

Tadalafil

2003 yılından beri güvenle kullanılan tadalafil, kullanımından 30 dk. sonra etki gösterir. Yemeklerden etkilenmeyen tadalafilin etkisi 36 saate kadar sürebilir (57). Hastanın ilaca cevabına ve ilacın yan etkilerine göre, doz ayarlanırsa da; başlangıç dozu 10 mg olarak önerilmektedir. 10 ve 20 mg'lik dozları ve 5mg'lik günlük kullanım dozu bulunmaktadır. ED subgruplarında özellikle tedavisi zor diabete sekonder ED gibi vakalarda; etkinliği oldukça güvenilir bir şekilde ispatlanmıştır.

Vardenafil

Kullanımından 30 dk sonra etki gösteren vardenafilin etkisi ağır ve yağlı yemeklerden sonra azalır. Başlangıç dozu olarak 10 mg isteğe bağlı kullanım önerilir. Yan etki profili ve ilaca verilen yanıt ile doz ayarlanır (58). Tedavisi zor ED subgruplarında güvenle ve etkin biçimde kullanılmakla beraber yakın zamanda ağızda eriyen formu da kullanıma sunulmuştur (59).

Avanafil

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibisyonunu oldukça yüksek selektivitede yapan avanafil 2013 yılında kullanılmaya başlanmıştır (60). Üç adet formu 50-100-200 mg şeklinde bulunur. Seksüel aktiviteden 30 dk önce 100 mg kullanım yan etki durumu ve efeksiye göre ayarlanması gereken önerilen dozdur (60). Yemekle alınması emilimini azaltmaz. PDE5 enzimini endikasyon muadillerine göre daha yüksek oranda ve daha az yan etkiyle inhibe eder (61).

Tablo 2 de ilaçların yan etki karşılaştırması yapılmıştır.

PDE5 inhibitörleri myokard enfarktüsü, inme veya son altı ayda hayatı tehdit eden aritmisi olan hastalarda, kan basıncı 90/50 altında veya 170/100 üzerinde olanlarda, anstabil anjinası olan veya cinsel ilişki sırasında göğüs ağrısı

TABLO 2. İlaçların yan etki karşılaştırması

Yan etkiler	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil 200 mg
Baş ağrısı	% 12.8	% 14.5	% 16	% 9.3
Cilt kızarıklığı	% 10.4	% 4.1	% 12	% 3.7
Dispepsi	% 4.6	%12.3	% 4	nadir
Nazal konjesyon	% 1.1	% 4.3	% 10	% 1.9
Baş dönmesi	% 1.2	% 2.3	% 2	% 0.6
Görme bozukluğu	% 1.9		< % 2	görülmez
Sırt ağrısı		% 6.5		< % 2
Myalji		% 5.7		< % 2

çekenlerde ve New York Heart Association sınıflamasına göre grade 2 ve üstü kalp yetmezliği olan kişilerde kontrendikedir. Yine nitrat kullanan hastalarda PDE5 inhibitörleri beraber kullanılamaz.

İlaç başarısızlığında iki önemli faktör düşünülmelidir: Ya ilaç yetersiz dozda kullanılmıştır yada ilaç etkinliği az olmuştur. İlacı en az altı kez kullandıktan sonra başarısızlıktan bahsedilebilir (62). Ayrıca ilacı kullandıktan sonra seksüel stimülasyon ile karşılaşılıp karşılaşılmadığı sorgulanmalıdır.

Hastalar bazen bir PDE5 inhibitöründen fayda görüp diğerinden görmeyebilir (63). Dahası özellikle ciddi ED vakalarında, günlük tadalafil kullanımıyla beraber başka bir PDE5 inhibitörü (örneğin sildenafil) verilmesinin, yan etkileri arttırmadığı anlamlı olarak ispatlanmıştır (64). İlaç tedavisi başarısız olursa, hastalar intrakavernözal enjeksiyon veya vakum ereksiyon cihazı gibi alternatif tedavilere yönlendirilebilir.

Vakum Ereksiyon Cihazı

Vakum aleti korpus kavernozumalarda pasif olarak konjesyon yaparak etki gösterir.

Cihazı kullanmayı bırakanlar genelde ilk üç ayda bırakır. İki yıl içinde kullanım oranı %50'lere düşer (65). Otuz dakikadan uzun kullanıldığında cilt nekrozuna yol açabilir.

Antikoagulan alanlarda ve kanama bozukluğu olanlarda kullanılamaz. Yaşlı, el becerisi olan iyi bilgilendirilmiş, komorbiditelere bağlı ilaç verilemeyen hastalar için uygun olabilir (66).

Şok Dalga Tedavisi

Yeni bir tedavi yöntemi, henüz kılavuzlarda yer almıyor. Daha fazla çalışma ile etkinliği kontrol edilip değerlendirilmesi gereken bir yöntemdir. Ruffo ve arkadaşları tarafından 31 hasta üzerinde yapılmış, düşük yoğunluklu şok dalga (LISW)'nın güvenilirlik ve etkinliğini inceleyen

bir çalışmada, 3600 şok 0.09 mJ/mm² enerji ile, 900 şok 4 anatomik bölgeye olacak şekilde uygulanmıştır. 4 anatomik bölge, sağ ve sol corpus cavernosus, sağ ve sol crus penis'lerdir. Hastaların başlangıç değerler ve tedavi sonrası değerleri IIEF-EF/SEP/GAQ Q1 ve Q2 skorlama sistemleri ile değerlendirilmiştir. IIEF-EF sonuçlarına göre hastaların ortalama başlangıç skorları 16.54 ± 6.35 iken tedavi sonrası 21.03 ± 6.38 olarak tespit edilmiştir. SEP Q2'ye göre evet diyenlerin oranı %61'den %89'a, Q3'e göre %32'den %62'ye yükselme göstermiştir. Benzer şekilde GAQ Q1 ve Q2 ile de istatistiksel anlamlı iyileşme oranları tespit edilmiştir (67).

İkinci basamak tedavi

Oral tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, %85 başarı oranıyla intrakavernözal enjeksiyon uygulanabilir (68).

Alprostadil

Ereksiyon uygulanan doza bağlı ve uygulamadan 15 dk sonra gelişir. Genel ED popülasyonunda %70'den fazlasında etkili olduğu, %95 hastada enjeksiyon sonrası cinsel ilişkiye girilebildiği; hasta ve partnerinde %90'a yakın oranda ilaçtan mutluluk duyulduğu görülmüştür (69). Kullanıma bağlı olarak penis ağrısı, fibrozis, priapizm ve uzamış ereksiyon görülebilir (69). En çok ilk iki-üç ay içinde ilaç bırakılmaktadır ve bırakma oranı %60'lara ulaşabilmektedir (69, 70).

Kombinasyon tedavisi

Yan etkileri azaltırken farklı ilaçların beraber etkili olarak ED tedavisi yapmasına olanak sağlar. Yüksek etkinliğe rağmen %5-10 hastada cevap alınmaz. Farklı dozlarda farklı kombinasyonlar bulunmaktadır, son yıllarda sildenafil de bu kombinasyon tedavileri içinde kullanılmaya başlamıştır (71).

Intraüretal /topikal alprostadil

Cinsel ilişki için yeterli ereksiyon hastaların %30 ila 65.9'unda izlenir. Lokal ağrı görülen en sık yan etkidir (72).

Üçüncü basamak tedavi Penil Protez

Bükülebilir veya şişirilebilir tipleri vardır. Protezler penoskrotal veya infrapubik olarak yerleştirilebilir (73). Penoskrotal yerleştirme yönteminde çok iyi bir cerrahi saha görünümü varken, rezervuar konulacak yere çok hakim olunamaz ve görmeden rezervuar retropubik boşluğa konur. İnfrapubik yaklaşımda ise rezervuar görerek yerleştirilirken, pompayı yerine koyma işlemi zorlayıcı olabilir. Revizyon cerrahi sonuçları yüz güldürücü olmayabilir. Beş yıllık takipte %5'in altında mekanik olarak bozulma izlenir (74, 75). Protez uygulanırken antibiyotik tedavisi çok doğru şekilde seçilmelidir. Enfeksiyon riskini azaltmak için antibiyotik emdirilmiş protezler kullanılmaya başlanmıştır. Penil protez takarken yüksek riskli olan hastalar, revizyon cerrahisi yapılanlar, azalmış immun yanıtı olanlar ve korporal fibrozis bulunan hastalar olarak kabul edilmektedir (76, 77). Enfeksiyon gelişirse protez çıkarılır ve antibiyotik verilir. Revizyon cerrahisi ise genelde mekanik olarak bozulmuş, erozyona uğramış veya enfekte olmuş protezlerde uygulanmaktadır. Hastaların %95'e yakınında başarılı revizyon cerrahi sonrası protez takılabilmektedir.

Tüm bu bilgilerin yanında egzersiz yapılmasının ED üzerinde olumlu etkisinin olduğu gözardı edilmemelidir. White ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 9 ay ve üzerinde düzenli şekilde yapılan aerobik egzersizin orta yaşlı ve ED şikâyeti olmayan erkeklerde bile cinsel fonksiyonları olumlu yönde değiştirdiği gösterilmiştir (78). Ayrıca egzersizin endotelial fonksiyonlarında iyileşme, Nitrik Oksidin (NO) aktif olarak salınması ve ateroskleroz ilerlemesini durdurma hatta geriletme gibi ED patoge-

nezinde rol alan mekanizmalar için de etkileri bulunmaktadır (79). Tedavi kararları verirken, hastalara egzersiz önerileri sunmak ve yaşam koşulları değişikliklerini değerlendirmek, sorunlarını aşmada hastalara daha fazla yardımcı olabilir.

ED tedavisi için başvuran hastalarda depresyon bulguları hafif semptomlardan majör depresyona kadar olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Depresif semptomlar libido kaybı ve azalmış seksüel fonksiyon sebebi olabilmekle birlikte bu durumun tersi de geçerli olabilmektedir. Bu durum hastalarda psikiyatrik değerlendirmeyi de göz önünde bulundurmak gerektiğini hatırlatmalıdır (80).

ED tanısı ve tedavisi için gelecekte değişik bazı yöntemler denenebilir. Yapılabilecek olanlar beş ana başlık altında değerlendirilmektedir: (1)

1. ED ve ilişkili komorbid faktörler daha fazla aydınlatılmalı ve bu yönde yeni çalışmalar planlanmamalıdır. ED için uygulanabilecek sağlık koruyucu yöntemler genel sağlık durumunu ve tedavinin uzun dönem etkilerini olumlu etkileyecektir.
2. İatrojenik ED'ye yönelik yeni araştırmalar bu durumu anlamak ve tedavi belirlemek için daha efektif sonuçlar elde edilmesine sebep olabilir. Prostat kanseri, AÜSS, BPH ve hatta pelvik ağrıları tedavi etmek ED gelişim yavaşlatıp, ED tedavisinde verilecek cevabı arttırabilir.
3. Endotelial mekanizmalar, düz kas biyolojisi, nöroöroloji alanlarında seksüel organ sistemlerinin çalışma prensiplerini araştıran yeni çalışmalar, seksüel tıp alanında klinik uygulamada avantajlı tedaviler elde edilmesine yardımcı olabilir.
4. Oral kullanılan tedavi yöntemleri bulunsa da ve bu ilaçların belli ölçüde avantajları olsa da; bu tedaviler ideal tedaviler değildir. Daha ideal bir tedavide fonksiyon daha çok korunmakla beraber daha uzun süre fonk-

siyon sağlanabilir. Moleküler ve hücre sel tedavi hedefleri, gen terapileri, kök hücre uygulamaları, doku mühendisliği yöntemleri heyecan ile araştırılan yenilikçi tedavilerdir. Gelecekte farklı tedaviler kılavuzlarda ve uygulamada olabilir.

5. Diagnostik olarak kullanılabilen yeni testler, bulunabilecek valide sorgulama formları daha tanımlayıcı olabilecek, tanıda daha faydalı ve tedavi yönetiminde yardımcı kabul edilebilir.

Prematür Ejakülasyon

Prematür ejakülasyon(PE) tanımlaması oldukça zor ve erkek cinsel yaşamının önemli problemlerinden biridir. Yıllar boyunca PE tanısı; farklılaşmış, olması gerekenden fazla prevalansta izlenmiş ve klinikte en son olarak Waldinger'in PE dört alt çeşidini belirtmesi sonucu (81) yaklaşımlar ve çözüm yöntemleri farklılaşmıştır. Amerikan Psikiyatri Derneği'nin yaptığı PE tanımlaması sonrası 2014 yılında, International Society of Sexual Medicine (ISSM) bu tanımlamayı da içeren, PE'nin kanıta dayalı ilk ve tamamen yeni belirleyici özelliklerini sundu (82): Buna göre;

1. Her zaman veya neredeyse her zaman vajinal penetrasyondan hemen önce veya penetrasyonun başlangıcından 1 dakika içinde gerçekleşen PE(yaşam boyu PE) veya klinik olarak anlamlı ve rahatsız edici gecikme azalması, 3 dakika veya daha kısa sürede boşalma olması (edinilmiş PE) olarak değerlendirildi.
2. Ayrıca vajinal penetrasyonların hepsinde veya yaklaşık olarak hepsinde boşalmayı geciktirebilme yetersizliği ve,
3. Stres, hayal kırıklığı, endişe gibi negatif kişisel sonuçlarla beraber veya birlikte olmayan şekilde seksüel birleşmeden kaçınma hali tanıda yer aldı.

Bu tanırlara ek olarak değişken PE (normal seksüel yaşam sırasında düzensiz şekilde görülen ve devamlı olmayan erken boşalma) ile subjektif PE (Kişinin ilişki sırasında normal hatta normalden uzun boşalma süresi olmasına rağmen erken boşalma algısının bulunması), (83) PE tanısı koymada zorluk yaratmakta aslında seksüel performans problemi olsa da kafa karışıklığı yaratabilmektedir.

PE alt tiplerinin prevalans oranları yaşam boyu PE için %2.3, kazanılmış PE için %3.9, doğal değişken PE için %8.5 ve erken boşalma benzeri boşalma bozukluğu için ise %5.1 olarak saptanmıştır(84).

PE tanısında oldukça kısa olarak ölçülen *Int-ravaginal Ejaculation Latency Time(IELT)* önemli bir rol oynamaktadır. Normal seksüel fonksiyonu olduğu bilinen Hollanda, Birleşik Krallık, İspanya, Amerika ve Türkiye'den 491 denek katılımlı bir çalışmada; median IELT 5.4 dakika olarak belirtildi(85). Ayrıca yazarlar yaş ilerledikçe IELT zamanında anlamlı azalma izlemişlerdir. Kronometre kullanımı PE çalışmalarında standart olarak kullanılması gereken bir cihaz olarak kabul edilse de; pratik uygulamada kullanım çok da kolay değildir. Ancak kronometre aracılı ölçülen IELT'nin, klinik çalışmalarda objektif kriter olarak değerlendirilmesine devam edilmektedir. Ejakülasyon algısı PE anahtar noktalarından biridir ve IELT ile direkt olarak ilişkili olup PE'ye bağlı diğer klinik semptomları ve sonuçları tetikler (86).

Prematür Ejakülasyon Etiyolojisi

PE etyolojisi hala kesin olarak bilinmemekle beraber, reseptör polimorfizminin ve serotonin reseptör disfonksiyonunun, penil hipersensitivite ve anksiyetenin etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (88). Ayrıca hipertiroidili hastalarda %50-60 oranında edinilmiş PE izlenmekle beraber (89), düşük prolaktin seviyesinin de PE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Yine leptin

düzeyleri de, PE hastalarında yüksek bulunmuştur (90).

Edinilmiş PE ve Erektile disfonksiyon (ED) birlikteliği de klinik olarak sıkça karşılaşılabilen bir durumdur. Performans anksiyetesi bu durum üzerinde önemli rol oynayan ve her ikisinin de semptomlarını arttırabilen başlıca sebeptir (91).

Frenulum genital bölgedeki en duyarlı alanlardan biridir. Yapılan bir çalışmada hayatboyu PE yakınması olan 137 hastanın %43'ünde kısa frenulum bulunmuştur. Lokal anestezi altında frenulotomi yapılmasını takiben IELT değeri 1.65 dakikadan 4.11 dakikaya yükselmiştir (92).

PE yakınması olan hastalarda stres etkenleri artmış olarak izlenmekte, panik bozukluk ve sosyal fobi birlikteliği de sıkça görülmektedir (93). Yaşamboyu PE hastalarında; artmış sempatik tonusunun, bu yakınma ile bağlantısını kesin bir kanıt olarak sunan oldukça fazla yayın da bulunmaktadır.

Prematür Ejakülasyon Tanısı

Net ve ayrıntılı anamnez alınması tanı koymada en çok yardımcı olabilen anahtar yaklaşımdır. Çoğu hasta durumlarını ED ile ilişkilendirmekte ve problemlerini ED'ye bağlayabilmektedir. '*Ejakülasyon gerçekleşmeden ereksiyon kaybı mı yaşanıyor yoksa ejakülasyon çabuk olduğundan ereksiyon mu sonlanıyor*' sorusu sorularak PE ile ED ayrımı yapılabilir. Takiben hastalara tahmini algıladıkları IELT süreleri sorulduğunda, hastaların büyük çoğunluğunun boşalma sürelerini doğru bildirdikleri izlenmiştir. Bu aşamadan sonra hastalara PE yada algıladıkları erken boşalma durumunun ne sıklıkta karşılaşıldığı sorulmalıdır. Değerlendirmede kullanılan anketlerin neredeyse tamamı klinik çalışmalarda ilaç etkinliği araştırmak üzere geliştirilmiştir. Bu anketler de incelemede kullanılabilir. Index Premature Ejaculation (IPE), Premature Ejaculation Profile (PEP), Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) (94, 95, 96).

Prematür Ejakülasyonun Tedavisi

Seksüel davranış terapisi

Yıllar boyunca tüm dünyada PE tedavi yöntemi olarak kabul edilen davranış terapisi için henüz iyi dizayn edilmiş; IELT, IPE veya PEP ile etkinliğin gösterildiği çalışma yapılmamıştır. Ayrıca yayınlanmış bilgilerle, uzun vadedeki başarısı ve etkinliği oldukça kafa karıştırıcıdır. Tedaviyi bıraktıktan sonra PE'nin yeniden görülme oranı %60 ile %75 arasında değişmektedir (97). İlaç tedavisi PE hastalarında ortalama IELT 'yi %80 oranında arttırırken, bu oran davranış terapisinde %170 olarak ölçülmüştür (98). Seksüel davranış terapisi ile farmakolojik tedavinin birlikte kullanımının, hastaların büyük çoğunluğunda daha efektif sonuçlar verebileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

Topikal Anestezikler

Sprey yada krem şeklinde uygulanabilmektedir. Geçmişte yapılmış küçük çaplı çalışmalarda, lidokain/prilokain bazı ilaçların IELT iyileştirmede %80'in üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (99). Lidokain/prilokain bazı topikal olarak kullanılan yeni bir spreyin hastaların %90'ına yakınında çok az yan etkilerle, IELT sürelerini 6 kat arttırdığı da gözlenmiştir(100). Bu sprej 2014 yılından beri Avrupa'da kullanılmaktadır.

Oral İlaç Tedavisi

Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Serotonin reseptörleri ejakülasyon üzerinde temel etkili olan reseptörlerdir. *Dapoksetin*, PE tedavisinde kısa etkili bir SSRI olarak çeşitli ülkelerde endikasyon almış bir ilaçtır. Kısa bir yarılanma ömrü olması, hızlı eliminasyonu ve pik konsantrasyona 1.3 saat içinde ulaşması sonucu isteğe bağlı kullanım için mükemmel bir ilaç olmuştur (101). Dünyanın hangi ülkesinde uygulanırsa uygulansın benzer etki profili

sergilemiş, bu ilacın 30 mg ve 60 mg formları birinci basamak tedavi olarak kullanımda bulunmaktadır.

Diğer SSRI 'lardan günlük olarak *paroksetin* (20 mg /gün) kullanımı IELT'yi sekiz kat artırır. Yine sertralin (50-200mg/gün) ve *fluoksetin* (20-40mg/gün) beş kat, *italopram* (20-40mg/gün) ise iki kat IELT artışına sebep olur. Bu ilaçlar ile ilgili gözönünde bulundurulması gereken konu ise; ilaçların aniden kesilmemeleri gerektiği ve uyuşukluk, bulantı, baş dönmesi ve kuru ağız gibi yan etkilerin görülme ihtimallerinin olmasıdır.

Trisiklik Antidepresanlar

Klomipramin'in 12.5-50mg /gün veya isteğe bağlı, ilişkiden 4-6 saat önce kullanımının tedavide yeri olabilir ancak SSRI benzeri yan etkiler yanı sıra endojen ve eksojen katekolamin artışına ve çarpıntılara sebep olabilmektedir.

Tramadol

İlişkiden 1-2 saat önce kullanılan santral etkili opioid reseptör agonistidir. Dispepsi ve uyku hali en çok görülen yan etkilerdir. Bağımlılık potansiyeli ve ciddi yan etkiler sebebiyle sadece başka tedavilerden fayda görmemiş seçilmiş vakalarda kullanımı önerilmektedir.

Alfa Bloker

Literatürde çok kısıtlı data mevcuttur ve cevap oranı % 50 olarak izlenmektedir. Uroselektif alfa bloker *silodosin* ve *tamsulosin* bazı hastalarda denenebilir.

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri

ED tedavisinde kullanılan bu ilaçların PE üzerinde etkisi Jannini ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir(102). ED tedavisinde kullanılan ilaçlar ED ve PE birlikteliğinde güvenli ve

efektif olarak kullanılabilir(kanıt düzeyi 1A). ED ve PE mevcut iken ED ilaçlarının PE ilaçlarıyla kombine olarak kullanımı konusunda data sınırlıdır (3C). Hayatboyu PE olan hastalarda ED yokken, ED farmakoterapisi önerilemez. (4D). Ayrıca yapılan bir çalışmada PDE5 inhibitörleri ve dapoksetin birlikte kullanımının her iki ilaç grubunun birbirinin farmakodinamisini etkilemediği gösterilmiştir(103).

Kaynaklar

1. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. The Netherlands: European Association of Urology; 2015. <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>.
2. Grazioplene C, et al. Anatomy, physiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010. 7:445
3. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993 270(1): 83-90.
4. Feldman HA, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994 151(1): p. 54-61.
5. Nicolosi A, Moreira ED Jr, Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology.* 2003 Jan;61(1):201-6.
6. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, Hattat H; Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol.* 2002 Mar;41(3):298-304.
7. Blanked MH, Driessen LF, Bosch JL, Bohnen AM, Thomas S, Prins A, Bernsen RM, Groeneveld FP. Health status and its correlates among Dutch community-dwelling older men with and without lower urogenital tract dysfunction. *Eur Urol.* 2002 Jun;41(6):602-7.
8. Lee DM, Tajar A, Ravindrarajah R, et al. Frailty and sexual health in older European men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(7):837-44.
9. Gross O, Sulser T, Eberli D. Erectile and Ejaculatory Dysfunction. *Proxis.* 2015;104(24):1337-41
10. Capogrosso P, Colicchia M, Ventimiglia E, Castagna G, Clementi MC, Suardi N, et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man--worrying picture from the everyday clinical practice. *J Sex Med.* 2013 Jul;10(7):1833-41.

11. Dong, J.Y., et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58: 1378.
12. Gandaglia, G., et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol*, 2014. 65: 968.
13. Jackson G, Montorsi P, Adams MA, Anis T, El-Sakka A, Miner M, et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med*. 2010 Apr;7(4 Pt 2):1608-26.
14. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med*. 2010 Apr;7(4 Pt 2):1627-56.
15. Skeldon SC, Detsky AS, Goldenber SL, Law MR. Erectile Dysfunction and undiagnosed diabetes, hypertension and hypercholesterolemia. *Ann Fam Med*. 2015;13(4):331-5.
16. Savadi H, Khaki M, Javnbakht M, Pourraflée H. The impact of hemodialysis on sexual function in male patients using the International Index of Erectile Function Questionnaire (IIEF). *Electron Physician*. 2016;8(5):2371-7.
17. Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJ. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2013 Jan;10(1):115-9.
18. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, Vlachopoulos C. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol*. 2014 May;65(5):968-78.
19. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003 Dec;44(6):637-49.
20. Rosen, R., et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*, 2003. 44: 637.
21. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease *J Sex Marital Ther*. 2004 Mar-Apr;30(2):95-105.
22. Lew-Starowicz M, Rola R J. Sexual dysfunctions and sexual quality of life in men with multiple sclerosis. *Sex Med*. 2014 May;11(5):1294-301.
23. Denys P, Soler JM, Giuliano F. Sexuality of men with neurologic disorders. *Prog Urol*. 2013 Jul;23(9):712-7.
24. Calabro RS, Gervasi G, Naro A et al. Erectile Dysfunction in individuals with neurologic disability: A Hospital-based cross-sectional study. *Innov clin Neurosci*. 2016;13(1-2):10-4.
25. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Catanzariti D. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2015 Jan;48(1):1-6.
26. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5: CD003382.
27. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 May;26(3):130-40.
28. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1250-61.
29. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women *J Sex Med*. 2013 Feb;10 Suppl 1:53-64.
30. Nagpal K, Bennett N. Colorectal surgery and its impact on male sexual function. *Curr Urol Rep*. 2013 Aug;14(4):279-84.
31. Song SH, Kim DS, Shim SH, et al. Usage and perceptions of phosphodiesterase type 5 inhibitors among the male partners of infertile couples. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(1):26-30.
32. Kadioglu A, Ortac M, Brock G. Pharmacologic and surgical therapies for sexual dysfunction in male cancer survivors. *Transl Androl Urol*. 2015;4(2):148-59.
33. Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, Apostolidis A, Tzortzis V, Yannakoyorgos K. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):615-20.
34. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997 Jun;49(6):822-30.
35. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):809-25.
36. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013 10(1): p. 108-10.
37. Davis-Joseph, B., et al. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology*, 1995. 45: 498.
38. O'Connor DB, Lee DM, Corona G, Forti G, Tajar A, O'Neill TW, et al; European Male Ageing Study Group. The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10) 1577-87

39. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):99-112.
40. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres LO. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *J Sex Med*. 2013 Mar;10(3):661-77.
41. Turek SJ, Hastings SM, Sun JK, King GL, Keenan HA. Sexual dysfunction as a marker of cardiovascular disease in males with 50 or more years of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3222-6.
42. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol*. 1998 Jun;159(6):1921-6.
43. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol*. 1999;36(1):60-7.
44. Sikka SC, Hellstrom WJ, Brock G, Morales AM. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med*. 2013 Jan;10(1):120-9.
45. Glina S, Ghanem H. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). *J Sex Med*. 2013 Jan;10(1):111-4.
46. Capogrosso, P, et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man—worrisome picture from the everyday clinical practice. *J Sex Med*, 2013. 10: 1833.
47. Ghanem, H.M., et al. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2013. 10: 108.
48. Montorsi F, Adaihan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2010 Nov;7(11):3572-88.
49. Salonia, A., et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2:recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol*, 2012. 62: 273.
50. Maggi, M., et al. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *J Sex Med*, 2013. 10: 661.
51. Khera, M., et al. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol*, 2014. 65: 115.
52. Sohn, M., et al. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med*, 2013. 10: 172.
53. Rosen, R.C. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am*, 2001. 28: 269.
54. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA; Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 2):1197-203.
55. Moncada I, Jara J, Subirá D, Castaño I, Hernández C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol*. 2004 Sep;46(3):357-60.
56. Tsertsvadze A1, Yazdi F, Fink HA, MacDonald R, Wilt TJ, Bella AJ, et al. Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. *Urology*. 2009 Oct;74(4):831-836.
57. Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs*. 2003;63(20):2203-12.
58. Chung E, Broc GB. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Jun;12(8):1341-48.
59. Sanford M. Vardenafil orodispersible tablet. *Drugs* 2012 72(1): p. 87-98.
60. Wang R, Burnett AL, Heller WH, Omori K, Kotera J, Kikkawa K, et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med*. 2012 Aug;9(8):2122-9.
61. Kyle JA, Brown DA, Hill JK. Avanafil for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2013 Oct;47(10):1312-20.
62. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A, Guay AT, Hatzichristou D. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology*. 2002 Sep;60(2 Suppl 2):28-38.
63. Eardley I, Montorsi F, Jackson G, Mirone V, Chan ML, Loughney K, et al. Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. *BJU Int*. 2007 Jul;100(1):122-9.
64. Cui H, Liu B, Song Z, Fang J, Deng Y, Zhang S, et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. *Andrologia*. 2015 Feb;47(1):20-4.

65. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol*. 1993 Feb;149(2):290-4.
66. Yuan J, Hoang AN, Romero CA, Lin H, Dai Y, Wang R. Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. *Int J Impot Res*. 2010 Jul-Aug;22(4):211-9.
67. Ruffo A, Capece M, Prezioso D, et al. Safety and efficacy of low intensity shockwave(LISW) treatment in patients with erectile dysfunction. *Int Braz J Urol*. 2015;41(5):967-74.
68. Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11):1787-91.
69. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction *J Sex Med*. 2010 Jan;7:10. Jan;7(1 Pt 2):524-540
70. Sundaram CP1, Thomas W, Pryor LE, Sidi AA, Billups K, Pryor JL. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology*. 1997 Jun;49(6):932-5.
71. Buvat J, et al. Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxislyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol*, 1998. 159: 116.
72. Costa P, et al. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. *Drugs*, 2012. 72: 2243.
73. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, Choi HK, Hellstrom WJ, Krishnamurti S, et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2004 Jul;1(1):98-109.
74. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR *J Urol*. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. 1999 Sep;162(3 Pt 1):715-8.
75. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. *AMS 700CX Study Group. J Urol* 2000 164(2): p. 376-80.
76. Trost LW, McCaslin R, Linder B, Hellstrom WJ. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices*. 2013 May;10(3):353-66.
77. Levine LA, Burnett AL. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med*. 2013 Jan;10(1):230-44.
78. White JR, Case DA, McWhirter D, Mattison AM. Enhanced sexual behavior in exercising men. *Arch Sex Behav*. 1990 Jun;19(3):193-209.
79. Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, Wang D, Tsao PS, Cooke JP. NOS inhibition accelerates atherogenesis: reversal by exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Aug;285(2):H535-40.
80. Whooley, M.A., et al. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med*, 1997. 12: 439.
81. 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 May;5(5):1079-87.
82. Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althoff SE, Shindel A, Adaikan G, et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *J Sex Med*. 2014 Jun;11(6):1423-41.
83. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II--proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med*. 2006 Jul;3(4):693-705.
84. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, et al. The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. *J Sex Med*. 2011 Apr;8(4):1177-85.
85. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. Ejaculation disorders: A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005;2:492-97.
86. Patrick DL, Rowland D, Rothman M. Interrelationships among measures of premature ejaculation. The central role of perceived control. *J. Sex Med* 2007;4:780-88.
87. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, Perelman M, Rowland D, Waldinger M, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*. 2004 Jul;1(1):58-65.
88. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo-hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6472-79.
89. Corona G, Jannini EA, Lotti F, Boddi V, De Vita G, Forti G, et al. Premature and delayed ejaculation: Two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. *Int J Androl* 2010;34: 41-8.
90. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A, Ustundag B, Ayar A. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation. *Arch Androl* 2002;48:345-50.
91. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, et al. Psychobiological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrology unit for sexual dysfunction. *Eur Urol* 2004;46:615-22.

92. Gallo G, Perdona S, Gallo A. The role of short frenulum and the effects of frenulotomy on premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:1269-76.
93. Figueira I, Possidente E, Marques C, Hayes K. Sexual dysfunction: A neglected complication of panic disorder and social phobia. *Arch Sex Behav* 2001;30:369-77.
94. 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.
95. Patrick DL, Guiliano F, Ho KF, Gagnon DD, Mc Nulty P, Rothman M: The premature ejaculation profile: Validation of self reported outcome measures for research and practice. *BJU Int* 2009;103:358-64.
96. Symonds T, Perelman M, Althof S, Guiliano F, Martin M, May K, et al. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol* 2007;52:565-73.
97. Hawton K, Catalan J, Martin P, Fagg J. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 1986;24:665-75.
98. Steggal M, Fowler C, Pryce A. Combination therapy for premature ejaculation: Results of a small scale study. *Sex Relation Ther* 2008;23:365-76.
99. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: A double blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 2004;93:1018-21.
100. Carson C, Wyllie M. Improved ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when PSD502 is applied topically in men with premature ejaculation: Results of a phase 3, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2010;7:3179-89.
101. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: Integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med* 2011;8:524-39.
102. Jannini EA, McMahon C, Chen J, Aversa A, Perelman M. The controversial role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *J Sex Med.* 2011 Aug;8(8): 2135-43.
103. Dresser MJ, Desai D, Gidwani S, Seftel AD, Modi NB. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Impot Res.* 2006 Jan-Feb;18(1):104-10.

SORULAR

- 1) **Diabet ile ilişkili Eretil disfonksiyon için hangisi söylenebilir?**
 - a. psikolojik faktörler etkilidir
 - b. nörolojik yetmezliğe bağlıdır
 - c. arteryel yetersizlik sebeptir
 - d. endotel hücre fonksiyon kaybı söz konusudur
 - e. yukarıdakilerin hepsi patogeneizde rol oynar (e)
- 2) **Aşağıdaki moleküllerden hangisi penil detümesans ile ilgilidir?**
 - a. Nitrik oksit
 - b. Fosfodiesteraz tip 5
 - c. Fosfodiesteraz tip 3
 - d. Asetilkolin
 - e. Nöropeptit Y (b)
- 3) **Aşağıdaki beyin bölgelerinden hangisinin stimülasyonu penil ereksiyona sebep olur?**
 - a. Hipotalamus paraventriküler bölge
 - b. Orta beyin raphe
 - c. substantia nigra
 - d. Nucleus paragigantocellularis
 - e. Locus cereleus (a)
- 4) **Radikal prostatektomi sonrası görülen eretil disfonksiyon aşağıdakilerden hangi sinirin zedelenmesine bağlıdır?**
 - a. Penisin dorsal siniri
 - b. Kavernöz sinir
 - c. genitofemoral sinir
 - d. sempatik ganglion
 - e. İlioinguinal sinir (b)
- 5) **Aşağıdakilerden hangisi testosteron fonksiyonu değildir?**
 - a. Seksüel ilgiyi artırır
 - b. Seksüel aktivite sıklığını artırır
 - c. Nokturnal ereksiyon sıklığını artırır ama görsel yolla uyarılan ereksiyonlarda çok az etkisi vardır
 - d. Peniste nitrik oksit aktivitesini devam ettirir
 - e. Erkeklerde saç kaybını önler (e)
- 6) **Penil ereksiyonda rol oynayan faktörler nelerdir?**
 - a. Arteryal dilatasyon ve venöz konstriksiyon
 - b. İskiokavernöz kasın relaksasyonu
 - c. Arteryal dilatasyon, venöz kompresyon ve sinüzoidal relaksasyon
 - d. Korpus kavernosum içindeki düz kas kontraksiyonu
 - e. Sinüzoidal boşlukların nitrik oksit ile dolması ve genişlemesi (c)
- 7) **Penis innervasyonunda görevli sinir(ler) hangisidir?**
 - a. S2-S3-S4 spinal segmentler
 - b. T10-T12 spinal segmentler
 - c. Dorsal sinir
 - d. Kavernöz sinir
 - e. Hepsi (e)
- 8) **Eretil Fonksiyon Uluslararası İndeksi (IEFF) seksüel fonksiyonu çeşitli açıdan değerlendirir. Hangisi değerlendirilen kriterler arasında değildir?**
 - a. Eretil Disfonksiyon
 - b. Partner tatmini
 - c. Cinsel istek
 - d. Orgazmik fonksiyon
 - e. Genel tatmin (b)

9) Androjenler yaş ile birlikte azalmaktadır. Hangisi bunun sonucu değildir?

- a. Azalmış libido
- b. Venöz kaçak
- c. Osteoporoz
- d. İnsülin direnci
- e. Depresyon (b)

10) Miks tip (psikojenik faktörlerin de etkili olduğu) Eretil disfonksiyon vakalarının yüzde kaçında beklenir?

- a. 10
- b. 15
- c. 20
- d. 25
- e. 40 (d)

Priapizm, Penil Kurvatür ve Protez

7-1

Bahadır Ermeç • Ateş Kadioğlu

Priapizm

Penisin cinsel uyarı yada ilişkiden bağımsız bir şekilde 4 saatten uzun süren ereksiyonu olup, süratle tedavi edilmezse erektil disfonksiyon ile sonuçlanabilecek acil bir durumdur. (1) 1914 yılında Hinman tarafından nadir bir durum olarak patofizyolojisi ise 1960 yılında Hinman Jr tarafından "iskemik visköz kanın ve venöz stazın neden olduğu venooklusif hastalık" olarak tanımlanmıştır. (2-3)

Priapizm tüm yaşlarda görülebilir ve genel popülasyonda insidansı düşüktür. (Yılda her 100.000 kişide 0.5-0.9 vaka) (1)

Priapizmin 3 tipi vardır; iskemik priapizm (veno-oklusif, düşük akımlı), non-iskemik priapizm (yüksek akımlı, arteriyel), stuttering priapizm (tekrarlayan, kekeme). Priapizmin tipinin belirlenmesi bize hem tedavi yaklaşımını sergilemede, hem de vakanın aciliyetini ve prognozunu belirmemizde yardımcı olur.

1) İskemik Priapizm

Seksüel uyarıdan bağımsız, 4 saatten uzun süren, ağrılı, intrakavernozal kan akımının azaldığı veya

hiç olmadığı bir kompartman sendromudur. Korporal metabolik alanda ilerleyici hipoksi, hiperkarbi ve asidoz ile birlikte zamana bağlı değişiklikler olmaktadır. Korporal fibrozis ve kalıcı erektil disfonksiyonu(ED) önlemek için acil tedavi edilmelidir.(4) Priapizm süresi ED gelişimini tahmin etmede en önemli belirteçdir ve 48-72 saat sonra yapılan girişimler ereksiyon ve ağrıyı rahatlatırsa da ED'nin önlenmesinde çok az etkindir.

İskemik priapizm tüm vakaların %95'ini oluşturur, çoğu nedenin ortaya konamadığı idiyopatik vakalardır. Alkol ya da uyuşturucu kullanımı, orak hücre hastalığı, antipsikotikler, PDE5 inhibitörleri yada intrakavernozal enjeksiyonlar diğer yaygın sebeplerdir. 1986 'da 230 hastalık serisinde, Pohl J, %21 vakada alkol ve ilaç kullanımını, %12 perineal travmayı, %11 orak hücre anemisini etiolojide saptamıştır. %56 priapizm atağını ise idiyopatik olarak bildirmiştir.(5) 1990'da Junemann, tanı amaçlı intrakavernozal enjeksiyonların %5.3, tedavi amaçlı enjeksiyonların ise %0.4 oranında priapizm oluşturduğunu belirtmiştir.(6) 2002 yılında Broderick ise ICI ya bağlı %5-36 priapizm gelişebileceğini belirtmiştir.(7)

İskemik Priapizm Etiyolojisi

- İdiyopatik
- Hematolojik hastalıklar
 - Orak hücre anemisi, talasemi, lösemi, multiple miyelom, Hb Olmsted, yağ embolisi, hemodiyaliz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, Faktor V Leiden mutasyonu
- Toksinler
 - Örümcek ısırığı, akrep sokması, uyuz, sıtma
- Metabolik hastalıklar
 - Fabry hastalığı, gut, amiliodozis
- Nörojenik sebepler
 - Sifiliz, spinal kord yaralanmaları, cauda equina sendromu, otonom nöropati, lomber disk hernisi, spinal stenoz, serebrovasküler olay, beyin tümörü, spinal anestezi
- Neoplazm
 - Metastatik yada rejyonel infiltrasyonlar ile prostat, üretra, testis, mesane, rektum, akciğer, böbrek kanserleri
- İlaçlar
 - Vazoaktif erektil ajanlar(papaverin, fenolamin, prostaglandin E1/aprostatil, intracavernozal tedavi kombinasyonları
 - Alfa adrejenik reseptör antagonistleri(prazosin, terazosin, doksazosin, tamsulosin)
 - Anksiyolitikler (hidroksizin),
 - Antikoagülanlar (heparin, varfarin)
 - Antidepresan ve antipsikotikler (trazodon, bupropion, fluoksetin, sertralin, lityum, klozapin, risperidon, olanzapin, klorpromazin, fenotiazin)
 - Antihipertansifler (hidralizin, guanetidin, propranolol)
 - Hormonlar (GnRH, testosteron)
 - Keyif verici maddeler (Alkol, marihuana, kokain(intranazal yada topikal), crack kokain)

Orak hücre anemisi, erişkinlerdeki vakaların %23'ünü oluşturur ve çocukluk çağındaki priapizmin ise en sık sebebidir.(%63) (8,9) Orak hücre anemisi olan bir erkeğin, hayat boyu priapizm geçirme ihtimali %29-42 dir. Bunların %95'i İskemik priapizmdir.(10-12) Hastalıkla priapizm ilişkisi, deforme eritrositlerin kavernoza sinuzoidlerde kan akımını engelleyerek hipoksi ve asidoza yol açması ve korporal düz kaslarda paralizis oluşması olarak açıklanır. Orak hücre anemisinde hemolize uğrayan eritrositlerden çıkar serbest hemoglobin, NO ile reaksiyona girerek nitrat ve methemoglobin oluşturur. Ayrıca yine hemoliz sonucu eritrositlerden çıkan arginaz, NO üretimi için gerekli olan arginini ornitine çevirerek, nitrik oksit substratını tüketir. Vazodilatatör olan NO üretiminin azalması ve tüketimi sonrası, priapizm etiyojisinden de sorumlu hemolize bağlı endotelial disfonksiyon oluşur.

Tedavi edilmemesi halinde, histolojik olarak, 12 saatte korpuslarda oluşan interstisyel ödem, sinüzoidal epitelyum hasarı ve bazal membranın ortaya çıkmasına yol açarak 24 saatte trombosit aderenzine yol açar. 48. saatte sinüzoidal boşluklarda trombuslar bulunur, düz kas nekrozu ve fibroblast-like hücreler görülür.(13) Hayvan modellerinde, asidoz olsa da olmasa da, uzamış glikopeni ve hipoksinin düz kaslardaki nekrozun nedeni olduğu gösterilmiştir.

Hücre dışı çalışmalarda korporal düz kas hücrelerinde, hipoksi durumunda apoptozis geliştiği ve alfa adrejenik stimulasyonla kasılma oluşmadığı gösterilmiştir. Uzamış anoksik periyodlar düz kasın kasılabilirliğine zarar verir ve düz kas ölümüne ve korpus kavernosada fibrozise neden olur. Hipoksi sırasında salınan sitokinler, örn TGF-B, iskemiye bağlı fibroziste rol oynar. Hücre tamiri için gerekli olan TGF-B'nin yüksek miktarda salınmasıyla, hücre ölümü, skar gelişimi gerçekleşir.

Yaklaşım

• Anamnez

Priapizm tipini belirlemede ve tedavi tipi ve zamanlamasını seçmede anamnez önemlidir. Ereksiyon süresi, ağrı varlığı ve şiddeti, daha önce geçirilmiş priapizm atağı ve nasıl sonlandığı, ilaç yada madde kullanımı, orak hücre anemisi, lösemi yada talasemi gibi kan hastalıkları, penis travma öyküsü sorgulanması gereken konulardır.(12)

• Muayene

Travma izi olmaması, korpus kavernozumların ağrılı, hassas ve tam rijid iken, glans penisin buna katılmaması iskemik priapizm için anlamalıdır.

• Laboratuvar

Tam kan sayımı ve kanama testleri gereklidir. Korpus kavernozumdan kan aspirasyonunda koyu renkli kan ve kan gazı analizinde **hipoksi (pO₂ <30mmHg), hiperkarbi (pCO₂ >60mmHg), asidoz (ph<7.25)** görülmesi iskemik priapizm lehinedir.(12)

Etiyolojide sorumlu olabilecek kan hastalıkları için hemoglobin elektroforezi yapılmalıdır. AUA kılavuzu tüm hastalarda kanda toksin ve ilaç analizi önerirken EAU kılavuzu şüphe varlığında önermektedir.

• Görüntüleme

Doppler USG, yüksek akımlı priapizmden ayırmada kullanılabilir. %70 vakada tanı koyabilir, kan gazı analizine alternatif ya da yardımcı teknik olabilir.(14-15) İskemik priapizmde korpus kavernozumda kan akımı beklenmezken, yüksek akımlı priapizmde korpuslardaki artmış kan akımı ya da şant cerrahisi sonrası oluşan fistül traktındaki türbülant akım görülebilir. Ayırıcı tanı amaçlı ultrason, aspirasyondan önce yapıl-

malıdır, aksi halde oluşan hiperemi tanı koymayı zorlaştırır.

MRG ise düz kasın canlılığının ve gelişmesi beklenen erektil disfonksiyon ihtimalinin ortaya konmasında faydalıdır.(16) Hemen penis protez implantasyonu yapılacak hastalarda kullanılır ve düz kas nekrozunu %100 sensivite ile doğrulamaktadır.

Anjiyografinin tanıda yeri yoktur ve iskemik /yüksek akım ayırımında kullanılmaz. (12-14)

Birinci Basamak Tedavi

Tedavide, buz uygulanması, egzersiz, soğuk duş, ejakulasyon gibi yöntemlerin faydasına ilişkin kanıt bulunmamaktadır.

4 saatten uzun süren iskemik priapizmde, ilk basamak tedavi korpus kavernozumdaki kanın 16-18 G kelebek iğne ile aspirasyonu olmalıdır. Aspirasyonla beraber salin solüsyonu ile irrigasyon öneren yayınlar da vardır. Aspirasyon +/- irrigasyon; ağrı geçip, detümesans sağlanana ve temiz, açık kırmızı kan gelene kadar yapılmalıdır. Vakaların %30'unda aspirasyon +/- irrigasyonla başarı sağlanır.

Bu tedaviye intrakavernoza sempatomimetik (fenilefrin, etilefrin, norepinefrin, metamizol) ya da α -adrenerjik agonist eklenmesi ile %80 detümesans sağlanabilir.(12,17,18)

EAU kılavuzunda priapizmin rezolusyonu 24 saatten daha uzun flask durumun sağlanması; nüks etmesi de bu süreden sonra tekrar ereksiyon olması olarak tanımlanmıştır.

Fenilefrin, α -adrenerjik selektivitesi yüksek olduğu için iyotropik ve kronotropik kardiyak etkisi azdır ve sempatomimetikler arası karşılaştırmalı çalışma olmasa da önerilen ajandır. (17,19-21) 1ml'de 100-500 μ g olacak şekilde sulandırılıp, 3-5 dakikada 1ml olacak şekilde enjekte edilir. Saatte 1 mg'dan fazlası önerilmemekte, ayrıca yüksek doz fenilefrinin ek yararı gösterilmemiştir.(21) α -adrenerjik selektivitesine rağmen kardiyak yan etkileri (Baş ağrısı,

sersemlik, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi, çarpıntı) vardır ve uygulama sırasında tansiyon-nabız monitorizasyonu gerekir. Subaraknoid kanama oluşumu literatürde bir vaka da bildirilmiştir.(22)48 saati geçen priapizmde iskemi ve asidoz nedeniyle düz kasların semptomimetiklere yanıtının azalması sonucu fenilefrin etkinliği azalmaktadır.

Adrenalin, özellikle vazoaaktif ilaç uygulamasına bağlı priapizmde tercih edilir ve bu nedenle başvuran hastada aspirasyon öncesi ilk tedavi olarak öneren yayınlar vardır. 1/100.000 lik adrenalinden 2ml, 20 dakikada 1, toplam 5 enjeksiyona kadar yapılabilir. Başarı oranı tek enjeksiyonda %50, tekrarlayan enjeksiyonlarda %95 olarak bildirilmiştir.(23,24)

Orak hücre anemili hastalarda da tedavi aynı şekilde olmakla beraber, iv hidrasyon, analjezi, oksijen tedavisi ve kan transfüzyonu faydalı olur. Ancak transfüzyona bağlı nörolojik sekel gelişimi bildirildiği için rutin olarak önerilmez.(25) Orak hücre anemisi için faydalı olan bu sistemik tedaviler tek başına yeterli değildir, mutlaka priapizm atağı için aspirasyon yapılmalıdır.(12,17,26)

İn vitro bir hayvan çalışmasında N-asetilsistein, glutatyon, digoksin, kalsiyum, L-NAME korpus kavernozumdaki İskemik değişimi döndermede faydasız bulunmuştur. Ayrıca antioksidanlar ile oksidatif değişikliklerin önlenemeyeceği gösterilmiştir.(27)

İkinci Basamak Tedavi

İkinci basamak tedavi cerrahi şant operasyonlarını kapsar. Yeterli çalışma olmasa da genel olarak birinci basamak tedaviler 1 saat denenip başarısız olursa önerilir ancak parsiyel detümesans sağlanırsa bu süre uzayabilir. Birinci basamak tedavinin başarısızlığı devam eden korporal rijidite, kan gazında devam eden hipoksi, asidoz, Doppler USG'de korporal kan akımının olmaması ya da az olması, intrakorporal ba-

sın artışı (>40 mmg Hg) olarak sayılabilir. Malign veya kontrolsüz hipertansiyonu olan veya α-agonist ajanlar ile kullanımı kontroendike olan MAO inhibitörü kullanan hastalarda erken cerrahi seçilebilir.

Uygulanacak şant tipi cerrahın tecrübesi ve tercihinine göre belirlenir ancak distal şantlar proksimallerden önce önerilir.

1. Distal Şantlar (Korporaglanular)
 - a. Perkütan distal şant
 - i. Winter 1974
 - ii. Ebbehøj 1976
 - iii. T-shunt 2006
 - b. Açık Distal şant
 - i. Al-Ghorab
 - ii. Burnett 2009
2. Proksimal şant
 - a. Açık Proksimal
 - i. Quackles 1964
 - ii. Sacher 1972
3. Ven anastomozu
 - a. Grayhack 1964
 - b. Barry

• Distal Şantlar

Korpora glandular şantlar, düşük komplikasyon riski nedeniyle önce tercih edillirler. Erektile disfonksiyon riski %25'ten azdır. Winter şantı, büyük bir biyopsi iğnesi ile glans ile korpus kavernozumlar arası çok sayıda delik açarak yapılır.(28)

Ebbehøj tekniğinde No 11 bistüri ile glans penis ile korpus kavernozum arası shunt oluşturulur.(29)

T-Şant: Lokal anestezi altında No 10 bistüri glansa sokulara, korpus kavernozum ile glans arasında fistül oluşturulur, bistüri ucu 90° olacak şekilde üretradan uzağa çevrilerek fistül genişliği 50mm² yapılır. 10-15 dakika sonra detümesans sağlanamadıysa diğer taraf için de yapılır. Hala rijid ise 20-24F üretral dilatatörler insizyondan korpuslara ilerletilir. (Korporal tünel)

TABLO 1. T-şant + korporal tünel sonuçları

	Priapizm süresi (sa)	Rezolusyon (%)	Postop ED (%)
Segal (34)	60	80	40
Brant (32)	64	92	38
Ralph (33)	96	64	93

Flask olunca dilatatörler 10 dakika daha yerinde tutulur ve insizyonlar kan akımına izin verecek şekilde aralıklı dikilir.(30,31) Eğer priapizm süresi 48-72 saatten uzun ise bilateral T-şant'ı takiben korporal tünel gerçekleştirilebilir. 13 hastalık seride rezolusyon %92 olarak bildirilmiştir. Erektile fonksiyon %69 hastada korunmuştur. 72 saatten uzun süren priapizmde, erektil fonksiyon koruma oranı %50 olarak bildirilmiştir. Seri genişletilirse, 36-48 saatten sonra erektil fonksiyonun geri dönüşsüz kaybolacağı bilgisi değişebilir.(32) Zacharakis ve ark'nın 45 hastalık serisinde, priapizm süresi 24 saatten kısa olan hastalarda (n=5) %100, 24-48 saat arası olan hastalarda(n=11) %55 başarı sağladıkları bildirilmiştir. 24-36 saat arası opere edilen hastaların hepsinde çeşitli derecelerde ED gelişirken, %50 si şiddetli ED tariflemiş.(33) (Tablo1)

Al-Ghorab Tekniği: Korpus kavernosumun distal ucundaki tunika albuginea eksize edilir. %74 rezolusyon bildirilmiştir.(35)

Korporal Snake manevrası: Al-Ghorab tekniğinin modifikasyonudur. 2 korpus kavernosumun distal ucu ile glans penis arası tunika albuginea eksize edilerek cerrahi pencere açılır. 7/8 Hegar bujileri korporal cisimlere ilerletilir. 10 vakalık bir seride (ort. priapizm süresi 75 saat) 8 hastada tam rezolusyon sağlanırken, sadece 2 vakada parsiyel olarak erektil fonksiyon korunmuştur.(36)

• Proksimal Şantlar

Proksimal şantlar, distal şantlar'ın tünel yöntemi ile birlikte uygulanmasından sonra önemini kaybetmiştir.

Quackles şantında perineal insizyonla açılarak, korpus kavernozum ile spongiosum birbirine bağlanır. Sacher tekniğinde işlem bilateral yapılır.(37,38) Proksimal şantlarda üretra yaralanma riski yüksektir. Daha fazla kan drene edilmesine rağmen, başarı oranı daha yüksek değildir(Rezolusyon oranı: %76). Erektile disfonksiyon riski, distal şant yöntemlerindeki iki katıdır (%50). Ancak gerek distal gerekse proksimal şant yapılan hastalarda gelişen erektil disfonksiyonun ne kadarının işleme ne kadarının uzun süren priapizme bağlı olduğu gösterilmemiştir.

Grayhack: Safen ven, tunika albuginea kesilip, proksimal taraftan korpus kavernozumla anastomoz edilir. %77 başarı bildirilmekle beraber, safen ven trombozu, pulmoner emboli gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.(39)

Barry anastomozunda, korpus kavernozum ile yüzeysel ve derin dorsal ven anastomoz edilir. Korpus kavernozum'un fizyolojik drenajına benzediği için en fizyolojik yöntemdir.

Erken penil protez implantasyonu

48-72 saat sonunda tedaviye dirençli priapizm komplet erektil disfonksiyonla sonuçlanacağı için, erken penil protez implantasyonu(PPI) önerilebilir.(40-44) Erken operasyon ile, gelişmesi beklenen korporal fibrozisin yol açacağı tunikal erozyon, enfeksiyon, penil kısalma gibi operasyonu da zorlaştıran etkilerden kaçınılır. Ancak üretral yaralanma, enfeksiyon, oluşabilecek mekanik protez arızaları gibi komplikasyon riskleri artmıştır ve hasta bu konuda bilgilendirilmelidir.(41-44)

Uzun süren priapizmde fibrozis ve erektil disfonksiyon gelişeceği bilinse de, operasyon öncesi MRG ile yada intraoperatif biyopsi ile düz kas nekrozunun kanıtlanması önerilir. 68 hastalık bir seride preoperatif MRG ve biyopsi ile kanıtlanan nekrozu olan hastalarda erken dönem PPI yapılmış(64 malleable, 4 inflatable) memnuniyet %96, enfeksiyon %6 olarak bildi-

rilmiş. Aksine geç PPI uygulanan 27 hastada ise, fibrozis nedeniyle vakaların % 80'inde ikinci korporotomi ve dar protezler uygulanmış, hasta memnuniyeti penil kılalma nedeniyle %60'a düşmüştür. Ayrıca hastaların %26'sında erozyon, enfeksiyon, mekanik arızalardan dolayı revizyon cerrahi gerekmiştir.(40)

Akut olmayan sekel için cerrahi

Uzun süren priapizmin yada shunt tedavisi nedeniyle gelişen erektil disfonksiyonda medikal tedaviden fayda görmeyen hastalarda iskemik priapizm rezolusyonu sonrası PPI önerilir. Orak hücre anemisi gibi bir hastalık nedeniyle yeni priapizm atağını provoke etme riskinin yüksek olduğu hastalarda daha erken önerilebilir. İlk aydan sonra penis uzunluğunda 3.5 cm'e kadar kılalma olabilir ve ciddi fibrozis cerrahi alanda zorluklara neden olur. Penil fibrozis, farklı ek korporotomiler, patch uygulamaları ve hematoma drenajını gerektirebilir. Dar protezler, implantasyonun daha kolay olmasını sağlar. Ayrıca dilatasyon ve silindirlerin yerleştirilmesinde ekstra özen gösterilmesi protez çıkmasını ve erozyonu önler.

2) Yüksek akımlı priapizm

Düzensiz, arteriyel kavernoza kan akımına bağlı, tipik olarak tam rijid olmayan, ağrısız bir uzamış ereksiyon durumudur. Seksüel uyarı ile tam rijidite elde edilse de daha sonra eski haline döner.

Genellikle sebebi künt perineal travma sonucu, kavernoza arterdeki yaralanma ile, arter ile sinüzoidal boşluktaki lakuner alan arası yüksek akımlı bir fistül oluşmasıdır. (45,46) Türbülans akımın stimule etmesi ile endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesindeki artış ile uzamış ereksiyon oluşur.(47) Travma-priapizm arası 2-3 hafta süre geçebilir. Yaralanmaya bağlı gelişen arter spazmı gerileyince, fistül aktive olur ve uzamış ereksiyonlar ortaya çıkar.(48)

Kanserlerin penis metastazlarında, spinal kord hasarında, intrakavernoza enjeksiyon yada aspirasyon sonrasında da gelişebilir. Nesbit ve üretrotomi intern operasyonu sonrasında da vakalar bildirilmiştir. Orak hücre anemisi daha çok iskemik ve tekrarlayan priapizmle ilişkili olsa da, yüksek akımlı priapizm vakaları da bildirilmiştir.(49-55)

Muayenede perineal travma, tam rijid olmayan, ağrısız ereksiyon tipiktir. Kavernoza aspirasyondan yapılan kan gazında hipoksi, hiperkapni, asidoz saptanmaz. Penil Doppler USG (penis ve perineyi içeren) artmış kavernoza kan akımını gösterir ve tüm hastalara yapılmalıdır. Pudendal anjiyografide yaralanan kavernoza arter ve fistül gösterilebilir, ancak invaziv bir işlem olduğu için tanı amaçlı kullanılmaz; tedavi amaçlı, embolizasyon yapılacağı zaman tercih edilir.(12) MR çok küçük damar ve fistülleri görüntüleyemeyeceği için, kullanılmaz.(56)

Tedavi, peniste iskemi olmadığı için acil değildir, elektif şartlarda yapılabilir. Konservatif yaklaşımda bekleme ve perineal buz uygulaması, özellikle çocuklarda, bir seçenektir. Fistül spontan kapanabilir.(12) Konservatif yaklaşımda rezolusyon oranı %62dir. Ancak uzun süre yüksek oksijene maruz kalma, korporal düz kaslarda fibroze yol açarak uzun vadede erektil disfonksiyona yol açabilir.(17,57)

Korporal aspirasyon yapılmaz ve α adrenerejikler, sistemik dolaşıma geçeceği için kullanılmaz.

Medikal tedavide aylık leuprolid enjeksiyonları ve ek olarak bikalutamid ve ketakonazol tedavisi denenmiş, 7 hastanın 6'sında başarı sağlanmıştır. Libido kaybı, sıcak basmaları ve ED beklenen yan etkilerdir fakat hiçbir hastada kalıcı ED bildirilmemiştir.(58) Düşük doz oral ketokonazol (200 mg günlük) serum testosteron seviyesini 4-8 saat içinde bazal seviyenin %60 altına düşürerek nokturnal kan akımının ve intrakavernöz basıncın azalmasına neden

olur ve kavernoöz arter'in spontan kapanması oluşabilir.(59)

Selektif arteriyel embolizasyon, otolog kan pıhtısı, jel köpük yada sünger ile yapılabilir, coil yada akrilik yapıştırıcı kullanılabilir, küçük serilerde %89 başarı bildirilmiştir.(60)

Otolog kan pıhtısı, fistülü kapattıktan sonra, zamanla lizise uğrar, bu sürede fistüldeki damar onarımı olacağı için kan akımı normale döner. Yüksek selektif otolog kan embolizasyonu yapılan 11 hastada, başarı oranı %100, rekürrens %27.2 ve ED %0 olarak bildirilmiştir.(61)

Kalıcı maddeler (örn coil) kan akımında bozulmalar ile, erektil disfonksiyon yapabilir. Diğer komplikasyonlar; Penil gangren, gluteal iskemi, kavernoöz, perineal apse olarak sayılabilir.(12)

Embolizasyondan 1-2 hafta sonra hasta penil Doppler USG ile kontrol edilir. Tek embolizasyon sonrası çeşitli serilerde %30-40 rekürrens bildirilmiştir. Embolizasyon, erektil disfonksiyona yol açabilir, ancak %80 erkekte tam ereksiyon sağlanır.(12)

3) Tekrarlayan priapizm

Hinman tarafından 1914'te "akut geçici ataklar" olarak tariflenen kekeme(aralıklı, rekürren) priapizm; tekrarlayan, uzamış, ağrılı, kendini sınırlayan ve detümesansa ulaşan ereksiyonlardır. Atakların süre ve frekansları zamanla değişebilir ve majör bir iskemik priapizm atağı oluşabilir ancak genelde <4 saat sürer. Epidemiyolojik çalışmalar kısıtlı olsa da, orak hücre anemisinde sık olduğu gösterilmiştir. Orak hücre anemili erkeklerin %42-64'ünde görülür. Bir çalışmada orak hücre anemili hastaların %35'inde priapizm hikayesi ve bu hastalarında %72'sinde tekrarlayan priapizm atakları olduğu bildirilmiştir.(62) Priapizm atakları herhangi bir yaşta olabilir fakat puberteden sonra daha sıktır.(63) İdiyopatik de görülebilir ancak en sık sebebi orak hücre anemisi'dir. Daha önce iskemik pria-

pizm atağı geçirme, rekürren priapizm için risk faktörüdür.

Tekrarlayan priapizm'in muhtemel sebeplerinin, korporal düz kastaki endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) eksikliği nedeniyle, cGMP spesifik protein kinaz 1, PDE5 inh. ve RhoA/ rho-kinaz yollarının down-regulasyonu olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.(64-66) eNOS eksikliği PDE5 down-regulasyonuna yol açarak düz kasta cGMP birikimine yol açar. Hipoksik priapizm ataklarında reaktif oksijen metabolitlerine bağlı hasarlar olur. Doku tamiri için TGF-β ve sitokin salınımı artar ancak fibrozise neden olurlar.

Anamnezde özellikle uzamış sabah ereksiyonları olabilir. Sağlıklı erkeklerde uykuda beklenen ereksiyon sayısı 3-7 arasındadır ki, korpus kavernoözüm'un genişlemesiyle doku oksijenizasyonunun artmasını ve kavernoöz fibrozis'in önlenmesini sağlar.(67) Androjenler gündüz ereksiyonlarından farklı olarak uykuda ereksiyonların regulasyonunda anahtar role sahiptir. Uykuda başlayan ereksiyon, uyanınca geçmez. Bu epizodlar genellikle ağrısızdır ancak ağrı da eşlik edebilir ve ereksiyonlar iskemik ataklara yol açabilir.

Her bir akut atağın tedavisi iskemik priapizm ile aynıdır. İV hidrasyon, kan transfüzyonu yada kan değişimi orak hücre anemili hastalarda uygulanabilir.

Tekrarlayan priapizm tedavisinde amaç atakları engellemektir. Bu sebeple kullanılan farmakolojik ajanlar, ketokonazol, 5-alfa-redüktaz inhibitörleri, antiandrojenler, GnRH agonistleri, östrojen, PDE5 inhibitörleri, terbutalin, digoxin, gabapentin ve baklofendir.

Ketokonazol (KTZ)

KTZ, oral antifungal ajandır ve hem adrenal hemde testiküler androjen seviyelerini azaltır. (68,69) Yüksek doz KTZ (400 mg günde 3 kez) hormona dirençli prostat kanserinde standart

tedavi seçeneğidir. 5 mg prednizon ile kombinasyonu adrenal yetmezliğini önler.

KTZ ile yapılan iki çalışmada, tüm hastalarda priapizm ataklarında komplet rezolusyon görülmüştür. 6 ay sonra tedavi sonlandırıldığında hastaların %78.6'sında parsiyel yada komplet rezolusyon devam etmiştir.(68) Her iki çalışmada 25 hastada seksüel yan etki bildirilmiştir.

Önerilen başlangıç dozu 2 hafta boyunca günde üç kez 200mg KTZ ve prednizon 5 mg daha sonra 6 ay boyunca ve tedavi sırasında priapizm gözlenmezse gece 200 mg KTZ ve prednizon kesilerek devam edilir. KTZ dozunun yatarken ve azaltılarak verilmesi ile serum testosteron sadece 6-8 saatlik uyku süresinde baskılır ve doza bağlı yan etkiler ile tedavi maliyeti azalır.(68)

Yan etkiler, bulantı ve kusma (%50), döküntü, yorgunluk, jinekomasti, tırnak distrofisi, QT uzaması (<%1) ve hepatotoksitedir (<%1). Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. KTZ, priapizm ataklarını önlemede güvenli, ucuz ve etkili bir ajandır.

5-alfa-redüktaz inhibitörleri

Finasterid ve dutasterid testosteron'un dihidrotestosteron'a dönüşmesine engel olur. Rachid-Filho ve ark.'nın 120 gün boyunca finasterid tedavisi verdikleri 35 orak hücre anemili tekrarlayan priapizm hastalarından 16 hastada (%46) priapizm görülmezken, 16 hastada (%46) priapizm sayısında azalma gözlenmiştir.(70)

Barroso ve rak. Orak hücre anemisine sekonder tekrarlayan priapizmleri olan 5 çocuğu düşük doz finasterid (1mg/gün yada iki kez) ile tedavi etmişlerdir. 4 hastada atak gözlenmezken, sadece 1 hastada kısa süreli sporadik ataklar görülmüştür.(71) Bazı çalışmalarda finasterid ile kalıcı libido azalması ve ED bildirilmesine rağmen 5-alfa-redüktaz inhibitörlerinin bildirilen yayınlarda etkili ve güvenilir bir ajan olduğu gösterilmiştir. (72)

PDE5 inhibitörleri

Tekrarlayan priapizmde PDE5 inhibitör kullanımı mekanizması, cGMP/PDE5 down-regulasyonunun restorasyonu ve önlenmesidir. Burnett ve ark.'nın çalışmasında tekrarlayan priapizm atakları olan 7 hastaya PDE5 inhibitörleri verilmiş ve 6 hastada ataklar azalmıştır. İdiyopatik priapizimli 3 hastada tedaviden 3-8 ay sonra atak gözlenmezken, tedaviye cevap veren orak hücre anemili 3 hastada tedaviden 24 ay sonra priapizm tekrarlamıştır.(73) Ancak Burnett ve ark.'nın yakın zamanda yaptıkları 13 hastalık randomize kontrollü çift kör çalışmada, PDE5 inhibitör kullanımı ile çalışmanın kör fazında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bir de açık fazda %67 ye varan oranda priapizm ataklarının önlenmesi nedeniyle bu tedavi yönteminin geniş hasta popülasyonları ile araştırılması gereklidir.(74)

Diğer tedavi alternatifleri, GnRH agonistleri, anti-androjenler ve östrojen etkili oldukları gösterilmiştir fakat yüksek oranda hormonal yan etkileri, kullanımını kısıtlamaktadır. Digoksin, oral α ve β_2 agonistler, gabapentin, baklofen ve hidroksiüre ile ilgili potansiyel yan etkileri ve kısıtlı kullanımı nedeniyle bilgiler sınırlıdır.

Intrakavernozal sempatomimetik ajan kullanımı iskemik priapizmde yerleşmiş bir tedavidir. Sonraki priapizm ataklarını önlemede bazı sık priapizm atakları olan hastalarda kullanılabilir.

Penil Kurvatür

Konjenital penil kurvatür

Nadir görülür. İnsidansı çeşitli yayınlarda %1-10 arasında bildirilmiştir.(75,76) Korporal cisimciklerde tunika albuginea'nın orantısız gelişmesi sonucu oluşur ve üretral malformasyonlarla ilişkili değildir. Vakaların büyük bir kısmında kurvatür ventrale doğrudur fakat laterale, nadi-rende dorsale doğru olabilir.

Tanı

Anamnez genellikle tanı için yeterlidir. Hastalar genelde kurvatür ereksiyonlar ile daha belirgin olduğu ve ciddi kurvatür ilişkiye engel olduğu için puberteye eriştikten sonra başvururlar. Ereksiyon sırasında fizik muayene (otofotoğraf yada intrakavernozal vazoaktif ajan injeksiyonu sonrası) kurvatür dokümantasyonu ve diğer patolojileri dışlamak için yararlıdır.(77)

Tedavi

Konjenital penil kurvatür'ün tedavisi, puberte sonrası cerrahi düzeltilmez. Bu konuda birçok teknik tanımlanmıştır. Tunika albuginea'nın(TA) ellipsoid eksizyonu olan Nesbit prosedür'ü altın standart olup plikasyon tekniğide sık kullanılmaktadır. Çoğu zaman his kaybı ve glans penis iskemik lezyonlarından kaçınmak için dorsal nörovasküler demetinin diseksiyonu da gereklidir.(78,79)

Peyronie Hastalığı

Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda prevalans oranı %2-8.9 arasındadır ve ED ile DM hastalarında daha yüksek oranda gözlenmektedir.(80-83) Hastaların yaşı tipik olarak 55-60 yaş arasındadır.

Etyoloji

Peyronie hastalığının etyolojisi bilinmemektedir. Bu konuda en çok kabul edilen hipotez, tunika albuginea'nın tekrarlayan mikrovasküler yaralanması yada travmasıdır.(84) İnflamatuar cevabın uzaması, bağdokusunun fibrotik plağa dönüşmesiyle sonuçlanır.(84-86) Penil plak kurvatüre neden olur ki ciddi kurvatürler cinsel birleşmeye engel olabilir.

Risk Faktörleri

En sık ilişkili komorbiditeler ve risk faktörleri, diabetes, hipertansiyon, obezite, lipid anomalileri,

iskemik kardiyopati, ED, sigara, düşük testosteron ve pelvik cerrahidir.

(87-89) Dupuytren kontraktürü olan hastaların %4'ünde Peyronie hastalığı bildirilirken Peyronie hastalarında daha sık (%9-39) Dupuytren kontraktürü bildirilmiştir.(82,90,91)

Patofizyoloji

Hastalığın iki fazı vardır.(92) *Birincisi akut inflamatuvar faz*, flask durumda ağrı yada ağrılı ereksiyon ve tunikada palpabl nodül yada plak ile ilişkilidir. Penil kurvatür gelişmeye başlar. *İkincisi fibrotik faz*, hastalığın stabilize olduğu, sert palpabl, kalsifiye plakların olduğu dönemdir. Zamanla penil kurvatür hastaların %30-50'sinde kötüleşirken, %47-67'sinde stabil kalır. Spontan iyileşme hastaların sadece %3-13'ünde bildirilmiştir.(88,93,94) Ağrı hastaların %35-45'inde hastalığın erken fazında görülmektedir ve hastalık başladıktan sonra 12 ay içinde %90'ında düzelmektedir.(93-95)

Tanı

Başlangıç değerlendirmesinde, semptomlar, süreleri (ereksiyonda ağrı, palpabl nodül, kurvatür, uzunluk, rijidite ve çevresi) ve erektil fonksiyon durumu hakkında bilgi edinilir. Hastalığa özgü soru formu oluşturulmuş ve klinik kullanım için doğrulanmıştır (Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ)). Bu formda; 1) psikolojik ve fiziksel semptomlar, 2) penil ağrı, ve 3) rahatsız edici semptom başlıkları altında 15 soru hazırlanmıştır.(96)

En dikkat edilmesi gereken, medikal tedavi yada cerrahi tedavi zamanlaması için hastalığın aktif olup olmadığıdır. Aktif faz, kısa hastalık süresi, ağrılı ereksiyon yada penil kurvatürde yakın zamanda değişiklik ile birlikte iken, ağrının düzelmesi ve en az 3 aylık kurvatür stabilizasyonu hastalığın kronik fazıyla uyumludur ve endikasyonu olan hastalar cerrahi müdahaleye yönlendirilir.(93)

Muayene, rutin genitoüriner sistem değerlendirmesi ile başlar. El ve ayaklarda Dupuytren kontraktürü veya plantar fasyanın Ledderhose skarı tespit edilebilir.(94) Penis muayenesinde nodül yada plak palpasyonu mümkündür. Plak boyu ile kurvatür derecesi arasında korelasyon yoktur.(97) Ereksiyon sırasındaki uzunluk ölçümü tedavi kararını etkileyebileceğinden önemlidir.(98)

Ereksiyon sırasında kurvatür değerlendirilmesi zorunludur. Bunun için tercihen evde doğal ereksiyon sağlanarak kendisinin fotoğraf çekmesi veya vakum ereksiyon cihazı veya intrakavernozal vazoaktif ajan enjeksiyonu kullanılır.(99) Peyronie hastalarında ED sıklığı (>%50) fakat Peyronie hastalığından önce mi sonra mı başladığı önemlidir ? (88,97) ED varlığı ve psikolojik faktörler tedavi stratejisini etkileyebilir. (100) Ultrason(US) ile plak boyutu ölçümü hatalı sonuç verir ve günlük pratikte önerilmez. (101) Doppler US vasküler parametrelerin değerlendirilmesi için gerekebilir.(100)

Tedavi

1) Cerrahi dışı tedaviler

Konservatif tedavi, öncelikle hastalığın erken evresindeki hastalar için uygulanır.(94,102)

Tedavi seçenekleri; oral farmakoterapi, intralezyonel enjeksiyon tedavisi, topikal tedavidir (Tablo 2). 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.(103) Ayrıca konservatif tedavinin hastalığın erken ve geç dönemleri açısından belirgin hasta popülasyonlarında etkinliği ile ilgili henüz veri bulunmamaktadır.

a) Oral tedaviler:

Vitamin E, bir tokoferol olan vitamin E, antioksidandır. Geniş kullanılabilirliği, ucuz ve güvenli

TABLO 2. Peyronie Hastalığında cerrahi dışı tedaviler (EAU Kılavuzu 2015)

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
Ekstrakorporal şok dalga tedavisi (ESWT)
Traksiyon cihazı
Vakum cihazı

olması nedeniyle ürologların büyük çoğunluğu tarafından günde bir veya iki kez 400 IU olarak reçetelenmektedir.(104) Çift kör, plasebo kontrollu çalışmada, plak boyutu ve penil deformite üzerine etkileri açısından plaseboyla arasında fark olmadığı görülmüştür.(105) Ayrıca yüksek doz vitamin E kullanımının uzun dönemde kardiyovasküler etkileriyle ilgili çelişkili kanıtlar vardır.(106)

Potaba; antifibrotik etkinliği nedeniyle kullanılmıştır.(107) Başlangıç yayınlarda penil kurvatürde, plak boyutunda ve ereksiyon sırasında penil ağrıda iyileşme bildirilmiştir.(108) Prospektif, çift kör kontrollu 41 hastalık çalışmada, Potaba (12g/gün 12 ay) penil ağrıda anlamlı iyileşme sağlarken, penil kurvatür ve plak boyutunda iyileşme görülmemiştir.(109) Bir başka benzer 103 hastalık seride, penil plakta anlamlı

gerileme saptanırken, kurvatür ve ağrı üzerine etki görülmemiştir. (110) Bununla birlikte Potaba kullanan grupta kurvatür stabil kalmıştır. Tedaviyle ortaya çıkan yan etkiler, mide bulantısı, anoreksiya, kaşıntı, anksiyete, titreme, soğuk terleme, konfüzyon ve konsantrasyon güçlüğüdür fakat ciddi yan etki bildirilmemiştir. (111)

Tamoksifen; non-steroidal östrojen reseptör antagonistidir ve fibroblastlardan transforming growth faktör $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) salınımını düzenler. Başlangıç yayınlarında ağrı, kurvatür ve plak boyutunda azalmada iyileşmeler bildirilmesine rağmen, (112) plasebo kontrollu randomize çalışmada (geç dönem, 25 hasta), hastalara günde iki kez 20 mg 3 ay boyunca tamoksifen verilmiş, ağrı, kurvatür, plak boyunda anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir.(113)

Kolşisin; anti-inflamatuar etkinliği nedeniyle kullanılmaktadır.(114) Sadece kontrolsüz çalışmalar olduğu için klinik veriler dikkatli yorumlanmalıdır. Başlangıç sonuçlarda kolşisin alan (0.6-1.2 mg/gün, 3-5 ay) hastaların(n:24) yarısında plak boyutunda küçülme, ağrılı ereksiyonlarda ve kurvatürde düzelleme görülmüştür.(115) Benzer sonuçlar başka kontrollü olmayan çalışmalarda da gösterilmiştir.(116) Tedaviye bağlı yan etki olarak, bulantı, kusma ve diyare bildirilmiştir. (114)

Karnitin asetil esterleri; asetil-L-karnitin ve propiyonil-L-karnitin, asetil koenzim-A'yı inhibe ederek insan endotelial hücrelerinde antiproliferatif etki gösterirler. 48 Peyronie hastasından oluşan çift kör, randomize kontrollu çalışmada, hastalar 3 ay boyunca günde 2 defa 20 mg tamoksifen ve günde 2 defa 1 gr asetil-L-karnitin kullanmak üzere randomize edilmiştir. Asetil-L-karnitin tamoksifen'e göre ağrıyı ve kurvatürü azaltmada ve hastalık ilerlemesini önlemede anlamlı derecede daha etkili bulunmuş, plak boyutunun azalmasında ise her ikisinde anlamlı etki göstermiştir.(117) Kombinasyon tedavisi karşılaştırmalı bir çalışmada ise, intralezyonel verapamil (haftada 10 mg 10 hafta) ile

propiyonil-L-karnitin (2gr/gün 3 ay) kurvatür, plak boyutu ve hastalık ilerlemesini azaltmada intralezyonel verapamil ile tamoksifen (40mg/gün 3 ay) den anlamlı derecede daha etkili bulunmuştur.(118)

Pentoksifilin; TGF $\beta 1$ down-regülasyonu ve fibrinolitik aktivite artışına neden olan non-spesifik fosfodiesteraz inhibitörüdür.(119) Ayrıca artmış NO seviyeleri Peyronie Hastalığının ilerlemesinin önlenmesi veya fibrozis'in tersi yönünde etkileri olabilir.(120) Vaka sunularından elde edilen ilk bilgilerde 6 ay boyunca günde 3 kez 400 mg pentoksifilin ile penil kurvatürde ve ultrasonda plak bulgularında iyileşme görülmüştür.(120)

PDE5i; Peyronie hastalığındaki gibi plak oluşturulan hayvan çalışmalarında kollajen/düz kas ve kollajen III/kollajen I oranlarını azalttığı ayrıca apoptotik indeksi arttırdığı gösterilmiştir.(121) Penil deformitesi olmayan izole septal skarlı hastaların olduğu retrospektif kontrollu bir çalışmada 6 ay boyunca günde 2.5 mg tadalafil verilen grupta septal skar iyileşmesi (%69) kontrol grubuna göre (%10) anlamlı daha iyi bulunmuştur. Çalışma sadece septal skarlı hastalarda yapıldığı için PDE5i'leri PH'da önerilmemektedir. (122)

International Consultation on Sexual Medicine 2016 kılavuzuna göre (ICSM), oral tedaviler penil deformitenin anlamlı derecede azaltılmasında minimal faydalı ya da faydalı değildir. (Grade B, level 2)

b) İntralezyonel tedaviler

Steroidler; kollajen sentez azalması, immun cevabın baskılanması ve fosfolipaz A2 inhibisyonu yoluyla Peyronie plak ilerlemesinden sorumlu inflamatuvar çevreye karşıt etki ettiği düşünülmektedir.(123) Küçük non-randomize çalışmalarda penil plak boyutunda ve ağrıda azalma bildirilmiştir.(124,125) Tek-kör, plasebo kontrollu çalışmada penil deformite, penil plak

boyutu ve ağrı açısından anlamlı fark görülmemiştir.(126) Yan etkileri, doku atrofisi, deri incilmesi ve immunsupresyondur.(124)

Verapamil; bir kalsiyum antagonisti olan verapamilin kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikanların ekzositozunu engellemesiyle etkinlik gösterdiği düşünülmektedir.(127) Yapılan çalışmalarda penil kurvatür ve plak boyutunda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir.(128-132) Bu bulgular akut fazda kullanımını desteklemektedir. Bununla birlikte randomize, plasebo kontrollü çalışmada plak boyutu, kurvatür ve ağrı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.(133) Bir vaka serisi çalışmasında genç yaş ve büyük kurvatürlü hastalar pozitif kurvatür sonuçları açısından prediktif olarak bulunmuştur.(134)

Klostridyum kollajenaz (KK); Peyronie hastalığı plağının ana komponenti olan kollajen'i selektif olarak etkileyen, kromatografik saflaştırılmış bakteriyel enzimdir.(135-137) **KK, palpabl plağı olan ve kurvatürü en az 30 derece olan yetişkin Peyronie hastalarında FDA onayı almıştır.** İki bağımsız, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalardaki bulgular KK'nın penil kurvatür ve psikolojik açıdan olumlu sonuçlardaki etkinliği ve tolerabilitesini ortaya çıkarmaktadır. En sık görülen yan etkiler, enjeksiyon tarafında görülen penil ağrı, penil ödem ve ekimozdur.(138) KK, ciddi yan etkileri nedeniyle ABD'de sadece bu konuda eğitimleri tamamlamış sağlık profesyonelleri tarafından uygulanabilmektedir.(139)

İnterferon; interferon α -2b fibroblastlardan fibroblast proliferasyonunu, ekstrasellüler matriks üretimi ve kolajen üretimini azalttığı ve in-vitro olarak Peyronie hastalığı plaklarında yara iyileşme sürecini geliştirdiği gösterilmiştir.(140) İntralezyonel enjeksiyonlar (12 hafta, haftada 2 kez 10 ml isotonik içinde 5×10^6 Ü) plaseboya göre kurvatür, plak boyutu ve yoğunluğu, ağrı iyileşmesi açısından anlamlı derecede etkili bulunmuştur. (141,142) Yan etkileri, miyalji, artralji, sinüzit, ateş ve grip benzeri semptomlardır ve enjeksiyon öncesi NSAİ ilaçlar ile etkili olarak tedavi edilebilir.

International Consultation on Sexual Medicine 2016 kılavuzuna göre (ICSM), intralezyonel tedaviler ile bazı yararlı sonuçlar bildirilmiştir.

- 1 .Kollajenaz (Grade B, level 2)
2. İnterferon (Grade B, level 2)
3. Verapamil (Grade C, level 3)

c) Topikal tedaviler

Topikal Verapamil; penil shafta topikal tedavi uygulaması ile tunika albugineaada yeterli seviyede aktif bileşik elde edildiğine dair kanıt bulunmamaktadır.(143) ilacın dokuya ulaştırılması için iyontoforez veya elektromotif tedaviler geliştirilmiştir. Bu konuda verapamil ve dexametazonla yapılan çalışmalarda istatistiksel anlamlı iyileşmeler gösterilememiştir.(144,145)

Ekstrakorporoal şok dalga tedavisi (ESWT); Peyronie hastalığındaki etki mekanizmasıyla ilgili bazı hipotezler olmakla birlikte hala net değildir. Birinci hipotez, ESWT penil plakta direkt olarak zarar verici ve remodeling etki gösterir. İkinci hipotez, inflamatuvar bir tepki olarak ısı üreterek damarlanma artışı ve makrofaj aktivite artışı ile plak lizisi ve sonunda plak rezorpsiyonuna yol açar. (146)Kontrolsüz çalışmaların çoğunda anlamlı iyileşme gösterilememiştir. (147-149) Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada sadece penil ağrıda anlamlı iyileşme bildirilmiştir.(150)

Traksiyon cihazı; Dupuytren kontraktüründe sürekli traksiyon uygulanması parçalayıcı enzimlerin aktivitesini artırır. Bu durum gerilme direncinin kaybına yol açar ve takiben yeni kollajen sentezi artar.(151) Bu konseptte benzer olarak 10 Peyronie hastasını içeren kontrolsüz çalışmada, 6 ay boyunca günde 2-8 saat traksiyon uygulanmıştır.(152) Tüm hastaların gerilmiş penis boyunda (0.5-2 cm) ve çapında (0.5-1cm) iyileşme, kurvatürde ortalama %33 düzelme ve dört hastada hinge etkisinde düzelme görülmüştür. Tedavi günlük 2-8 saat kullanım nedeniyle rahaatsız edici ve zahmetlidir. Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Bir başka

prospektif çalışmada penil kurvatürde (ort. 20°) anlamlı azalma, erektil fonksiyonda da anlamlı iyileşme görülmüştür. Daha da önemlisi, ameliyat ihtiyacı hastaların % 40'ında azalmıştır.(153)

Vakum cihazı; uygulaması traksiyon cihazlarının aynı prensiplerini taşır. Etkinliği kontrolsüz bir çalışmada değerlendirilmiştir.(154) Hastaların yarısı sonuçlardan memnun kalmış, kalan hastalarda da cerrahi düzeltme yapılmıştır.

International Consultation on Sexual Medicine 2016 kılavuzuna göre (ICSM),

ESWT tedavisi deformitenin düzeltilmesinde minimal etkilidir fakat ağrının azaltılmasını ve kurvatür stabilizasyonunu daha çabuk sağlar. (Grade B, level 3)

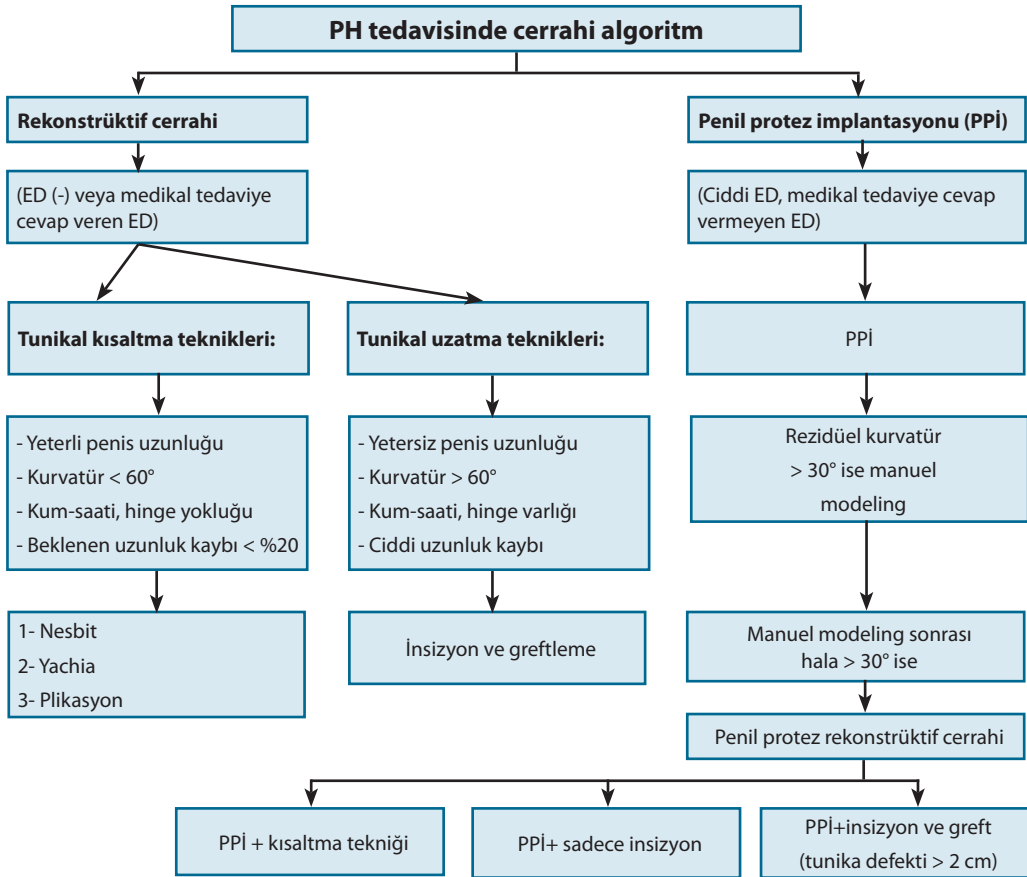
Topikal verapamil ve iyontofrez kullanımı Peyronie hastalığında önerilmemektedir. (Grade B, level 3)

Penil traksiyon tedavisinin bazı faydaları olabilir. (Grade C, level 3)

2) Cerrahi tedaviler

Cerrahi tedavi, PH için altın standart olup, penil deformitelerinin düzeltilmesi için en güvenilir ve sürdürülebilir sonuçlar sahiptir. Cerrahi tedavi endikasyonları:

- 1) Stabilizasyon sonrası (hastalık başladıktan ≥ 6-12 ay sonra ya da ≥ 3 ay süreyle deformitenin stabil kalması ve ağrı olmaması)



Şekil 1. PH cerrahi algoritim.

- 2) Penetrasyonu zorlaştıran ciddi penil kısalık ve deformite varlığı
- 3) Konservatif tedavi başarısızlığı sonrası ya da hastanın kesin tedavi isteği(155-157)

Her hasta için uygun prosedürün seçimi, cerrahi sonuçların ve penil deformitenin mevcut durumunun doğru anlaşılmasına bağlıdır. **Cerrahi teknik seçiminde erektil kapasitenin değerlendirilmesi anahtar rol oynar.** Diğer önemli konular, kurvatürün derecesi ve yönü, penil uzunluk, ciddi çentik yada kum saati deformitesi ve cerrahi sonuçlarla ilgili hasta beklentisidir.(158) Olası cerrahi riskler ve hedefler hasta ile konuşularak bilinçli bir karar alınması sağlanmalıdır. Bu olası riskler:

- * Anatomik düzeltmede başarısızlık / rekürrens
- * Gerilmiş / erekte penil uzunluk kaybı
- * Penil rijiditede azalma
- * Seksüel his azalması
- * Gecikmiş orgazm

Değişik teknikleri içeren cerrahi tedavi alternatiflerini iki başlık altında toplayabiliriz:

- 1) Tunikal kısaltma veya tunikal uzatmaya dayalı rekonstrüktif cerrahiler
- 2) Ek prosedürleri olan veya olmayan (remodeling, plikasyon ve graftleme gibi) penil protez implantasyonu

Tunikal kısaltma teknikleri:

Nesbit prosedürü; 1965 yılında Nesbit tarafından tanımlanmıştır. Bu method kurvatürün en belirgin olduğu tarafın tam tersinin olduğu alandaki tunika albuginea'dan elipsoid doku eksizyonudur.(159) Yapılan çalışmalarda komplet penil düzelme oranları %79-%100, tüm hastalarda 3cm'e kadar penil kısalma rapor edilmiştir.(160-165) postoperatif ED minimaldir. Son yıllarda Egydio ve ark. ile Schwarzer ve ark.

tarafından modifikasyonları ile ilgili yayınlar bildirilmiştir.(164,166)

Yachia prosedürü; Heineke-Mikulicz prensibine dayanır. TA da longitudinal tek uzun ya da küçük multipl insizyonlar horizontal kapatılır.(167) Komplet penil düzelme oranları %73-%100 arasındadır.(167-170) Bu prosedür cerrahın tecrübesine bağlı olarak çoğunlukla kullanılmaz. Buna rağmen seksüel tıp ile uğraşan ürologların cerrahi bilgileri içinde yer almalıdır.

Plikasyon prosedürü; Essed-Schroeder tarafından tanımlanmıştır. En az invaziv olduğu için en sık kullanılan yöntemdir. TA eksizyonu ya da nörovasküler demet (NVB) mobilizasyonuna ihtiyaç olmadan TA konveks tarafına nonabsorbable sütürler konulur.(171) Diğer prosedürlerde olduğu gibi penil kısalma ile sonuçlanır. Komplet düzelme oranları ortalama %90, postop ED oranları ortalama %10 civarında bildirilmiştir.(172-175)

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

Tunikal uzatma teknikleri

Cerrahi teknik genellikle aynıdır. TA kısa tarafı insize edilerek uzunluk artışı sağlanır ve oluşturulan tunikal defekt greft ile kapatılır. Total plak eksizyonu, veno-okluzif mekanizmanın bozulmasına bağlı yüksek oranda postop ED görülmesi nedeniyle artık tercih edilmemektedir.

İnsizyon teknikleri; double-Y(Egydio) ve H-shape

Greft materyalleri; Otolog, allogreft, xenogreft ve sentetik greftler. (Tablo 3)

Sentetik materyaller artmış enfeksiyon riski, greft tarafında ki enflamasyonun fibrozis'e yol açması, elastik olmamasına bağlı gelişen kontraktür ve allerjik reaksiyon riski nedeniyle artık kullanılmamaktadır. (176)

TABLO 3. 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
Siğir perikardiyumu
Domuz dermisi
Sentetik greftler
Gore-tex
Dacron

İdeal greft materyali kullanışlı, esnek, ucuz, enfeksiyona dirençli ve erektil kapasiteyi koruyucu özelliklerde olmalıdır. Greft tipi de cerrahın tecrübesi, hasta tercihi ve deformatenin tipine göre belirlenir.

Greft cerrahi sonrası ED risk faktörleri, 1) Preoperatif kurvatür derecesi (>60) 2)Preoperatif veno-okluzif disfonksiyon 3)İnsizyon tipi (Egydio) 4)Hasta yaşı (>55) 5)Preoperatif ED varlığıdır.(177)

Otolog greftlerden *safen ven*, en sık kullanılan greft materyallerinden birisidir. Avantajları;

a) Korpus kavernozum lümeni ile kan akımı oluşturulması b)NO hematoma oluşmasını önler c)Deneyisel olarak TA'nın greft üzerinde yeniden düzenlendiği gösterilmiştir d)Kabul edilir uzun dönem sonuçları e)Tecrübeli merkezlerde mükemmel sonuçlar f)Ek maliyet yok.(178-180) Yapılan çalışmalarda hastaların %75-%96'sında

başarılı penis düzelmesi buna karşılık postop %25'e varan ED gözlenmiştir.(181-188)

Dermal greftler, greft tarafında tunika duvar gerilimi azaltması sonucu yüksek de-novo veno-okluzif disfonksiyon oranları nedeniyle popülaritesini kaybetmiştir.

Bukkal mukoza anatomik özellikleri (iyi elastisite, hızlı integrasyonu ve kolay çıkarılması) ve hastalarda yüksek memnuniyet oranları ile dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda genel başarı oranları % 87.5-100, hasta memnuniyet oranları % 85-100 ve de novo ED oranı % 0-18 arasındadır. (189)

Allogreftler, insan kadavra perikardiyumu veya dermis gibi aynı türden üretilen ekstrasellüler matriks dokularıdır. Xenogreftler ise siğir 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 penil düzelleme oranları %56-98, genel memnuniyet oranları %73-98; SIS ile yapılan çalışmalarda penil düzelleme oranları %63-91(190-194) genel memnuniyet oranları %35-85 arasında bulunmuştur. (195-199) Allogreft ve xenogreftler arasında perikardiyum ve 4 kat SIS başarılı klinik sonuçlarla uygun seçenekler arasında yer almaktadır.

Postoperatif bakım ve rehabilitasyon

Cerrahi sonrası rehabilitasyon erektil fonksiyon geri kazanımını arttırmak için önerilir. Masaj ve uzatma terapisine cerrahi sonrası 2. haftada başlanır ve 4 hafta boyunca günde 2 kez uygulanır. PDE5i cerrahi sonrası 7-10. günden itibaren 6 hafta boyunca yatarken alınması önerilir. Ayrıca eksternal penil traksiyon terapisi postop penil kısalmayı önlemek için önerilir. Cerrahi sonrası 2 yada 3. haftalarda başlanır ve 3 ay boyunca günde 2-8 saat arası uygulanır.(200)

TABLO 4. Peyronie hastalığının cerrahi tedavi sonuçları (EAU Kılavuzu 2016)

	Tunikal kısaltma teknikleri		Tunikal uzatma teknikleri
	Nesbit (%)	Plikasyon (%)	Greft (%)
Penil kısalma	%4.7-30.8	%41-90	%0-40
Penil düzelme	%79-100	%58-100	%74-100
Persistan veya rekürren kurvatür	%4-26.9	%7.7-10.6	%0-16.7
Postop ED	%0-13	%0-22.9	%0-15
Penil hipoestezi	%2-21	%%0-21.4	%0-16.7
Teknik modifikasyonları	1	En az 3	Birçok greft materyalleri ve teknikler kullanılmıştır.

Penil protez implantasyonu (PPI):

Ereksiyon kalitesi zayıf olan ve farmakolojik tedavilere cevap vermeyen hastalarda uygulanır. (201-202) Tüm protez tipleri kullanılabilmesine rağmen en efektif olanları şişirilebilir penil protezlerdir.

PPI'da algoritim:

- Protez'in yerleştirilmesi
- Rezidüel kurvatür $>30^\circ$ ise manual modeling (penis, kurvatürün kontrlaterale bükülerek 30-60 sn kadar bu pozisyonda tutulur) Hastaların yarısından fazlasında penil 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.(202)

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 populasyon ile karşılaştırıldığında artmamıştır.

Protezler

Günümüzde ED tedavisinde PDE5i ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Ancak ED hastalarının %35'inde bu tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Bu hastalar için diğer tedavi seçenekleri, intrakavernozal enjeksiyonlar, vakum cihazları veya penil protezlerdir. PPI ilaç tedavisine cevap vermeyen veya kalıcı çözüm isteyen hastalar için 3. basamak tedavi olarak önerilmektedir. İlk olarak 1936 yılında Nikolaj Bogoraz tarafından penil implant olarak kaburga kırırdağı kullanılmıştır.(203) 1973 yılına geldiğimizde ise Scott ve ark. şişirilebilir penil protezleri tanımlamışlardır.(204)

Protez tipleri, malleable(semi-rijit, noninflatable), mekanik ve şişirilebilir (2 ve 3 parçalı inflatable) protezlerdir. (Tablo-5) (205-207) Malleable protezler korpus kaverosum içine yerleştirilen ve sürekli rijidite sağlayan bir çift

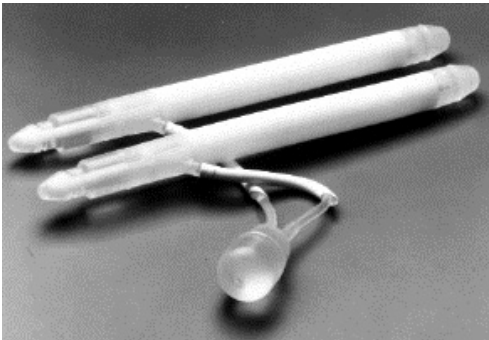
TABLO 5. Penil protez tipleri

Protez tipleri	AMS	Coloplast
Malleable	Spectra	Genesis
İki-parçalı	Ambicor	
Üç-parçalı	AMS 700 CX AMS 700 LGX AMS 700 CXR	Titan Titan Narrow Base



Resim 1. Malleable protez.

parçadan oluşur.(Resim-1) Avantajları kullanım kolaylığı ve düşük mekanik arıza oranlarıdır. Dezavantajları ise artmış erezyon riski ve sabit penil sertliktir. Mekanik protezler, merkezinde birbirine eklenerek dizilen parçalardan oluşan ve her parçanın sonunda bükülen bir kısmı bulunan yarı sert cihazlardır. 2 parçalı şişirebilir penil protezler küçük bir scrotal pompaya bağlı iki silindirden oluşmaktadır. (Resim-2) Avantajı rezervuar olmadığı için implantasyon kolaylığıdır. Malleable cihazlara göre dezavantajı ise mekanik arızalanma riskinde artıştır. 3 parçalı şişirilebilir penil protezler en iyi ereksiyonu ve gevşekliği yani doğala en yakın sonucu sağlayan cihazlardır. Bir çift penil gövde silindirleri, bir skrotal pompa



Resim 2. İki parçalı şişirebilir penil protezler.



Resim 3. Üç parçalı şişirebilir penil protezler

ve bir abdominal sıvı rezervuarları vardır. (Resim-3) Cerrahi deneyim gerektirir. Rutin endoskopik girişimlere ihtiyaç duyulan hastalar için en uygun tiptir.

Cerrahi yaklaşımlar

PPI için penoskrotal ve infrapubik olmak üzere iki ana yaklaşım mevcuttur.(206-209)Penoskrotal yaklaşım, çok iyi korporal hakimiyet sağlar. Dorsal sinir hasarı olmaz ve direk gözleyerek pompa yerleştirilir. Fakat bu yaklaşımda rezervuar retropubik alana körlemesine yerleştirilir ve böylece büyük pelvik cerrahi (radikal sistektomi) geçirmiş hastalarda sorun yaşanmasına neden olur.

İnfrapubikyaklaşım darezervuaridirekgözleyerek yerleştirilir. Fakat pompa yerleştirilmesi daha zor olabilir ve dorsal sinir yaralanma riski artmıştır.

Postoperatif dönemde, 1.gündesondave genelde vakumlu dren alınır. Abdominal rezervuar yerleştirildiğinde ağır yük kaldırma ve yorucu aktivite 4 hafta yasaklanmalıdır. Cinsel ilişki 4-6 hafta sonra mümkündür.

Hastapenilprotezlerinereksiyonbenzeri bir durum oluşturduğunu anlamalıdır. Glans penis ereksiyona katılamayacağı için çoğu er-

kek normalden daha kısa bir ereksiyon boyuna sahip olacaktır.

EndikasyonlardanbağımsızolarakEDtedavi seçeneklerinden PPI en yüksek (hastalarda %92-100, partnerlerde %91-95) memnuniyet oranlarından birisine sahiptir.(210-214)

Komplikasyonlar

İki ana komplikasyonu mekanik sorunlar ve enfeksiyondur. Diğerleri, korpus perforasyonu, üretral erozyon ve perforasyon, SST (konkord) deformitesidir.

Üç parçalı penil protezler de yapılan teknik modifikasyonlar sonrası 5 yıllık takiplerde mekanik arızalanma oranları <%5'in bulunmuştur.(205,215,216) Enfeksiyon oranları ise düşük riskli hastalarda dikkatli cerrahi teknikler ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımları ile %2-3 arasındadır. Bu oran antibiyotik kaplı protezler'in(AMS İnhibizone ve Coloplast Titan) kullanımı ile %1-2 lere inebilir.(205,217-220) Protez cerrahisi için yüksek risk faktörleri; revizyon cerrahisi geçiren hastalar, vücut direnci düşük olan hastalar(immunsupresyon, DM, spinal kord yaralanması varlığı) ve korporeal fibrozis'i olanlardır.(205,206,221-223) Enfeksiyon varlığında protezin tüm parçaları çıkarılır ve antibiyotik tedavisi uygulanır. Penis boyunda küçülmeyi azaltmak ve korporeal dilatasyonu kolaylaştırmak için mümkün olan en kısa sürede (1-3 ay arası) reimplantasyon önerilir. Alternatif olarak ise enfekte cihazın çıkarılıp yaranın antibiyotikli solusyonlarla yıkandığı ve hemen yeni protezin yerleştirildiği kurtarma yöntemi tanımlanmış olup başarı oranı %80 olarak bildirilmiştir.(221,223) Protez revizyonlarının büyük bir kısmı mekanik arızalanma ve kombine erozyon veya enfeksiyon'a sekonderdir. Vakaların %93'ü başarılı şekilde revise edilmiştir.

Kaynaklar

1. EAU Guidelines on priapism 2015
2. Hinman, F. (1914). "Priapism: Report of Cases and a Clinical Study of the Literature with Reference to Its Pathogenesis and Surgical Treatment." *Ann Surg* **60**(6): 689-716.
3. Hinman, F., Jr. (1960). "Priapism; reasons for failure of therapy." *J Urol* **83**: 420-428.
4. El-Bahnasawy MS, et al. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. *BJU Int* 2002 **89**(3): p. 285-90.
5. Pohl, J., et al. (1986). "Priapism: a three-phase concept of management according to aetiology and prognosis." *Br J Urol* **58**(2): 113-118.
6. Junemann, K. P., et al. (1990). "Pathophysiology of erectile dysfunction." *Semin Urol* **8**(2): 80-93.
7. Broderick GA, Lue TF. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi AR, Novick AC, eds. *Campbell's urology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002:1619-71.
8. Nelson, J. H., 3rd and C. C. Winter (1977). "Priapism: evolution of management in 48 patients in a 22-year series." *J Urol* **117**(4): 455-458.
9. Winter, C. C. (1978). "Priapism cured by creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa." *J Urol* **119**(2): 227-228.
10. Emond, A. M., et al. (1980). "Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease." *Arch Intern Med* **140**(11): 1434-1437.
11. Fowler, J. E., Jr., et al. (1991). "Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae." *J Urol* **145**(1): 65-68.
12. Broderick, G. A., et al. (2010). "Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management." *J Sex Med* **7**(1 Pt 2): 476-500.
13. Spycher, M. A. and D. Hauri (1986). "The ultrastructure of the erectile tissue in priapism." *J Urol* **135**(1): 142-147.
14. Hakim, L. S., et al. (1996). "Evolving concepts in the diagnosis and treatment of arterial high flow priapism." *J Urol* **155**(2): 541-548.
15. Bertolotto, M., et al. (2008). "Color Doppler appearance of penile cavernosal-spongiosal communications in patients with high-flow priapism." *Acta Radiol* **49**(6): 710-714.
16. Kirkham, A. P., et al. (2008). "MR imaging of nonmalignant penile lesions." *Radiographics* **28**(3): 837-853.
17. Montague, D. K., J. Jarow, et al. (2003). "American Urological Association guideline on the management of priapism." *J Urol* **170**(4 Pt 1): 1318-24.
18. Burnett, A. L. and I. D. Sharlip (2013). "Standard operating procedures for priapism." *J Sex Med* **10**(1): 180-194.
19. Bodner, D. R., R. Lindan, et al. (1987). "The application of intracavernous injection of vasoactive medications for erection in men with spinal cord injury." *J Urol* **138**(2): 310-1.

20. Munarriz, R., C. C. Wen, et al. (2006). "Management of ischemic priapism with high-dose intracavernosal phenylephrine: from bench to bedside." *J Sex Med* 3(5): 918-22.
21. Muneer, A., S. Minhas, et al. (2008). "Investigating the effects of high-dose phenylephrine in the management of prolonged ischaemic priapism." *J Sex Med* 5(9): 2152-9
22. Davila, H. H., J. Parker, et al. (2008). "Subarachnoid hemorrhage as complication of phenylephrine injection for the treatment of ischemic priapism in a sickle cell disease patient." *J Sex Med* 5(4): 1025-8.
23. Broderick, G. A. and R. Harkaway (1994). "Pharmacologic erection: time-dependent changes in the corporal environment." *Int J Impot Res* 6(1): 9-16.
24. Keskin, D., C. Cal, et al. (2000). "Intracavernosal adrenergic injection in priapism." *Int J Impot Res* 12(6): 312-4.
25. Merritt, A. L., C. Haiman, et al. (2006). "Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism." *CJEM* 8(2): 119-22.
26. Morrison, B. F. and A. L. Burnett (2011). "Priapism in hematological and coagulative disorders: an update." *Nat Rev Urol* 8(4): 223-230.
27. Muneer, A., S. Cellek, et al. (2008). "The investigation of putative agents, using an in vitro model, to prevent cavernosal smooth muscle dysfunction during low-flow priapism." *BJU Int* 102(8): 988-92.
28. Winter, C. C. (1976). "Cure of idiopathic priapism: new procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa." *Urology* 8(4): 389-91.
29. Ebbehøj, J. (1974). "A new operation for priapism." *Scand J Plast Reconstr Surg* 8(3): 241-2.
30. Lue, T. F. and E. S. Pescatori (2006). "Distal cavernosum-glans shunts for ischemic priapism." *J Sex Med* 3(4): 749-52.
31. Garcia, M. M., A. W. Shindel, et al. (2008). "T-shunt with or without tunnelling for prolonged ischaemic priapism." *BJU Int* 102(11): 1754-64.
32. Brant, W. O., M. M. Garcia, et al. (2009). "T-shaped shunt and intracavernous tunneling for prolonged ischemic priapism." *J Urol* 181(4): 1699-705.
33. Zacharakis, E., et al. (2014). "The efficacy of the T-shunt procedure and intracavernous tunneling (snake maneuver) for refractory ischemic priapism." *J Urol* 191(1): 164-168.
34. Segal, R. L., et al. (2013). "Corporal Burnett "Snake" surgical maneuver for the treatment of ischemic priapism: long-term followup." *J Urol* 189(3): 1025-1029.
35. Shrewsbury, A., et al. (2010). "Recent advances in the medical and surgical treatment of priapism." *Curr Urol Rep* 11(6): 405-413.
36. Segal RL, Readal N, Pierorazio PM, Burnett AL, Bivalacqua TJ. Corporal Burnett "Snake" surgical maneuver for the treatment of ischemic priapism: long-term followup. *J Urol*. 2013 Mar;189(3)
37. Quackels, R. (1964). "[Treatment of a Case of Priapism by Cavernospongious Anastomosis]." *Acta Urol Belg* 32: 5-13.
38. Sacher, E. C., et al. (1972). "Cavernospongiosum shunt in the treatment of priapism." *J Urol* 108(1): 97-100.
39. Grayhack, J. T., et al. (1964). "Venous Bypass to Control Priapism." *Invest Urol* 1: 509-513.
40. Upadhyay, J., B. Shekarriz, et al. (1998). "Penile implant for intractable priapism associated with sickle cell disease." *Urology* 51(4): 638-9.
41. Zacharakis, E., et al. (2014). "Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation." *BJU Int* 114(4): 576-581.
42. Salem, E. A. and O. El Aasser (2010). "Management of ischemic priapism by penile prosthesis insertion: prevention of distal erosion." *J Urol* 183(6): 2300-2303.
43. Sedigh, O., et al. (2011). "Early insertion of inflatable prosthesis for intractable ischemic priapism: our experience and review of the literature." *Int J Impot Res* 23(4): 158-164.
44. Ralph, D. J., G. Garaffa, et al. (2009). "The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism." *Eur Urol* 56(6): 1033-8.
45. Witt, M. A., I. Goldstein, et al. (1990). "Traumatic laceration of intracavernosal arteries: the pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism." *J Urol* 143(1): 129-32.
46. Kuefer, R., G. Bartsch, Jr., et al. (2005). "Changing diagnostic and therapeutic concepts in high-flow priapism." *Int J Impot Res* 17(2): 109-13.
47. Steers, W. D. and J. B. Selby, Jr. (1991). "Use of methylene blue and selective embolization of the pudendal artery for high flow priapism refractory to medical and surgical treatments." *J Urol* 146(5): 1361-3.
48. Ricciardi, R., Jr., G. M. Bhatt, et al. (1993). "Delayed high flow priapism: pathophysiology and management." *J Urol* 149(1): 119-21.
49. Dubocq, F. M., M. V. Tefilli, et al. (1998). "High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa." *Urology* 51(2): 324-6.
50. Inamoto, T., H. Azuma, et al. (2005). "A rare case of penile metastasis of testicular cancer presented with priapism." *Hinyokika Kiyo* 51(9): 639-42.
51. Todd, N. V. (2011). "Priapism in acute spinal cord injury." *Spinal Cord* 49(10): 1033-1035.
52. McMahon, C. G. (2002). "High flow priapism due to an arterial-lacunar fistula complicating initial veno-occlusive priapism." *Int J Impot Res* 14(3): 195-6.
53. Karagiannis, A. A., O. T. Sopilidis, et al. (2004). "High flow priapism secondary to internal urethrotomy treated with embolization." *J Urol* 171(4): 1631-2.
54. Liguori, G., G. Garaffa, et al. (2005). "High-flow priapism (HFP) secondary to Nesbit operation: management by percutaneous embolization and colour Doppler-guided compression." *Int J Impot Res* 17(3): 304-6
55. Ramos, C. E., J. S. Park, et al. (1995). "High flow priapism associated with sickle cell disease." *J Urol* 153(5): 1619-21.

56. Eracleous, E., M. Kondou, et al. (2000). "Use of Doppler ultrasound and 3-dimensional contrast-enhanced MR angiography in the diagnosis and follow-up of post-traumatic high-flow priapism in a child." *Pediatr Radiol* 30(4): 265-7.
57. Burnett, A. L. and T. J. Bivalacqua (2011). "Priapism: new concepts in medical and surgical management." *Urol Clin North Am* 38(2): 185-194.
58. Mwamukonda, K. B., et al. (2010). "Androgen blockade for the treatment of high-flow priapism." *J Sex Med* 7(7): 2532-2537.
59. Santen, R. J., H. Van den Bossche, et al. (1983). "Site of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men." *J Clin Endocrinol Metab* 57(4): 732-6.
60. Pryor, J., E. Akkus, et al. (2004). "Priapism." *J Sex Med* 1(1): 116-20.
61. Numan, F., M. Cantasdemir, et al. (2008). "Posttraumatic nonischemic priapism treated with autologous blood clot embolization." *J Sex Med* 5(1): 173-9.
62. Adeyoju, A. B., A. B. Olujuhunbe, et al. (2002). "Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study." *BJU Int* 90(9): 898-902.
63. Moliterno, J. A., Jr. and C. C. Carson, 3rd (2003). "Urologic manifestations of hematologic disease sickle cell, leukemia, and thromboembolic disease." *Urol Clin North Am* 30(1): 49-61.
64. Champion, H. C., et al. (2005). "Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(5): 1661-1666.
65. Bennett, N. and J. Mulhall (2008). "Sickle cell disease status and outcomes of African-American men presenting with priapism." *J Sex Med* 5(5): 1244-50.
66. Kheirandish, P., et al. (2011). "Treating stuttering priapism." *BJU Int* 108(7): 1068-1072.
67. Montorsi, F. and M. Oettel (2005). "Testosterone and sleep-related erections: an overview*." *J Sex Med* 2(6): 771-784.
68. Hoeh, M. P. and L. A. Levine (2014). "Prevention of recurrent ischemic priapism with ketoconazole: evolution of a treatment protocol and patient outcomes." *J Sex Med* 11(1): 197-204.
69. Abern, M. R. and L. A. Levine (2009). "Ketoconazole and prednisone to prevent recurrent ischemic priapism." *J Urol* 182(4): 1401-6.
70. Rachid-Filho, D., A. G. Cavalcanti, et al. (2009). "Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach." *Urology* 74(5): 1054-7.
71. Barroso, U., Jr., et al. (2012). "Finasteride for recurrent priapism in children and adolescents: a report on 5 cases." *Int Braz J Urol* 38(5): 682-686.
72. Irwig, M. S. and S. Kolukula (2011). "Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss." *J Sex Med* 8(6): 1747-1753.
73. Burnett, A. L., T. J. Bivalacqua, et al. (2006). "Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism." *J Sex Med* 3(6): 1077-84.
74. Burnett, A. L., et al. (2014). "Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease." *Am J Med* 127(7): 664-668.
75. Yachia D, et al. The incidence of congenital penile curvature. *J Urol* 1993 150(5 Pt 1): p.1478-9.
76. Montag S, et al. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. *ScientificWorldJournal* 2011 11:p. 1470-8
77. Baskin LS, et al. Penile curvature. *Urology* 1996 48(3): p. 347-56.
78. Bar Yosef Y, et al. Midline dorsal plication technique for penile curvature repair. *J Urol* 2004 172(4 Pt 1):p. 1368-9.
79. Hayashi Y, et al. Modified technique of dorsal plication for penile curvature with or without hypospadias. *Urology* 2002 59(4): p. 584-6; discussion 586-7
80. Kumar B, et al. A clinico-aetiological and ultrasonographic study of Peyronie's disease. *Sex Health* 2006 3(2): p. 113-8
81. La Pera G, et al. Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years. *Eur Urol* 2001 40(5): p. 525-30.
82. Mulhall JP, et al. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol* 2004 171(6 Pt 1): p. 2350-3.
83. Arafa M, et al. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007 19(2): p. 213-7.
84. Devine CJ, Jr., et al. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol* 1997 157(1): p. 285-90.
85. Gonzalez-Cadavid NF, et al. Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol* 2005 2(6): p. 291-7.
86. Jarow JP, et al. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J Urol* 1997 158(4): p. 1388-90.
87. Lindsay MB, et al. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol* 1991 146(4): p. 1007-9.
88. Kadioglu A, et al. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol* 2002 168(3): p. 1075-9.
89. Rhoden EL, et al. A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. *J Sex Med* 2010 7(4 Pt 1): p. 1529-37.
90. Carrieri MP, et al. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol* 1998 51(6):p. 511-5.
91. Deveci S, et al. Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. *J Sex Med* 2007 4(2):p. 485-90.
92. Ralph D, et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med* 2010 7(7): p. 2359-74.

93. Gelbard MK, et al. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 1990 144(6): p. 1376-9.
94. Mulhall JP, et al. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 2006 175(6): p. 2115-8; discussion 2118.
95. Pryor JP, et al. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002 14(5): p. 414-7.
96. Hellstrom WJ, et al. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. *J Urol* 2013 190(2): p. 627-34.
97. Bekos A, et al. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol* 2008 53(3): p. 644-50.
98. Greenfield JM, et al. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plications for correction of penile curvature. *J Urol* 2006 175(1): p. 238-41.
99. Levine LA, et al. Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2003 15 Suppl 5: p. S103-12.
100. Kadioglu A, et al. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000 12(5): p. 263-7.
101. Porst H, et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2010 7(1 Pt 2): p. 414-44.
102. Hellstrom WJ, et al. Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. *J Androl* 2000 21(3): p. 347-54.
103. Muller A, et al. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med* 2009 6(3): p. 848-61.
104. Shindel AW, et al. Urologist practice patterns in the management of Peyronie's disease: a nationwide survey. *J Sex Med* 2008 5(4): p. 954-64.
105. Pryor J, et al. Controlled clinical trial of Vitamin E in Peyronie's disease. *Prog Reprod Biol* 1983;9:41-5. [noabstract]
106. Abner EL, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* 2011 4(2): p. 158-70.
107. Griffiths MR, et al. A comparison of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in vitro: the effects of paraaminobenzoate on skin fibroblasts. *Acta Derm Venereol* 1992 72(1): p. 15-8.
108. Zarafonitis CJ, et al. Treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (potaba). *J Urol* 1959 81(6): p. 770-2. [no abstract]
109. Shah P, et al. A multicentre double-blind controlled clinical trial of potassium para-amino-benzoate (POTABA) in Peyronie's disease. *Progr Reprod Biol Med* 1983 9. [no abstract]
110. Weidner W, et al. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol* 2005 47(4): p. 530-5; discussion 535-6.
111. Gur S, et al. Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2011 12(6): p. 931-44.
112. Ralph DJ, et al. The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. *Br J Urol* 1992 70(6): p. 648-51.
113. Teloken C, et al. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1999 162(6): p. 2003-5.
114. Kadioglu A, et al. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res* 2000 12(3): p. 169-75.
115. Akkus E, et al. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 1994 44(2): p. 291-5.
116. Akman T, et al. The most commonly altered type of Peyronie's disease deformity under oral colchicine treatment is lateral curvature that mostly shifts to the dorsal side. *Andrologia* 2011 43(1): p. 28-33
117. Biagiotti G, et al. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 2001 88(1): p. 63-7.
118. Cavallini G, et al. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 2002 89(9): p. 895-900.
119. Shindel AW, et al. Pentoxifylline attenuates transforming growth factor-beta1-stimulated collagen deposition and elastogenesis in human tunica albuginea-derived fibroblasts part 1: impact on extracellular matrix. *J Sex Med* 2010 7(6): p. 2077-85.
120. Brant WO, et al. Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxifylline. *Nat Clin Pract Urol* 2006 3(2): p. 111-5; quiz 116.
121. Ferrini MG, et al. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int* 2006 97(3): p. 625-33.
122. Chung E, et al. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med* 2011 8(5): p. 1472-7.
123. Tranchant C, et al. [Mechanism of action of glucocorticoids: role of lipocortins]. *Rev Neurol (Paris)* 1989 145(12): p. 813-8.
124. Desanctis PN, et al. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol* 1967 97(1): p. 114-6.
125. Winter CC, et al. Peyronie's disease: results with dermo-jet injection of dexamethasone. *J Urol* 1975 114(6): p. 898-900.
126. Cipollone G, et al. [Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease]. *Arch Ital Urol Androl* 1998 70(4): p. 165-8.
127. Mulhall JP, et al. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res* 2002 14(5): p. 397-405.
128. Anderson MS, et al. Inhibition of Peyronie's plaque fibroblast proliferation by biologic agents. *Int J Impot Res* 2000 12 Suppl 3: p. S25-31.

129. Bennett NE, et al. Intralesional verapamil prevents the progression of Peyronie's disease. *Urology* 2007 69(6): p. 1181-4.
130. Cavallini G, et al. Open preliminary randomized prospective clinical trial of efficacy and safety of three different verapamil dilutions for intraplaque therapy of Peyronie's disease. *Urology* 2007 69(5): p. 950-4.
131. Levine LA, et al. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol* 2002 168(2): p. 621-5; discussion 625-6.
132. Rehman J, et al. Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology* 1998 51(4): p. 620-6.
133. Shirazi M, et al. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 2009 41(3): p. 467-71.
134. Moskovic DJ, et al. Defining predictors of response to intralesional verapamil injection therapy for Peyronie's disease. *BJU Int* 2011 108(9): p. 1485-9.
135. Ehrlich HP. Scar contracture: cellular and connective tissue aspects in Peyronie's disease. *J Urol* 1997 157(1): p. 316-9.
136. Gelbard MK, et al. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. *J Urol* 1993 149(1): p. 56-8.
137. Jordan GH. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. *J Sex Med* 2008 5(1): p. 180-7.
138. Gelbard M, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol* 2013 190(1): p. 199-207.
139. FDA approves first drug treatment for Peyronie's disease. *FDA New Release*. Dec. 6, 2013.
140. Duncan MR, et al. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol* 1991 25(2): p. 89-94.
141. Hellstrom WJ, et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol* 2006 176(1): p. 394-8.
142. Kendirci M, et al. The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2005 2(5): p. 709-15
143. Martin DJ, et al. Transdermal application of verapamil gel to the penile shaft fails to infiltrate the tunica albuginea. *J Urol* 2002 168(6): p. 2483-5.
144. Di Stasi SM, et al. Transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *BJU Int* 2003 91(9): p. 825-9.
145. Greenfield JM, et al. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007 177(3): p. 972-5.
146. Husain J, et al. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int* 2000 86(4): p. 466-8.
147. Hauck EW, et al. Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: results of a prospective approach. *J Urol* 2004 171(1): p. 296-9.
148. Srirangam SJ, et al. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. *J Endourol* 2006 20(11): p. 880-4.
149. Strebel RT, et al. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. *Int J Impot Res* 2004 16(5): p. 448-51.
150. Palmieri A, et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2009 56(2): p. 363-9.
151. Bailey AJ, et al. The continuous elongation technique for severe Dupuytren's disease. A biochemical mechanism. *J Hand Surg Br* 1994 19(4): p. 522-7.
152. Levine LA, et al. Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. *J Sex Med* 2008 5(6): p. 1468-73.
153. Martinez-Salamanca JI, et al. Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *J Sex Med* 2014 11(2): p. 506-15.
154. Raheem AA, et al. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int* 2010 106(8): p. 1178-80.
155. Berookhim BM, Choi J, Alex B, Mulhall JP. Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease. *BJU Int*. 2014;113(1):133-6.
156. Kadioglu A, Kucukdurmaz F, Sanli O. Current status of the surgical management of Peyronie's disease. *Nat Rev Urol*. 2011;8(2):95-106.
157. Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med*. 2010;7(7):2359-74.
158. Carson CC, Levine LA. Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease. *BJU Int*. 2014; 113(5):704-13.
159. Ralph DJ, al-Akrra M, Pryor JP. The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J Urol*. 1995;154(4):1362-3.
160. Savoca G, Scieri F, Pietropaolo F, Garaffa G, Belgrano E. Straightening corporoplasty for Peyronie's disease: a review of 218 patients with median follow-up of 89 months. *European urology*. 2004;46(5):610-4; discussion 3-4.
161. Bokarica P, Parazajder J, Mazuran B, Gilja I. Surgical treatment of Peyronie's disease based on penile length and degree of curvature. *Int J Impot Res*. 2005;17(2):170-4.

162. Licht MR, Lewis RW. Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. *J Urol.* 1997;158(2):460-3.
163. Horstmann M, Kwol M, Amend B, Hennenlotter J, Stenzl A. A self-reported long-term follow-up of patients operated with either shortening techniques or a TachoSil grafting procedure. *Asian J Androl.* 2011;13(2):326-31.
164. Kuehhas FE, Egydio PH. Superficial tunica albuginea excision, using geometric principles, for the correction of congenital penile curvature. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt C):E949-53.
165. Rolle L, Tamagnone A, Timpano M, Destefanis P, Fiori C, Ceruti C, et al. The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification. *J Urol.* 2005;173(1):171-3.
166. Schwarzer JU, Steinfatt H. Tunica albuginea underlap—a new modification of the Nesbit procedure: description of the technique and preliminary results. *J Sex Med.* 2012;9(11):2970-4.
167. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol.* 1990;143(1):80-2.
168. Daitch JA, Angermeier KW, Montague DK. Modified corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction. *J Urol.* 1999;162(6):2006-9.
169. Rehman J, Benet A, Minsky LS, Melman A. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunical shaving and plication). *J Urol.* 1997;157(4):1288-91.
170. Lopes I, Tomada N, Vendeira P. Penile corporoplasty with Yachia's technique for Peyronie's disease: Single center experience with 117 patients. *Urol Ann.* 2013;5(3):167-71.
171. Essed E, Schroeder FH. New surgical treatment for Peyronie disease. *Urology.* 1985;25(6):582-7.
172. Taylor FL, Levine LA. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. *J Sex Med* 2008;5(9):2221-8; discussion 9-30.
173. Greenfield JM, Lucas S, Levine LA. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *J Urol.* 2006;175(1):238-41.
174. Kim DH, Lesser TF, Aboseif SR. Subjective patient-reported experiences after surgery for Peyronie's disease: corporeal plication versus plaque incision with vein graft. *Urology.* 2008;71(4):698-702.
175. Iacono F, Prezioso D, Ruffo A, Illiano E, Romeo G, Amato B. Tunical plication in the management of penile curvature due La Peyronie's disease. Our experience on 47 cases. *BMC Surg.* 2012;12 Suppl 1:S25.
176. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Ersay A, Guven S, Mammadov F. Graft materials in Peyronie's disease surgery: a comprehensive review. *J Sex Med.* 2007;4(3):581-95.
177. Taylor FL, Abern MR, Levine LA. Predicting erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease without inflatable penile prosthesis placement: vascular assessment and preoperative risk factors. *J Sex Med.* 2012;9(1):296-301.
178. Smith JF, Walsh TJ, Lue TF. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int J Impot Res.* 2008;20(5):445-59.
179. Chang JA, Gholami SS, Lue TF. Surgical management: saphenous vein grafts. *Int J Impot Res.* 2002;14(5):375-8.
180. Tsui JC, Souza DS, Filbey D, Karlsson MG, Dashwood MR. Localization of nitric oxide synthase in saphenous vein grafts harvested with a novel "no-touch" technique: potential role of nitric oxide contribution to improved early graft patency rates. *J Vasc Surg.* 2002;35(2):356-62.
181. Lue TF, El-Sakka AI. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I: technique. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2047-9.
182. Hsu GL, Chen HS, Hsieh CH, Chen RM, Wen HS, Liu LJ, et al. Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction. *J Androl.* 2007;28(1):186-93.
183. De Stefani S, Savoca G, Ciampalini S, Gattuccio I, Scieri F, Belgrano E. Saphenous vein harvesting by 'stripping' technique and 'W'-shaped patch covering after plaque incision in treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2000;12(6):299-301.
184. Adeniyi AA, Goorney SR, Pryor JP, Ralph DJ. The Lue procedure: an analysis of the outcome in Peyronie's disease. *BJU Int.* 2002;89(4):404-8.
185. Akkus E, Ozkara H, Alici B, Demirkesen O, Akaydin A, Hattat H, et al. Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2001;40(5):531-6; discussion 7.
186. Montorsi F, Salonia A, Maga T, Bua L, Guazzoni G, Barbieri L, et al. Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *J Urol.* 2000;163(6):1704-8.
187. Metin A, Kayigil O, Ahmed SI. Plaque incision and venous patch grafting for Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol.* 2002;34(2):223-7.
188. Yurkanin JP, Dean R, Wessells H. Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction. *J Urol.* 2001;166(5):1769-72; discussion 72-3.
189. Fabiani A, Servi L, Fioretti F, Maurelli V, Tombolini F, Filosa A, et al. Buccal mucosa is a promising graft in Peyronie's disease surgery. Our experience and a brief literature review on autologous grafting materials. *Arch Ital Urol Androl.* 2016 Jul 4;88(2):115-21.
190. Flores S, Choi J, Alex B, Mulhall JP. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: short-term assessment of incidence and predictors. *J Sex Med.* 2011;8(7):2031-7.
191. Chun JL, McGregor A, Krishnan R, Carson CC. A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol.* 2001;166(1):185-8.

192. Usta MF, Bivalacqua TJ, Sanabria J, Koksal IT, Moparty K, Hellstrom WJG. Patient and partner satisfaction and long-term results after surgical treatment for Peyronie's disease. *Urology*. 2003;62(1):105-9.
193. Levine LA, Estrada CR. Human cadaveric pericardial graft for the surgical correction of Peyronie's disease. *J Urol*. 2003;170(6 Pt 1):2359-62.
194. Chung E, Clendinning E, Lessard L, Brock G. Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med*. 2011;8(2):594-600.
195. Knoll LD. Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Urology*. 2001;57(4):753-7.
196. Knoll LD. Re: porcine small intestinal submucosa is not an ideal graft material for Peyronie's disease surgery. T. John, G. Bandi and R. Santucci *J Urol* 2006; 176: 1025-1029. *J Urol*. 2007;177(3):1204.
197. Breyer BN, Brant WO, Garcia MM, Bella AJ, Lue TF. Complications of porcine small intestine submucosa graft for Peyronie's disease. *J Urol*. 2007;177(2):589-91.
198. Staerman F, Pierrelveclin J, Ripert T, Menard J. Medium-term follow-up of plaque incision and porcine small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2010;22(6):343-8.
199. Lee EW, Shindel AW, Brandes SB. Small intestinal submucosa for patch grafting after plaque incision in the treatment of Peyronie's disease. *Int Braz J Urol*. 2008;34(2):191-6; discussion 197.
200. Rybak J, Papagiannopoulos D, Levine L. A retrospective comparative study of traction therapy vs. no traction following tunica albuginea plication or partial excision and grafting for Peyronie's disease: measured lengths and patient perceptions. *J Sex Med*. 2012;9(9):2396-403.
201. Mulhall J, Anderson M, Parker M. A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. *J Sex Med*. 2005;2(1):132-8.
202. Levine LA, Dimitriou RJ. A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2000;12(3):147-51.
203. Schultheiss D, Gabouev AI, Jonas U, Nikolaj A, Bogoraz (1874-1952): pioneer of phalloplasty and penile implant surgery. *J Sex Med* 2005;2:139-46.
204. Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Management of erectile impotence. Use of implantable inflatable prosthesis. *Urology* 1973;2:80-2.
205. Hellstrom WJ, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010 7(1 Pt 2): p. 501-23.
206. Martinez-Salamanca JI, et al. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. *J Sex Med* 2011 8(7): p. 1880-9.
207. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2011 38(2): p. 217-25.
208. Montague DK, et al. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am* 2001 28(2): p. 355-61, x.
209. Mulcahy JJ, et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2004 1(1): p. 98-109.
210. Bettocchi C, et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. *J Sex Med* 2010 7(1 Pt 1): p. 304-9.
211. Chung E, et al. Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures. *World J Urol* 2013 31(3): p. 591-5.
212. Falcone M, et al. Prospective analysis of the surgical outcomes and patients' satisfaction rate after the AMS Spectra penile prosthesis implantation. *Urology* 2013 82(2): p. 373-6.
213. Henry GD, et al. A survey of patients with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. *J Sex Med* 2012 9(6): p. 1715-21.
214. Kim DS, et al. AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis has high mechanical reliability at long-term followup. *J Sex Med* 2010 7(7): p. 2602-7.
215. Carson CC, et al. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. *J Urol* 2000 164(2): p. 376-80.
216. Wilson SK, et al. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol* 1999 162(3 Pt 1): p. 715-8.
217. Carson CC, 3rd, et al. Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of followup. *J Urol* 2011 185(2): p. 614-8.
218. Darouiche RO, et al. North American consensus document on infection of penile prostheses. *Urology* 2013 82(4): p. 937-42.
219. Serefoglu EC, et al. Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow-up. *J Sex Med* 2012 9(8): p. 2182-6.
220. Zargaroff S, et al. National trends in the treatment of penile prosthesis infections by explantation alone vs. immediate salvage and reimplantation. *J Sex Med* 2014 11(4): p. 1078-85.
221. Henry GD, et al. An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. *J Sex Med* 2012 9(1): p. 309-15.
222. Levine LA, et al. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med* 2013 10(1): p. 230-44.
223. Trost LW, et al. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices* 2013 10(3): p. 353-66.

SORULAR

1) Priapizm'in kaç tipi vardır?

- a. 2
- b. 3
- c. 4
- d. 5
- e. 6

Cevap: b. 3 tipi vardır. İskemik, non-iskemik, stuttering

Kaynak: Campbell's Urology 2016

2) Çocukluk çağıında priapizm'in en sık sebebi hangisidir?

- a. İdiopatik
- b. Amiloidoz
- c. Orak hücre anemisi
- d. Sifiliz
- e. Sıtma

Cevap: c. Orak hücre anemisi çocukluk çağıındaki priapizmin ise en sık sebebidir.

Kaynak: Campbell's Urology 2016

3) İskemik priapizm tedavi edilmemesi halinde histolojik olarak kaç saat geçtikten sonra düz kas nekrozu başlar?

- a. 6 saat
- b. 12 saat
- c. 24 saat
- d. 36 saat
- e. 48 saat

Cevap: e. Tedavi edilmemesi halinde, histolojik olarak, 12 saatte korpuslarda oluşan interstisyel ödem, sinüzoidal epitelyum hasarı ve bazal membranın ortaya çıkmasına yol açarak 24 saatte trombosit aderenzine yol açar. **48. saatte sinüzoidal boşluklarda trombuslar bulunur, düz kas nekrozu ve fibroblast-like hücreler görülür.**

Kaynak: Campbell's Urology 2016

4) İskemik priapizmde sadece aspirasyon sonrası vakaların yüzde kaçında başarı elde edilir ?

- a. %20
- b. %30
- c. %40
- d. %50
- e. %60

Cevap: b. 4 saatten uzun süren iskemik priapizmde, ilk basamak tedavi korpus kavernosumdaki kanın 16-18 G kelebek iğne ile aspirasyonu olmalıdır. Vakaların %30'unda aspirasyon +/- irigasyonla başarı sağlanır.

Kaynak: EAU Kılavuzu 2016

5) Peyronie Hastalığının en güçlü hangi hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir?

- a. Lösemi
- b. Sifiliz
- c. Dupuytren kontraktürü
- d. Talasemi
- e. Amiloidoz

Cevap: c. Peyronie hastalığının birçok nedenle ilişkili olduğu düşünülmektedir. En güçlü bağlantıda Dupuytren hastalığıyla bulunmuştur.

Kaynak: Campbell's Urology 2016

6) Peyronie hastalarının yüzde kaçında penil kurvatür spontan iyileşir?

- a. % 8 – 24
- b. % 10 – 18
- c. % 5 - 15
- d. % 3- 13
- e. % 1- 5

Cevap: d. Zamanla penil kurvatür hastalarının %30-50'sinde kötüleşirken, %47-67'sinde stabil kalır. Spontan iyileşme hastalarının sadece %3-13'ünde bildirilmiştir.

Kaynak: EAU Kılavuzu 2016

7) Peyronie Hastalığı için FDA onayı almış medikal tedavi hangisidir ?

- a. Kolşisin
- b. Potaba
- c. ESWT
- d. Verapamil
- e. Klostridyum Kollajenaz

Cevap: e. Klostridyum Kollajenaz, palpabl plağı olan ve kurvatürü en az 30 derece olan yetişkin Peyronie hastalarında FDA onayı almıştır.

Kaynak: EAU Kılavuzu 2016

8) 60 yaşında erkek hasta, bilinen bir hastalığı ve ilaç kullanımı yok. 18 ay önce başlayan penil eğriliği mevcut. Yapılan fizik muayenede, intrakavernozal ilaç enjeksiyon sonrası dorsale 70 derece penil eğriliği ve kum-saati deformitesi saptandı. İlaç sonrası ereksiyon yanıtı tam olarak tespit edildi. Bu hastaya yönelik en uygun tedavi aşağıdakilerden hangisi olabilir?

- a. Klostridyum kollajenaz
- b. Yachia
- c. İnsizyon ve greftleme
- d. Plikasyon
- e. PPI

Cevap: c. Hastalığın stabil evrede olması, kurvatür > 60°, kum-saati deformitesi varlığı, ED olmaması en uygun tedavinin tunikal uzatma tekniği olduğunu göstermektedir.

Kaynak: EAU Kılavuzu 2016

9) Günümüzde penil protez implantasyonu sonrası enfeksiyon oranı yüzde kaçtır?

- a. %5
- b. %2-3
- c. %8
- d. %10-15
- e. %20

Cevap: b.

Kaynak: EAU Kılavuzu 2015

10)Penil protez düşünen bir hastanın bilmesi gereken en önemli gerçek nedir?

- a. Ereksiyon çevre ölçüsünün onarımı genellikle hayal kırıklığına uğratmaktadır.
- b. Penil protez ile elde edilen ereksiyon rijiditesi genellikle suboptimaldir.
- c. Hiçbir cihaz hastanın daha önce doğal ereksiyonla elde ettiği uzunluğu tam olarak sağlamaz.
- d. Penil protez ile ilişkili enfeksiyon oranı yüksektir.
- e. Penil protezde genellikle şiddetli ağrı olur.

Cevap: c. Hasta penil protezlerin ereksiyon benzeri bir durum oluşturduğunu anlamalıdır. Glans penis ereksiyona katılamayacağı için çoğu erkek normalden daha kısa bir ereksiyon boyuna sahip olacaktır.

Kaynak: Campbell's Urology 2016

11)Üç parçalı PPI ile 5 yıl içinde vakaların yüzde kaçında mekanik arızalanma beklenir?

- a. %10
- b. %1
- c. %20 den fazla
- d. %5 den az
- e. %30

Cevap: d. Üç parçalı penil protezler de yapılan teknik modifikasyonlar sonrası 5 yıllık takiplerde mekanik arızalanma oranları <%5'in bulunmuştur

Kaynak: EAU kılavuzu 2016

12)Peyronie Hastalığı ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- a. Yapılan çalışmalarda prevalans oranı %0.4-9 arasındadır.
- b. Ortalama başlama yaşı tipik olarak 30-40 arasındadır.
- c. Kolşisin Peyronie Hastalığı için FDA onayı almıştır.
- d. Cerrahi teknik seçiminde erektil kapasite

tenin değerlendirilmesi çok önemli rol oynamaz.

- e. Medikal tedavinin hastaların birçoğunda küratif olduğu kanıtlanmıştır.

Cevap: a. Yapılan çalışmalarda prevalans oranı %0.4-9 arasındadır.

Kaynak: EAU kılavuzu 2016

13) Priapizm ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- Intrakavernöz tedaviden sonra oluşan priapizm genellikle yüksek akımlıdır.
- Yüksek akımlı priapizm 6 saatten sonra ağrılıdır.
- Hiperkarbik ve asidotik koyu kandan oluşan korporal aspirat düşük akımlı priapizm için klasiktir.
- Ata biner tarzda travma yüksek akımlı priapizmden çok iskemik priapizme yol açar.
- Yüksek akımlı priapizmin tanısında Doppler US'un yeri yoktur.

Cevap: c. Korpus kavernozumdan kan aspirasyonunda koyu renkli kan ve kan gazı analizinde **hipoksi (pO₂ <30mmHg), hiperkarbi (pCO₂ >60mmHg), asidoz (ph<7.25)** görülmesi iskemik priapizm lehi-
nedir.(12)

Kaynak: EAU kılavuzu 2016

14) Peyronie Hastalığı olan hastalarda aşağıdaki nedenlerin hangisi için cerrahi kesinlikle endikedir?

- Hastalığın akut dönemde olması
- Ereksiyon sırasında devam eden ağrı
- Kurvatür derecesinin artması
- Penetrasyonu engelleyen penil kurvatür
- Hastanın <40 yaş olması

Cevap: d. Bir hastanın cerrahi adayı olması için stabil hastalığı olmalıdır. Cerrahi endikasyonları arasında cinsel ilişkiyi engelleyen ED ve/veya kurvatür varlığı bulunmaktadır.

Kaynak: Campbell's Urology 2016

15) 32 yaşındaki bir erkek yüksek bir yerden beton bir zemine ata biner şekilde düşmüştür. Ertesi sabah 2 hafta süreyle devam eden tam rijid olmayan ereksiyon ile uyanmıştır. Ereksiyon ağrılı değildir. En olası neden hangisidir?

- Kavernöz sinirin yaralanması.
- Kavernöz arterin rüptürü.
- Korpus kavernozum rüptürü
- Korpus kavernozum ile korpus spongiozum arasında persistan fistül oluşması
- Otonomik disfonksiyon.

Cevap: b. Künt perineal travma sonucu, kavernozaal arterdeki yaralanma ile, arter ile sinüzoidal boşluktaki lakuner alan arası yüksek akımlı bir fistül oluşur ve priapizm ile sonuçlanan kan göllenmesine neden olabilir. Tipik olarak geç başlangıçlıdır.

Kaynak: Campbell's Urology 2016

16) Tekrarlayan priapizm tedavisinde amaç atakları engellemektir. Aşağıdakilerden hangisi bu sebeple kullanılan farmakolojik ajanlardandır?

- Ketokonazol
- Kolşisin
- Tamsulosin
- Propranolol
- Pentoksifilin

Cevap: a. Tekrarlayan priapizm tedavisinde amaç atakları engellemektir. Bu sebeple kullanılan farmakolojik ajanlar, ketokonazol, 5-alfa-redüktaz inhibitörleri, antiandrojenler, GnRH agonistleri, östrojen, PDE5 inhibitörleri, terbutalin, digoxin, gabapentin ve baklofendir.

Kaynak: EAU kılavuzu 2016

17) 45 yaşında özgeçmişinde bir özellik olmayan erkek hasta, > 72 saat iskemik priapizm tanısıyla, yapılan aspirasyon+ α-adrenerjik agonist ve şant tedavilerine cevap vermeyince erken dönem PPI

planlanmıştır. Operasyon öncesi düz kas nekrozunu kanıtlamak için hangi tetkik istenmelidir?

- BT
- Doppler US
- Anjiyografi
- MR
- Kavernozografi

Cevap: d. MRG düz kasın canlılığının ve gelişmesi beklenen erektil disfonksiyon ihtimalinin ortaya konmasında faydalıdır.(16) Hemen penil protez implantasyonu yapılacak hastalarda kullanılır ve düz kas nekrozunu %100 sensivite ile doğrulamaktadır.

Kaynak: EAU kılavuzu 2016

18) İntrakavernozal sempatomimetik ajanlardan fenilefrin, tedavide 1' ml de 100-500 µg olacak şekilde sulandırılıp, 3-5 dakikada 1ml olacak şekilde enjekte edilir. 1 saatte enjekte edilebilecek maksimum dozu ne kadardır?

- 0.25 mg
- 0.5 mg
- 0.75 mg
- 1 mg
- 2 mg

Cevap: d. Fenilefrin'in 1 saatte maksimum dozu 1 mg dir.

Kaynak: EAU kılavuzu 2016

19) Peyronie Hastalığı + ED nedeniyle penil protez implante edilen hastada operasyon sırasında, > 30° rezidüel kurvatür olduğu gözlemlendi. İlk yapılması gereken işlem ne olmalıdır?

- Nesbit
- Plikasyon
- Manuel modeling
- Sadece insizyon
- İnsizyon+greft

Cevap: c. Ciddi deformitesi olan hastalarda intraoperatif modeling etkili bir tedavi olarak tanımlanmıştır. Rezidüel kurvatür < 30°ise ek bir tedaviye gerek yoktur.

Kaynak: EAU kılavuzu 2016

20) İdeale en yakın protez tipi aşağıdakilerden hangisidir?

- 3 parçalı şişirilebilir penil protezler.
- 2 parçalı şişirilebilir penil protezler
- Mekanik protezler
- Malleable(semi-rijid) AMS 600
- Malleable(semi-rijid) Genesis

Cevap: a. 3 parçalı şişirilebilir penil protezler en iyi ereksiyonu ve gevşekliği yani doğala en yakın sonucu sağlayan cihazlardır.

Kaynak: EAU kılavuzu 2016

Penil Deformiteler

7-2

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. İnflamatuar 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*, flak 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 değişiklik 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 tedavisi çalışmalarının sonuçları bazı metodolojik problemlerden (kontrolsüz 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,

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

penetrasyonu zorlaştıran ciddi deformite ve/veya yetersiz rijidite varlığı ve hastanın kesin tedavi isteğidir.

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 kurvatura 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, kurvaturün en belirgin olduğu bölümden elips şek- linde 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 arasıdır.

Penil plikasyon: En az invaziv olduğu için en sık kullanılan yöntemdir. Tunika albuginea(TA) eksizyonu 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 kurvaturü ve/veya kum saati deformitesi bulunan, penis boyu kısa ve /veya >60° kurvaturü 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, antijeni-

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

tesisi 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 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 dokularıdır. Xenogreftler ise sığır perikardiyumu 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)

Erksiyon kalitesi zayıf olan ve farmakolojik tedavilere cevap vermeyen hastalarda uygulanır. Tüm protez tipleri kullanılabilmesine rağmen en efektif olanları şişirilebilir penis protezlerdir.

PPI'da algoritm:

- Protez'in yerleştirilmesi
- Rezidüel kurvatur $>30^\circ$ ise manual modeling (penis, kurvaturün kontralateraline bükülerek 30-60 sn kadar bu pozisyonda tutulur) Hastaların yarısından fazlasında penis düzelme sağlar
- Modeling sonrası rezidüel kurvatur $>30^\circ$ 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 populasyon 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.

Erkek İnfertilitesi

8

Oğuz Ekmekçiöğlü • Gökhan Sönmez

1. TANIM, ETİYOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ

1.1. TANIM

“İnfertilite, cinsel yönden aktif ve kontrasepsiyon uygulamayan bir çiftin bir yıl içerisinde gebelik elde edememesi durumudur” (WHO).

Normal çiftlerde yapılan gebelik çalışmaları korunmasız ilişkilerde %60 ila %75'inin 6 ay içinde, %90'nın da 1 yılda gebe kalacağını göstermiştir (1).

İnfertilite hem erkeği hem de kadını etkileyen bir durumdur. İstemelerine rağmen çocuk sahibi olamayan infertil çiftlerin %50'sinde erkeğe ait nedenler bulunur. Eğer infertiliteden sorumlu sadece bir faktör söz konusuysa, fertil olan eş değerinin durumunu kompanse edebilir. Ancak çoğu çiftte, erkek ve kadına ait faktörler bir arada bulunur. İnfertilite, her iki eşin de subfertil ya da fertilitelerinin azalmış olması durumlarında belirgin hale gelir (2).

1.2. ETİYOLOJİ

Erkek fertilitesinde azalma; konjenital ya da kazanılmış ürogenital bozukluklardan, genital sistem enfeksiyonlarından, skrotal ısı artışından (varikosel), endokrin bozukluklardan, ge-

netik hastalıklardan ve immünolojik faktörlerden kaynaklanabilir (3). Olguların %60-75'inde sorumlu bir faktör bulunmaz (idiyopatik erkek infertilitesi). Böyle erkekler fertilitite problemiyle ilgili olabilecek geçmişe ait bir hikaye vermezsiniz, normal fizik muayene bulguları ve normal hormonal değerlere sahiptir. Semen analizinde spermatozoa sayısında azalma (oligozoospermi), motilite azalması (astenozoospermi) ve morfolojik incelemede çok sayıda anormal form (teratozoospermi) görülür. Genellikle bu bozukluklar bir arada bulunur ve oligo-asteno-

TABLO 1. Erkek subfertilitesinin başlıca etyolojik nedenleri

NEDEN
Seksüel bozukluklar
Ürogenital enfeksiyonlar
Konjenital anomaliler
Kazanılmış faktörler
Varikosel
Endokrin bozukluklar
İmmünolojik nedenler
İdiyopatik semen bozuklukları (OAT sendromu) veya gösterilebilir bir neden yokluğu
Diğer hastalıklar

teratozoospermi (OAT) sendromu şeklinde tanımlanır. Erkek subfertilitesinin başlıca etyolojik nedenleri tablo 1'de özetlenmiştir.

1.3. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

İnfertilitede prognozu etkileyen başlıca faktörler:

- İnfertilite süresi
- İnfertilitenin primer ya da sekonder olması
- Semen analiz sonucu
- Kadın eşin yaş ve fertilite durumu

Korunmasız cinsel ilişkiye rağmen infertilite süresinin dört yılı aşması durumunda, aylık gebelik oranı sadece %1.5' dir.

Günümüzde çoğu batı ülkesinde kadınlar, eğitimlerini tamamlayana ve iş hayatına başlana kadar gebe kalmalarını ertelemektedirler. Ancak, 35 yaşına gelmiş bir kadının fertilitesi, 25 yaşındaki bir kadının fertilite potansiyelinin sadece %50'si kadardır. 38 yaşına gelindiğinde bu oran %25'e, 40 yaşın üzerinde ise %5'in altına düşer. Üremeye yardımcı uygulamalarda kadın yaşı, tek başına sonucu etkileyen en önemli değişkendir (4).

İnfertil bireylerin değerlendirilmesinde aşağıdaki öneriler dikkate alınmalıdır;

1. İnfertiliteyi sınıflamak için, her iki eşin de eş zamanlı muayene edilmesi uygun olur.
2. İnfertil çiftin değerlendirilmesinde infertilite süresi, önceki gebelikler ve kadın yaşı hakkında bilgi edinmek önemlidir.
3. Erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde, nihai sonucu saptayabileceği için (4,5), kadın eşin fertilite şansını göz önünde tutmak esastır (B derecesinde tavsiye).
4. Bir ürogenital uzmanı olarak ürolog/androlog, infertilite şikayeti ile gelen her erkeği ürogenital anormallik bakımından muayene etmelidir. Bu, sperm kalitesi azalmış her erkek için geçerlidir.
4. Uygun tedaviye (ilaç, cerrahi, üremeye yardımcı teknikler) başlamak için bir tanı ko-

nulmuş olması zorunludur (B derecesinde tavsiye).

**Öneriler, Kanıta Dayalı Tıp esaslarına göre derecelendirilmiştir.*

2. ÖYKÜ

2.1. Özgeçmiş: İnfertilitede başarılı bir tanı ve tedavi için ayrıntılı bir tıbbi hikaye alınmaya dikkat edilmelidir. Anamnez alınırken dikkat edilmesi gereken noktalar; medikal tedavi veya yaşam tarzı değişiklikleri ile düzeltilebilecek patolojileri saptamak, infertiliteye sebep olabilecek eş zamanlı hastalıklar ve gelecek nesilleri etkileyebilecek hastalıkların tespitine dayanmaktadır.

2.2. Reprodüktif hikaye: Çiftler infertilite nedeniyle doktora başvurduklarında infertilitenin nedenini anlamaya yönelik anamnez alınmalıdır. Anamnezde kadın ve erkeğin ayrı ayrı önceki ve şimdiki fertilite durumu araştırılmalı, çiftlerin yaşı ve korunmasız cinsel ilişki süreleri sorgulanmalıdır.

İdiopatik infertilitede başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden birisi infertilite süresi olup infertilitenin primer veya sekonder olduğu erkek ve kadında ayrı ayrı sorgulanmalıdır. Daha önceden kullanılmış ilaçlar ve tedaviler öğrenilmelidir.

2.3 Cinsel hikaye: İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerin %5'inde cinsel disfonksiyon bulunmaktadır. Cinsel öyküde ejakülasyonun olup olmadığı, ilişkide kayganlaştırıcı kullanımı, ilişkinin sıklığı ve zamanlanması sorgulanmalıdır. Ayrıca erkekte erektil disfonksiyonun olup olmadığı öğrenilmelidir.

2.4. Ejakülasyon sorgulaması: Erkeğin ejakülasyon miktarı önemlidir. Ejakülasyon hacminin az olması hipogonadizm ile ilişkili olabileceği gibi şeffaf ve çok akışkan olması seminal vezikül pa-

tolojisi, ejakülatuar kanal patolojisi veya kistik fibrozis akla getirmelidir. Normal orgazma rağmen düşük ejakülat hacmi veya ejakülatın olmaması retrograd ejakülasyonu düşündürmeli ve postejakulat idrarın sperm varlığı açısından değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

2.5. Tıbbi özgeçmiş: Genel bir tıbbi ve cerrahi öykü de önemlidir. Ateş, viremi veya diğer akut enfeksiyon gibi herhangi bir yaygın tehdit testis fonksiyonunu ve semen kalitesini bozabilir. Spermatogenezin tamamlanabilmesi için en az 60 gün gerekli olduğu için olaydan 2 ay sonrasına kadar bu tür olayların semendeki etkileri saptanmaktadır. Mesane, retroperiton ve pelvisteki cerrahi girişimler spermin mesaneye retrograd ejakülasyonu veya tüm üreme sisteminde kas fonksiyonunun inhibe edildiği anejakülasyon (aspermi) sonucu infertiliteye neden olabilirler. Herni cerrahisi de olguların %1'inde vas deferens obstrüksiyonuna neden olabilir. Bu insidans son zamanlarda dokularda enflamasyon oluşturan cerrahide yapay yamaların artan kullanımı nedeniyle artış göstermektedir.

Çocukluk çağı hastalıkları da fertilitiyi etkileyebilir. Puberte sonrasında geçirilmiş kabakulak öyküsü anlamlı olabilir. On bir yaşından sonra kabakulak enfeksiyonlarının %30'unda tek taraflı, %10'unda ise çift taraflı orşit meydana gelir. Kriptorşidizm de azalmış sperm yapımıyla ilişkilidir. Bu hem tek taraflı hem çift taraflı olgular için geçerlidir. Yapılan çalışmalar tek taraflı kriptorşidizmi olan erkeklerin %30'unda, çift taraflı kriptorşidizmi olanların ise %50'ünde sperm sayısının düşük olduğunu göstermiştir.

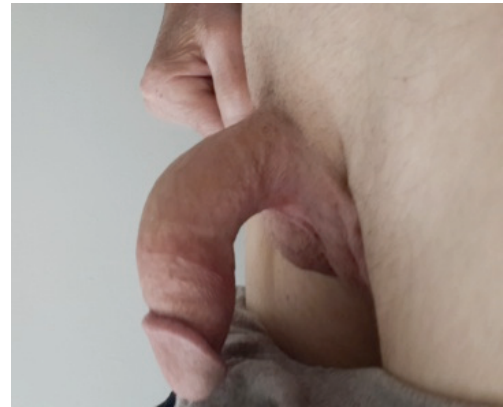
Maruziyet ve ilaç öyküsü fertilitiyi için çok önemlidir. Özel pestisidlere maruz kalan kişilerde sperm sayısının düştüğü gösterilmiştir. İyonizan radyasyon 10 Cgy kadar düşük dozlarda bile sperm üretiminde geçici düşümlere yol açan bir risk olarak belirlenmiştir. Çok sayıda ilaç (antihipertansif, tiyazidler, prazosin, fento-

lamin, antipsikotik ajanlar, antidepresanlar vb.) ve tütün, kokain ve marihuana gibi maddelerin hepsi gonadotoksinler olarak suçlanmaktadır. Sıklıkla vücut geliştiricilerin kullandıkları andronejik steroidler kas kitlesini ve gelişimini artırırken fertilitiyi üzerinde kontraseptifler gibi etki gösterirler. Sıcak küvet ve saunalar intratestiküler sıcaklığı artırarak sperm üretimini bozabilirler. Yineleyen solunum yolu enfeksiyonları siliyer defektleri ve kistik fibrozisi akla getirmelidir.

3. FİZİK MUAYENE

Fertilitiyi genel sağlık durumunun göstergesi olabileceği için, fizik muayene, genital bölgeye yoğunlaşmakla birlikte tüm sistemleri kapsayıcı olmalıdır. Vizuel muayenede hasta yeterince virilize olmalıdır. Vücut kıllanmasında azlık veya jinekomasti gibi durumlar düşük serum testosteronu, hiperprolaktinemi, östrojen /testosteron oranı bozukluğu, adrenal disfonksiyon gibi endokrinopatileri ve Klinifelter sendromu gibi yetersiz virilizasyonla giden genetik sendromları akla getirmelidir.

Fizik muayene genital bölgenin dikkatli bir şekilde incelenmesi ile başlamalıdır. Hipospadiyas, anormal kurvatür (Resim 1) ve fimozis gibi penis anormallikleri semenin cinsel birleşme



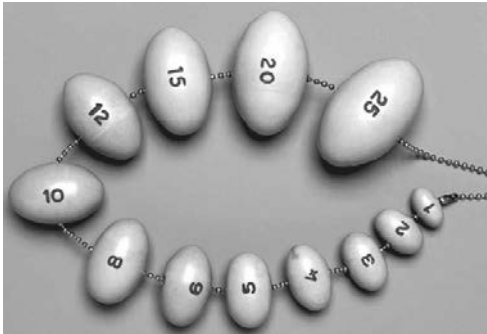
Resim 1. Penil kurvatür. Ciddi ventral eğriliği olan hasta.

sırasında üst vajen kubbesine yeterince taşınamamasına neden olabilir.

Testisler ve skrotum içeriği, sıcak bir odada, hasta hem yatarken hem de ayaktaiken dikkatle palpe edilmelidir. Testisle ilgili iki özellik (büyüklük ve kıvam) kaydedilmelidir. Büyüklük enlemesine ve uzunlamasına ölçülerek hesaplanır. Alternatif olarak orşidometre ile testisin hacmi hesaplanabilir (Şekil 1).

Normal erkekler için bildirilmiş ortalama testis uzunluğu 4.6 cm (3.6-5.5 cm), ortalama genişlik 2.6 cm (2.1-3.2 cm) ve ortalama hacim 18 ml'dir (-/+ 4.6 ml). Kıvamın belirlenmesi daha zordur. Katı (normal) veya yumuşak (anormal) diye tarif edilebilir. Normalden küçük ve yumuşak testisler bozulmuş spermatogenezi işaret edebilir. İnfertil erkeklerin %2'sinde doğumsal vaz deferens yokluğu olabileceği için skrotumda vaz deferens varlığı veya yokluğunun saptanması önem taşımaktadır.

Pampiniform pleksustaki genişleme varikosele işaret eder. Genellikle ilk olarak spermatic kordlarda asimetri gözlenir. Bunu valsalva manevrası sonucu karın içi basınçta artmayla birlikte venlerin şişmesi takip eder. Varikoseller genellikle sol testiste görülüp testis hacminin azalmasına neden olabilir. Sağ testis ile sol testis arasındaki hacim farkı hekimi varikosele açısından uyarmalıdır. Varikosele, normal erkeklerin %19-41'inde, sekonder infertililerin ise %81'inde görülür (6).



Şekil 1. Orşidometre.

Prostata ilişkin anormallikler de kaydedilmelidir. Rektal muayenede hassas ve şişmiş prostat, prostat enfeksiyonunun göstergesi olabilir. Ejakülatuar kanal obstrüksiyonunu gösteren genişlemiş seminal veziküller de rektal muayene sırasında ele gelebilir.

4. TETKİK VE RADYOLOJİK İNCELEMELER:

4.1.SEMEN ANALİZİ: İnfertil erkek değerlendirilmesinde ilk basamak tetkik semen analizidir. Dikkatli yapılan bir semen tahlili sperm üretimini ve üreme sisteminin tıkalı olup olmadığını konusunda bilgi veren bir kaynaktır. Çalışmalar yeterliliğin kesin sınırlarını belirlemiştir. Semen analizi değerleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1992 yılında saptanmış ve normal semen kalitesi açısından minimum kriter olarak kabul edilmiştir. 2010 yılında ise bu değerler güncellenerek yeniden belirlenmiştir (Tablo 2). Bir semen tahlili bu sıralananlardan herhangi birinin altına düşerse istatistiksel olarak gebeliğin gerçekleşmesi daha güç olacaktır. Bu semen değişkenleri içinde sayı ve hareketliliğin fertilitate ile daha çok bağlantılı olduğu görülmektedir.

Semen kalitesi günden güne değişiklik gösterebilir ve semen tahlili sonuçları toplama tekniğine çok bağlıdır. Semen toplanırken dikkat edilecek hususlar;

1. İdeal olarak 48-72 saatlik cinsel perhiz ile semen toplanmalıdır. Erken alınan örnekte semen miktarı ve sperm sayısı farklı olabileceği gibi, 7 günü geçen perhizde ise sperm hareketinde bozulma meydana gelebilmektedir.
2. En az iki hafta ara ile iki farklı semen tahlili yapılmalıdır.
3. Örnek spermid içeren kayganlaştırıcı veya tükürük kullanılmadan verilmelidir.
4. Örnek alındıktan sonra ilk 1 saat içinde analize başlanmalıdır.

TABLO 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği 1999 ve 2010 yılı normal semen parametreleri

Parametre	WHO 1999	WHO 2010
Hacim	≥ 2 ml	≥ 1.5 ml
pH	7.2-8	≥ 7.2
Sperm sayısı (milyon/ml)	≥ 20	≥ 15
Total sperm sayısı (milyon)	≥ 40	≥ 39
Hareketlilik	≥ 50 ileri hareketlilik (a ve b kategorileri)	≥ 40 ileri ve yerinde hareketli
Morfoloji	≥ 30 normal formlar	≥ 4 normal formlar
Canlılık	≥ 75 canlı	≥ 58 canlı
Beyaz küre (milyon/ml)	≤ 1 (1 milyonu aşmamalı)	< 1
İmmüno bead testi	< %20 partiküllere tutunan hareketli sperm	< %50 partiküllere tutunan hareketli sperm
MAR testi	< %10 partiküllere tutunan hareketli sperm	< %50 partiküllere tutunan hareketli sperm
Seminal çinko	≥ 2.4 mmol / ejakülat	≥ 2.4 mmol / ejakülat
Seminal fruktoz	≥ 13 mmol / ejakülat	≥ 13 mmol / ejakülat
Seminal nötral glikozidaz	≥ 20 mU / ejakülat	≥ 20 mu / ejakülat

5. Taşınma sırasında örnek vücut sıcaklığında muhafaza edilmelidir.

4.2. HORMONAL DEĞERLENDİRME: Hipofiz-gonad ekseninin değerlendirilmesi sperm üretiminin durumu hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. İnfertiliteye neden olabilecek hipofiz eksenine ilişkili sorunları ortaya çıkarabilir (hiperprolaktinemi, gonadotropin eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi vb.). Sperm konsantrasyonu < 10x10⁶ sperm/ml olan infertil

erkeklerde FSH ve testosteron düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Testosteron tüm endokrin dengenin bir ölçütüdür. FSH ise sperm üretiminin durumunu yansıtır. Testosteron ve FSH anormale endokrin bozukluğun yerini saptamak için serum LH ve prolaktin düzeyleri ölçülebilir. Diğer organlara ilişkin kronik bozukluklarda sperm kalitesini etkileyebileceği için gereklilik halinde tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, ve diğer organlara özgü testler yapılabilir.

TABLO 3. TT:Total testosteron, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinize hormon, PRL: Prolaktin

DURUM	TT	FSH	LH	PRL
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Primer testis yetmezliği	Düşük	Yüksek	Yüksek	Normal
Hipogonadotropik Hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
Hiperprolaktinemi	Düşük	Düşük/normal	Düşük	Yüksek
Androjen direnci	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Normal

İnfertilitede gözlemlenen hormon bozukluklarından sık karşılaşılan tipleri tablo-3'te verilmiştir. Düşük, normal veya yükselmiş testosteron düzeyleri ile birlikte yeterince androjenize olmamış görünen veya jinekomastisi olan erkeklerde plazma östradiol düzeyi ölçülmelidir.

4.3. KROMOZOM ANALİZİ: Gizli genetik anomaliler infertiliteye neden olabilir. Azoospermi (hiç sperm olmaması) veya şiddetli oligozoospermisi olan erkeklerin %2 ile %15 arasında seks kromozomlarında veya otozomal kromozomlarında anomali taşıdıkları tahmin edilmektedir. Böyle bir genetik anormallik (varsa) sitogenetik tahlil (karyotip) için kan alınması ile tespit edilebilir. Testisleri küçük, atrofik, FSH değeri yüksek ve azoospermik olan erkekler sitogenetik bulgular açısından risk altında hastalardır. Klinifelter hastalığı infertil erkekler arasında en sık saptanan kromozom anormalliğidir (7).

4.4. Y KROMOZOM MİKRODELESYON ANALİZİ: Oligozoospermisi olan erkeklerin %7, azoospermisi olan erkeklerin %15 kadarında Y kromozomunun uzun kolunda (Yq) alta yatan bir veya daha fazla bölgede küçük delesyonlar vardır. Y kromozomunun AZFa, b ve c diye tanımlanan çok sayıda bölgesi spermatogenetik yetersizlikten sorumlu tutulmuştur. AZFc bölgesinde DAZ geninin delesyonu infertil erkeklerde en sık gözlemlenen mikrodelesyondur. Bu geni taşıyan erkeklerde IVF (in vitro fertilizasyon) veya mikro manipulasyonla fertilizasyon mümkündür.

4.5. KİSTİK FİBRÖZİS MUTASYON TESTİ: Vaz deferensi ele gelmeyen erkeklerin yaklaşık %80'i bir kistik fibröz gen mutasyonu taşımaktadır. Yakın zamandaki veriler idiopatik obstrüksiyonu olan azoospermili erkeklerde kronik sinüzit, bronşiektazi ve obstrüktif azoospermi üçlemesine (young sendromu) sahip erkeklerle-

rin kistik fibröz gen mutasyonu açısından daha yüksek risk altında olabileceklerine işaret etmektedirler.

4.6. SEMENDE LÖKOSİT TAHLİLİ: Lökositospermi veya piyospermi ejakülatta lökosit artışı anlamına gelip semenin mililitresinde $> 1 \times 10^6$ lökosit olarak tanımlanır. Piyospermi erkek subfertilitesinin önemli bir nedenidir. Piyospermideki immün hücre kaçağının nedeni iyi anlaşılammıştır. Enfeksiyonla ilişkili enflamatuar yanıt, bağışıklık sisteminin sperm antijenlerine karşı sensitize olması ve sigara içimi veya alkol benzeri düşük dereceli toksinlere reaksiyon gibi bazı nedenler öne sürülmüştür.

4.7. ANTI-SPERM ANTİKOR: Kan-testis bariyerinin bozulduğu durumlarda vücut sperm antijenleriyle karşılaştığı durumlarda otoimmün infertilite görülebilir. En sık neden testis travması ve vazektomidir.

1. Semen tahlilinde aglütinasyon ve kümeleşme görülüyorsa
2. Testis zedelenmesi veya cerrahisi ile birlikte sperm hareketi bozulmuşsa
3. Yuvarlak hücrelerin lökosit olduğu doğrulanmışsa
4. İnfertilite açıklanamamışsa, ASA testi yapılabilir.

4.8. HİPOOZMOTİK ŞİŞME TESTİ: Hücrenin yaşayabilme yeteneği invaziv olmayan yolla hipoozmotik şişme ilkesinde yararlanarak değerlendirilebilir. Membranları fonksiyonel olan yaşayabilir hücrelerin hipoozmotik bir çevrede (25 mM sitrat ve 75 mM fruktoz) konulduklarında şişmesi gerekir. Sperm kuyruğunun sperm başı şişmesine eşlik ettiği şişme yanıtı çok belirgindir. Bu test özellikle sperm hareketliliğinin tamamen olmadığı durumlarda endikedir.

4.9. SPERM DNA HASARI: DNA fragmantasyonu ilk olarak 1993'te tanımlanmıştır ve o zaman-

dan beri subfertil erkeklerde fertilité tespitine yardımcı test olarak kullanılmaktadır. Spermatozoanın kromatini, protaminler arasındaki disülfid çapraz köprüleriyle sıkıca paketlenmiş bir yapıdır ve böylelikle nükleer baş ve DNA fragmanları stres ve kırılmadan korunur. DNA hasarı multifaktoryeldir ve etiyojisi hakkında, protamin defekti, DNA paketlenmesini veya kompaktlaşmasını etkileyen mutasyonlar gibi teoriler mevcuttur. Sigara içimi, kemoterapi, testiküler karsinom ve diğer sistemik kanserler gibi birçok faktörün artmış DNA hasarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. DNA hasarı, özellikle düşük sperm konsantrasyonu, düşük sperm motilitesi, lökositospermi ve oksidatif stres olmak üzere kötü semen parametreleri ile ilişkilidir (8). Normal semen parametreleri bulunan erkeklerin yaklaşık %8'inde, yüksek düzeyde anormal DNA mevcuttur (9).

Günümüzde sperm DNA hasarı tespiti için birçok test tipi kullanılabilir (sperm kromatin yapı testi, nükleer kromatin kompozisyonu, sperm nükleer matürite testi, TUNEL testi vb). DNA denatürasyonu olan spermatozoa yüzdesini saptamak için akım sitometrisi kullanılır. Eşik değeri %30 olarak kabul edildiğinde, bu değerin üstünün, in vitro fertilizasyon oranında ciddi düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). DNA fragmentasyon indeksinin %30'un üzerinde olmasının %15 sensitivitesi ve %96 spesifitesi vardır. Ewenson ve Wixon tarafından yapılan metaanalizler, DNA fragmentasyon indeksi %30'un altında olan çiftlerde konvansiyonel İVF metodlarıyla gebelik oranlarının iki kat daha fazla olduğu göstermiştir (10).

4.10. SKROTAL ULTRASONOGRAFİ: Skrotumun yüksek frekanslı (7,5-10 mHz) ultrasonografisi testis ve skrotumdaki lezyonların değerlendirilmesinin temel taşı olmuştur. Hidroseli olan ve testisi net palpe edilemeyen hastalarda, testis ve çevresinin muayenesinde herhangi bir anormallik gözlenenlerde ve varikozel araştırıl-

masında ultrasonografi kullanılır. Valsalva manevrası ile doppler ultrasonografide geri akım izlenmesi varikozelin önemli radyolojik bulgusudur. Bunun yanında çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekle birlikte genel olarak pampiniform ven çapının 2.3 mm üzerinde olması da varikozel lehine bulgudur.

4.11. VENOGRAFİ: Varikozel tanısında en kesin tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Renal ve spermatik venografi oldukça invaziv tanı yöntemleri olup bu nedenle kullanımı son derece sınırlıdır.

4.12. TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ (TRUSG): Prostat, seminal veziküller ve ejakülatuar kanalların detaylı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Kist ile ilişkili genişlemiş seminal veziküllerin veya genişlemiş ejakülatuar kanalların, kanal boyunca kalsifikasyon ve taşların TRUSG ile tespit edilmesi kuvvetle ejakülatuar kanal obstrüksiyonunu düşündürür. İlâveten, prostat tümörleri, anormallikleri, vas deferens, seminal vezikül ve ejakülatuar kanalların konjenital anomalileri de kolaylıkla saptanabilir. TRUSG'un infertilitedeki endikasyonları azospermiyle ilişkili düşük ejakülat hacmi, oligozoospermi ve astenospermidir.

4.13. PELVİSİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VEYA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLENMESİ: BT ve MRI görüntüleme teknikleri üreme sistemi anatomisinin tanımlanmasına yardım edebilir. Transrektal ultrasonografinin kullanıma girmesinden sonra bu çalışmaların endikasyonları nispeten azalmıştır. Sıklıkla retroperitoneal patolojiyle ilişkili bir durum olan sağ varikozelin değerlendirilmesi ve ele gelmeyen testisin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

4.14. TESTİS BİYOPSİSİ: Spermatojenezi göstermek için kullanılan bir tanı yöntemidir. Vaz deferensi ele gelen azospermik hastalarda

TABLO 4. Johnsen skoru tablosu

Spermatogenezisin kantitatif değerlendirilmesinde Johnsen skoru	
1.	Tübüller içerisinde hücre yok
2.	Tübüller içerisinde germ hücresi yok, Sertoli hücreleri mevcut
3.	Germ hücresi olarak yalnız spermatogonia mevcut
4.	Yalnızca birkaç spermatozoid var (<5), spermatid/spermatozoa yok
5.	Spermatozoid/spermatid yok, çok sayıda spermatozoid var
6.	Spermatozoid yok, yalnızca birkaç spermatid var (<5-10)
7.	Spermatozoid yok, birçok spermatid var
8.	Yalnızca birkaç spermatozoid var (<5-10)
9.	Birçok spermatozoa var, germinal epitel bozuk ve lümen oblitere
10.	Birçok spermatozoa bulunan tam bir spermatogenezis

obstrüksiyon olup olmadığını değerlendirmek içinde kullanılabilir. Tek bir biyopsi örneği testisin çok küçük bir parçasını temsil ettiği için testislerin herhangi bir yerindeki sperm varlığını kesin olarak ortaya koyamaz. Standart testis biyopsisi ile eş zamanlı yapılan sitolojik inceleme oldukça yararlı ek bilgiler sağlayabilir. Islak preparat ve sürüntü preparat teknikleri ile semifer tübüllerde sperm varlığı ve sperm hareketliliği değerlendirilebilir (7). Spermatogenezin ve sperm özelliklerinin değerlendirilmesinde genellikle Johnsen skorlaması kullanılır (tablo-4).

5. EN SIK İNFERTİLİTE NEDENLERİ, TANILARI ve TEDAVİLERİ

5.1. PRETESTİKÜLER NEDENLER

5.1.1. HİPOTALAMUS HASTALIKLARI

A. GONADOTROPİN EKSİKLİĞİ (KALLMANN SENDROMU): Kallmann sendromu infertilite pratiğinde en sık rastlanan X'e bağlı bozukluk-

tur. En sık görülen formu Xp22.3 üzerindeki KALIG-a gen mutasyonu ile oluşan X'e bağlı resesif formudur. Kallmann sendromunun daha seyrek olan formu otozomal dominant formudur (11). Kallmann sendromlu hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm mevcuttur. Temel tanı kriteri gecikmiş pubertedir. Hastaların testisleri genellikle atrofikdir (<2 ml). Anosmi, fasiyal asimetri, yarı damak, renk körlüğü, sağırılık, inmemiş testis ve renal anomaliler gibi klinik özellikler de birlikte bulunabilir.

Kallmann sendromlu bazı hastalarda diğer fenotipik anomaliler bulunmadan izole gonadotropin eksikliği bulunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda de-novo infertilite ortaya çıkabilir. Sperm üretimini uyarmak için FSH ve LH verildiğinde erkekler fertil olabilir. Testosteron ve HCG ile virilizasyon sağlanabilir.

B. İZOLE FSH EKSİKLİĞİ: Hipofizden FSH üretimi yetersizdir. LH mevcut olduğu için hastaların virilizasyonu normaldir. Testis büyüklükleri normal, LH ve testosteron düzeyleri normaldir. Sperm sayısı azospermiden çok düşük sayılara (oligozoospermi) kadar değişiklik gösterebilir.

C. İZOLE LH EKSİKLİĞİ: Bu nadir görülen durum intratestiküler testosteron üretimini ve spermatogenezis uyarmak için yeterli ancak virilizasyonu teşvik etmek için yetersiz LH'nin üretildiği kısmi gonadotropin eksikliğine bağlıdır. Etkilenen kişilerin vücut oranları önükoid tiptedir ve virilizasyonları değişkendir, sıklıkla jinekostatileri vardır. Bu erkeklerin karakteristik olarak testisleri normal büyüklüktedir. Ejakülattaki sperm sayısı azalmıştır. Plazma FSH seviyesi normal olsa da serum LH ve testosteron seviyeleri normal veya düşük düzeydedir.

D. DOĞUMSAL HİPOGONADOTROPİK SENDROMLAR: Prader-Willi, Bardet-Biedl sendromu gibi bazı sendromlar da hipogonadotropik hipogonadizm ile seyredebilir.

5.1.2. HİPOFİZ HASTALIKLARI

A. HİPOFİZ YETERSİZLİĞİ: Tümörler, enfarktalar, cerrahi, radyasyon, infiltratif ve granülo-matöz süreçler hipofiz yetersizliğine neden olabilirler. Orak hücreli anemide kırmızı kan hücrelerinin oraklaşması sonucu hipofiz ve testiste oluşan mikroenfarktaların infertiliteye neden olabileceği düşünülmektedir. Beta talasemi hastalarının hipofiz ve testisinde demir birimine neden olduğuna inanılmaktadır. Her iki hastalıkta da ejakülattaki sperm sayısında azalmalar meydana gelebilir. Benzer şekilde hemakromatozis karaciğer, testis ve hipofizde demir depolanmasına neden olur ve olguların %80'inde testis disfonksiyonu ile ilişkilidir.

B. HİPERPROLAKTİNEMİ: En sık ve en önemli nedeni prolaktin salgılayan hipofiz adenomudur. Prolaktin yükselmesi genellikle FSH, LH ve testosteron seviyelerini azaltır ve infertiliteye neden olur. Libidonun azalması, impotans, galaktore, ve jinekomastiyle ilişkili semptomlardır. Hiperprolaktinemide kan alırken oluşan stres, sistemik hastalıklar ve ilaçlar gibi diğer nedenler dışlanmalıdır. Sella turcica yüksek çözünürlüklü BT veya MRI ile görüntülenebilir.

C. EGZOJEN VEYA ENDOJEN HORMONLAR: Seks steroidlerinin, östrojenler veya androjenlerin fazlalığı testosteron-östrojen oranında dengesizliğe bağlı olarak erkek infertilitesine neden olabilir. Hepatik siroz, obezite gibi durumlar aromataz aktivitesini artırarak endojen östrojenleri artırabilir. Adrenokortikal tümörler, sertoli hücreli tümörler ve interstisyel testis tümörleri de östrojen üretebilir. Östrojen fazlalığı hipofizden gonadotropin salgılanmasını azaltarak ve sekonder testis yetersizliğine neden olarak infertiliteye aracılık eder. Ekzjen östrojen alımı da yine infertilite nedenlerinden kabul edilmektedir. Çiftlik hayvanlarındaki anabolik östrojenler, tüketilen bitkilerdeki östrojenler ve

pestisidler gibi çevresel kimyasallar maruz kaldığı sanılan kaynaklardır.

Androjenlerin fazlalığı hipofizden gonadotropin salgılanmasını baskılayarak sekonder testiküler yetmezliğe neden olur. Konjenital adrenal hiperplazi, hormonal aktif adrenokortikal tümörler, testisin leyding hücreli tümörü ve sporcularda karşılaşılan eksojen androjen alımı diğer androjen yükseklik nedenleridir.

Benzer şekilde plazma kortizol değerlerinin yükselmesi de leydig hücrelerini baskılayarak spermatogenezde azalmaya yol açabilir.

Anormal derecede düşük veya yüksek tiroit hormon düzeyleri hem testis hem de hipofiz düzeyinde spermatogenezini etkiler (12).

5.2. TESTİKÜLER NEDENLER

5.2.1: GENETİK BOZUKLUKLAR:

A. KLİNEFELTER SENDROMU: Klinefelter sendromu (47,XXY erkek sendromu), nonobstrüktif azosperminin en sık genetik sebebidir. Klinefelter sendromu (KS) fenotipik olarak erkek bireylerde tespit edilmektedir. KS olan erişkin erkekte germ hücrelerinden yoksun küçük sert testisler bulunur. Fenotipleri normal virilize erkekten, dişi saç dağılımı, azalmış vücut kıllı, geç epifiz kapanmasına bağlı uzun kol ve bacakların bulunduğu androjen eksikliği stigmaları varlığı gibi değişkenlik göstermektedir (2).

TABLO 5. İnfertilitenin testiküler nedenleri

İNFERİLİTENİN TESTİKÜLER NEDENLERİ

Genetik nedenler
Testis hasarına bağlı nedenler
Sistemik hastalıklar
Gonadotoksinler
Kaybolan testis sendromu (iki taraflı anorşi)
Defektif androjen aktivitesi
İdiyopatik

KS erkekte Leydig hücre fonksiyonu sıklıkla bozulmuştur (16). Testosteron seviyeleri normal veya düşük olabilir, östradiol seviyeleri normal veya yükselmiştir, FSH seviyeleri genellikle yüksektir. Sürpriz bir şekilde, libido düşük testosteron seviyelerine rağmen normaldir ancak yaşlanma sürecinde androjen replasmanı gerekebilir.

Klinefelter mozaizmi, 46,XY/47,XXY bulunan erkeklerde germ hücre varlığı ve sperm üretimi değişkendir. Normal genetik kuruluşun doğrulanması amacı ile embriyolardan elde edilen hücrelerden pre-implantasyon floresan in-situ hibridizasyon (FISH) analizi kullanılabilir (14). Klinefelter mozaizminde, 24,XY sperm üretimi %0.9 - %2.1, somatik karyotipi 47,XXY olan erkeklerde ise %1.36-%25 olarak bildirilmiştir (15-19). Bu bazı 47,XXY hücrelerinin mayoz elde edebildiklerini ve matür sperma-

toza üretebildiklerini göstermektedir. Ancak, KS hastalardaki haploid sperm hücrelerinin her zaman mozaik popülasyondaki normal koloniyeye mi ait olduğu, yoksa belli koşullarda 47,XXY erkek germ hücreleri canlı kalarak mı haploid sperm ürettikleri bilinmemektedir.

Klinefelter sendromlu hastalarda artmış oranda 47,XXY spermatozoa üretimi olasılığı vardır. IVF/ICSI uygulandığında, pre-implantasyon tanı yapılmalıdır veya eğer yapılamıyorsa, amniosentez ve karyotip analizi yapılmalıdır. Klinefelter karyotipi olan embriyolar implante edilmemelidir.

Klinefelter sendromlu erkekler yaşlandıkça androjen eksikliği riski taşırlar ve hormon replasmanı gerekebilir. Sperm elde edilmesi amacı ile testis biyopsisi uygulanan KS tüm erkekler endokrin açıdan uzun dönem izleme alınmalıdır.



Resim 2. Klinefelter sendromu: Jinekomasti, küçük testisler, kılınma azlığı gösteren hasta

B. XX ERKEK SENDROMU: XX erkek sendromu kromozomların yapısı ve sayısıyla ilgili bir hastalıktır. Klinefelter sendromunun bir çeşidi olup pubertede jinekomasti veya erişkinde azoospermi ile ortaya çıkar. Ortalama boy normalin altındadır ve sıklıkla hipospadias görülür. Dış ve iç erkek genitaler normaldir. Zeka genellikle normaldir. FSH ve LH seviyeleri genellikle yükselmiş, testosteron seviyesi ise normal veya düşüktür. En belirgin açıklama SRY veya testis belirleyici bölgenin Y kromozomundan X kromozomuna aktarılmış olduğu şeklindedir. Y kromozomu üzerinde spermatogenez kontrol eden bazı genlerin benzer şekilde yer değiştirmemiş olması azoospermiye neden olmuştur (12).

C. XYY SENDROMU: 47,XYY erkekler uzun boylu olup %2'si saldırgan ve antisosyal davranışlar gösterir. FSH yükselmiş, LH ve testosteron seviyeleri normaldir. Semen tahlilinde genellikle oligozoospermi veya azoospermi tespit edilir.

D. Y KROMOZOMU MİKRODELESYONLARI: Mikrodelesyonların fertil popülasyonda da oluşabileceği bilinmektedir, ancak infertil popülasyonda daha sıktır (20). Mikrodelesyonlar Y kromozomunda, üç adet üst üste çakışmayan bölgede bulunmaktadır; AZF a-b-c (20). RMB, DAZ, DFFRY, DBY ve XXX'i içeren bir çok gen tanımlanmıştır. DAZ genini içeren AZFc bölgesindeki mikrodelesyon en sık rapor edilen anomalidir. Ancak DAZ delesyonu ile spermatogenezin varlığı ve yokluğu arasında tam bir ilişki bulunmamaktadır.

Mikrodelesyonu olan erkeklerde anormal spermatogenez haricinde herhangi fenotipik anomali rapor edilmemiştir (22-24). Sadece bir adet Y kromozomu bulunduğu için, Y mikrodelesyonlarının erkek çocuğa geçeceği öngörülebilir. Ancak, bu normal popülasyonda nadirdir, çünkü ICSI tedavisi olmadan, çok düşük sperm sayıları olan erkeklerin çocuk sahibi olmaları

daha az olasılık taşımaktadır. Buna rağmen, bunun gibi sekiz olgu bildirilmiştir. Çok düşük sperm sayısı olan hasta erkek çocuklar için baba/oğul çiftleri hakkında ve mikrodelesyonları olan erkeklerden yapılan ICSI girişimlerinin sonuçları hakkında daha fazla bilgi gereklidir. Erkek çocuklarının uzun dönem izlenme gereği vardır.

Mikrodelesyon testi yaygın olmakla birlikte, standardize metodolojinin yokluğu rapor edilen sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Birçok merkez tarama metodolojileri geliştirmiştir (22, 23, 25, 26). Histopatoloji ve DAZ delesyonu arasında korelasyon olmadığı için spesifik gen problemlerini kullanılarak yapılan inceleme ile karar vermek uygun değildir, çünkü mikrodelesyonları olan bir çok erkek hastanın tespit edilememesine neden olacaktır.

28 farklı Avrupa laboratuvarının sonuçlarının karşılaştırılmasında, yüksek sayıda primer kullanılmasının sonuçların doğruluğunu iyileştirmediği sonucuna varılmıştır. Standardizasyon amaçlı olarak bir dizi öneriler ortaya çıkmıştır (27).

Obstrüktif azoospermik erkeklerde spermatogenez normal olacağı için ICSI öncesi mikrodelesyon testi gerekli değildir. Ağır spermatogenez bozukluğu olan erkeklerde ise ICSI öncesi mikrodelesyon testinin yapılması önerilir. Bu erkeklerin ve bunların erkek çocuklarında bozulmuş spermatogenez dışında fenotipik anomali olasılığının düşük olması nedeni ile, güncel test metodlarının fiyat ve sınırlarını hesaba katarak ve çift ile konuşarak karar vermek uygundur.

Uygun olduğunda testin yapılması konusunda çiftler cesaretlendirilmeli, laboratuvarlar da kalite kontrol şemalarına uymalıdır.

Eğer mikrodelesyonu olan bir erkek ve partneri ICSI ile devam etmek isterse, mikrodelesyonların oğullarına geçeceği ama kızlarına geçmeyeceği söylenmelidir. Ayrıca oğullarına sonuçta fertilité problemi yaratacak bu şekilde

kalıtılan mikrolelesyonun, ne kadar yaygınlıkta geçeceğini bilinemeyeceği söylenmelidir, çünkü oğullarındaki delesyonun babalarınınkinden daha geniş olabileceğine ait bulgular mevcuttur. Çiftlere mikrolelesyonların başka bir sağlık problemi yaratmayacağı söylenmelidir (2).

E. KİSTİK FİBROZİS MUTASYONLARI VE İNFERTİLİTE: Kistik fibrozis beyaz ırktaki en sık rastlanan ölümcül otozomal resesif hastalıktır. Hastaların %4'ünde kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör (CFTR) geni içeren gen mutasyonu taşıyıcılığı vardır. Bu gen 7. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir. Bu gen iyon kanalı olarak fonksiyon gören bir membran proteinini kodlar ve ayrıca ejakulatuar kanal, seminal vezikül, vaz deferens ve epididimin distal 2/3'ün formasyonunu da etkiler.

Konjenital vaz deferens agenezisi CFTR mutasyonu ile ilişkilidir ve Edinburg kliniğine başvuran obstruktif azospermisi olan erkeklerle-

rin yaklaşık %2'sinde bulunmuştur (28). Ancak obstruktif azospermisi insidansı farklı ülkelerde değişkenlik göstermektedir. Olmayan vaz deferensin klinik tanısı kolaylıkla atlanabilir; özellikle semen hacmi ≤ 1.5 ml ve pH 7.0'dan az olan tüm azospermik erkekler konjenital bilateral vaz deferens agenezisini (KBVDA) ekarte etmek için dikkatlice muayene edilmelidir.

Erkeklerde KBVDA varsa, kendisinin ve partnerinin kistik fibrozis mutasyonları açısından test edilmesi önemlidir. Eğer partneri taşıyıcı olarak bulunursa ICSI için erkeğin spermelerinin kullanılması konusunda çok dikkatli olmalıdır çünkü bebeğin kistik fibrozis olma olasılığı, eğer erkek heterozigot ise %25, eğer homozigot ise %50'dir. Eğer hastanın partneri bilinen mutasyonlar açısından negatif ise, bilinmeyen mutasyonlar açısından taşıyıcı olma olasılığı %0.4'tür.

F. SEYREK GÖRÜLEN İNFERTİLİTE İLGİLİ KALITSAL BOZUKLUKLAR VE FENOTİPİK DEĞİŞİKLİKLER

TABLO 6. Seyrek görülen infertilite ile ilgili kalıtsal bozukluklar ve fenotipik değişiklikler

BOZUKLUK	FENOTİP	GENETİK TEMEL
Prader-Willi sendromu	Obezite, mental retardasyon	Paternal kalıtılan kromozom üzerinde 15q12 delesyonu
Bardet-Biedl sendromu	Obezite, mental retardasyon, retinitis pigmentoza, polidaktili	Otozomal resesif, q21
Cerebellar ataksi ve hipogonadotropik hipogonadizm	Önukoidizm, yürüme ve konuşma bozuklukları	Otozomal resesif
Myotonik distrofi	Kas erimesi, katarakt, testiküler atrofi	Otozomal dominant, 19q13.3
Dominant polikistik böbrek hastalığı	Renal kistler, epididimal kistlere bağlı obstrüksiyon	Otozomal dominant, 16p13.3 ve 4q
5-alfa redüktaz eksikliği	Perineal veya skrotal hipospadias, vajinal poş, immatür dişi fenotip	Otozomal resesif
Noonan sendromu	Kısa boy, ağ boyun, kardiyak ve pulmoner anomaliler, kriptorşidizm	Otozomal dominant

5.2.2. TESTİKÜLER HASARLANMA

A. ORŞİT: Orşit, testis içinde ağırlıklı lökositik eksuda ve dışında seminifer tübüllerde tübüler skleroza neden olan testisin enflamatuvar lezyonudur. Enflamasyon ağrı ve şişliğe neden olur. Seminifer tübüllerdeki kronik enflamatuvar değişiklikler spermatogenezin normal sürecini bozar ve sperm sayısında ve kalitesinde değişikliğe neden olur (29). Orşit genel olarak geri dönüşümlü olabilen spermatogenetik duraklamanın önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Orşit sonrasında testiküler atrofi gelişebilir (30).

Sadece akut bakteriyel epididimoorşit ve spesifik granülokoz orşit için standardize edilmiş tedavi vardır (Tablo 7). Enflamatuvar lezyonları düzeltmek için birkaç tedavi rejimi ortaya konmuştur. Henüz diklofenak, indometazin ve asetil salisilik gibi kortikosteroid ve nonsteroidal antiinflamatuvar maddelerin kullanıldığı tedavilerin androlojik sonuçları hakkında bir değerlendirme yapılmamıştır (31). Enflamasyonun spermatogenez üzerindeki zararlı etkilerinden GnRH tedavisi ile korunma fikri temelinde ileri terapotik çalışma yapılmıştır (32). Kabakulak orşitinde testiküler atrofiyi ve azospermiiyi

önlemek için sistemik interferon alfa-2b tedavisi bildirilmiştir (33). İdiyopatik granülokoz orşitte testisin cerrahi olarak çıkarılması tedavi seçeneklerinden biridir.

B. EPİDİDİMİT: Epididimlerin enflamasyonu sıklıkla tek taraflı ve akut olarak başlayan ağrı ve şişliğe neden olur. Bir çok vakada testiste enflamatuvar sürece dahil olur ve epididimoorşit adını alır. Cinsel olarak aktif 35 yaşından küçük erkeklerde epididimit etkeni sıklıkla *C.trachomatis* veya *N. Gonore*dir (34,35). Cinsel yolla bulaşan epididimit sıklıkla üretrit ile birlikte dir. Cinsel yolla bulaşmayan epididimit idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bu tip, sıklıkla 35 yaşın üstünde yakın zamanda üriner sistem enstrüasyonu veya cerrahisi geçirmiş ve anatomik bozukluğu olanlarda görülür (35).

Akut epididimite inflamasyon ve şişlik sıklıkla epididimin kuyruğunda başlar ve epididimin geri kalanına ve testise doğru yayılabilir (36). Cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalara bağlı epididimiti olan erkeklerde her zaman bir cinsel aktivite hikayesi olsa da, maruz kalma başlangıçtan aylar önce olabilir. Epididimitin mikrobiyolojik etkeni üretrit için üretral sürüntünün ve gram negatif bakteriüri için orta akım idrarın gram boyanmasıyla sıklıkla kolayca belirlenebilir.

Sürüntüdeki intrasellüler gram negatif diplokoklar *N.gonore* varlığını ortaya koyar. Üretral sürüntüde sadece beyaz kürelerin görülmesi non-gonokokal üretritin göstergesidir; *C.trachomatis* hastaların yaklaşık olarak üçte ikisinde izole edilir (37).

Kültür sonuçları alınmadan önce antibiyotik tedavisi endikasyonu vardır. Epididimit tedavisi ile şunlar sağlanır:

- Enfeksiyonun mikrobiyolojik kütürü
- Belirti ve bulgularda düzelme
- Başkalarına bulaşmanın önlenmesi
- Potansiyel komplikasyonlarda azalma, örn. infertilite veya kronik ağrı.

TABLO 7. Çeşitli orşit durumlarında tedavi seçenekleri

DURUM	TEDAVİ
Akut bakteriyel orşit	
N. gonorrhoeae	Seftriakson
C. trachomatis	Tetrasiklin
E. coli, Enterobacteriaceae	Florokinolon
Kabakulak orşiti	Interferon alfa-2b
Non-spesifik kronik epididimo-orşit	Steroid ve non-steroidal antiinflamatuvar
Granülokoz (idiyopatik) orşit	Semikastrasyon
Spesifik orşit	Altta yatan hastalığa göre tedavi

N.gonore veya C.trachomatis nedeniyle olduğu bilinen veya bundan şüphelenilen epididimitli hastalar cinsel partnerlerinin değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekliliği açısından bilgilendirilmelidir (38).

C.KRİPTORŞİDİZM: Kriptorşidizm doğumdaki %2-5'lik insidansıyla erkek genitalyasının en sık görülen doğumsal anomalisidir. Doğum sonrası üçüncü ayda insidansı spontan olarak %1-2'ye geriler. İnmemiş testislerin yaklaşık %20'si muayenede palpe edilemez ve karın boşluğunda yerleşmiş olabilir.

Kriptorşidizmin etiyojisi multifaktoriyeldir ve endokrinolojik regülasyon bozuklukları ve pek çok genetik defekt etiyojide rol oynar. Testisin inişi sırasında normal hipotalamo pitüiter-gonadal aks gereklidir. İnmemiş testisli çocukların çoğunda doğum sonrası endokrin bozukluk olmamasına rağmen gebeliğin erken dönemlerindeki endokrinolojik bozukluklar gonad gelişimini ve normal inişi etkileyebilir. Kriptorşidizmin testiküler disgenezi veya gebeliğin erken dönemlerindeki çevresel ve/veya genetik etkilere bağlı gonadal gelişim bozuklukları sonucu görüldüğü kabul edilmektedir. Testiküler disgenezi sendromu (TDS) inmemiş testis, fertilitede azalma ve artmış malignansi riskiyle sonuçlanabilir (39).

Kriptorşidizm insidansı beyazlarda Afrikalı Amerikalılara göre 3 kat daha fazladır. Prematür bebeklerde insidans termdeki bebeklere göre daha yüksektir. İngiltere'de (Londra) 3000'den fazla yeni doğanın dahil edildiği bir çalışmaya göre ağırlığı >2500g olan bebeklerde %2.7 görülen kriptorşidizm insidansının <2500g olan bebeklerde %21 olduğu bildirilmiştir. Doğum sonrası 3. ayda bu olguların çoğunda testis kendiliğinden iner ve insidans oranları sırasıyla %0.9 ve %1.7'ye geriler (40).

Kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde semen parametreleri sıklıkla bozulmuştur. İnfertil hastaların %2-9'unda kriptorşidizm öyküsü var-

dır (41). Yaşamın üçüncü yılından önce uygulanan cerrahi tedavinin semen kalitesine olumlu etkide bulunduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte tek taraflı kriptorşidizm öyküsü bulunan erkeklerle (%89.7) bulunmayanların (%93.7) çocuk sahibi olma oranları birbirine yakındır. Ayrıca tek taraflı kriptorşidizmi olan erkeklerin çocuk sahibi olma şansları orşiopeksi yaşından, ameliyat öncesi testis lokalizasyonu ve büyüklüğünden bağımsız gibi görünmektedir (42). İki taraflı kriptorşidizmi olan erkeklerde oligozoospermi ve azoospermi görülme sıklıkları sırasıyla %31 ve %42'dir. Ayrıca bu erkeklerde çocuk sahibi olma şansı da %35-53 arasındadır.

Kriptorşidizm testis kanseri için risk faktörüdür. Ayrıca kriptorşidizm testiküler mikrokalsifikasyon ve karsinoma in situ (CIS) ile ilişkilidir. Testis kanserli olguların da %5-10 oranında kriptorşidizm öyküsü bulunur (43,44). Germ hücreli tümör riski genel popülasyona göre 3.6-7.4 kat daha yüksektir ve kriptorşidizm öyküsü bulunan hastaların %2-6'sında testis tümörü gelişme riski vardır.

Hormonal ve cerrahi tedavi olmak üzere iki farklı tedavi seçeneği vardır. Hormonal tedavinin temelini HCG ve GnRH tedavisi oluşturur (45). Bu tedavi için önerilen yaş 12-18 aylardır (46). Hormonal tedavi güvenli ve az yan etki potansiyeline sahiptir. Erken dönemde gözlenen yan etkiler peniste büyüme, genital bölgede ve enjeksiyon yerinde ağrı ve psikolojik değişikliklerdir.

İnmemiş testisli olgularda cerrahi tedaviyle başarı %70-90'dır. Spermatik kordun veya damarların testisin skrotuma indirilmesini güçleştirdiği olgularda aşamalı orşiopeksi (Fowler-Stephenson prosedürü) yapılabilir. Uygulanan teknikler açık cerrahi, laparoskopik veya mikrocerrahidir. Cerrahi tedavide nonpalpabl testisli olguların %16-59'unda gonad bulunamayabilir. Testis disgenetik olabilir. Tek taraflı olgularda artmış malignansi gelişme ihtimali nedeniyle orşiektomi önerilmektedir. Orşiopeksi sonrası

en sık gözlenen komplikasyon vasküler hasardır ve buna bağlı olguların %1-2'sinde testiküler atrofi gelişir. Nonpalpabl testisli olgularda vasküler pedikül uzunluğu testisin skrotuma yerleştirilmesine yetecek uzunlukta ise postoperatif testiküler atrofi oranı %12'dir. Bu oran aşamalı orşiopeksi yapılan olgularda %40 olarak bildirilmiştir.

Özetle; kriptorşidizm genetik faktörler ve gebeliğin erken dönemlerindeki endokrinolojik bozuklukların da neden olduğu multifaktoriyel nedenlere bağlı olarak gelişir. Kriptorşidizm infertilite ve germ hücre tümörü için risk faktörü olan ve sıklıkla testiküler disgeneziyle birliktedir. İki taraflı kriptorşidizimli olgularda bebek sahibi olma şansı belirgin olarak azalmaktadır. Erken cerrahi yaklaşım germ hücre kaybını engeller. Tek taraflı kriptorşidizimli olgularda bebek sahibi olma şansı kriptorşidizmi olmayanlarla neredeyse eşittir (2).

D. VARİKOSEL: Varikozel, testisin pleksus pampiniformisinin anormal dilatasyonudur. İnfertil erkeklerin %35 ila %40'ında palpe edilebilen varikozel bulunduğu bildirilmiştir, genel erkek nüfusunda sıklığı ise yaklaşık %15'tir (47,48). Geniş çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, varikozelin infertilite üzerine etkisinin kesin mekanizması aydınlatılamamıştır. Skrotal ısıda artma ile birlikte testiküler ısı regülasyonun bozulması, venöz staza ve sürrenal ya da böbrekten gelen toksik metabolitlerin geri akımına bağlı olarak o taraf testiste peefüzyon azalması ve testisin hormonal ortamında değişme gibi çeşitli teoriler halen tartışılmaktadır (48). Varikozelektominin erkek infertilitesi üzerine etkileri de tartışmalıdır (49,50). Kontrolsüz çalışmalar ameliyatı takiben semen kalitesinde ve gebelik sonuçlarında genellikle düzelme bildirmişlerdir (49). Diğer yandan klinik varikozellerde yapılan varikozelektomiye ait randomize, kontrollü çalışmalar zıt sonuçlar vermektedir (50). Varikozel onarımının faydası değerlendiril-

irken, yöntemin kendine ait risklerle karşılaştırılmalıdır. Bu nedenle, en yüksek başarıya ve en düşük komplikasyon oranına sahip yöntemin seçilmesi önemlidir (51).

Varikozel erken adölesan dönemde gelişir ancak bu sırada genellikle belirti vermez. Dolayısıyla, adölesanlarda varikozelin saptanması genellikle rutin fizik muayene sırasında olur. Erişkin çağıdaki bireyler ise genellikle semen parametrelerinde bozulma ile üroloğa başvururlar. Nadiren hastanın hikayesinde skrotal ağrı ya da uzun süre ayakta durmakla ve egzersizle artan ağrı da olabilir.

Fizik muayene sıcak bir odada yapılmalıdır. Hasta yatar pozisyonda ve ayakta valsalva manevraları ile değerlendirilmelidir. Pampiniform pleksus dikkatle palpe edilmeli ve testis boyutları ölçülmelidir. Fizik muayene bulgularına göre varikozel üç dereceye ayrılır:

1. Derece 1: küçük, sadece valsalva manevrası sırasında palpe edilen
2. Derece 2: orta, görülemeyen ama elle hissedilebilen
3. Derece 3: büyük, pampiniform pleksusun gözle fark edilebilir genişlemesi

Skrotal renkli doppler ultrason, klinik muayenenin güç olduğu durumlarda (obez erkek, geçirilmiş skrotal cerrahi, testisin skrotumda yüksek pozisyonda olması vb.) fizik muayene bulguları teyit etmede ve testis boyutlarını objektif biçimde ölçmede etkili bir araçtır.

Sperm konsantrasyonu ve motilitesinde azalma ile anormal morfoloji formlarında artış, semen analizinde görülen bozulmalardır. Ancak bu bulguların hiçbirisi varikozel için spesifik değildir (51).

Varikozelin tedavisinde tablo 8'de gösterildiği gibi çeşitli tedavi seçenekleri uygulanabilir. Tedavinin tipi seçimi klinisyenin deneyimine bağlıdır.

TABLO 8. Varikoselin tedavi seçenekleri (EAU, Erkek İnfertilitesi Kılavuzu, 2010)

TEDAVİ	NÜKS/PERSİSTENS ORANLARI	KOMPLİKASYONLAR
Antegrad skleroterapi	%9	Komplikasyon oranı % 0.3-2.2; testis atrofisi, skrotal hematoma, epididimit, sol yan bölgede eritem
Retrograd skleroterapi	%9.8	Kontrast maddeye bağlı yan etkiler, yan ağrısı, persistan tromboflebit, vasküler perforasyon
Retrograd embolizasyon	% 3.8-10	Tromboflebit nedeniyle ağrı, kanama, hematoma, infeksiyon, venöz perforasyon, hidrosel, kontrast madde reaksiyonları, koilin yanlış yere verilmesi veya migrasyonu gibi radyolojik komplikasyonlar, retroperitoneal hemoraji, fibrozis, üreter obstrüksiyonu
AÇIK CERRAHİ		
Skrotal yaklaşım		Testis atrofisi, testiste gangrene yol açabilecek arteriyel iskemi ve hasar
İnguinal yaklaşım	% 13.3	Küçük testiküler ven dallarının gözden kaçması
Yüksek ligasyon	% 29	% 5-10 hidrosel görülme sıklığı
Mikrocerrahi	% 0.8-4	Postoperatif hidrosel, arter yaralanma riski, skrotal hematoma
Laparoskopi	% 3-7	Testiküler arter ve lenf damarlarında yaralanma, intestinal, vasküler ve sinir hasarı, pulmoner emboli, peritonit, kanama, pnömoperitoneum sırasında diafragma gerilmesine bağlı postoperatif sağ omuzda ağrı, yara enfeksiyonu

E. TESTİS TORSİYONU: Puberte ve ergenlik çağına yeni girmiş erkek çocuklarında testisin spermatik kord etrafında dönmesi nadir olmayan bir iskemik hasardır. Oluşumundan sonraki 6 saat içinde tanı konulup düzeltildiği zaman testis genellikle kurtarılabilir.

F. TRAVMA: Testis vücutta özel bir immünolojik konuma sahip olduğundan (immünolojik ayrıcalıklı bölge) travmanın neden olduğu atrofiye ilaveten normal dışı bir immünolojik yanıt tetiklenebilir. Her iki durum da infertiliteye neden olabilir. Testisin tunika albugineasında fraktüre neden olan yaralanma cerrahi yolla incelenmeli ve testis dokusunun vücutla temasını en alt düzeye indirmek için onarılmalıdır.

5.2.3 SİSTEMİK HASTALIKLAR: Böbrek yetmezliği üremiye neden olarak infertilite, libi-

doda azalma, erektil disfonksiyon ve jinekoma mastiyle ilişkilidir. Hipogonadizmin nedeni tartışmalı olup muhtemelen çok etmenlidir. Testosteron seviyeleri azalmıştır. FSH ve LH yükselmiş olabilir. Hastaların %25'inde serum prolaktin değerleri yükselmiştir. Hormon ekseninin bozulmasında östrojen fazlalığının rol oynadığı öngörülmektedir.

Karaciğer sirozu da infertilite üzerine etkili bir sistemik hastalıktır. Testiküler atrofi, libido azalması, empotans ve jinekoma mastiye neden olabilir.

Orak hücreli anemide yıkılan eritrosit artıkları hipofiz ve testiküler bölgede birikerek hormonal aksı ve sperm üretimini bozabilir (52).

5.2.4 GONADOTOKSİNLER: Piyasaya çıkmadan önce ilaçlar üreme üzerine olabilecek güçlü etkileri açısından genellikle geniş şekilde

TABLO 9. İnfertilite ile ilişkili bazı ilaçlar. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı

Kalsiyum kanal blokörleri	Allopurinol
Simetidin	Alfa blokörler
Sulfosalazin	Valproik asit
Nitrofurantoin	Lityum
Spiranolakton	Trisiklik antidepresanlar
Kolşisin	Antipsikotikler
Bazı kemoterapotik ajanlar	Ketokonazol
Alkol	Marihuana, Eroin vb.

incelenmektedir. Bazı ilaçların gonadotoksik etkileri görülebilir. Bu ilaçların bir listesi **tablo 9** da verilmiştir.

Radyasyon da yapılan çalışmalar sonucu gonadotoksik etkisi kanıtlanmış bir ajandır. Buna göre ışınlanma miktarı ile sperm sayısı arasında belirgin olarak doza bağlı, ters ilişki vardır. Yoğun etkilenime rağmen iyileşme süresinde hastaların çoğunda sperm sayıları ışınlanma öncesi seviyelere geri dönmüştür (52).

5.3. POSTTESTİKÜLER NEDENLER

5.3.1. REPRODÜKTİF YOL OBSTRÜKSİYONU:

Bilateral seminal kanal tıkanıklığına bağlı olarak semende ve ejakülasyon sonrası idrarda, hem spermatozoa ve hem de spermatogenetik hücrelerin bulunmama durumudur (1).

A. İntratestiküler obstrüksiyon: İntratestiküler obstrüksiyon obstrüktif azospermi vakalarının % 15'de görülür (53). Konjenital formu (rete testis ve duktus efferentesin birleşme bozukluğu), akkiz formuna göre (örneğin enflemasyon veya travma sonrası obstrüksiyon) daha nadirdir. Akkiz formları sıklıkla epididim ve vas deferens tıkanıklığı ile birliktedir.

B. Epididimal Obstrüksiyon: Epididimal obstrüksiyon, serum FSH normal üst sınırının iki katından fazla olmayan azospermik erkeklerin % 30–67'de görülen, en sık obstrüktif azospermi nedenidir (53-56). Konjenital epididimal obstrüksiyon, vakaların %82 de en az bir kistik fibrozis gen mutasyonunun eşlik ettiği, genellikle konjenital bilateral vas deferens yokluğu (CBAVD) şeklinde görülür (57). Kalıtsal formu proksimal epididim lümenin debris ile mekanik olarak tıkanıp obstrüksiyona yol açtığı, kronik sinopulmoner enfeksiyondur (Young sendromu) (58). Akut (gonokoksik) ve subklinik (örn: Klamidyal) epididimite sekonder en sık görülen akkiz formlarıdır (59,60). Akut ve kronik travmalar epididimal hasara yol açabilir (61). Cerrahi olarak epididim kist rezeksiyonu azospermiye neden olabilir. Seminal kanal onarımlarında, uzun sürmüş olan distal obstrüksiyona sekonder epididimal tıkanıklık göz önünde tutulmalıdır.

C. Vas deferens obstrüksiyonu: Aile planlaması amaçlı vazektomi sonrası vas deferens obstrüksiyonu en sık görülen akkiz obstrüksiyondur. Vazektomi vakaların % 2–6 kadarı daha sonra vasektomi reversal işlemini istemektedirler. Vazovasostomi uygulananların % 5–10'unda tubul yırtılması nedeniyle epididimal tıkanma saptanır, bu da reversal işleminde epididimovasostomiye zorunlu kılar. Fıtık ameliyatı sonrası da vasa obstrüksiyon olabilir (62). En sık konjenital vasa obstrüksiyon nedeni, sıklıkla kistik fibrozis hastalığının eşlik ettiği CBAVD dir. Vas deferensin unilateral agenezisi veya kısmi defektinde % 80 seminal kanal anomalisi ve % 26 sıklıkla renal agenezi ile birlikte görülür (63). Distal vas deferens obstrüksiyonu CBAVD hastalarında ve fıtık cerrahisi sırasında vas deferensin kazaen yaralanması sonucu görülür (64).

D. Ejakülatuar kanal obstrüksiyonu: Obstrüktif azospermi vakalarının % 1–3 kadarı

nı ejakulatuar kanal obstrüksiyonu yapar. Bu tıkanıklık kistik veya post enflamatuar olarak iki grupta sınıflanabilir. Kistik obstrüksiyonlar genellikle konjenitaldir (örneğin: Müllerian kanal veya urogenital sinus/ejakulatuar kanal kisti) ve kist prostat ve ejakulatuar kanal arasında medial kısımda yerleşmiştir. Urogenital sinus anomalilerinde ejakulatuar kanalın biri veya her ikisi kistin içine açılır (65), Müllerian kanal anomalilerinde ise ejakulatuar kanal kist tarafından itilmiş ve baskılanmıştır (66). Paramedian ya da lateral intraprostatik kistler Wolf kanalı orjinlidir ve klinik pratikte nadirdirler (67). Ejakulatuar kanal post enflamatuar obstrüksiyonu, sıklıkla akut, non-akut veya kronik prostatite sekonderdir (68). Konjenital veya akiz komplet ejakulatuar kanal tıkanıklığında sıklıkla semende düşük hacim; fruktoz eksikliği ya da yokluğu; asidik pH görülür. Seminal vesiküller sıklıkla dilatedir (anteriör-posterior çapı > 15 mm) (68,69).

E. Distal seminal kanalların fonksiyonel (işlevsel) tıkanıklığı : Bu durum lokal nöropatiye bağlanabilir (70). Ampulovesiküler atoninin vazografik görüntüsü veya ejakulatuar kanal hipertoni nedeniyle, bu bozukluk sıklıkla urodinamik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili gibi görülür. Sıklıkla juvenil diyabetik ve polikistik böbrek hastalığı olanlar da görülse de (71), birçok vakada ilişkili patoloji saptanmamıştır. Semen analiz sonuçları azoospermi kriptozoospermi ve ağır oligo-asteno-zoospermi şeklinde biri olabilir.

Tanısal yaklaşımı; en az iki semen analizi 2–3 ay ara ile WHO (Dünya sağlık örgütü) kriterlerine göre yapılmalıdır. Semen hacminin 1.5 ml altında olması ve asidik pH ve düşük fruktoz düzeyi bulunması ejakulatuar kanal obstrüksiyonu veya CBAVD varlığını düşündürür. Eğer semen hacmi düşük ise, ejaklasyon sonrası idrarda spermatozoa aranmalıdır, sperm tespiti

edilirse ejaklasyon bozukluğunu tanısı konur. Semen incelemesinde spermatozoa ve immatür germ hücresi yokluğu, proksimal veya distal seminal kanal tam tıkanıklığını düşündürür.

Klinik hikayede; infertil erkeklerin incelenmesi sırasında aşağıdaki durumların varlığı sorulmalıdır:

- Hematospermi
- Ejaklasyon sonrası ağrı
- Eski ya da halihazırdaki üretrit, prostatit
- Obstrüktif veya irritatif idrar semptomları
- Geçirilmiş skrotal şişme veya ağrı ya da cerrahi
- Geçirilmiş inguinal herniorafi veya travma
- Kronik sinopulmoner enfeksiyon.

Fizik muayenede; aşağıdaki bulgular obstrüktif azoosperminin göstergesidir:

- Testislerden en azından birinin hacmi > 15 ml
- Genişlemiş ve sertleşmiş epididim
- Vas deferenste veya epididimde nodül
- Vas deferensin yokluğu veya parsiyel atrezisi
- Üretrit bulgusu
- Anormal prostat bulguları

Hormonal değerlendirmede; serum FSH düzeyi normal olabilir fakat testiküler kaynaklı azoospermi göz ardı edilmemelidir (örneğin: Spermatogenik duraklama). Aslında primer spermatogenetik yetersizliği olan erkeklerin %40'ında normal FSH değeri vardır. İnhibin B'nin normal spermatogenez varlığı için daha kuvvetli öngöründe bulunma şansı verdiği hakkında veriler vardır (56).

Tanıda transrektal ultrason ve testis biyopsisinin yeri vardır.

Tedavide ise inratestiküler obstrüksiyonu nedenli olgularda TESE endikasyonu vardır. Epididimal obstrüksiyonu olanlarda ise MESA (Mikro cerrahi yoluyla epididimden sperm as-

pirasyonu) bir tedavi seçeneğidir. Akkiz epididimal obstrüksiyonu olan azoospermik hastalarda end-to-end veya end-to-side mikro cerrahi tekniği ile epididimovazostomi gerekir.

Vazektomi sonrası proksimal vas obstrüksiyonu, mikro cerrahi ile vazektomi reversal işlemi ile düzeltilebilir. Diğer tip tıkanıklıklarda MESA/TESE seçeneği akılda tutulmalıdır.

5.3.2. SPERM FONKSİYON VE HAREKETLİLİĞİ İLE İLGİLİ HASTALIKLAR: Hareketsiz siliya sendromunun nedeni; sperm silyalı hücrelerin aksonemlerindeki anormalliklerdir. Bu olguların çoğunda çocuklukta solunum sistemi veya sinüs sorunlarıyla ortaya çıkmaktadır. Bu erkeklerin semenlerinde normal sayıda ancak hareketsiz spermler bulunur.

İnfertil çiftlerin %10'unda otoimmün infertilite nedenleri suçlanmıştır. Testisler, sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağların oluşturduğu kan-testis bariyeri nedeniyle immünolojik açıdan ayrıcalıklı organlardır. Vazektomi, testis torsiyonu, testis biyopsisi sonucu oluşan patolojik immün mekanizma tetiklenmesi immünolojik infertiliteye yol açabilmektedir.

5.3.3. CİNSEL BİRLEŞME BOZUKLUKLARI: Empotans veya libido azlığından kaynaklanan cinsel işlev bozukluğu infertilitenin sık görülen nedenlerindedir. Erkeğe yapılan hormonal değerlendirme sorunun nedenini anlamada yardımcı olabilir. Herhangi bir organik neden saptanamayan olgularda cinsel danışmanlık hizmetlerinden ve fosfodiesteraz inhibitörleri gibi medikal ajanlardan yararlanmak gerekir.

Hipospadias gibi anatomik sorunlar semenin serviks içine atılmaması nedeniyle infertiliteye neden olabilirler.

Cinsel birleşmenin sıklığı ve zamanlaması da fertilizasyon açısından önem arz eder. Ovulasyon zamanı 2 günde bir cinsel ilişki uygun olur. Bu dönemde yumurtanın döllene olasılığı yüksektir.

5.4. İDİOPATİK ERKEK İNFERTİLİTESİ

İnfertilitesi olan çoğu erkek hastada oligo-asteno-teratozoospermi (OAT) sendromu bulunur. İnfertil erkeklerin %40-75'inde OAT dışında gösterilebilir bir neden bulunamamıştır. İdiopatik erkek infertilitesinde ilaç tedavisi tartışmalıdır (2). Her ne kadar ampirik yaklaşım için az miktarda bilimsel kanıt olsa da, geniş çeşitlilikte ampirik ilaçla tedavi yaklaşımı kullanılmaktadır (2). Tüm terapötik yaklaşımların analizindeki kriter tekrar değerlendirilmiştir. Sadece sonuç parametresinin gebelik olduğu randomize-kontrollü çalışmaların yararlılık analizinde kabul edilmesine ait görüş birliği vardır. Gelecekte normal FSH ve inhibin B'ye sahip idiyopatik oligozoospermili hastalarda spermatogenezin düzenlenmesinde rekombinant insan FSH'sının kullanımı tartışılabilir bir seçenek oluşturabilir. Daha ileri çalışmalara gereksinim vardır (72).

6. ERKEK İNFERTİLİTESİNİN TEDAVİSİ

6.1 CERRAHİ TEDAVİLER:

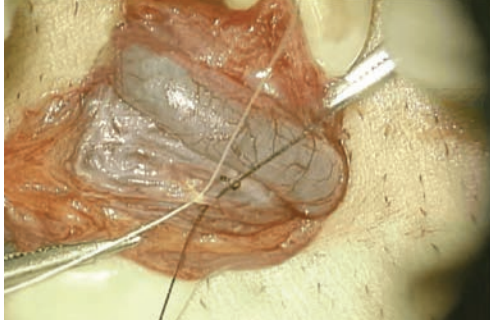
A. VARİKOLEKTOMİ:

Adölesanlarda varikozel onarımı için endikasyonlar şunlardır:

1. Solda palpe edilebilen varikozel ile birlikte o taraf testisinde atrofi (sağa göre volümü %20 azalmış)
2. Palpe edilebilen bir varikozel ile birlikte semen analizi sonuçlarında bozulma
3. Büyük, semptomatik (ağrılı) varikozel
4. Testislerde atrofiyle birlikte palpe edilebilen bilateral varikozel

Amerikan Üroloji Derneği'nin kılavuzlarına göre infertil erkekte varikolektomi aşağıdaki şartların hepsinin olması durumunda önerilmelidir.

1. Palpe edilebilir varikozel



Resim 3. Mikrocerrahi varikoselektomi.
(Campbell-Walsh Urology 11th edition. 2015,pp. 608)

2. Erkeklerde semen parametrelerinin ya da sperm fonksiyon test sonuçlarının bir ya da daha fazlasında bozulma
3. Çiftte ortaya konmuş infertilite
4. Kadında normal fertilité ya da potansiyel olarak düzeltilebilir infertilite bulunması

Varikosele eşlik eden testis ağrısı (başka patoloji yokken), fertilité konusunda patolojik şüphe ve kozmetik nedenler nispi endikasyonlardır. Semen analizi normal olan ya da subklinik (palpe edilemeyen) varikoseli olanlarda onarım önerilmez.

Varikoselektomi için; retroperitoneal ve inguinal açık teknikler, mikrocerrahi inguinal ve subinguinal yaklaşımlar, laparoskopik onarım ve radyografik embolizasyonu içeren çeşitli yöntemler vardır. Çoğu ürolog inguinal ve subinguinal mikro varikoselektomiye tercih etmektedir, çünkü diğer yöntemlere göre bunun başarı oranları daha yüksek olup, morbiditesi daha azdır.

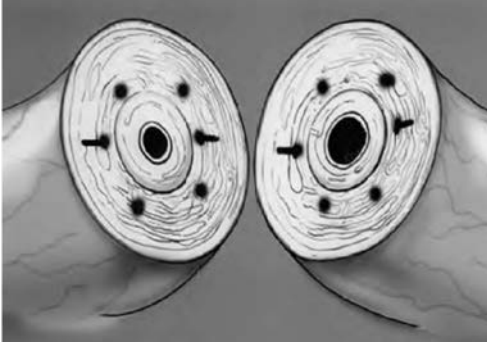
Eksternal oblik aponevroz açılmadığı için subinguinal yaklaşımda operatif ve postoperatif ağrı, inguinal yaklaşıma göre daha az gelişir. Ancak, inguinal kanala göre subinguinal seviyede daha fazla sayıda damar ile karşılaşılması nedeniyle de subinguinal yaklaşım daha zor olur (68).

B. EPİDİDİMOVAZOSTOMİ: Azoospermi; duktus deferens, epididim, vas deferens ve ejakülatör kanalları etkileyen, erkek boşaltıcı kanal sisteminin herhangi bir noktasındaki bilateral tıkanıklığa bağlı olabilir. Vazektomi sonrası iyatrojenik vazal tıkanıklığı saymazsak, primer obstrüktif azoospermi en sık epididimlerde bilateral tıkanmalara bağlı gelişir. Epididimal obstrüksiyona bağlı obstrüktif azoospermi, mikrocerrahi yöntemle yapılan vazoepididimostomi ile düzeltilebilir.

Vazoepididimostomi, erkek üreme sistemi mikrocerrahisinde teknik olarak en uğraştırıcı ameliyat olarak kabul edilir. Optik büyütmenin kullanılmaya başlanmasından sonra, 1978'de Silber tarafından mikrocerrahi yöntemle uç-üca tek tüp anastomoz (end to end single-tubule anastomosis), Wegenknecht tarafından da uçyan (end-to-side) anastomoz tanımlandı. Berger tarafından ise bir epididim tübülüne üçgen şeklinde üç adet, çift iğneli mikrosütür yerleştirilerek tübüler intusepsiyon tekniğini tarif etti. Daha sonra Marmar ve Chan gibi araştırmacılar bu teknikleri geliştirerek epididimovazostomiyeye farklı boyutlar kazandırdılar.

Vazoepididimostomi, obstrüksiyona bağlı azoospermili erkeklerde uygulanabilecek bir yöntemdir. Vazoepididimostomi, bol miktarda sperm (motil veya motil olmayan) veya sperm parçaları içeren epididim tübüllerinde yapılır. Bol miktarda sperm veya sperm parçalarının yokluğu, anastomozun da yapılacağı epididimdeki tıkanıklığın daha proksimalde olduğunu gösterir. Vaz yoksa, uygun cerrahi manevralar ile dokuların serbestleştirilmesine rağmen yaklaştırılabilmesi için vaz uçları arasındaki mesafenin çok fazla olması durumunda, ya da testiküler yetmezliğe bağlı azoospermi olgularında (nonobstrüktif azoospermi) vazoepididimostomiye gidilmemelidir (73).

C. VAZOVAZOSTOMİ: Amerika Birleşik Devletleri'nde, bir yılda vazektomi yaptıran her



Şekil 2. Vazovazostomi
(Campbell-Walsh Urology 11th edition. 2015,pp. 591)

500.000 erkeğin yaklaşık %2 ila %6'sı vazektomi düzeltmesi istemektedir. Üremeye yardımcı teknikleri yaygınlaşmasıyla, vazektomi sonrası fertilité için bu denli kompleks rekonstrüktif bir yönteme gerek olup olmadığı sorgulanmaya başlanmıştır.

Vazovazostomi yöntemleri çeşitlidir. Hiçbirinin diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Ancak mikroskop eşliğinde cerrahinin başarı oranları daha yüksektir. Cerrahin deneyimine bağlı olarak vazovazostomiden sonra hastaların %95 veya daha fazlasında ejakülatta sperme rastlanabilir.

Vazektomiden sonra geçen zamana, vazektomi tipine (örn: açık sonlanan veya kapanan) geri döndürme tipine (vazovazostomi veya vazoepididimostomi) ve geri dönüşümün tek veya bilateral oluşuna bağlı olarak vazektominin geri dönüşümü için geniş bir aralıkta cerrahi başarı oranları bildirilmiştir (% 90 üzerinde). Makrocerrahi ile mikrocerrahi karşılaştıran randomize, kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, büyütme yardımıyla mikrocerrahi tekniklerin ve daha küçük suture materyallerinin kullanılması gerektiğine dair ortak bir kanaat vardır (70).

D. ORŞİOPEKSİ: bkz: kriptorşidizmde bahsedildi.

E. EJAKÜLATUAR KANALLARIN TRANSÜRETRAL REZEKSİYONU (TURED):

Son 20 yıldır ejakülatuar kanal tıkanmasına bağlı ağrıyı gidermek için ejakülatuar kanalların transüretal rezeksiyonu (TURED) kullanılmaktadır. Ejakülat hacmi düşük (<1.5 ml), hiç sperm veya fruktoz bulunmayan semenlerde ejakülatuar kanalların tıkanıklığından şüphelenilmelidir. TRUS tanıya yardımcıdır. Cinsel birleşimde rahatsızlığa neden olacak derecede ejakülatuar kanalları tıkalı, yineleyen hematospermisi olan hastaların tedavi edilmesinde düşünülebilir bir yöntemdir.

TURED, sistoskopi kılavuzluğunda uygulanır. Küçük bir rezektoskop ve elektrokoter luyuyla verumontanum orta hattan rezekte edilir. TURED'den sonra hastaların %60'ının uzun süre postkoital ağrıdan kurtulması beklenir.

Kesin literatür kanıtları olmamasına rağmen, TURED'le hematospermi de etkinlikle tedavi edilmektedir. TURED'e bağlı komplikasyon oranı yaklaşık %20 düzeyindedir. Komplikasyonların çoğu sınırlı olup hematospermi, hematüri, idrar yolu enfeksiyonları, epididimit ve su kıvamında ejakülat şeklinde ortaya çıkar. Nadiren retrograd ejakülasyon, rektum perforasyonu ve üriner inkontinans bildirilmiştir (70).

6.2. CERRAHİ İLE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

A. VAZAL ASPİRASYON: Skrotal insizyondan sonra mikroskopi kılavuzluğunda bir vazostomi yapılır. Yeterli sperm elde edildiğinde (>10-20 milyon) vazostomi mikroskopik incelikteki sütürlarla kapatılır. Vas deferens epididimden henüz geçmiş ve olgunlaşmasını tamamlamış spermler içerdiğinden vaz aspirasyonu en olgun ve dölleyebilir spermleri sağlamaktadır.

B. EPİDİDİMAL SPERM ASPİRASYONU

(MESA/PESA): Etiyoloji ne olursa olsun, epididimlerde ya da vaz deferenslerde geçişin

TABLO 10. MESA ve PESA yöntemlerinin özellikleri

	AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA)	<ul style="list-style-type: none"> - Komplikasyon riski daha düşük, spermatik kord yada epididim yaralanma riski daha az - Tek bir girişimde çok sayıda sperm toplanabilir ve çok sayıda örnek dondurulup saklanabilir 	<ul style="list-style-type: none"> - Genel anestezi gerekir - Mikrocerrahi deneyimi gerekir - Daha masraflıdır - İyileşmesi daha uzun zaman alır
Perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA)	<ul style="list-style-type: none"> - Mikrocerrahi deneyimi gerekmez - Lokal anestezi/sedasyon yeterlidir - Ameliyathane şartları gerekmez 	<ul style="list-style-type: none"> - Komplikasyon riski daha fazla; hematoma, ağrı, testis damarlarında ve epididimde yaralanma riski - Daha az miktarda sperm elde edilir

engellenmesine bağlı obstrüktif azoospermi gelişmiş olgular, İVF-ICSI'de kullanılmak üzere cerrahi yolla sperm elde edilmesine yönlendirilebilir.

Epididimlerden sperm ya mikrocerrahi yolla (MESA) yada perkütan yolla (PESA) elde edilebilir. MESA ve PESA'nın birbirine üstünlükleri tablo-10 da verilmiştir.

C. TESTİKÜLER SPERM EKSTRAKSİYONU

(TESE): Azoospermik erkeklerde sperm elde etmek için genellikle testiküler girişim gerekir, çünkü sperm üretiminin devam ettiği paketler sınırlı sayıda olup, sperm toplanabilmesi için genellikle geniş testiküler alanların araştırılması ya da çok sayıda biyopsi alınması gerekir. Her ne kadar azoospermik erkeklerde spermatozoa elde etmek için testiküler ince iğne aspirasyonu kullanılmaktaysa da, bunun nonobstrüktif azoospermili erkeklerdeki etkinliği ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu hastalarda en uygun yöntemin mikroskop eşliğinde yapılan testiküler sperm ekstraksiyonu (Mikro TESE) olduğu düşünülmektedir.

Mikrocerrahi TESE'nin; biyopsi başına elde edilen spermatozoa sayısında artma, daha az doku çıkarılması (dolayısıyla daha az testis dokusu kaybı riski), testis içindeki kan damarlarının daha iyi görülmesi, damar zedelenmesi ve

geride kalan fonksiyonel testis dokusu kaybı risklerinde azalma avantajları vardır.

Oosit toplandığı gün, ya da tercihen bir gün önce, lokal ya da genel anestezi altında, rafe üzerinden yapılan bir orta hat kesi ile skrotal eksplorasyon gerçekleştirilir ve mikroskop eşliğinde açık teknik kullanılarak sperm alınır. Biyosiler alınırken yaklaşık 10x ila 15x büyütme kullanılır. Tüm testis dokusu baştan başa diseke edilerek testis parankiminin tüm alanları incelenmelidir. İçinde sperm üretiminin devam ettiği tübüller, geniş hacimleri ve beyaz renkleri ile direkt olarak ayırt edilebilirler. Neticede mikrodiseke edilen dokularda hiç sperm görülmemiş ise, bütün testis dokusunun bir kez daha baştan başa incelemesi yapılır. Bu sırada seminifer tübülleri ayıran septalarda, septalara paralel konumda bulunan sentrifugal testis damarları korunmalıdır.

Mikro TESE sperm bulunmasına ilişkin çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte nonobstrüktif azoospermili hastalarda %65'lere varan sperm bulma oranları bildirilmiştir. Başarılı bir şekilde sperm bulunan hastaların yaklaşık %48'inde klinik gebelik görülür. Başarılı şekilde sperm bulunmuş olguların yaklaşık %43'ünde ise devam eden yada doğumla sonuçlanmış gebelik sağlanır (72).

6.3. İLAÇ TEDAVİSİ

Tedavi şekli nedene ve hastanın klinik tablosuna göre değişir.

A. Hiperprolaktinemi: Hiperprolaktinemi, ritmik GnRH salınımını etkileyerek gonadotropinin belirli aralıklarla salgılanmasını engeller. Görünür lezyonlar genellikle transsfenoidal cerrahi ile tedavi edilebilirken, görünmeyen lezyonlarda bromokriptin tedavisi denenebilir.

B. Hipotiroidizm: Tiroid hormonlarının hem düşük hem de yüksek seviyeleri spermatogenez bozmaktadır. Hipo veya hipertiroidizm tedavisi infertilitede etkilidir.

C. Konjenital adrenal hiperplazi: Androjen fazlalığına bağlı santral inhibisyon nedeniyle testisler olgunlaşmaz. Genellikle puberte prekoks tablosu ile ortaya çıkar. Kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

D. Testosteron fazlalığı/eksikliği: Bu durumlarla ilişkili infertilite HCG ve rekombinan FSH ile etkin şekilde tedavi edilebilir. Taşınabilir infüzyon pompası ile GnRH verilebilir. Testiküller yetmezliğe bağlı hipofiz hastalıkları GnRH tedavisine yanıt vermemekle birlikte HCG ve insan menopozal gonadotropin tedavisine iyi yanıt vermektedir. İzole LH yetersizliği olan hastalar tek başına HCG tedavisine iyi yanıt verirler. Tedavi başlangıcından sonra sperm eldesi için 9-12 ay beklemek gerekebilir.

E. Klomifen sitrat: Bir antiöstrojen olarak etki eden ve hipotalamus ve hipofizdeki östrojen reseptörleriyle rekabet edencesine bağlanan steroid yapısında olmayan yapay bir ilaçtır. Bu ilaç normalde düşük düzeylerdeki östrojenin erkek hormon eksenine etkisini bloke ederek GnRH, FSH ve LH salgılanmasını artırmaktadır. Bu hormonların artışı da testosteron ve sperm üretimini kamçulamaktadır. İdiopatik düşük sperm sayısı olanlarda klomifen sitrat tedavisi uygulanabilir.

F. Antioksidan tedavi: İnfertil erkeklerin %40'a varan bölümünde üreme sisteminde reaktif oksijen türlerinin arttığı gösterilmiştir. Bu türler (OH, O₂ radikalleri ve hidrojen peroksit) sperm membranlarına lipit peroksidasyonu yoluyla zarar verebilir. Bu radikallerin eliminasyonuna yönelik antioksidan tedaviler spermi oksidatif hasardan koruyabilir. Bu amaçla genellikle glutasyon veya E vitamini kullanılır.

G. Büyüme hormonu: Büyüme hormonunun tetiklediği insülin benzeri büyüme faktörü-1'in spermatogenez için önemli olabileceğine ilişkin kanıtlar çoğalmaktadır.

7. YARDIMLI ÜREME TEKNOLOJİLERİ:

A. İNTRAUTERİN İNSEMINASYON (IUI): Ejakülattaki spermin yıkanıp kontamine edici maddelerden temizlenmiş bir pelletin serviks engelini geçerek rahim içine yerleştirilmesini içermektedir. Başlıca amaç serviks engelini aşılmasıdır. IUI ayrıca düşük sperm kalitesi, immünolojik infertilite ve sperm transportunu engelleyen sorunları (hipospadias gibi) olan erkeklerde de kullanılmaktadır. Bu işlemin yararlı olabilmesi için ejakülatta en azından 5-40 milyon hareketli sperm (volüm x konsantrasyon x hareketlilik) olması gerekir.

B. IN VITRO FERTİLİZASYON (IVF) VE ICSI: IUI'dan daha karmaşık bir yöntem olup kadın üreme sisteminde spermin önündeki zorunlu engellerin çoğunu kaldırır. Kontrollü olarak overin uyarılması ve normal ovülasyon öncesi overden yumurtaların ultrason eşliğinde transvajinal yolla toplanmasını içerir. Yumurtalar daha sonra 500.000-5 milyon sperm ile petri kabında döllenir. Hareketli sperm sayısı düşük olan orta şiddetli derecedeki infertil erkeklerde kullanılan mükemmel bir teknolojidir. Son zamanlarda IVF'ye devrim yaratan, sperm manipülasyonu veya ICSI denilen bir yöntem tanımlanmıştır. Yumurtanın döllenmesi için

IVF'de yüz binlerce, buna karşın ICSI için bir canlı sperm yeterli olmaktadır.

C. İMPLANTASYON ÖNCESİ GENETİK TANI:

Embriyoların genetik açıdan normal olup olmadığını kesin olarak belirleyen yüksek derecede özelleşmiş bir tekniktir. Kalıtsal, olasılıkla yaşamı tehdit eden hastalıkları olanların IVF ve ICSI ile doğmuş çocuklarına bu hastalıklar geçebilir. Uterusa henüz aktarılmamış erken evredeki embriyodan tek tek hücrelerin ayıklanmasını içerir. Bu hücrelerdeki genetik materyal daha sonra incelenerek embriyonun anormal bir gen veya kromozom taşıyıp taşımadığı belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Spira A. "Epidemiology of human reproduction." Human Reproduction 1. 2; 1986: 111-115.
2. EAU, Erkek İnfertilitesi Kılavuzu, 2010
3. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
4. Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction. Hum Reprod 1995;10(Suppl 1):165-173.
5. 4. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guidelines Development, Methodological Perspectives. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Washington DC, 1992, pp. 115-127.
6. Agarwal A. et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology, 2007; 70: 532-538.
7. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 690-694.
8. Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. Human Reproduction Update, 2003, 9: 331-345.
9. Aitken RJ. et al. Prospective analysis of sperm-oocyte fusion and reactive oxygen species generation as criteria for the diagnosis of infertility. American journal of obstetrics and gynecology, 1991, 164: 542-551.
10. Evenson DP. et al. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. Journal of andrology, 2002, 23: 25-43.
11. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (Mullerian duct cysts). J Urol 1978;119:765-767.
12. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 699-704, Erkek İnfertilitesi Nedenleri
13. Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. Clin Endocrinol [Oxf] 1975;4:399-411.
14. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. Hum Reprod 1996;11:1644-1649.
15. Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, Pelletier R, Benitz V, Jalbert H, Sèle B. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. Hum Genet 1994;93:32-34.
16. Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, Engel W, Schmid M. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. Hum Genet 1997;99:474-477.
17. Estop AM, Munne S, Ciepły KM, Vandermark KK, Lamb AN, Fisch H. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. Hum Reprod 1998;13: 124-127.
18. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Stella M, Scandellari C. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:203-205.
19. Hennebicq S, Pelletier R, Rousseaux S, Sele B. Segregation of sex chromosomes in a Klinefelter patient [47,XXY]. Hum Reprod (Abstract Book 1) 1999;14:66.
20. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. New Engl J Med 1997;336:534-549.
21. Vogt P, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Kohn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartmann M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Grone HJ, Jung A, Engel W, Haidl G. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet 1996;5:933-943.
22. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men. J Urol 1996;156:1005-1007.
23. Colpi GM, Negri L, Scropo FI, Grugnetti C, Patrizio P. Seminal tract washout: a new diagnostic tool in complicated cases of male infertility. J Androl 1994;15(Suppl):175-225.
24. Goldstein M. Vasography. In: Goldstein MG ed. *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 26-31.
25. Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, Ord T, Asch R. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. Fertil Steril 1988;50:525-528.
26. Schroeder-Printzen I, Zumbe G, Bispink L, Palm S, Schneider U, Engelmann U, Weidner W. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azo-

- ospermia. MESA/TESE Group Giessen. *Hum Reprod* 2000;15:2531-2535.
27. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal consideration. *J Urol* 1995;154:2070-2073.
 28. Jarow JP, Oates RD, Buch JP, Shaban SF, Sigman M. Effect of level of anastomosis and quality of intra-epididymal sperm on the outcome of end-to-side epididymovasostomy. *Urology* 1997;49:590-595.
 29. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl* 1993;16:1-13.
 30. Diemer T, Desjardins C. Disorders of Spermatogenesis. In: Knobil E, Neill JD eds. *Encyclopedia of Reproduction. Vol 4*. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 546-556.
 31. (No authors listed.) National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999;75 (Suppl 1):S51-S53.
 32. Vicari E, Mongioi A. Effectiveness of long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment in combination with conventional therapy on testicular outcome in human orchitis/epididymo-orchitis.
 33. Ruther U, Stilz S, Rohl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. Successful interferon-alpha 2, atherapy for a patient with acute mumps orchitis. *Eur Urol* 1995;27:174-176.
 34. Berger RE, Alexander RE, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J, Holmes KK. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol* 1979;121:750-754.
 35. Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. eds. *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-662.
 36. (No authors listed.) National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999;75 (Suppl 1):S51-S53.
 37. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987;34 (Suppl 1):111-117.
 38. Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol* 1990;66:642-645.
 39. Skakkebaek NS, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-978.
 40. Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964;39:605-609.
 41. Baccetti B, Capitani S, Collodel G, Strehler E, Piomboni P. Recent advances in human sperm pathology. *Contraception* 2002;65:283-287.
 42. Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:389-397.
 43. Rusnack SL, Wu HY, Huff DS, Snyder HM 3rd, Carr MC, Bellah RD, Zderic SA, Canning DA. Testis histopathology in boys with cryptorchidism correlates with future fertility potential. *J Urol* 2003;169:659-662.
 44. Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. Fertility after unilateral cryptorchidism: Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Horm Res* 2001;55: 249-253.
 45. Carpi A, Fabris GFM, Chiechi A, Nardini V, Ramani R, Di Coscio G. Spermatogenesis in azoospermia, formerly cryptorchid men. Use of needle aspiration techniques. *Acta Cytol* 2002;46:848-854.
 46. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res* 2001;55:21-27.
 47. Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG, Varicocele. In: Lipshultz LI, Howard SS, eds. *Infertility in the male*, 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, 1997:336-359
 48. Fretz PC, Sandlow JJ, Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 2002;29:921-937
 49. Schlesinger MH, Wilets IF, Nagler HM. Treatment outcome after varicocelectomy: a critical analysis. *Urol Clin North Am* 1994;21:517-529
 50. Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1849-1852
 51. Glenn Ürolojik Cerrahi, 7. baskı, 2011; pp.397-398.
 52. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 699-704, Erkek İnfertilitesi Nedenleri.
 53. Pryor JP. Indications for vasovesiculography and testicular biopsy. An update. In: Colpi GM, Pozza Deds. *Diagnosing Male Infertility: New Possibilities and Limits*. Basel:Karger, 1992, pp. 130-135.
 54. Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. *Br J Urol*,1983;55:785-791.
 55. Jequier AM. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. *Clin Reprod Fertil* 1985;3:21-36.
 56. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3110-3114.
 57. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl* 1994;15:1-8.
 58. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR. Young's syndrome: Obstructive azoospermia and

- chronic sinopulmonary infections. *New Engl J Med* 1984;310:3-9.
59. Silber SJ. Evolution of microsurgery of the epididymis. In: Bollack C, Clavert A eds. *Epididymis and Fertility: Biology and Pathology*. Vol. 8. Basel: Karger, 1981, pp. 114-122.
 60. Schoysman R. Vaso-epididymostomy - a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil* 1990;21:239-245.
 61. Thomas AJ Jr. Vasoe epididymostomy. *Urol Clin North Am* 1987;14:527-538.
 62. Poore RE, Schneider A, DeFranzo AJ, Humphries ST, Woodruff RD, Jarow JP. Comparison of puncture versus vasotomy techniques for vasography in an animal model. *J Urol* 1997;158:464-466.
 63. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 1996;155:1644-1648.
 64. Borovikov A. Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M ed. *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 77-95.
 65. Elder JS, Mostwin JL. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. *J Urol* 1984;132:768-771.
 66. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (Mullerian duct cysts). *J Urol* 1978;119:765-767.
 67. Surya BV, Washecka R, Glasser J, Johanson KE. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. *Br J Urol* 1988;62:491-493.
 68. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, Weidner W. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000;15:1364-1368.
 69. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology* 1992;185:353-360.
 70. Colpi GM, Casella F, Zanollo A, Ballerini G, Balerna M, Campana A, Lange A. Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. *Acta Eur Fertil* 1987;18:165-179.
 71. Hendry WF, Rickards D, Pryor JP, Baker LR. Seminal megavesicles with adult polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1998;13:1567-1569.
 72. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9:9-23.
 73. Glenn Ürolojik Cerrahi, 7.baskı, 2011

SORULAR

1) İnfertilite için hangisi yanlıştır?

- İnfertilite, cinsel yönden aktif ve kontrasepsiyon uygulamayan bir çiftin 6 ay içerisinde gebelik elde edememesi durumudur.
- İnfertilite hem erkeği hem de kadını etkileyen bir durumdur.
- İstemelerine rağmen çocuk sahibi olmayan infertil çiftlerin %50'sinde erkeğe ait nedenler bulunur.
- İnfertilite, her iki eşin de subfertil ya da fertilitelerinin azalmış olması durumlarında belirgin hale gelir.
- Normal çiftlerde yapılan gebelik çalışmaları korunmasız ilişkilerde %60 ila %75'inin 6 ay içinde, %90'nın da 1 yılda gebe kalacağını göstermiştir.

CEVAP: (A) İnfertilite, cinsel yönden aktif ve kontrasepsiyon uygulamayan bir çiftin 1 yıl içerisinde gebelik elde edememesi durumudur. (WHO-World health statistics 2010)

2) Hangisi infertilitede prognozu etkileyen faktörlerden değildir?

- İnfertilite süresi
- İnfertilitenin primer ya da sekonder olması
- Semen analiz sonucu
- Kadın eşin yaş ve fertilitite durumu
- Uygulanan yardımcı üreme tekniği

CEVAP: (E) İlk dört şık infertilitede prognozu önemli dercede etkilerken, seçilen yardımcı üreme tekniği hastanın klinik durumuna göre belirlenmekte olup prognoz ile ilişkisi yoktur. (Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction. Hum Reprod 1995;10(Suppl 1):165-173., Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guidelines

Development, Methodological Perspectives. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Washington DC,1992, pp. 115-127.)

3) Üremeye yardımcı uygulamalarda tek başına sonucu etkileyen en önemli değişken hangisidir?

- Erkeğin yaşı
- Kadının yaşı
- Korunmasız ilişki süresi
- Çiftlerin hormonal durumları
- Semen analizi

CEVAP: (B) Üremeye yardımcı uygulamalarda kadın yaşı, tek başına sonucu etkileyen en önemli değişkendir. (Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction. Hum Reprod 1995;10(Suppl 1):165-173.)

4) Varikosel için hangisi yanlıştır?

- Pampiniform pleksusdaki genişleme olarak tariflenebilir.
- Varikoseller genellikle sol testiste görülüp testis hacminin azalmasına neden olabilir.
- Sağ testis ile sol testis arasındaki hacim farkı hekimi varikosel açısından uyarmalıdır.
- Varikosel, semen analizi normal erkeklerde sekonder infertil erkeklere göre daha sık görülür.
- Spermatogenezde bozulmaya yol açabilir.

CEVAP: (D) Varikosel, normal erkeklerin %19-41'inde, sekonder infertililerin ise %81'inde görülür. (Agarwal A. et al. Efficacy of varicocelelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology, 2007; 70: 532-538.)

5) İnfertil erkekler arasında en sık rastlanan genetik bozukluk hangisidir?

- Kistik fibrozis
- Klinefelter Sendromu
- Down Sendromu
- Bardet-Biedl sendromu
- Prader-Willi sendromu

CEVAP: (B) Klinefelter hastalığı infertil erkekler arasında en sık saptanan kromozom anormallığıdır. (Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 690-694)

6) Sperm DNA hasarı ile ilgili hangisi yanlıştır?

- Düşük sperm konsantrasyonuna neden olabilir.
- Düşük sperm motilitesi ile ilişkili olabilir
- Lökositospermi görülebilir.
- Oksidatif stres ile ilişkili olabilir.
- Normal semen parametreleri olan erkeklerde DNA hasarı görülmez.

CEVAP: (E) Normal semen parametreleri bulunan erkeklerin yaklaşık %8'inde, yüksek düzeyde anormal DNA mevcuttur. (Aitken RJ. et al. Prospective analysis of sperm-oocyte fusion and reactive oxygen species generation as criteria for the diagnosis of infertility. American journal of obstetrics and gynecology, 1991, 164: 542-551.)

7) Klinefelter sendromu için hangisi yanlıştır?

- KS erkekte Leydig hücre fonksiyonu sıklıkla korunmuştur.
- Fenotipik olarak erkek bireylerde tespit edilmektedir
- Nonobstrüktif azosperminin en sık genetik sebebidir
- Fenotipleri normal virilize erkekten, dişi saç dağılımı, azalmış vücut kıllı, geç epifiz kapanmasına bağlı uzun kol ve bacakların bulunduğu androjen eksikliği stigmaları varlığı gibi değişkenlik göstermektedir

- Klinefelter sendromlu erkekler yaşlandıkça androjen eksikliği riski taşırlar ve hormon replasmanı gerekebilir.

CEVAP: (A) KS erkekte Leydig hücre fonksiyonu sıklıkla bozulmuştur. (Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, Engel W, Schmid M. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. Hum Genet 1997;99:474-477.)

8) Y kromozomu mikrodelesyonu için hangisi yanlıştır?

- Obstrüktif azospermik erkeklerde spermatogenez normal olacağı için ICSI öncesi mikrodelesyon testi gerekli değildir.
- Mikrodelesyonların fertil popülasyonda da oluşabilir.
- İnfertil popülasyonda daha sıktır.
- AZF a-b-c olmak üzere üç adet üst üste çakışmayan bölgede bulunmaktadır.
- Mikrodelesyonu olan erkeklerde tipik fenotip özellikleri vardır

CEVAP: (E) Mikrodelesyonu olan erkeklerde anormal spermatogenez haricinde herhangi fenotipik anomali rapor edilmemiştir (Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men. J Urol 1996;156:1005-1007. Colpi GM, Negri L, Scropo FI, Grugnetti C, Patrizio P. Seminal tract washout: a new diagnostic tool in complicated cases of male infertility. J Androl 1994;15(Suppl):175-225. Goldstein M. Vasography. In: Goldstein MG ed. *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 26-31.)

9) İnfertil erkeklerin içerisinde kriptorşidizm yüzdesi kaçtır?

- %8-20
- %5-15
- %25
- %20
- %2-9

CEVAP: (E) İnfertil hastaların %2-9'unda kriptorşidizm öyküsü vardır (Baccetti B, Capitani S, Collodel G, Strehler E, Piomboni P. Recent advances in human sperm pathology. Contraception 2002;65:283-287.)

10) Hangisi en sık görülen obstrüktif azoospermi nedenidir?

- İntratestiküler obstrüksiyon
- Epididimal obstrüksiyon
- Vas deferens obstrüksiyonu
- Guatr
- Orak hücreli anemi

CEVAP: (B) Epididimal obstrüksiyon, serum FSH normal üst sınırının iki katından fazla olmayan azoospermik erkeklerin %30-67'sinde görülen en sık obstrüktif azoospermi nedenidir.

11) İnmemiş testis tanısı konulan hastaya hormonal tedavinin ideal yaş aralığı nedir?

- 0-6 ay
- 6-12 ay
- 12-18 ay
- 18-24 ay
- 2 yaş üzeri

CEVAP: (C) (Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. Horm Res 2001;55:21-27.)

12) İnfertilite ile başvuran çiftte uygulanacak birinci basamak tetkik hangisidir?

- Hormonal değerlendirme
- Transrektal Ultrason
- Semen analizi
- Semen kültürü
- Kromozom analizi

CEVAP: (D) infertil erkeğin değerlendirilmesinde ilk basamak tetkik semen analizidir. (EAU,2010, Male infertility guidelines.)

13) Genellikle obezite, mental gerilik ve 15q2 gen delesyonu ile seyreden infertilite nedeni hangisidir?

- Prader-Willi sendromu
- Noonan sendromu
- Klinefelter sendromu
- Bardet- Biedl sendromu
- Myotonik distrofi

CEVAP: (A) Prader-Willi sendromu şiddetli hipotoni ve erken bebeklik döneminde beslenme zorluğu, bebekliğin son evresinde aşırı beslenme ve obezite ile karakterizedir. Bu hastalarda hipogonadizm, genital hipoplazi, eksik pubertal gelişme, obezite, mental gerilik ve infertilite gözlenir. (EAU,2010, Male infertility guidelines)

14) Hipogonadotropik hipogonadizm klasik paterni hangisidir?

	TT	FSH	LH	PRL
A	Normal	Normal	Normal	Normal
B	Düşük	Yüksek	Yüksek	Normal
C	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
D	Düşük	Düşük/normal	Düşük	Yüksek
E	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Normal

CEVAP: (C) Tanagho EA, McAninch JW. Smith Genel Üroloji.17.baskı

15) Konjenital epididimal obstrüksiyona eşlik eden en sık hastalık hangisidir?

- Kistik Fibrozis
- Noonan sendromu
- Klinefelter sendromu
- Bilateral kriptorşidizm
- Bardet-Biedl sendromu

CEVAP: (A) Konjenital epididimal obstrüksiyon, vakaların %82 de en az bir kistik fibrozis gen mutasyonunun eşlik ettiği, genellikle konjenital bilateral vas deferens yokluğu şeklinde görülür. (Oates RD, Amos JA. The

genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J Androl 1994;15:1-8.)

16) Hangi ilacın bilinen geçici veya kalıcı infertilite yan etkisi yoktur?

- Kolşisin
- Simetidin
- Allopurinol
- Parasetamol
- Ketakonazol

CEVAP: (D) İnfertilite ile ilişkili ilaçlar. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı

17) İnfertil erkeklerde görülen en sık Y kromozomu mikrodelsiyonu hangisidir?

- AZF-a
- AZF-b
- AZF-c
- AZF-d
- AZF-e

CEVAP: (C) AZF-c bölgesinde DAZ geninin delesyonu infertil erkeklerde en sık gözlemlenen mikrodelsiyondur. (EAU, male infertility, 2010)

18) 35 yaş altında, cinsel aktif bireylerde en sık epididimit nedeni hangisidir?

- C. Trachomatis
- E.coli
- Staf. Epidermidis
- Staf. Aureus
- Enterobacteriaceae sp.

CEVAP: (A) Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. eds. *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-662.

19) Hangisi hem testis parankim yapısını hem de hipoalamo-hipofizer aksı bozarak infertiliteye neden olur?

- Testis torsiyonu
- Varikozel
- Kriptorşidizm
- Orak hücreli anemi
- Guatr

CEVAP: (D) Orak hücreli anemide yıkılan eritrosit artıkları hipofiz ve testiküler bölgede birikerek hormonal aksı ve sperm üretimini bozabilir (Smith Gnele üroloji, 17.baskı. pp.699-704)

20) Hangisi erkek genitelyasının en sık doğumsal anomalsidir?

- Hipospadias
- İnmemiş testis
- Epispadias
- Ambigus Genitalya
- Anorşi

CEVAP: (B) Skakkebaek NS, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001;16:972-978.

Erkek Hipogonadizmi

9

Ali Atan • Özer Güzel • Yılmaz Aslan

ERKEK HIPOGONADİZMİ

Hipogonadizm, testiküler yetmezlik ya da hipotalamo-hipofizer aksın bir ya da bir kaç basamağında meydana gelen kesinti ile ortaya çıkan klinik tablodur. Erkek hipogonadizmi, bu kesintinin meydana geldiği basamağa göre sınıflandırılır. [1]

1. Androjenlerin etkileri nelerdir?

Erkek üreme ve cinsel fonksiyonların gelişimi ve sürdürülebilmesi için son derece önemli olan androjenler temel olarak testis ve adrenal bezden salgılanır. Androjenler; intrauterin dönemde epididim, vaz deferens, seminal vezikül, prostat ve penis gibi üreme sistemine ait organların gelişiminden sorumludur. Adelosaan dönemde androjen, puberte başlangıcı ve sürdürülmesi için, erişkin dönemde ise fertilitate, cinsel fonksiyonlar, kas oluşumu, vücut kompozisyonu, kemik mineralizasyonu, yağ metabolizması ve bilişsel fonksiyonların sağlığı gibi birçok sistem için gerekli olan son derece önemli bir hormondur. İntrauterin dönemde dolaşımdaki androjen düzeylerinin düşüklüğü, erkek üreme sisteminde çeşitli düzeylerde konjenital anomalilere ve geniş bir yelpazede seksüel gelişim

bozukluklarına yol açabilmektedir. İleri yaşlarda ise fertilitenin azalması, erektil disfonksiyon, kemik ve kas mineralizasyonunda bozukluklar, yağ metabolizma bozuklukları ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara yol açmaktadır. Androjen seviyesindeki azalmalar yaşanan erkekte doğal bir sürecin göstergesi olarak kabul edilebilir. Ancak düşük testosteron düzeylerinin sadece seksüel fonksiyonlardaki bozukluklar ile değil diğer birçok kronik hastalık ile de ilişkili olduğu bilinmektedir ve semptomatik hastalarda testosteron tedavisinin önemi gün geçtikçe daha fazla önem kazanmaktadır. [2,3]

Erkek genital gelişimi gestasyonun 7-12. haftalarında başlar. Farklılaşmamış gonad, Y kromozomunun kısa kolu üzerinde bulunan SRY ve SOX gen kompleksinin etkisiyle testise farklılaşır. Fetal testisten testosteron ve Anti-mülleryan Hormon (AMH) salgılanır. Testosteron Wolfian kanallarının (epididim, vaz deferens ve seminal vezikül) gelişimi için gerekli iken, AMH ile mülleryan yapıların gelişimi engellenir. Testosteron intratestiküler gonosit ve tübüllerin gelişimine ek olarak prostat, penis ve skrotumun gelişimi için de gereklidir. Ancak bu organlarda daha potent olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşmesi gereklidir. Prostat ve

peniste 5 alfa redüktaz enzimi vardır. Ancak testiste yoktur. Bu nedenle 5 alfa redüktaz enzim inhibitörleri spermatogenezi etkilemez. Testosteron ve DHT, penis gelişimi ve androjen reseptör aktivasyonu sağlar. Puberte döneminde peniste ortaya çıkan androjen reseptörleri puberte sonrasında kaybolarak penisin daha fazla büyümesine engel olur. İntratestiküler testosteron varlığı spermatogenezin devamını sağlar ve germ hücrelerinin apoptozunu engeller. [4] Seminifer tübüllerde testosteron miktarı serumdaki miktarın yaklaşık 25-100 katıdır. Testosteronun germ hücreleri üzerinde direk bir etkisi yoktur. Sertoli hücrelerinden sentezlenen androjen reseptörleri sayesinde bu etkiyi gerçekleştirir. Testosteron ayrıca yağ dokusu, prostat ve kemikte aromataz enzimi ile östradiole dönüştürülür. Östradiol kemik mineralizasyonu için oldukça önemli bir hormondur. [5] Testosteron üretimi, hipofizden salgılanan lüteinizan hormon (LH) ile düzenlenir. Doğumdan sonra birkaç ay içinde testosteron miktarı erişkin dönemdeki düzeylere ulaşır. Bu dönemden sonra testosteron virilizasyondan korunmak için puberteye kadar düşük düzeylerde kalır ve pubertede hipotalamustan sentezlenen Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) sayesinde tekrar yükselerek erkek sekonder seks karakterlerinin gelişimi gerçekleşir ve spermatogenezis başlar. [6]

Testosteron hücre nükleus ve sitoplazmasında bulunan androjen reseptörleri (AR) aracılığı ile etkisini gösterir. Fetal dönemde AR sayısı testosteron etkisiyle giderek artar. AR geni X kromozomu üzerindedir ve herhangi bir düzeyde etkilenme derecesine göre testiküler feminizasyondan orta düzeyde infertiliteye kadar değişen bozukluklar ortaya çıkabilir. Exon-1 geni bir trinükleotid zincirinden (CAG: Cytosin-Adenin-Guanin) oluşur. Tekrar sayısı ile serum total testosteron (TT) ve bioaktif Testosteron (bT) arasında ters bir ilişki vardır. Kısa tekrarlar prostat hastalığı ile ilişkili iken uzun tekrarlar

çeşitli organlarda androjen direnci ile ilişkili olarak saptanmıştır. [7,8]

Yaşlanma ile birlikte serum testosteron düzeyinde yıllık yaklaşık %0.4-2.0 düzeyinde azalma olduğu, orta yaş erkeklerde %2.1-12.8 düzeyinde hipogonadizm saptandığı bildirilmiştir. [9,10] Bu oranlar yaşlı, obez, komorbiditeleri olan ve kötü yaşam kalitesine sahip hastalarda daha yüksektir.

Serum testosteron düzeyinin kontrolü ve idamesi için sağlam bir hipotalamus, hipofiz ve testis aksının olması gerekmektedir. Testosteron üretimi ön hipofizden salınan luteinizan hormon (LH) aracılığıyla regüle edilir. LH salınımı ise hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan GnRH tarafından düzenlenir. Testosteronun %95'i testis Leydig hücrelerinden kalan %5'lik bölümü ise sürrenal bezlerinden, beyinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır. [11] Yeterli serum testosteron düzeyi oluşuktan sonra testosteron sentezi, hipotalamus ve hipofiz düzeyinde testosteron ve östradiol ile inhibe edilir. [12] Serumdaki dolaşan testosteronun %98'i proteine bağlıdır, %2'si ise bağlı olmayan serbest formda bulunur ve hücre içine girerek metabolik etkilerini gösterebilir. Testosteronun %54'lük kısmı albümine gevşek olarak, %44'lük kısmı ise seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) sıkıca bağlıdır. Biyoaktif testosteron, serbest ve albümine bağlı olan testosteron formunun toplamıdır. [13]

Serum testosteron düzeyinin diurnal bir ritmi vardır. Sabah en yüksek düzeylerde iken akşam saatlerinde en düşük düzeylerde saptanır. Bu nedenle testosteron ölçümünün sabah 06-7-11 saatlerinde yapılması önerilmektedir. Günlük testosteron salımı 5-10 mg arasında olup sağlıklı genç bir erkekte serum testosteron düzeyi 300-1000 ng/dl arasında değişmektedir. Total testosteron 350 ng/dl üzerinde (12 nmol/l) ise testosteron replasman tedavisi (TRT) gerekli değildir. Total testosteron düzeyi <230 ng/dl (8 nmol/l) ise TRT başlanması önerilir. [14-17]

Testosteronun erkeklerde anabolik ve androjenik pek çok etkisi bulunmaktadır. [18] Testosteron, aromataz enzimi aracılığıyla östrodiole (E2) dönüşerek epifizlerin kapanması, kemik kitlesinin korunması, psikotropik etki, hipofiz bezi salgılarının kontrolü, prostat boyutu ve fonksiyonları üzerinde etkilidir. Testosteron 5-alfa redüktaz inhibitörü enzimi aracılığı ile dihidrotestosterona (DHT) dönüşerek cinsel farklılaşma, vücut kıllanması, yağ oluşumu, prostat boyutu ve fonksiyonları üzerinde; direk testosteron olarak da cinsel farklılaşma, kas kitlesi, kemik kitlesi, kemik iliği, eritropoetin üretimi, psikotropik etki ve ereksiyon üzerine etkili olduğu bilinmektedir. [19]

2-Hipogonadizm tipleri nelerdir?

Temel olarak 4 başlık altında incelenebilir.

1. Primer hipogonadizm: Hipogonadotropik hipogonadizm olarak da bilinir. Primer hipogonadizm, primer testiküler yetmezlik, düşük testosteron düzeyleri, bozulmuş spermatogenez ve artmış gonadotropinlerle karakterizedir. En önemli primer hipogonadizm nedenleri Klinefelter sendromu (1/500) ve testiküler tümörlerdir (12/100.000). Pek çok nedene bağlı primer hipogonadizm gelişebilir: [1, 20-22]

- Ektopik testis veya testis iniş problemleri
- Klinefelter Sendromu 47,XXY
- Testiküler kanser
- Orşit
- Sekonder testiküler disfonksiyon
- İdiopatik testiküler atrofi
- Konjenital anorşi
- 46,XY Seksüel gelişim bozukluğu (eski adı ile erkek psödohermafroditizm)
- Gonadal disgenezis (streak gonad)
- 46,XX Erkek sendromu (1/10000-20000)
- Noonan sendromu
- İnaktif LH reseptör mutasyonları, Leydig hücre hipoplazisi (1/20000-1000000)

En önemli primer hipogonadizm nedenleri Klinefelter sendromu (1/500) ve testiküler tümörlerdir (12/100.000).

2. Sekonder hipogonadizm: Hipogonadotropik hipogonadizm veya hipotalamik-pitüiter kaynaklı hipogonadizm olarak da adlandırılır. Sekonder hipogonadizmde hipotalamus ya da hipofizdeki santral defekt, sekonder testiküler yetmezliğe neden olur. En sık sebebi hipofizer prolaktinomalardır. Bunun dışında fenotiazin, imipramin, metaklopramid gibi ilaçlar ve kronik böbrek yetmezliği, hipotroidizm gibi sistemik hastalıklar da sekonder hipogonadizme yol açabilir. [23,24] Sekonder hipogonadizmin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilen Kallmann sendromu, izole hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmi ile kendini gösteren genetik tabanlı bir klinik tablodur. Prevelansı 1/10000'dir ve sekonder hipogonadizm başlığı altında değerlendirilmektedir. Tüm bu bozuklukların temel nedeni, hipotalamik GnRH salgınlam bozukluğuna bağlı olarak hipofizden FSH ve LH salgınlamının bozulmasıdır. Kallmann sendromunda, GnRH iletiminde bir bozukluk söz konusudur. En önemli semptomu pubertenin gecikmesidir. Başlıca sekonder hipogonadizm nedenleri şunlardır: [25]

- Hiperprolaktinemi
- İzole hipogonadotropik hipogonadizm (idiopatik)
- Kallmann sendromu (anosmi ile birlikte olan hipogonadotropik hipogonadizm (1/10000))
- Hipopituitarizm (Radyoterapi, travma, infeksiyon, hemokromatozis, vasküler yetmezlikler)
- Pitüiter adenomlar (Hormon aktif- inaktif primer veya metastatik adenomlar)
- Prader-Willi sendromu (GnRH sekresyonunda bozukluk)
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Pasqualini sendromu (İzole LH yetersizliği)

3. Androjen reseptör defektine bağlı erkek hipogonadizmi: Komplet veya parsiyel androjen reseptör defektine bağlı gelişen bir klinik durumdur. Reifenstein sendromu (perineoskrotal hipospadias, labioskrotal füzyon, azoospermi jinekomasti), Lubs sendromu (parsiyel gelişmiş Wolf kanalı kadın fenotipi, parsiyel labioskrotal füzyon, erkek kemik gelişimi), Gilbert Dreyfus sendromu (hipospadias, küçük fallus, Wolf kanal türevleri, jinekomasti), Rosewater sendromu (jinekomastili infertil bir erkek, azoospermi ya da oligospermi), Kennedy Hastalığı (Bulbospinal müsküler atrofi), 5-alfa redüktaz eksikliği gibi klinik tablolar ile karşılaşılabılır. [2]

4. Geç başlangıçlı hipogonadizm yada mix erkek hipogonadizmi (hipotalamik hipofizer yetmezlik): Son yıllarda üzerinde en çok durulan hipogonadizm tipidir. Düşük testosteron ve değişken GnRH düzeyleri ile karakterize hipogonadizmdir. Bu durum geç başlangıçlı veya yaşa bağlı hipogonadizm olarak bilinmektedir. Geç başlayan hipogonadizm (GBH) ilerleyen yaş ile ilişkili klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Semptomlar ve serum testosteron seviyesindeki eksiklik ile karakterizedir. Bu durum yaşam kalitesinde kötüleşmeye ve çoklu organ sistemlerinde bozukluklara yol açabilir. [26-28]

Androjen yetmezlik sendromu (Androgen Deficiency Syndrome), yaşlanan erkekte androjen yetmezliği (Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM)), andropoz (Andropause), erkek menapozu (Male Menopause), yaşlanan erkekte kısmi androjen yetmezliği (Partial Androgen Decline in the Aging Male (PADAM)), testosteron yetmezliği sendromu (Testosterone Deficiency Syndrome) ve son olarak Geç başlayan hipogonadizm terimi (Late-Onset Hypogonadism) kullanılmaktadır. [29-31]

Yaşlanan erkeklerde saptanan GBH, klinik tablo ile beraber serum total testosteron dü-

zeyinde azalma ile karakterize olan sessiz başlayan ve yavaş ilerleyen klinik ve biyokimyasal bir sendrom olarak kabul edilmektedir. [32,33] GBH'in başlıca klinik belirtileri değişik tablolar ile ortaya çıkabilir. [32-35]

- Seksüel bozukluklar: Libido azlığı, erektil disfonksiyon (ED), orgazma ulaşma zorluğu, spontan ereksiyonlarda azalma, genital cinsel duyuda azalma
- Psikolojik bozukluklar: Enerji azlığı, iyilik hissi veya canlılık azlığı, halsizlik, depresif ruh hali, huzursuzluk, bilişsel bozulma, motivasyon azlığı
- Fiziksel-Metabolik bozukluklar: Kemik mineral dansitesinde azalma, kas kütlesinde ve gücünde azalma, yağ kitlesinde artma, jinekomasti, testis boyutlarında küçülme ve kıvamında yumuşama, anemi, insülin direnci

Hipogonadizmde Tanı

Androjen yetersizliği ile ilişkili kalıcı veya geçici semptomlar ile birlikte en az iki kez ölçülen düşük testosteron düzeyi tanı koydurucudur. [36,37] Androjen eksikliğinin başlıca klinik semptomları tablo 1'te sıralanmıştır. Yaşlanan erkekte hipogonadizmin en yaygın semptomlar cinsel istek ve aktivitede azalma, erektil disfonksiyon ve sıcak basmalarıdır. [36,37]

Primer ve sekonder hipogonadizmi ayırtmak için LH ölçümü önerilir. Günümüzde kabul edilen serum testostereone alt düzeyi Endocrine Society'ye göre < 300 ng/dl, American Association of Clinical Endocrinology (AAACE)'ye göre < 200 ng/dl ve ISA, ISSAM, EAU, EAA, ASA'ya göre ise < 230 ng/dl'dir. TT düzeyi > 350 ng/dl normal olarak kabul edilir iken, TT düzeyi 230-350 ng/dl ise gri zon olarak kabul edilip hesaplanmış free T < 65 pg/ml (<20 pmol/L) olması ve semptom varlığı durumunda hipogonadizm varlığından bahsedilebilir. [38,39]

TABLO 1. Androjen yetmezliğinde klinik tablo

Gecikmiş puberte	Osteoporoz, travmatik fraktürlere yatkınlık
Küçük testis	Cinsel istek ve aktivitede azalma
İnfertilite	Eretil disfonksiyon
Kıllanmada azalma	Gece ereksiyonlarında azalma
Jinekomasti	Sıcak basması
Kas kitle ve direncinde azalma	Duygu durum bozuklukları
Visseral obezite	Uyku bozuklukları
Metabolik sendrom	İnsülin rezistansı, Tip2 DM
Kognitif fonksiyonlarda azalma	

Anamnez ve Sorgulama Formları

Tabloda belirtilen semptomların sorgulanması prepubertal ve postpubertal hipogonadizm ayrımı için önemlidir. Mevcut sorgulama formlarının spesifiteleri genellikle düşüktür. Bu nedenle önerilebilecek tek bir sorgulama form yoktur. Geç başlangıçlı hipogonadizm tanısı koyabilmek için bazı skortlama sistemleri kullanılmaktadır. Örneğin ADAM skoru (17 soru) [40,41] ve Smith Scale (8 soru) [42] gibi skortlama sistemleri kullanılmaktadır.

Sonuç olarak GBH tanısı için Sabah 07.00-11.00 arasında yapılmış en az iki defa serum TT ölçümü önerilmektedir. Hipogonadizm semptomlarına eşlik eden düşük serum total testosteron varlığı durumunda GBH tanısı konulmuş olur.

Fizik muayene

BMI ölçümü, bel çevresi ölçümü, vücut kıllanması, erkek tipi saç dökülmesi, jinekomasti ve testiküler hacmin ölçümü, peniste yapısal bozuklukların yanı sıra prostatın muayenesini de içeren tam bir fizik muayene gereklidir. Klinik

olarak hipogonadizm başlangıç yaşına göre değerlendirilir.

Prenatal dönemde androjen yetersizliği:

Gestasyonun ilk 14 haftasında erkek cinsiyet için testosteron hayati önem taşır. Androjen yetersizliği veya androjen reseptör fonksiyonundaki bozukluk sonucu hipospadiastan dışı eksternal genitalyaya kadar oldukça geniş yelpazede anormal genital gelişim görülür. Bazen puberteye kadar bu bozukluk anlaşılabilir.

Prepubertal başlangıçlı androjen yetersizliği:

Puberte, gonadotropinlerin ve testosteronun seviyesinin artarak sekonder sex karakterlerinin geliştiği evredir. Vücut kıllanması, sakal gelişimi, ses kalınlaşması, penisin büyümesi kas kitlesinin artması, libido artışı sayılabilir. Prepubertal başlangıçlı androjen yetersizliğinde ise testis boyutlarının küçük olması, inmemiş testis, jinekomasti, ince ses, epifizlerin kapanmaması, önikoid görünüm, seyrek kıllanma, düşük kemik yoğunluğu, sarkopeni, seksüel aktivite ve istekte azalma gibi semptomlar ile karşılaşılır. [43,44]

Erişkin erkeklerde hipogonadizm: Pubertede normal olan sekonder seks karakterleri olup erişkin dönemde başlayan hipogonadizm olarak tanımlanır. Yetersizlik parsiyel ya da total olabilir. Bulgular değişkendir. Geç başlangıçlı hipogonadizm olarakta adlandırılan bu durumda; libido kaybı, eretil disfonksiyon, sarkopeni, düşük kemik kitlesi, depresif duygu durum, halsizlik, isteksizlik, kıllanmada azalma, sıcak basması ve fertilitate kaybı görülebilir. Bu hastalarda ilk 3-6. haftalarda libido kaybı, 1. ayda depresif duygu durum ve halsizlik, 6. ayda ejakülasyon bozuklukları ve eretil disfonksiyon, 1. yılda ise osteopeni gibi bulgular ortaya çıkar. Testosteron replasmanı ile yine ilk bozulan klinik tablo yine ilk sırada düzelme gösterir. [45, 46] Bazen bu bulgular testosteron tamamen normal olan erkeklerde yaşlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak erişkin dönemde

başlayan hipogonadizm büyük oranda düşük serum testosteron seviyeleri ile birliktedir. Birçok çalışmada farklı eşik değerler verilmektedir. Ancak bireysel farklılıklar da göz önüne alındığında erişkin dönemdeki normal aralığın altındaki testosteron değerleri tanı koydurucudur. [47,48]

Tedavi nasıl olmalıdır?

Tedavi için temel endikasyonlar; gecikmiş puberte (İdiopatik, Kallmann sendromu), Kleinfelter sendromu, erişkin erkekte düşük androjen seviyelerine ait bulgular olması (libido kaybı, erektil disfonksiyon, sarkopeni, düşük kemik kitlesi, depresif duygu durumu, halsizlik, isteksizlik, kılınmada azalma vs), hipopituitarizm, hipogonadizm ile birlikte testiküler disgenezi, hipogonadizm ile birlikte Tip 2 DM varlığı sayılabilir. Bu hastalarda, hipogonadizm tablosunun oluş zamanı ve şiddeti ile ilişkili olarak net bir klinik tablodan söz etmek güçtür.

Genel tedavi önerileri

Prepubertal dönemde oluşan androjen yetersizliğinde fertilizasyona yardımcı olmak amacı ile HCG tedavisi 1500-5000 IU intramüsküler veya subkutan haftada 2 defa önerilebilir. Testosteron normal düzeye geldiğinde 150 IU intramüsküler veya subkutan haftada 3 defa FSH ile kombine kullanımı önerilir. HCG, Leydig hücrelerinde LH/koryogonadotropin reseptörleri üzerinden testosteron üretimini stimüle ederek etki gösterir. Bu etki HCG'yi, özellikle sekonder hipogonadizmi olan infertil erkeklerin tedavisinde önemli bir konuma taşımıştır. [49,50] HCG rutin olarak konjenital hipogonadizmi olan infertil erkeklerde kullanılmasına rağmen normal fertilitateye sahip hipogonadik erkeklerde kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Hipogonadizmi olan erkek çocuklara uygun yaşa geldiklerinde düşük dozlarda normal pubertal süreci taklit edecek şekilde hormon

replasman tedavisi başlanarak tedricen erişkin dozlara çıkılmalıdır. Erkek çocuklarda, hormon replasman tedavisine takvim yaşı 12-14 yaşlarında başlanır. Tedavide intramüsküler depo testosteron enanthate veya cypionate, testosteron yama, testosteron jel veya oral testosteron undecanoate kullanılabilir. [51] Hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkek olgularda testosteron tedavisi ile sekonder seks karakterlerinin gelişimi sağlanabilir ancak testislerde boyutlarında artış ve fertilitate sağlanması mümkün değildir. Fonksiyonel testisi olan olgularda ise hCG (insan koryonik gonadotropin) tedavisi testosterona alternatif olarak kullanılabilir. Bu olgularda fertilitenin sağlanması için GnRH veya gonadotropinlerin replasmanı gerekmektedir.

Hipergonadotropik hipogonadizmi olan olgularda fertilitate genellikle mümkün değildir. XY gonad disgenezisi olgularında ve Y materyali taşıyan Turner sendromlu olgularda gonadoblastom ve germ hücreli tümör riski nedeniyle gonadektomi yapılması önerilir. [52,53]

Klinik tablo ile beraber serum testosteron düzeyinde düşüklük saptanan erişkin erkeklerde kişilerde testosteron replasman tedavisi (TRT) gereklidir. Hipogonadizmin tedavisinde temel hedef; fizyolojik testosteron düzeylerini sağlamak (300-1000 ng/ml), sirkadiyan ritim oluşturmak, DHT/T (1/10) ve E2/T (1/200) oranlarını normal sınırlarda tutmak olmalıdır. Ayrıca kullanılacak ilacın dozunun ayarlanabilmesi ve gerektiğinde tedavinin hemen kesilmesi, lokal veya sistemik (prostat, serum lipid düzeyi ve KC üzerinde) olumsuz etkisinin minimal düzeylerde olması, hem androjenik hem de anabolik özelliklerinin bulunması, kullanım kolaylığı sunması, maliyetinin kabul edilebilir olması ve belki de en önemlisi kolay ulaşılabilecek bir ilaç olması gerekmektedir. Testosteron replasman tedavisi, vücut kompozisyonu, kemik mineralizasyonu, metabolik sendrom ve seksüel fonksiyonların restore edilmesi için oldukça faydalıdır. Hipogonadal erkeklerde TRT tedavisi, BMI

ve bel çevresinin azalması, iyi glisemik kontrol ve lipid profilinin düzenlenmesine de katkı sağlar. [54-57]

Testosteron replasman tedavisi hangi durumlarda kullanılmamalıdır?

A. Mutlak kontrendikasyonlar: Hiçbir şekilde TRT'nin yapılamayacağı durumlardır. Bu grupta; prostat kanseri, meme kanseri, hematokritin %54'ün üzerine çıkması, kontrolsüz konjestif kalp yetmezliği, tedavi edilmemiş obstrüktif sleep apnesi, son 6 ay içerisinde miyokard enfarktüsü, akut koroner olay, unstable anjina ve koroner revaskülarizasyon yapılmış olma öyküsü bulunmaktadır.

B. Rölatif kontrendikasyonlar: Mutlak yaşağın olmadığı ancak TRT'nin riskli olabileceği durumlardır. PSA düzeyinin 4 ng/ml üzerinde olması, ırk ve aile öyküsü gibi nedenlere bağlı olarak prostat kanseri için yüksek riskli kişilerde PSA düzeyinin 3 ng/ml üzerinde olması, ciddi alt üriner sistem yakınmalarının olması (IPSS skoru 19'dan fazla) ve hematokritin %50'den fazla olması rölatif kontrendikasyonlar olarak sayılabilir. [58-60]

Hangi preparat seçilmelidir?

Birçok testosteron preparatı mevcut olup hasta için avantaj ve dezavantajlar gözönünde bulundurularak tedavi planlanmalıdır. Hastalar, TRT seçenekleri açısından detaylı olarak bilgilendirilmeli ve tedavi kararları hasta ile birlikte alınmalıdır. [61-63] Başlangıçta, kısa etkili preparatlar olası yan etki çıktığında ilacı kesmenin kolaylığı açısından tercih edilmelidir. Sonrasında, genç hastalarda uzun etki süreli formlarla ve yaşlı hastalarda kısa etki süreli ilaçlar ile devam etmek daha kabul edilebilir bir seçenektir. Testosteron preparatları ve preparatların özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Testosterone undecanoate: En yaygın kullanılan en güvenli formdur. Nadiren testosteron normal aralığın üstüne çıkarak yan etki görülebilir. Oral ve 3 aya kadar etkili depo şeklinde intramusküler formu mevcuttur. Ülkemizde de olduğu gibi diğer preparatlara göre daha kolay ulaşılabilir olması en önemli avantajlarından biridir. [64]

Testosterone cypionate ve enanthate: Kısa etkili (2-3 hafta) intramusküler güvenli bir testosteron preparatıdır. Buna rağmen nadiren testosteron fluktuasyonları gösterebilir ve tatminkar sonuçlar alınmayabilir. [63, 65]

Transdermal testosterone: Yama veya jel formları mevcuttur. Günlük kullanımla testosteron düzeyinin 24 saat stabil kalması sağlanır. Ancak en yaygın yan etki yamalar için ciltte iritasyon, jel formu için partnerler arası geçiştir. [66,67] Günümüzde %2'lik testosteronun axiller uygulanımı giderek daha fazla popülerite kazanmış ve tercih edilir hale gelmiştir.[68]

Sublingual ve buccal testosterone: Etkili ve iyi tolere edilen formlardır. Günlük kullanımda hızlı absorpsiyon özelliği sayesinde fizyolojik testosteron düzeyine hızlı ulaşım imkanı sağlar. [69]

Subdermal testosterone: Fluktuasyon izlenmeksizin ortalama 5-7 ay etkili depo formu subdermal bölgeye implante edilir. Yaklaşık %10 hastada enfeksiyon ve implante edildiği yerden çıkması gibi riskleri mevcuttur. [70]

Testosteron replasman tedavisinde takip nasıl olmalıdır?

TRT tedavisi alan erkekte tedavi dozunun hastaya göre düzenlenmesi, tedavinin yan etkileri ve muhtemel komplikasyonları açısından hastanın düzenli ve dikkatli takibi gereklidir. TRT öncesi erkeklerde parmakla prostat muayenesi ve serum prostat spesifik antijen (PSA)

TABLO 2. Testosteron preparatlarının genel özellikleri			
Form	Uygulama	Avantaj	Dezavantaj
Testosterone undeconate	Oral; 2-6 adet/6saat	Lenfatik sistemden emilir, karaciğer yükünün az olması	Testosteronun normal aralıkta tutulmasının zorluğu
Testosterone cypionate	İntramusüler; 2-3 haftada bir	Kısa etkili yan etki olduğunda bırakması kolay	Testosteron fluktuasyonu
Testosterone enanthate	İntramusüler; 2-3 haftada bir	Kısa etkili yan etki olduğunda bırakması kolay	Testosteron fluktuasyonu
Testosterone undeconoate	İntramusüler; 10-14 haftada bir	Fluktuasyonsuz stable testosteron düzeyi	Uzun etkili olduğundan yan etki olduğunda ilaç kesilemez
Transdermal testosterone	Jel veya yama günlük	Stabil testosteron düzeyi	Cilt reaksiyonu veya partnerler arası geçiş ihtimali
Sublingual testosterone	Sublingual günlük	Hızlı absorpsiyon ve fizyolojik testosteron seviyesine hızlı ulaşım imkanı	Lokal irritasyon
Buccal testosterone	Buccal tablet günde 2 doz	Hızlı absorpsiyon ve fizyolojik testosteron seviyesine hızlı ulaşım imkanı	İrritasyon ve ağrı
Subdermal depot	Subdermal implantasyon 5-7 ayda bir	Uzun ve stabil etki	Enfeksiyon, depozisyon riski

düzeninin ölçülmesi sonrası lipid paneline, hematokrit düzeyine bakılmalıdır. Kullanılan preparatın özelliklerine göre değişmekle birlikte tedaviye cevap; 3. 6. ve 12. aylarda serum testosteron düzeyi ölçümü ve klinik tablonun sorgulanarak karşılaştırılması ile değerlendirilmelidir. Hematokrit değerleri de 3. 6. ve 12. aylarda incelenmeli ve %54'ü geçmesi durumunda tedavi derhal kesilmelidir. [49] Bununla birlikte 3. 6. ve 12. aylarda ve sonrasında yılda bir dijital rektal muayene ve PSA ile prostatın kontrol edilmesi gerekmektedir. [71] Kemik mineral dansitesi anormal olan erkeklerin 6. ve 12. aylarda tekrar değerlendirilmesi ve olası komplikasyonlar açısından dikkatli olunması ve hastanın bilgilendirilmesi önerilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar açısından TRT öncesi hasta değerlendirilmeli ve tedavi süresince multidisipliner bir yaklaşım ile yakın takip edilmelidir. [72-74]

Sonuç

Erkek hipogonadizmde etiyolojik faktörü net olarak ortaya koymak ve hastaya en uygun tedaviyi uygulamak sadece fertilitate veya erektil fonksiyonlar için değil diğer sistemik birçok fonksiyonun sağlıklı olarak işlev görebilmesi ve bu işlevlerin idamesi için son derece önemlidir. Bu süreçte hastanın tedaviler ve olası komplikasyonları açısından yakından takip edilmesi ve bilgilendirilmesi, ayrıca tedavi sürecine hastanın da aktif katılımının sağlanması tedavi başarısına olumlu katkılar sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C et al. Guidelines on Male Hypogonadism 2016. Available at: <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>
2. Nieschlag E, Behre HM (eds). Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd edn. Heidelberg: Springer; Berlin, 2010. p. 193-238.

3. Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S. Testosterone: action, deficiency, substitution. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
4. Bentvelsen FM, McPhaul MJ, Wilson JD, George FW. The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol Cell Endocrinol.* 1994;105:21-6.
5. Singh J, O'Neill C, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology.* 1995;136:5311-21.
6. Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;179:105-9.
7. Canale D, Caglieresi C, Moschini C, Liberati CD, Macchia E, Pinchera A et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:356-61.
8. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl.* 2007;9:147-79.
9. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005;26:833-76.
10. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW et al; European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2737-45.
11. Braunstein GD: Testes. In: Basic & Clinical Endocrinology, 5th ed. Edited by FS Greenspan and GJ Strewler. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange 1997; pp 422-452.
12. Pitteloud N, Dwyer AA, DeCruz S, Lee H, Boepple PA, Crowley WF Jr, Hayes FJ. Inhibition of luteinizing hormone secretion by testosterone in men requires aromatization for its pituitary but not its hypothalamic effects: evidence from the tandem study of normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:784-91.
13. Swerdloff RS, Wang C. Androgens and the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:349-62.
14. Trost LW, Mulhall JP. Challenges in Testosterone Measurement, Data Interpretation, and Methodological Appraisal of Interventional Trials. *J Sex Med.* 2016;13:1029-46.
15. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:710-7.
16. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:1278-81.
17. Tenover JS, Matsumoto AM, Clifton DK, Bremner WJ. Age-related alterations in the circadian rhythms of pulsatile luteinizing hormone and testosterone secretion in healthy men. *J Gerontol.* 1988;43:M163-9.
18. McQuaid JW and Tanrikut Cigdem. Physiology of testosterone production. Men's Sexual Health and Fertility, J.P. Mulhall and W. Hsiao (eds.), Springer Science-Business Media New York, 2014, pp: 31-43.
19. Bhasin S, Woodhouse L, Storer TW. Androgen effects on body composition. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13 Suppl A:S63-71.
20. Büchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:298-303.
21. Sykiotis GP, Hoang XH, Avbelj M, et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3019-27.
22. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Management of endocrine disease: Reversible hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:R267-74.
23. Behre H, Nieschlag E (eds) *Andrology - male reproductive health and dysfunction.* 3rd edn., in Springer-Verlag, Berlin. 2010, p:169-192.
24. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5581-6.
25. Pitteloud N, Durrani S, Raivio T, Sykiotis GP. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res.* 2010;39:142-53.
26. Huhtaniemi I, Forti G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Urol.* 2011;8:335-44.
27. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4241-7.
28. Bhattacharya RK, Bhattacharya SB. Late-Onset Hypogonadism and Testosterone Replacement in Older Men. *Clin Geriatr Med.* 2015;31:631-44.
29. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract.* 2010;64:682-96.
30. Morales A, Lunenfeld B; International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male.* 2002;5:74-86.

31. Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:625434.
32. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ et al. International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol.* 2009;55:121-30.
33. McBride JA, Carson CC 3rd, Coward RM. Testosterone deficiency in the aging male. *Ther Adv Urol.* 2016;8:47-60.
34. Connors WP 3rd, Morgentaler A. The evaluation and management of testosterone deficiency: the new frontier in urology and men's health. *Curr Urol Rep.* 2013;14:557-64.
35. Üçer O, Gümüş B. The treatment of late-onset hypogonadism. *Türk J Urol.* 2014;40:170-9.
36. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3870-7.
37. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:E1172-81.
38. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2536-59.
39. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. *Endocr Pract.* 2002;8:440-56.
40. Martits A, Costa E, Nardi A, Nardoza A Jr, Faria G, Facio F Jr, et al. Brazilian Society of Endocrinology; Brazilian Society of Urology. Late-onset hypogonadism or ADAM: diagnosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2014;60:286-94.
41. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry HM 3rd. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism.* 2000;49:1239-42.
42. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:703-11.
43. Ohlander SJ, Lindgren MC, Lipshultz LI. Testosterone and Male Infertility. *Urol Clin North Am.* 2016;43:195-202.
44. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004;364:273-83.
45. Morales A, Bella AJ, Chun S, Lee J, Assimakopoulos P, Bebb R, et al. A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians. *Can Urol Assoc J.* 2010;4:269-75.
46. Morales A, Bebb RA, Manjoo P, Assimakopoulos P, Axler J, Collier C et al.; Canadian Men's Health Foundation Multidisciplinary Guidelines Task Force on Testosterone Deficiency. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ.* 2015;187:1369-77.
47. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4335-43.
48. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD et al.; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363:123-35.
49. Ohlander SJ, Lindgren MC, Lipshultz LI. Testosterone and Male Infertility. *Urol Clin North Am.* 2016;43:195-202.
50. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004;364:273-83.
51. Achermann JC, Weiss J, Lee EJ, Jameson JL. Inherited disorders of the gonadotropin hormones. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;179:89-96.
52. McCabe MJ, Bancalari RE, Dattani MT. Diagnosis and evaluation of hypogonadism. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;11 Suppl 2:214-29.
53. Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Endokrinolojisi Ve Diyabet Derneği Ortak Kılavuzu, 2014. Available at: <http://millipediatri.org.tr/Uploads/editorimages/files/kilavuz-4.pdf>
54. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:1975-81.
55. Traish AM, Haider A, Doros G, Saad F. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract.* 2014;68:314-29.
56. Taylor SR, Meadowcroft LM, Williamson B. Prevalence, Pathophysiology, and Management of Androgen Deficiency in Men with Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, or Both. *Pharmacotherapy.* 2015;35:780-92.
57. Lamm S, Chidakei A, Bansal R. Obesity and Hypogonadism. *Urol Clin North Am.* 2016;43:239-45.
58. Mehta A, Paduch DA, Goldstein M. Treatment of hypogonadism in men. Eds. Kavoussi PK, Costabile

- RA and Salonia A. *Clinical Urological Endocrinology*, Springer-Verlag London, 2013, pp:59-88.
59. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:675-85.
 60. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2011-6.
 61. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:2257-60.
 62. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:1451-7.
 63. Bhasin S, Bremner WJ. Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3-8.
 64. Wang C, Harnett M, Dobs AS, Swerdloff RS. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl*. 2010;31:457-65.
 65. Ebert T, Jockenhövel F, Morales A, Shabsigh R. The current status of therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel. *Eur Urol*. 2005;47:137-46.
 66. Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009;4:397-412.
 67. Swerdloff RS, Wang C. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3 Suppl):112-6.
 68. Muram D, Baygani S. Comparability of single measurements of serum testosterone to the 24-hour C(avg) in patients using testosterone 2% solution. *J Sex Med*. 2014;11:2826-9.
 69. Salehian B, Wang C, Alexander G, Davidson T, McDonald V et al. Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3567-75.
 70. Jockenhövel F, Vogel E, Kreutzer M, Reinhardt W, Lederbogen S, Reinwein D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45:61-71.
 71. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*. 2004;172:920-2.
 72. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2006;27:57-64.
 73. Tanna MS, Schwartzbard A, Berger JS, Underberg J, Gianos E, Weintraub HS. Management of Hypogonadism in Cardiovascular Patients: What Are the Implications of Testosterone Therapy on Cardiovascular Morbidity? *Urol Clin North Am*. 2016;43:247-60.
 74. Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER 3rd. Testosterone and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:545-57.

Kadın Seksüel Disfonksiyon

10

İsmail Başbüyük • Abdullah Armağan

Cinsellik tüm kadınların hayatında önemli ve ayrılmaz bir parçadır. Cinsel fonksiyon cinsel uyarıların etkisiyle ya beyinden çıkan efferent sinyaller genital bölgeyi uyararak, ya da genital bölgeden çıkan afferent sinyaller beyni uyurarak hem genitalerde hem de beyinde fizyolojik değişikliklere neden olur. Östrojen, melanokortin, testosteron, oksitosin gibi bazı mediyatörler cinsel fonksiyonu olumlu yönde etkilerken prolaktin, seratonin ve opioidler negatif yönde etkilerler. Kadın genital uyarılması için önceleri klitoris, G noktası tartışılırken günümüzde genital uyarılmadan klitoral uretral vajinal (CUV) kompleks sorumlu tutulmaktadır. Kadın genital uyarılma fizyolojisinde en önemli nöromediyatörü erkekte olduğu gibi nitrik oksittir.

Kadın cinsel disfonksiyonu (KCD) DSM 5'e göre cinsel istek, uyarılma, orgazm ve ilişki esnasında ağrıyı kapsayan ve kadın hayat kalitesini bozan hastalıklar topluluğudur (1, 2). Dünya sağlık örgütü (WHO) kadın cinsel disfonksiyonu bir kadının arzu ettiği gibi bir cinsel ilişkiyi sağlayamaması olarak tanımlar(3).

KCD ömür boyu olabileceği gibi edinsel olarak hayatın herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir; benzer şekilde duruma özel veya genel olabilir; ve kadına neden olduğu sıkıntı dere-

cesine göre hafif, orta ya da şiddetli olabilir(1). KCD oldukça sık görülen bir hastalık grubu olup cinsel tavsiye derneğinin(SAA) verilerine göre kadınların %50'si bu hastalıktan etkilenirken(4), başka çalışmalarda bu oran %25 seviyesinde saptanmıştır(5). Shifren ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletlerinde yapmış oldukları çalışmada kadın cinsel disfonksiyon görülme oranı %44 olarak tespit edilmiştir(6). Ülkemizde Türk Androloji Derneği ve diğer yapılan çalışmalarda ise KCD görülme oranı %43-76 olarak tespit edilmiştir(7).

Her ne kadar erkeklerle karşılaştırmak zor olsa da cinsel fonksiyon bozukluğu kadınlarda daha sık rastlanan bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Kadın cinsel disfonksiyon sıklığı ilerleyen yaş, düşük eğitim düzeyi, düşük veya yüksek gelir düzeyi, alt üriner sistem semptomları, kanserler, diyabet, genital travma, cinsel istismar ve antidepresan kullanımı ile yakından ilişkilidir(8-10). Kadın cinsel disfonksiyon ve neden olan faktörler tablo 1'de sıralanmıştır.

Kadın genital organlar farklı histolojik gelişim göstermeleri nedeniyle kompleks bir yapıya sahiptirler. Özellikle dış genital organlar ve klitoris kadın cinsel fonksiyon için çok büyük önem arzmektedir. Anatomik anomaliler sık-

TABLO 1. Kadın Cinsel Disfonksiyon Etiyolojisi

Organik	Anatomik	Kadın genital malformasyonlar Enfeksiyonlar
	Endokrin	Hipotroidizm Hiperprolaktinoma Östrojen ve androjen yetersizliği
	Nöronal	Periferik nöropati Multiple Skleroz Dabetes Mellitus Vulvodinia
	Vasküler	İskemi Diabetes Mellitus
Psikojenik	Psikolojik	Geçmiş deneyimler Kişiler arası deneyimler
	Psikiyatrik	Depresyon Antipsikotik kullanımı
Sosyal	Sosyal	Sosyal tabular

lıkla ağrı olmak üzere kadın cinsel disfonksiyon sebebi olabilirler. Olası nedenlere bakıldığı zaman kadın sünneti, endometriozis, miyom, rahim kanseri ve genitoüriner enfeksiyon dahil birçok sebep anatomik olarak kadın cinsel disfonksiyon sebebi sayılabilir. Yine benzer şekilde üriner sistem enfeksiyonları, üriner inkontinans ve ağrılı mesane sendromunda sebep olarak gösterilebilir(11).

Uygun bir cinsel aktivite için hem santral hem de periferik sinir sisteminin sağlam olması gerekmektedir. Diyabetik nöropati ve diğer nöropatiler vulvodini sebebi olabilir(12). Otonomik nöropatiler orgazmik düzensizliklere neden olurken santral sinir sistemini tutan multiple skleroz ve spinal kord yaralanmaları da kadın cinsel disfonksiyon sebepleri olarak sayılabilir(11).

Sağlam bir vasküler sistem seksüel fonksiyonların normal şekilde devamı için çok önemlidir. Aterosklerotik damar hastalıkları kadın cinsel disfonksiyon sebepleri arasında önemli bir yer tutar. Ayrıca vazokonstriksiyon yapan bazı ilaçlar (beta bloker gibi) bu durumu daha da hızlandırabilirler(11).

KCD devamlılığı için yeterli düzeyde östrojen ve androjene ihtiyaç vardır. Düşük östrojen seviyesi vajinal kuruluk, disparoni, vulvo-vajinal yanma hissine neden olurken, androjen yetersizliği de yorgunluk, cinsel motivasyon eksiliği ve ruh hali değişikliği yaparak cinsel disfonksiyon sebebi olabilmektedir. Yine troid ve prolaktin hormon düzeylerindeki değişiklikler de seksüel disfonksiyon nedeni olabilmektedir.

Psikososyal faktörler kadın cinsel fonksiyonların sağlanmasında çok önemlidir. Sosyokültürel çevrenin cinselliğe karşı tutumu, evlilik öncesi cinsellik, gebelik korkusu, cinsel yolla bulaşabilen hastalık korkusu gibi sebepler kadın cinsel disfonksiyon yapan psikososyal nedenler olarak gösterilebilir. Eşlerarası ilişki cinsel fonksiyonların devamı noktasında çok büyük önem taşır. Cinsel bozukluklar aslında herkesle ya da belirli bir partnerle meydana gelen genel veya durumsal olarak sınıflandırılabilir(12).

Psikiyatrik olarak depresyon ve KCD arasında güçlü bir ilişki vardır. Yine antidepresan ilaçlar kan serotonin seviyesini artırarak KCD'yi yoğunlaştırabilir(11).

Seksüel Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Kadın cinsel fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde ayrıntılı ve sistematik bir yaklaşım çok önemlidir. Tanıda jinekolojik muayene, seksüel sorgu formu, hormon profili (FSH, LH, Serbest Testosteron, Total Testosteron, Prolaktin, Östradiol), vajinal PH ölçümü, biyotezyometre (duyusal sinir sistemi değerlendirilir), doppler USG (genital organlar kan akımını test eder) yapılmalıdır. Hastanın hikâyesi uygun koşullarda ve hekim hasta gizlilik ilkesine uygun olarak alınmalıdır. Hekimin empati ve güven sergilemesi şarttır. İhtiyaç duyulan ortamın özellikleri, hekimin davranışları ve kullanılacak ortak dil ALLIANCE kılavuzunda ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Kılavuz hikâye alırken uyulması gereken kuralları 5E kuralı olarak ifade eder. Bunlar sırası ile deneyim (experience), etik (etiquette), empati (empathy), etnik anlayış (ethnic [cultural] understanding) ve rahat bir ortam (external environment conducive for relaxation)'dır. Bu kurallara iyi bir hikâye alımında mutlaka uyulması gerekmektedir(13).

Kadın cinsel işlev bozukluklarının tanımlanması ve sınıflandırılmasındaki güçlükler nedeniyle kişiye özel ölçümler için sorgulama formları oluşturulmuştur. Bu sorgulama formlarının en çok kullanılanları; Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi Formu (FSFI), Kısaltılmış Kadın Seksü-

el Fonksiyon İndeksi Formu (BISF-W), Seksüel Fonksiyon Anketi Formu (SFQ), Cinsel Fonksiyon Anketinde Değişiklikler Formu (CSFQ), Cinsel Fonksiyon için Derogatis Görüşme Formu (DISF/DISF-SR), Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi Formu (IFSI) ve Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ) Kadın Formu'dur (14, 15).

KADIN CİNSEL DİSFONKSİYONUNUN SINIFLANMASI

Kadın cinsel disfonksiyon(KCD) DSM-V'e göre istek/uyarıma bozuklukları, orgazm bozuklukları, genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu ve Disparoni/vajinismus olarak gelişen cinsel şikayet veya problemlere göre tanımlanmıştır (Tablo-2).

1. Cinsel istek/uyarıma bozuklukları;

Hipoaktif Cinsel Arzu Bozuklukları(HCAB):

Yeni tanımlaması ile kadın cinsel ilgi ve uyarılma bozukluğu olarak ifade edilen bu durum kişide cinsel aktivite için gerekli olan arzu, düşünce ve fantezilerin kalıcı olarak veya tekrarlayıcı olarak ortadan kalkmasıdır. DSM-IV'e göre en sık gözlenen cinsel istek bozukluğudur. ABD'de yapıla bir çalışmaya göre 18-59 yaş aralığında %32 oranında görülür(17). Hastalığın etiolojisinde çeşitli nedenler bulunmaktadır. Yaşa bağımlı, özellikle menopoza ve sonrasında mey-

TABLO 2. Cinsel disfonksiyon kategorileri

DSM-4 Kategorileri	DSM-5 Kategorileri
İstek bozuklukları -Cinsel istek azlığı bozukluğu -Cinsellikten tiksinti bozukluğu	İstek/uyarıma bozuklukları İstek ve uyarılma bir kategoride birleştirildi -Cinsel tiksinti bozukluğu kaldırıldı
Uyarılma bozukluğu	
Orgazm Bozukluğu	Kadın orgazm bozukluğu
Ağrı Disparoni: ilişkideki pelvik ağrı Vajinismus: penetrasyon ile tetiklenen pelvik taban kaslarının spazmı sonucu oluşan ağrı	Genito-pelvik ağrı / penetrasyon bozukluğu -Disparoni ve vajinismus birleştirildi

dana gelen hormonal mekanizmalar HCAB'nin etiolojisinde ön sıraları almaktadır. Ek olarak, mutsuz yaşam, psikososyal disfonksiyonlar, depresyon, ilaç kullanımı(SSRI, oral östrojen, steroid), kronik hastalıklar(Diyabet, hipertansiyon, obezite, hipofiz yetmezliği, hipotiroidizm), jinekolojik rahatsızlıklar ve androjen üretiminde doğal veya iyatrojenik azalmalar gibi durumların tek başına veya beraber görülmesi HCAB gelişimini hızlandırır(18). Cinsel ilgi-istek azalması bozukluklarının tedavisinde organik nedenler dışlandıktan sonra bireysel veya eşli psikoterapi uygulanır.

Cinsel uyarılma bozuklukları cinsel aktivitenin tamamlanması için gerekli olan vajinal kayganlık, vazokonjesyon ve dış genitalerin genişlemesi gibi fizyolojik değişikliklerin olmaması veya yetersiz olması olarak tanımlanır. Mutsuz yaşam, psikososyal problemler, depresyon, kullanılan ilaçlar, otonom sinir sistemini etkileyen nörolojik hastalıklar, diyabetik nöropati, jinekolojik hastalıklar, doku, damar ve otonom sinirleri etkileyen radyoterapi hasarı gibi nedenler, cinsel uyarılma bozukluğunun etiolojisinde tek başına veya kombine olarak yer alırlar. Cinsel eğitim, bireysel ve eşle birlikte sürdürülen psikoterapi de organik neden bulunamayan durumlarda gereklidir.

2. Orgazm bozuklukları

Bu hastalık grubu orgazmın, normal cinsel uyarılma fazını takiben devamlı ya da tekrarlayan gecikmesi ya da hiç olmaması hali olarak tanımlanır. Kadınların %5-10'u hayatlarının hiç bir döneminde orgazm olmaz ve buna primer anorgazmi adı verilir(19). Primer anorgazmi sekonder olgulara göre daha sık görülür. Anorgazminin en sık görülen psikolojik nedeni takıntılı bir şekilde ilişkinin nitelikleriyle ilgilenme, hata yapma korkusu ve buna bağlı olarak kendini aşırı eleştirme ve başaramama korkusudur. Tedavide öncelikle altta yatan organik ve psikolo-

jik nedenler araştırılarak giderilir. Cinsel eğitim, bireysel ve eşle birlikte sürdürülen psikoterapi de organik neden bulunamayan durumlarda gereklidir.

3. Cinsel ağrı bozuklukları

Bu hastalık grubu disparoni, vajinusmus, non-koital cinsel ağrıyı içermektedir.

a. Disparoni: Cinsel ilişki ile tekrarlayan veya inatçı karakterde ağrı olarak tanımlanır. Uzun süreli devam etmesi anorgazmi ve istek azalması gibi sorunları da beraberinde getirebilir. En sık görülen jinekolojik seksüel disfonksiyonlardan biridir ve kadınların üçte ikisi hayatlarının bir döneminde bu hastalığı geçirirler(20). En önemli nedenleri arasında kronik enfeksiyonlar ve klitoris irritasyonu ve aşırı duyarlılığı, kalın himen, epizyotomi nedbesi, vajinit, ilişkiye hazır olmadan başlanması nedeniyle ortaya çıkan tahriş ve menopozda ortaya çıkan vajinal atrofi yer alır. Bunların yanı sıra sistit ve uretrit, kronik enfeksiyonlar, endometriozis, pelviste kitleler, barsak hastalıkları, prolapsuslarda sebepler arasında sayılabilir. Tedavi etiyojolojiye yöneliktir.

b. Vajinusmus: Vajen 1/3 dış kısmında bulunan kasların vaginal penetrasyonu kalıcı ya da geçici olarak engelleyecek şekilde kasılması olarak tanımlanır. Tüm kadınların yaklaşık %1'inde ortaya çıkan bir durumdur. Vajinismus olan kadınların büyük kısmında cinsel istek ve uyarılma tamamen normaldir ve orgazm da olabilirler(21). Vajinismus olan kadınların özgeçmişinde cinsel taciz gibi ciddi bir psikolojik travma olabileceği gibi ağırlı bir jinekolojik muayene, ilk ilişkinin çok ağırlı olması gibi psikolojik tahribat yapmış bir durum söz konusu olabilir. Tedavide istemsiz olarak ortaya çıkan kasılmaların engellenmesine çalışılır. Kegel egzersizleri ile ilgili bilgi verilir ve bunları nasıl uygulayacağı gösterilir. Kegel egzersizleri va-

jinanın girişinde yer alan kasların çalıştırılarak geliştirilmesi için uygulanan egzersizlerdir. Bu egzersizin nasıl yapıldığını öğrendikten sonra günde en az 5-6 kez tekrarlatılır.

c. Nonkoital Cinsel Ağrı: Cinsel uyarın varlığında cinsel birleşme olmadan genital ağrı hissetme hali olarak tanımlanır.

4. Seksüel stres

Bu hastalık grubu; cinsel hayatındaki kaygıyı, cinsel yetersizlik hissi, cinsellikle ilgili pişmanlıklar, cinsel sorunlar hakkında utanç ve memnuniyetsizlik gibi sorunları içermektedir (22).

Kadın cinsel disfonksiyon, biyolojik, psikolojik, medikal ve daha birçok faktörden etkilenen multidisipliner bir sorundur (23, 24). Dolayısıyla bu hastalara multidisipliner yaklaşım son derece önemlidir (13). Özellikle bu hasta grubunda kişi odaklı yaklaşımlar ile tedaviler planlanmalıdır (25). Böylece kişilerin tedaviye katılım oranları artırılabilir.

SONUÇ

Kadın cinsel disfonksiyon etkilenen kadın ve eşinde belirgin bir sıkıntıya neden olan heterojen bir durumdur. Tüm hastalarda organik ve psikojenik nedenler ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Hastalığın multifaktöriyel olduğu unutulmamalı ve nedenler iyice sorgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Bancroft J, Loftus J, Long JS. Distress about sex: a national survey of women in heterosexual relationships. *Arch Sex Behav*. 2003; 32: 193-208.
2. Allahdadi KJ, Tostes RC, Webb RC. Female sexual dysfunction: therapeutic options and experimental challenges. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2009; 7:260.
3. Impotence NI. Consensus Conference, 1992. *JAMA*. 1993; 270:83-90.
4. Female sexual problems.NHS choices.Available from: <http://www.nhs.uk/Livewell/Goodsex/Pages/Femalesexualdysfunction.aspx>.

5. Rosen RC. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in men and women. *Curr Psychiatry Rep*. 2000; 2(3): 189-95.
6. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008;112(5):970-8.
7. Aggarwal RS, Mishra VV, Panchal NA, Patel NH, Deshchougule VV, et al. Sexual Dysfunction in Women: An Overview of Risk Factors and Prevalence in Indian Women. *J S Asian Fed Obstet Gynecol*. 2012; 4, 134-136.
8. Roy P, Manohar S, Raman R, Rao TS, Darshan MS. Female sexual dysfunction: A comparative study in drug naive 1st episode of depression in a general hospital of South Asia. *Indian J Psychiatry*. 2015; 57:242.
9. Vafaeimanesh J, Raei M, Hosseinzadeh F, Parham M. Evaluation of sexual dysfunction in women with type 2 diabetes. *Indian J Endocr Metab* 2014; 18:175-9.
10. Adhi M, Hasan R, Shoaib S, Tauheed S. Age and symptomatology of menopause in Karachi, Pakistan. *Pak J Physiol*. 2007; 3:41.
11. Khajehei M, Doherty M, Tilley PM. An update on sexual function and dysfunction in women. *Archives of women's mental health*. 2015 :1-1.
12. Kalra B, Kalra S, Bajaj S. Vulvodynia: An unrecognized diabetic neuropathic syndrome. *Indian J Endocr Metab* 2013; 17:787-9.
13. Kalra S, Balhara YS, Baruah M, Saxena A, Makker G, Jumani D, Kochhar K, Majumdar S, Agrawal N, Zaveri H. Consensus guidelines on male sexual dysfunction. *J Med Nutr Nutraceut* 2013; 2:5-18.
14. Heiman JR, Guess MK, Connell K. Standards for clinical trials in sexual dysfunctions of women: research designs and outcomes assessment. In: Lue TF, Basson R, Rossen R, eds. *Sexual Medicine-Sexual Dysfunction In Men and Women*. 2nd International Consultations on Sexual Dysfunctions, 1st ed. Paris: Health Publications; 2004. p.633-82.
15. Rosen RC, Brown C, Heiman J et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex* 2000; 26: 191-208.
16. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th and 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000,2013.
17. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281(6):537-44.
18. Buster JE. Managing female sexual dysfunction. *Fertil Steril* 2013;100(4):905-15.
19. Frank E, Anderson C, Rubenstein D. Frequency of sexual dysfunction in normal couples. *N Eng J Med* 1978; 299: 111-5.
20. Landry T, Bergeron S. Biopsychosocial factors associated with dyspareunia in a community

- sample of adolescent girls. *Arch Sex Behav.* 2011 Oct;40(5):877-89.
21. Borg C, de Jong PJ, Schultz WW. Vaginismus and dyspareunia: Automatic vs. deliberate disgust responsiveness. *J Sex Med* 2010;7:2149-57.
 22. Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): Initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther.* 2002; 28:317-30.
 23. Leiblum S. What every urologist should know about female sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 39-40.
 24. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 1995; 22: 17-20.
 25. Baruah MP, Kalra B, Kalra S. Patient centred approach in endocrinology: From introspection to action. *Indian J Endocr Metab* 2012;16:679-81.

Alt Üriner Sistem Semptomları ve BPH

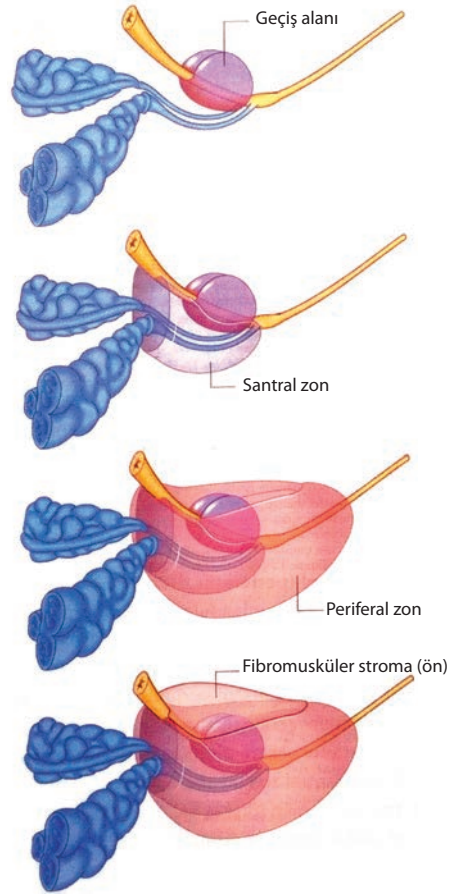
11

Metin Öztürk

Giriş

Hem benign prostat hiperplazisi (BPH) hem de alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) erkeklerde görülme sıklığının yaşla birlikte artması nedeniyle, uzun yıllar AÜSS ile BPH'nin direkt bağlantılı olduğu düşünülüyordu. Ancak klinikte sıklıkla bu ilişkinin zayıf olduğu ya da hiç olmadığı durumlara karşılaşılmaktadır. Bu semptomların bir kısmından detrusor aşırı aktivitesi ya da nokturnal poliüri gibi farklı patolojilerin sorumlu olduğu gösterilmiştir (1,2).

AÜSS'nin önemli bir kısmından sorumlu olan BPH, erkeklerde görülen en sık benign neoplazmdir. Prostat bezinin daha önceleri farklı loblardan oluştuğu düşünülüyor ve sınıflandırılıyor, Mc Neal ve ark.'nın tarifinden sonra zonal anatomi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre prostat bezini oluşturan glandüler doku 3 farklı alt zonda incelenebilir (Şekil 1). Genç erişkinde yaklaşık olarak **periferik zon** prostatın %70'ini oluştururken, **santral zon** %25'ini ve **transizyonel zon** %5'ini oluşturur. Bu zonlar ayrı boşaltım kanallarına sahiptir. Ayrıca neoplastik süreçlerin gelişim yerleri de farklıdır (3,4). Prostat kanseri %60-70 periferik zondan, %10-20 transizyonel zondan ve %5-10 santral zondan kaynaklanırken, BPH transizyonel zondan gelişir (4,5)



Şekil 1. Prostat zonal anatomisi (izinle kullanılmıştır. Şakul U, Bilecenoğlu B. Prostat bezi anatomisi. Prostat, 1. Baskı. Editör: Balbay M.D. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008; 35-44.)

BPH Epidemiyoloji

BPH erkeklerde son derece sık görülür ve insidansı yaşla birlikte artar. Histolojik BPH gelişme sıklığı 41-50 yaşlarında %20 iken, 51-60 yaşlarında %50 ve 80 yaş üzerinde %90'dır. AÜSS'nin görülme sıklığı da yaşla birlikte artmaktadır ve bu oran histolojik BPH görülme oranının yaklaşık yarısıdır (6).

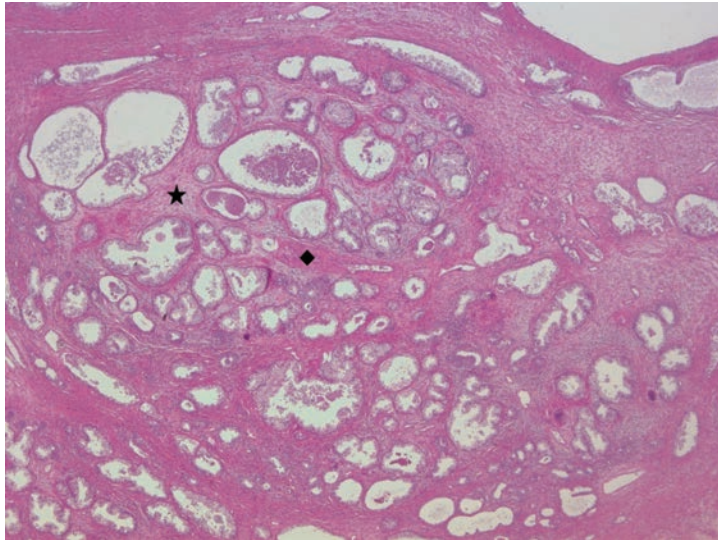
BPH gelişimi ile ilgili risk faktörleri tam olarak bilinmemekle beraber genetik yatkınlıktan söz edilebilir ve bu genetik geçişin otozomal dominant olduğu düşünülmektedir. Altmış yaş altında BPH nedeniyle cerrahi geçiren hastanın birinci derece erkek akrabalarında yaklaşık 4 kat artmış BPH gelişimi riskinden söz edilebilir (4). BPH'nin etiyojisi çok net bilinmemektedir ve muhtemelen endokrin nedenlerinde içinde olduğu birçok faktöre bağlı olarak gelişmektedir (4,6). Kastrasyonun BPH'da gerilemeye yol açması bunun kanıtlarından biridir. Ayrıca serbest testosteron-östrojen oranının prostat hacmi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (4,7). Yaşlanma ve çevresel faktörle-

rin de BPH gelişiminde direkt veya dolaylı etkisinin olduğu düşünülmektedir (6).

BPH hücre sayısı artışı ile giden hiperplastik bir süreçtir. Mikroskopik olarak değişik oranlarda düz kas, kollajen ve epitel içeren nodüler yapılar görülür (Şekil 2). Bu yapıların oranları kişiden kişiye farklıdır ve bu durum medikal tedavilere değişik derecelerde yanıt alınmasını belirleyebilir. Örneğin düz kas komponenti fazla olan bir hastanın alfa blokerlere, epitel oranı daha fazla olan bir hastanın 5alfa redüktaz inhibitörlerine iyi yanıt vermesi beklenebilir. Kollajen oranı fazla olan bir hasta her ikisine de iyi yanıt vermeyebilir ancak bu bilgi pratikte her zaman karşılık bulmaz.

Prostatın gerçek bir kapsülü olmamasına rağmen, BPH'da transizyonel zonun büyümesi, diğer dokuları dışı doğru itmekte ve cerrahi kapsül oluşumuna neden olmaktadır. Açık prostatektomi ameliyatında enükleasyon bu plan kullanılarak yapılır.

BPH'da prostatın büyümesi kitle etkisiyle idrar akımında mekanik obstrüksiyona neden



Şekil 2. BPH histopatolojik görünüm Fibromusküler stromada glandüler komponent baskın nodüler hiperplazi alanı. Glanduların bir kısmı kistik genişleşmiş H&EX20. (★) fibröz stromal komponent, (◆) msküler stromal komponent.

olur buna ilave olarak prostatta bulunan ve zengin adrenerjik sinir desteğine sahip olan düz kasların neden olduğu dinamik obstrüksiyon da vardır. Alfa bloker tedavi bu komponent üzerinden etkisini göstermektedir. Ayrıca artmış çıkım direnci nedeniyle mesanede detrusor hipertrofisi ve kollajen birikimi gibi sekonder değişiklikler görülür. Bunlara bağlı olarak zamanla iritatif işeme semptomları, azalmış kompliyans, mesanede trabekülasyon, divertikül gelişimi ve retansiyon ortaya çıkabilir.

Semptomlar

AÜSS temel olarak **dolum fazı semptomları** (pollaküri, noktüri, acil işeme ihtiyacı, inkontinans), **işeme semptomları** (azalmış idrar akımı, çatalanma, kesik kesik işeme, idrara başlamada güçlük, kınma) ve **işeme sonrası semptomları** (tam boşalmama hissi, idrar sonrası damlama) olarak üçe ayrılır (8).

AÜSS ile ilgili birçok kavram bulunmaktadır. Standardizasyon açısından Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarında önerilen tanımların kullanılması yarar sağlayacaktır. Bu tanımlar;

Akut retansiyon: İdrar yapamayan ağrılı hastada, palpasyon veya perküsyonla dolu mesanenin tespit edilebildiği durumdur.

Kronik retansiyon: Hastanın idrar yapmasına rağmen palpasyon veya perküsyonla mesanenin tespit edilebildiği ağrısız durumdur. Bu hastalar inkontinan olabilir.

Mesane çıkım obstrüksiyonu: İşeme esnasında detrusor basıncında artış ve azalmış akım hızı ile karakterize genel bir tanımdır.

Benign prostatik obstrüksiyon: Mesane çıkım obstrüksiyonuna prostat hiperplazisinin neden olduğu durumdur.

Benign prostat hiperplazisi: Hastalığı tarif eden tipik histolojik paternin bulunduğu durumdur.

Detrusor aşırı aktivitesi: Ürodinamde mesane dolum fazında görülen, spontan veya provoke istemsiz detrusor kasılmalarıdır.

Aşırı aktif mesane: İspat edilmiş enfeksiyon veya başka patoloji yokluğunda görülen, sıkışma inkontinansı ile birlikte olsun veya olmasın, sıklıkla pollaküri ve noktüri ile birlikte olan acil işeme durumudur.

Her ne kadar yaş ve hastalık spesifik olmasalar da, semptomların şiddetini sayısal hale getirmek ve tedaviyi planlamak için semptom skorları rutin değerlendirmenin bir parçası olarak kullanılmalıdır. Bu amaçla sıklıkla **The International Prostate Symptom Score (IPSS)**, **The International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-MLUTS)** ve **Danish Prostate Symptom Score (DAN-PSS)** kullanılmaktadır. Bu formların birbirlerine göre farklı avantaj ve dezavantajları vardır. Örneğin IPSS, hastanın hissettiği rahatsızlık derecesini ayrıntılı olarak sorgulamaması nedeniyle eleştirilmektedir. Yine de bu sorgulama formlarından herhangi biri kullanılabilir ancak ilk değerlendirmede hangi sorgulama formu kullanılmışsa takibin de o form kullanılarak yapılması önerilmektedir (9).

AUA-7semptom skoru baz alınarak hazırlanan IPSS, bu amaçla ülkemizin de içinde olduğu birçok ülkede en sık kullanılan sorgulama formudur (10). Bu form, semptom sorgulaması olan 7 soru ve 1 hayat kalitesi sorusundan oluşmaktadır (Şekil 3). Hastanın her soruya 0-5 puan arasında değişen yanıtlar vermesi istenir. Dolayısıyla 0-35 arasında bir toplam skor elde edilmektedir. Toplam skor 0-7 arasında ise semptomların hafif, 8-19 arasında ise orta ve 19-35 arasında ise şiddetli olduğu düşünülür. Ancak bu formlar her ne kadar valide edilmiş olsalar da, BPH orta-ileri yaşlı kişilerin hastalığı olduğu için veya düşük okuryazarlık ve azalmış mental kapasite nedeniyle hastalar tarafından yeterince iyi anlaşılamadığı gösterilmiştir (11). Bu prob-

IPSS (ULUSLARARASI PROSTAT SEMPTOM SKORU)							
Son bir ay içerisinde	Hiçbir zaman (seyrek)	Beş defada bir	Yarıdan az (ara sıra)	Yarı yarıya	Yarisından fazlasında (sıklıkla)	Hemen hemen her zaman	
1.İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
2. İşedikten sonraki 2 saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
3.Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
4.İdrarınız geldiğinde tutamadığınız oluyor mu?	0	1	2	3	4	5	
5.İdrarın akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
6.İdrara başlarken ıkınarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5	
	Hiç	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	5 kez ve daha fazla	
7.Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0	1	2	3	4	5	
Toplam skor							
Yaşam Kalitesi Sorusu							
	Mutlu olurum	Memnun olurum	Çoğunlukla iyi	Bazen iyi bazen kötü	Çoğunlukla kötü	Mutsuz	Çok kötü
Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar şikayetleriniz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz	0	1	2	3	4	5	6
Yaşam Kalitesi Değerlendirme Skoru:							

Şekil 3. Türkçe IPSS formu.

lemi aşmak için çeşitli yöntemler denenmiştir. Örneğin sorgulama formunun hastalara özel olarak hazırlanmış açıklayıcı video eşliğinde verilmesi durumunda standart yöntemle göre daha doğru yanıtlar alındığı bildirilmiştir (12).

Sorgulama formlarının yanı sıra yapılan idrarın kaydedilmesi de tanıya önemli katkıda bulunmaktadır. Bu amaçla farklı çizelgeler bulunmaktadır. Kişinin yaptığı her idrarın saatini ve miktarını kaydetmesine **sıklık hacim çizelgesi** denir. Buna ilave bilgiler (sıvı alımı, idrar kaçırma, aktivite vb) eklenerek **mesane günlüğü** oluşturulabilir (13). Sıklık hacim çizelgesi genellikle hastanın hatırladığından daha doğru bilgi verir. Ancak bunun kaç gün doldurulması gerektiği konusu tartışmalıdır. Çünkü kısa süre doldurulması doğruluğu, uzun süre doldurulması hasta uyumunu azaltır. Genellikle en az 3 gün doldurulması önerilmektedir (14).

Bunlara ilave olarak, üriner sistem şikayetlerine neden olabilecek diğer patolojiler mutlaka ayrıca sorgulanmalıdır. Geçirilmiş ameliyatlara, üretra darlığı, üriner sistem taşları, üriner enfeksiyon, nörojen mesane, mesane tümörü, prostat kanseri bunlar arasında sayılabilir (9).

Fizik muayenede de standart batin muayenesine ilave olarak, benzer şikayetlere neden olabilecek diğer bulgular (üretral akıntı, mead darlığı vb) gözden geçirilmelidir. Suprapubik distansiyon olup olmadığına dikkat edilmeli, herhangi bir nörojenik bulgu tespit edilirse AÜSS ile ilişkisi açısından değerlendirilmelidir. Rektal muayene, AÜSS olan hastaların değerlendirilmesinde önemli bir incelemedir ve rutin olarak yapılmalıdır (9). Rektal muayenede prostatın büyüklüğü, kıvamı ve nodül içerip içermediği incelenmeli ve not edilmelidir. BPH genellikle düzgün yüzeyli ve elastik-fibroelastik kıvamda büyümeye neden olur. Yaygın veya nodüler sertlik prostat kanserinden şüphelenmelidir (4).

Tam idrar analizi, üriner enfeksiyon, diyabet ve mikrohematüri açısından bilgi veren ve ucuz

bir testtir. Bu nedenle AÜSS hastalarında rutin olarak bakılmalıdır (9).

EAU kılavuzlarında renal fonksiyon değerlendirilmesi, fonksiyon kaybından şüpheleniliyorsa, hidronefroz varsa veya bir cerrahi girişim planlanıyorsa önerilmektedir (9). Ancak serum kreatinin bakılmasının maliyetinin oldukça düşük olduğu ve renal fonksiyon kaybının tespit edilmesi halinde tedavi ve takip değişebileceği için serum kreatinin seviyesi kanımızca rutin olarak bakılabilir.

PSA hiçbirine spesifik olmamakla birlikte, prostat hacmi, prostat kanseri riski ve BPH progresyon riski hakkında bilgi vermektedir. EAU kılavuzunda AÜSS ile başvuran hastalarda PSA bakılması, prostat kanseri konulduğunda tedavi gidişatı değişecekse veya BPH progresyon riskini öngörmede faydası olacaksa bakılması önerilmektedir (9). Bununla birlikte birçok hekim total serum PSA kontrolünü başlangıç değerlendirmesinde rutin olarak uygulamaktadır. Serbest PSA bakılmasının ise başlangıç değerlendirmesinde yeri yoktur.

Yüksek rezidü idrar miktarı obstrüksiyona bağlı olabileceği gibi detrusor disfonksiyonuna da bağlı olabilir. Ayrıca konservatif tedavilerin başarısının düşük olabileceği ve hastalığın progrese olabileceği hakkında da kısmi bilgi verir (15, 16). Bu nedenle rezidü idrar tayini başlangıç değerlendirmesinde yer almalıdır.

Üst üriner sistem ultrasonografisi, hematüri, üriner enfeksiyon, taş anamnezi, böbrek yetmezliği, yüksek rezidüel idrar tespiti gibi durumlarda, prostat ultrasonografisinin (prostat hacmi tedavi seçimini etkileyebileceğinden) medikal veya cerrahi tedavinin türü belirlenirken yapılması önerilmektedir (9). Prostatın ultrasonografik incelenmesinde transrektal inceleme transabdominalden daha üstündür. Zorunlu olmamakla birlikte, üriner sistem ultrasonografik incelemesinin başlangıç değerlendirmesinde yer almasının uygun olduğunu düşünüyoruz.

Üroflowmetri basit ve non invazif bir testtir. Alt üriner sistemin karma fonksiyonu hakkında bilgi verir. Doğru bilgi vermesi için en az 150 ml işenmiş olmalıdır. Qmax değeri ve işeme paterni önemlidir. Özellikle işenen hacim 150 ml'nin altında veya işeme paterni anormalse test tekrarlanmalıdır. Üroflowmetrinin tanı koyduruculuğu Qmax eşik değeri ile orantılı olarak değişmektedir. Bu değer genellikle 15 ml/sn kabul edilmektedir. Ancak Qmax 15 ml/sn'nin üzerinde olsa bile, kompensatuar mekanizmalar devreye girmiş olabileceği için obstrüksiyon tümüyle ekarte edilemez (17). Bütün bunlar göz önünde tutularak serbest üroflowmetri başlangıç değerlendirmesinde isteğe bağlı olarak yapılabilir. Ancak herhangi bir tedaviye başlamadan önce rutin yapılması önerilmektedir (9).

Ultrasonografik olarak mesane duvar kalınlığı tespiti, prostatik konfigürasyon (PCAR) ve intravezikal prostatik protrüzyon (IPP) gibi non invazif yöntemlerin mesane çıkım obstrüksiyonu değerlendirmesinde önemli bilgiler sunduğunu gösteren yayınlar olsa da, standardizasyon yokluğu, teknik farklılıklar gibi nedenlerle henüz rutin incelemede yer alması önerilmektedir (9, 18, 19).

Voiding sistoüretrografi AÜSS ile başvuran hastalar için rutin bir inceleme değildir. Veziköüretal reflü, mesane divertikülü veya üretra darlığından şüpheleniliyorsa yararlı olabilir (9).

Üretrosistostokopi AÜSS hastalarında rutin bir inceleme yöntemi değildir. Bununla birlikte makroskopik veya mikroskopik hematüri, üretra darlığı ve mesane tümörü gibi durumlarda yapılmalıdır. Ayrıca minimal invazif veya cerrahi tedavi öncesinde yapılmasında yarar vardır (9).

Basınç akım çalışması invazif bir tetkik olması nedeniyle, uygulanacak hastalar dikkatle seçilmelidir. EAU kılavuzu basınç akım çalışmasının,

- daha önce invazif tedavi uygulanmış ancak başarısız olmuş hastalara yapılmasını

- cerrahi düşünülen, ancak 150 ml'den fazla işeyemeyen hastalara yapılabileceğini
- cerrahi düşünülen, işeme semptomları ön planda olan ancak 300 ml'den fazla rezidüel idrarı olan hastalara yapılabileceğini
- cerrahi düşünülen, işeme semptomları ön planda olan 80 yaş üzerindeki hastalara yapılabileceğini
- cerrahi düşünülen, işeme semptomları ön planda olan 50 yaş altındaki hastalara yapılması gerektiğini bildirmektedir (9).

TEDAVİ

Konservatif Tedavi Yaklaşımları

Yakın Takip ve Davranış Tedavisi

Hekime başvurmasına rağmen birçok hastanın semptomları çok şiddetli değildir. Ayrıca birçok kişi AÜSS'nin yıllar içinde kötüleşeceğini, cerrahi tedavi gerekeceği düşünür ancak bu her zaman doğru değildir. Bazı hastaların semptomları stabil kalır, bazılarında ise zamanla iyileşme görülür. Üstelik her tedavinin yan etki potansiyeli taşıdığı da düşünülürse, tedavinin kesin gerekli olmadığı hastalar için yakın takibin iyi bir seçenek olduğu ortaya çıkar.

Orta derecede semptomu olan hastalarda takip ve transüretal prostatektomi sonuçlarının değerlendirildiği geniş bir çalışmada TURP'nin mesane fonksiyonlarını daha iyi koruduğu gösterilmiştir. Takip grubundaki hastaların %64'ü memnunken, %36'sı beş yıl içinde cerrahi tedaviye ihtiyaç duymuştur. Hangi hastaların progrese olacağı çok net olmamakla birlikte, yüksek semptom skoru ve yüksek postvoiding rezidü miktarı öngörücü olabilir (20,21). Bu nedenle tüm hastalar karar öncesinde progresyon riski açısından dikkatle değerlendirilmeli, hastalığı, takip protokolü ve yaşam tarzı değişiklikleri ile elde edebilecekleri hakkında bilgilendirilmeli-

dir (9). Bu bilgilendirmenin standart yaklaşımla birlikte uygulandığında, standart yaklaşımın tek başına uygulanmasından daha yararlı olduğu gösterilmiştir (22)

Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzında yapılacak küçük değişiklikler semptomların şiddetinde azalmaya neden olabilir. Bu öneriler şu şekilde örneklendirilebilir (9,22)

- Hastanın şikayetlerine veya anlık ihtiyaçlarına bağlı olarak bazı dönemlerde sıvı alımının kısıtlanması (noktüri ön planda ise gece yatmadan önce veya toplum içine katılmadan önce gibi). Ancak günlük sıvı alımının 1500 cc'nin altına inmemesine dikkat edilmelidir.
- Hem idrar çıkışını artırması hem de irritatif etkileri nedeniyle kafein ve alkol alımı (semptomları etkilemesine göre) kesilmeli veya düzenlenmelidir
- Rahat ve ikili işeme teknikleri öğretilmelidir
- İdrar sonrası damlamayı önlemek için üretral sıvama tekniği gösterilmelidir
- Nefes alma egzersizleri gibi teknikler irritatif semptomları kontrol etmede yardımcı olabilir
- İdrar tutma teknikleri ile mesane kapasitesi artırılarak idrar yapma aralıkları uzatılabilir
- Üriner sistem üzerindeki etkileri düşünülerek, başka hastalıklar için kullandığı ilaçlar değiştirilebilir ya da alma saatleri gözden geçirilebilir
- Konstipasyon varsa düzeltilmelidir

İlaç Tedavileri

Alfa blokerler

Alfa blokerler son yıllarda BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardır. Alfa blokerlerin noradrenalinin prostat düz kası üzerindeki etkisini bloke ederek gevşemeye neden olduğu ve mesane çıkış direncini azalttığı var-

sayılmaktadır. Ancak alfa blokerlerin ürodinamik olarak gösterilen mesane çıkış direnci üzerindeki etkisi hafiftir (23). Nitekim bu ilaçlarla AÜSS'da elde edilen iyileşmenin oldukça az bir kısmı obstrüksiyonla ilgilidir ve muhtemelen diğer mekanizmalar bu iyileşmeye katkıda bulunmaktadır (24).

Alfa 1a, 1b, 1d olmak üzere 3 adet alfa 1 reseptörü tespit edilmiştir (25). Birçok organda alfa 1 reseptörleri bulunmakla birlikte, AÜSS tedavisinde prostat, mesane ve spinal kordda bulunan alfa reseptörlerin önemli olduğu düşünülmektedir (26). Üretrada alfa 1a, mesanede alfa 1d ve spinal kordda alfa 1a ve alfa 1b alt tip reseptörleri bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulduğunda, mesanedeki alfa reseptörlerde upregülasyon olduğu gösterilmiştir. Bu durum tedavide alfa reseptörlerin önemini daha da artırmaktadır (27). Ayrıca vezikula seminalis ve vas deferenste de alfa reseptörler bulunmaktadır. Bunların bloke edilmesi azalmış ejakülasyon veya anejakülasyona neden olabilir (28,29).

BPH'da etkili olan ilk alfa bloker nonselektif bir ajan olan fenoksibenzamindir. Daha sonra geliştirilen prazosin ilk selektif alfa 1 antagonisttir. Fenoksibenzamine göre daha iyi tolere edilebilmesine rağmen kısa etkili olması nedeniyle multipl doz halinde verilmesi gerekiyordu. Daha sonra uzun etkili alfa blokerler geliştirildi. Terazosin bu gruptaki ilk alfa blokerdi, ancak yan etkilerini azaltmak için doz titrasyonu zorunlu oldu (25,30). Daha sonra doksazosin geliştirildi. Doksazosine de hipotansif atak geliştirme riski nedeniyle, doz titrasyonu ile başlanması gerekiyordu. Bu risk, özellikle başlangıçta hipertansiyonu olan hastalarda daha ön plandaydı (31,32). Daha sonra ilk subtip selektif alfa bloker olan tamsulosin FDA tarafından onaylandı. Tamsulosin alfa 1a reseptörlerine, alfa 1b'ye oranla 10 kat daha selektiftir (30). Daha sonra geliştirilen tüm selektif alfa blokerlerin özellikle tansiyon değişikliği açısından toleras-

yonu iyidir ve titrasyon gerektirmemektedir. Ancak farmakolojik olarak selektif olan alfa blokerlerle dikkate değer oranlarda ejakülasyon bozukluğu görülmektedir (25).

Ülkemizde alfa blokerlerden doksazosin, alfuzosin, terazosin, tamsulosin ve silodosin bulunmaktadır. Bazı ülkelerde indoramin ve naftopidil de kullanılmaktadır. Bu ilaçların farklı dozaj ve emilim sistemleri ile üretilmiş formları mevcut olmakla birlikte, bu daha çok tolerabiliteyi artırmak içindir ve genel olarak bu ilaçların tümünün uygun dozlarda benzer etkinlikte oldukları kabul edilmektedir (25).

Genel olarak alfa blokerle IPSS'de %30-40 iyileşme, Qmax'da %20-25 artış görülmektedir. Alfa blokerlerin etkinliği birkaç saat ile birkaç gün arasında başlamakla birlikte tam etkinliğin başlaması yaklaşık birkaç hafta alır. Alfa blokerlerle görülen iyileşme yaştan bağımsızdır (33). İlk yıl etkinliği prostat hacminden etkilenmemekle birlikte, uzun dönemde 40 gramın altındaki prostatlarda daha etkili gibi görünmektedir. Alfa blokerlerin prostat hacmi üzerinde etkisi yoktur ve akut retansiyonu engellemezler. Ancak etkinlikleri uzun sürmektedir. Yapılan çalışmalarda en az dört yıl süreyle etkinliklerinin devam ettiği gösterilmiştir (9).

Alfa blokerlerle birlikte en sık görülen yan etkiler halsizlik, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyondur. Hipotansif etki terazosin ve doksazosinde daha sık, tamsulosin ve alfuzosinde nadir, silodosinde ise plasebo ile benzerdir (9). Kardiyovasküler hastalığı olan veya antihipertansif ilaç kullanan hastalarda alfa blokerlerin hipotansif etkisi daha belirgindir (34).

Geçmişte alfa bloker kullanmış ya da halen kullanmakta olan hastalarda görülen yan etkilerden biri de katarakt cerrahisini zorlaştıran floppy iris sendromudur. Diğer alfa blokerlerle de rastlanır ancak sıklıkla tamsulosinle birlikte görülmektedir. Bazen alfa bloker tedavi kesildikten sonra düzelir ancak bazı hastalarda ilacın kesilmesine rağmen yıllarca devam edebilir.

Alfa bloker başlanması planlan hastalar eğer katarakt cerrahisi planlanıyorsa ilacın başlanması cerrahi sonrasına bırakılabilir (35). Eğer önceden alfa bloker başlanmış ise ilaç kesilip göz hekimi bilgilendirilebilir. Katarakt ve BPH'nın benzer yaş gruplarının hastalığı olması nedeniyle bunlardan birine sahip olan hasta diğeri için de adaydır. Bu nedenle alfa bloker başlanacak her hastanın floppy iris sendromu hakkında bilgilendirilmesi uygun olacaktır (35, 36).

AÜSS ve seksüel disfonksiyon da aynı yaş grubunda ve bundan bağımsız olarak birlikte sık görülen patolojilerdir (37). Alfa blokerlerin libido üzerinde etkisinin olmadığı, erektil fonksiyon üzerinde de hafif olumlu etkisinin olduğu kabul edilmektedir (38,39). Ancak alfa blokerlerin ejakülasyon bozukluğu yaptığı bilinmektedir. Ejakülasyon bozukluğu en çok tamsulosin ve silodosinle görülmekle birlikte diğer alfa blokerlerle, hatta 5alfa redüktaz enzim inhibitörü olan finasterid ve dutasterid ile de görülmektedir (29). Alfa bloker tedavisinde görülen ejakülasyon bozukluğu genç hastalarda daha çok ortaya çıkmaktadır (40). İlginç olarak silodosin ile ejakülasyon bozukluğu olan hastalar aynı zamanda IPSS'de en fazla düzelme gösterenlerdir (41). Eskiden ejakülasyon bozukluğunun, alfa bloker tedavi sonucu ejakülasyon sırasında mesane boynunun açık kalması ile ortaya çıkan retrograd ejakülasyon olduğu düşünülüyordu. Ancak daha sonra bunun bir retrograd ejakülasyon olmadığı, azalmış ejakülasyon ya da anejakülasyon olduğu gösterildi. Bu nedenle günümüzde bu yan etki daha genel bir tanımla, "**ejakülasyon bozukluğu**" olarak adlandırılmaktadır. Alfa bloker tedavi ile ortaya çıkan bu ejakülasyon bozukluğunun nedeni hala kesin olarak ortaya konmamış olmakla birlikte, bunun vas deferens ve vesikula seminalislerde bulunan alfa reseptörler aracılığıyla veya serotonin / dopamin reseptörleri üzerinden santral etki ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (9,42).

5-alfa redüktaz inhibitörleri

Testosteron, prostattaki etkilerini 5alfa redüktaz enzimi ile dönüştürüldüğü dihidrotestosteron üzerinden yapar. İki tip 5alfa redüktaz enzimi vardır. Tip 1 prostatta düşük aktivite gösterirken daha çok karaciğer, deri gibi diğer dokularda aktivite gösterir. Tip 2 ise prostatta yoğun aktivite gösterir. BPH'da her iki enzim de normal prostata göre daha çok eksprese edilmektedir. Son yıllarda prostatta da bulunduğu bildirilen Tip 3 enzimi tanımlanmıştır. Ancak klinik önemi tam olarak bilinmemektedir (43).

Finasterid ve dutasterid halen kullanılmakta olan 5alfa redüktaz enzim inhibitörleridir. Finasterid sadece Tip 2 enzimini bloke ederken dutasterid hem Tip 1 hem de Tip 2 enzimi bloke etmektedir. Serum dihidrotestosteron seviyesini finasterid %70, dutasterid ise %95 oranında düşürmektedir. Ancak bunun BPH açısından klinik anlamı henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Daha önemli olan prostat dihidrotestosteron seviyeleri her iki ilaçla da %90 civarında azalmaktadır. Bu grupta bulunan ilaçlarla 6-12 ayda prostat hacminde %20 civarında küçülme ve serum PSA değerinde %50 azalma olduğu gösterilmiştir (9,44,).

Bu gruptaki ilaçlar apoptozisi artırarak prostat hacminde küçülmeye ve AÜSS semptomlarında iyileşmeye neden olurlar. Tedavi süresi en az 6-12 ay olmalıdır. Tedaviye başlanmasından 2-4 yıl sonra IPSS'de %15-30 iyileşme, prostat hacminde %25 azalma ve Qmax'da 1-2 ml/sn civarında artış görülmektedir (45,46)

Finasteridin 40 cc ve üzeri, dutasteridin 30 cc ve üzeri prostat hacmi olan hastalarda yararlılığı gösterilmiştir. Bu hacimden daha küçük prostatı olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Dutasteridin 30 cc'nin üzerinde prostat hacmi olan hastalarda semptomları azaltmada en az tamsulosin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu etki prostat hacmi 58 cc'nin üzerinde olanlarda daha da belirgindir (47,48).

Bu grubun avantajlarından biri de, alfa blokerlerden farklı olarak akut retansiyon ve cerrahi gereksinimini azaltmasıdır (49). Ayrıca prostatta anjiyogenezisi inhibe ederek, cerrahi sırasında kanamayı azalttığı da gösterilmiştir (50). Bu avantajlarına karşın 5alfa redüktaz inhibitörleri kullanan hastalarda PSA düşüşü görüldüğünden, prostat kanserini gözden kaçırmamak için PSA takibi ayrı bir önem kazanmaktadır. Bu hastalarda PSA seviyelerinde beklenen düşüş sağlandıktan sonra görülen herhangi bir artış prostat kanseri açısından değerlendirilmeyi gerektirir.

Diğer bir konu da 5alfa redüktaz inhibitörü kullanan hastalarda görülen seksüel disfonksiyondur. Bunlar arasında libido azalması, erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozuklukları sayılabilir. Nadiren jinekomasti ve meme hassasiyeti de görülebilir (51,52).

Bu grubun, özellikle de dutasteridin kardiyovasküler güvenliği ile ilgili tartışmalar oluyorsa da, daha sonra yapılan uzun dönemli çalışmalarda bu risk gösterilememiştir (9).

Antimuskarinikler

Muskarinik reseptörler mesane de dahil olmak üzere, tükürük bezleri, epitel hücreleri, sinir sistemi gibi birçok farklı dokuda bulunmaktadır. M1-M5 şeklinde adlandırılan 5 farklı muskarinik reseptör tanımlanmıştır. Bunlardan M2 ve M3 reseptörleri genel olarak mesanede bulunurlar. Sağlıklı insanlarda sadece M3 reseptörleri kasılmadan sorumlu iken, nörojen mesane veya mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda M2 reseptörlerinin de kasılma fonksiyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (53). Antimuskarinik ilaçlar mesanenin düz kas kasılması üzerinden ve buna ilave olarak santiral sinir sistemi üzerinden etki ediyor olabilirler (54,55).

AÜSS'nin tamamen BPH ile ilintili olmaya bileceğinin ortaya çıkmasından sonra antimus-

karinik ilaçlar bu alanda daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Alfa blokerlere cevap alınamayan hastalarda tedaviye antimuskarinik ajan eklendiğinde, pollaküri, noktüri, acil işeme ve total IPSS'de azalma tespit edilmiştir (56). Prostat hacminin düşük olduğu, PSA'nın 1.3 ng/mL nin altında olduğu hastalarda ve dolun fazı semptomlarının ön planda olduğu hastalarda bu iyileşme daha belirgindir (9,57,58).

Antimuskariniklerin genel olarak tolerasyonu kabul edilebilir düzeydedir. Farklı çalışmalarda %3-10 arasında değişen tedaviyi bırakma oranları bildirilmiştir. Sık görülen yan etkiler arasında ağız kuruluğu, baş dönmesi ve konstipasyon sayılabilir. Genel olarak antimuskarinik kullanan hastalarda rezidüel idrar miktarında artış ve akut üriner retansiyon sıklığı plasebo ile benzer iken, bu rakamlar fesoterodin 8 mg ile plasebodan biraz daha yüksektir. Bu nedenle 66 yaşın üzerinde olan hastalarda, özellikle de tedavinin ilk iki haftasında dikkatli olunması önerilmektedir (59). Mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda tolterodinin rezidüel idrar miktarında bir miktar artışa neden olmakla birlikte, akut üriner retansiyon riskini artırmadığı ve Qmax değişimine neden olmadığı gösterilmiştir (60). Bu konuda uzun dönemli çalışma sayısı yeterli olmadığından, mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalar, antimuskarinik ilaç başlandığında rezidüel idrar miktarı açısından düzenli olarak takip edilmelidir (9).

Bitkisel Tedaviler

Birçok bitkisel ajan BPH'ya bağlı AÜSS'de etkili olduğu iddiasıyla pazara sunulmuştur. Ancak bu maddelerin hangi yöntemle elde edildiği, içindeki maddelerin tam konsantrasyonları, içindeki hangi maddenin etkili olduğu ve etki mekanizması konularında ciddi bilimsel boşluk vardır (9). Dolayısıyla bu maddelere ihtiyatlı yaklaşılmalıdır.

Desmopressin

Antidiüretik hormon renal toplayıcı kanallarda V2 reseptörlerine bağlanarak idrar çıkış miktarını düzenlemektedir. Bunun sentetik analogu olan desmopressin idrar miktarını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır ve oldukça etkilidir. Son yıllarda noktürnal poliüri ve buna bağlı noktüri tedavisinde kullanımı yaygınlaşmaktadır (61,62). Nitekim ülkemizin de içinde bulunduğu birçok Avrupa ülkesinde noktürnal poliüriye bağlı noktüri tedavisinde ruhsatlandırılmıştır.

Desmopressin, noktürnal poliüri için yatmadan önce tek doz olarak alınır. Alınan doz 0.1 mg ve 0.4 mg arasında değişebilir ancak çalışmalar 0.4 mg'ın 0.2 mg'a göre anlamlı etkinlik farkının olmadığını göstermektedir. Bu dozlarda alındığında desmopressinin klinik etkisi 8-12 saat civarında sürmektedir (9). Gece idrar üretimi azalmasına karşın günlük toplam idrar atımı aynı kalmaktadır.

Mesane kapasitesi normal ve noktürnal poliürisi belirgin hastalar desmopressin tedavisinden daha çok yarar görmektedir (63). 12 aylık tedavi süresince etkinlik devam etmekte ve tedavi kesildikten sonra başlangıç değerlerine geri dönülmektedir (64). Noktürnal poliüri olup desmopressin tedavisinde altındaki hastalar sabahları anlamlı olarak daha dinlenmiş uyandıklarını bildirmişlerdir (65).

Desmopressin tedavisinde genellikle hafif olmakla birlikte baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, ağız kuruluğu ve hiponatremi görülebilir. Bazı uzun dönemli çalışmalarda periferik ödem ve hipertansiyon da bildirilmiştir (64).

Hiponatremi genellikle 65 yaş üstü hastalarda ve daha çok kadınlarda görülür. Görülme sıklığı yaşla, başlangıç düşük serum sodyum konsantrasyonu ile ve başlangıç günlük idrar miktarının fazla olmasıyla artmaktadır (66,67). Son zamanlarda yapılan bir metaanalizde 50-100 µg desmopressin (melt) başlangıç dozu-

nun yeterli ve güvenli olduğu vurgulanmıştır (61).

Hastalar tedaviye başladıktan veya doz değiştirildikten sonra 3., 7. ve 30. günde serum sodyum değerleri açısından değerlendirilmeli, değerler normal sınırlarda ise tedaviye devam etmeli ve 3-6 ay aralıklarla serum sodyum kontrolleri devam etmelidir. Ayrıca hastalar baş ağrısı, uykusuzluk ve bulantı gibi semptomların hiponatremi habercisi olabileceği ve düzeltilmezse hayati risk oluşturabileceği konusunda uyarılmalıdır (68).

Fosfodiesteraz Tip 5 inhibitörleri

Penil ereksiyonun sağlanmasında nitrik oksit – siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolu önemli bir mekanizmadır. Fosfodiesteraz izoenzimleri, cGMP'yi yıkarak bu yolağı sonlandırır. Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri cGMP konsantrasyonunu yüksek tutarak birçok organda düz kas tonusunu azaltır (69). Halen 11 farklı fosfodiesteraz enzim alt tipi bilinmektedir ancak prostat, mesane ve üretrada Tip 4 ve Tip 5 baskındır (70,71,72). Erektile disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan fosfodiesteraz Tip5 (PDE5) inhibitörlerinin, AÜSS olan hastalarda da yararlı olduğu konusunda kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Etkinliğin santral etkiyle, üretra, prostat ve mesanede direkt etkiyle ve pelvik bölgede kan akımı ve oksijenizasyonun artması gibi birçok farklı yol ile olduğuna dair yayınlar olsa da, kesin mekanizma henüz ortaya konamamıştır (73).

BPH'ya bağlı AÜSS olan hastalarda birçok PDE5 inhibitörü ile çalışma yapılmış olmasına karşın sadece tadalafil 5 mg günlük kullanım ülkemizin de içinde bulunduğu bazı ülkelerde bu tedavi alanında ruhsat almıştır.

PDE5 inhibitörlerinin AÜSS tedavisinde etkili olduğu birçok çalışmada IPSS ve hayat kalitesi skorunda iyileşme ile gösterilmiştir. Tadalafil 5 mg ile yapılan çalışmalarda IPSS'de

%22-37 arasında azalma olduğu ve iyileşmenin ilk haftada başladığı bildirilmiştir. Bu iyileşme başlangıç semptom şiddetinden, yaştan, daha önce alfa bloker veya PDE5 inhibitörü kullanılıp kullanılmamasından, testosteron seviyesinden, prostat hacminden, erektil fonksiyondan ve erektil fonksiyondaki iyileşmeden bağımsızdır (9). Qmax'ın değerlendirildiği çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bazı çalışmalar Qmax'da artış olduğunu söylerken diğerleri anlamlı artış olmadığını bildirmişlerdir (74,75). PDE5 inhibitörlerinin AÜSS olan hastalarda yararlı olduğu bilinmekle beraber, uzun dönem etkinliği henüz ortaya konmamıştır.

AÜSS tedavisinde ruhsatlandırılmış olan tadalafilin baş ağrısı, baş dönmesi, bel ağrısı, kızarma, dispepsi gibi yan etkileri vardır. Diğer PDE5 inhibitörleri gibi nitratlarla ve nikorandil ile kullanımı kontrendikedir. Ayrıca doksazosin ve terazosin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Metabolizasyonu karaciğerde CYP3A4 enzimi üzerinden olduğundan aynı yoldan yıkılan ilaçlarla dikkatli kullanılmalıdır (9).

Son zamanlarda yapılan bir metaanalizde, PDE5 inhibitörlerinin AÜSS tedavisinde yararlı olduğu, şiddetli semptomu olan, genç yaşta, düşük vücut kitle indeksine sahip hastaların bu tedavi için uygun adaylar olduğu bildirilmiştir (75). Ancak akılda tutulmalıdır ki, AÜSS olan hastalarda PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile çalışmalar bir yıl ile sınırlıdır ve daha uzun dönem tedavi sonuçları bilinmemektedir.

Kombinasyon tedavileri

Oldukça büyük ölçekli çalışmalar olan MTOPS ve CombAT çalışmalarında alfa bloker-5alfa redüktaz kombinasyon tedavileri monoterapiler ile karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavilerinin klinik progresyonu önlemede daha başarılı olduğu bildirilmiştir (49,48). Şikayetlerde azalma ve Qmax artışı da alfa bloker -5alfa redüktaz kombinasyon tedavisinde daha belirgindir

ancak beklendiği gibi kombinasyon grubunda yan etkiler de daha fazla görülmektedir (9). Bu nedenle bu kombinasyon tedavisi büyük prostat, yüksek PSA, ileri yaş, yüksek IPSS, düşük Qmax gibi progresyon riskinin fazla olduğu hastalar için düşünülmelidir. Ayrıca 5alfa redüktaz inhibitörleri (yalnız veya kombinasyon içinde) tedavide kullanılacaksa en az 6-12 aylık bir süre göze alınmalıdır.

BPH'ya bağlı AÜSS olan hastalarda akla yakın kombinasyonlardan biri de alfa bloker antimuskarinik kombinasyonudur. Kombinasyon tedavisi IPSS'yi azaltmada monoterapiye göre daha başarılıdır. Hasta kombinasyon tedavisine baştan alınabileceği gibi, alfa bloker tedavisine yeterli yanıt alınmadığında tedaviye antimuskarinik eklenmesi şeklinde de alınabilir. Ağız kuruluğu ve ejakülasyon bozukluğu kombinasyon grubunda daha sık görülmektedir. Ayrıca rezidüel idrar miktarında muhtemelen klinik anlamı olmayan bir artış görülmektedir. Çünkü çalışmalar akut retansiyon riskinin düşük olduğunu göstermektedir (76,77). Ancak hangi hastanın bu açıdan risk altında olduğu bilinmediğinden ve bu konuda yeterli sayıda uzun dönemli çalışma olmadığından, tedaviye antimuskarinik ajan eklenen tüm hastalar düzenli olarak rezidüel idrar takibine alınmalıdır.

Beta 3 Agonistler

Beta 3 adreno reseptörler detrusorda en çok eksprese edilen beta reseptörlerdir ve detrusor relaksasyonunda rol aldıkları düşünülmektedir. Aşırı aktif mesanesi olan erişkinlerde ruhsatlandırılmış ilk beta 3 agonisti mirabegrondur. Klinik çalışmalarda mirabegronun aşırı aktif mesane semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir. En sık görülen yan etki hipertansiyon, baş ağrısı ve nazofarenjittir. Ancak ağız kuruluğu ve konstipasyon görülme oranı diğer aşırı aktif mesane ilaçlarından belirgin olarak daha azdır. Ayrıca ürodinamik incelemeler işeme dinamiğini olumsuz etkilemediğini göstermiştir.

Postmiksiyonel rezidü artışı mirabegron tedavisinde minimaldir. Ancak uzun dönem tedavi sonuçları bilinmemektedir (9).

CERRAHİ TEDAVİLER

Transüretal Prostat Rezeksizyonu (TURP)

TURP 1930'lu yıllardan bu yana uygulanmaktadır. Cerrahi tekniğin temel prensipleri hala aynıdır ve altın standart olarak kabul edilmektedir (78). Bununla beraber medikal tedavilerdeki gelişmeler ve lazer prostatektomi gibi daha az invazif olduğu öne sürülen tedavilerin yaygınlaşmasıyla TURP oranlarında görece azalma ortaya çıkmıştır (79). TURP genel olarak 80 ml'in altında olan prostatlarda önerilmesine rağmen kesin bir üst sınır yoktur ve bu karar cerrahın deneyimine bağlıdır. Ancak uzun rezeksiyon süresinin komplikasyonları artıracığı akılda tutulmalıdır.

TURP öncesinde idrarın steril hale getirilmesi için gerekli çaba gösterilmeli, uygun antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır (9). Hatta kısa süreli antibiyotik rejimi uygulanmasını öneren yazarlar da vardır (80).

TURP medikal tedavilerle karşılaştırıldığında son derece etkilidir. Öyle ki, metaanalizlerde Qmax'da %162 artış, IPSS'de %70 azalma, hayat kalitesinde %70 iyileşme, rezidüel idrar miktarında %77 civarında azalma bildirilmektedir (81). Birçok çalışmada bu iyileşmenin uzun yıllar boyunca devam ettiği gösterilmiştir (82). TURP sonrası tekrar tedavi oranları yılda %1-2 civarında verilmektedir (9). Transüretal prostat insizyonu (TUIP) sonrası bu oranlar biraz daha yüksektir (83). Yeterince iyi yapılmış bir prostatektomiden sonra gelişen idrar yapma gücünde azalmış detrusor aktivitesi de akılda tutulmalıdır (84).

TURP'nin mortalite ve morbiditesi son yıllarda azalmaktadır ve günümüzde mortalite %0.1-0.25 arasında verilmektedir (85,86). Ben-

zer şekilde TUR sendromu da gün geçtikçe azalmaktadır ve %1 civarında olduğu bildirilmektedir (85). Büyük prostat, uzun rezeksiyon zamanı, aşırı kanama ve sigara kullanımı TUR sendromu riskini artırmaktadır. TURP yapılan hastalarda kan transfüzyon oranı %2.9-8.6 arasındadır (86,87). TURP sonrası diğer komplikasyonlar inkontinans %2.2, mesane boynu darlığı %4, üretra darlığı %3.8, retrograd ejakülasyon %65 ve erektil disfonksiyon %6.5 şeklinde sıralanmaktadır (9).

Küçük prostatı olan hastalarda TUIP de iyi bir seçenektir. EAU kılavuzunda genel olarak 30 ml'nin altındaki prostatlarda TUIP, üst sınır cerrah deneyimine bağlı olarak değişmekle birlikte 30-80 ml arasındaki prostatlarda TURP tavsiye edilmektedir. Medyan lobu olan hastalarda TUIP önerilmemektedir (9).

Son yıllarda standart monopolar TUR cihazına benzer şekilde kullanılan bipolar TUR cihazları yaygınlaşmaktadır. Bu cihazların standart cihazlardan en önemli farkları elektrik akımının vücudu dolaşmak yerine cihazın dönüş elektrodu üzerinden geri dönmesi ve %0.9 NaCl kullanılarak işlemin yapılabilmesidir. Etkinlik açısından monopolar ve bipolar TURP benzerdir (88, 89). Bununla birlikte izotonik NaCl ile rezeksiyon yapılabilirdiği için TUR sendromu görülmez. Erken dönemde muhtemelen cihaz çaplarının daha fazla olması ve yüksek akım nedeniyle, bipolar TURP cihazlarıyla daha fazla üretra darlığı bildirilirken, daha sonraki yayınlarda darlık oranlarının eşit olduğu bildirilmiştir (90). Ayrıca bipolar TURP ile daha az retansiyon, transfüzyon oranları ve daha az irrigasyon ihtiyacı olduğu, dolayısıyla peroperatif morbidite açısından monopolar TURP'den daha iyi olduğu öne sürülmektedir (9). Seksüel fonksiyonlar açısından her iki yöntem arasında fark yoktur (91). Avrupa üroloji kılavuzunda bipolar TURP ve monopolar TURP arasındaki seçimin ekipman varlığına, cerrahın deneyimine ve hasta tercihinine göre yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (9).

Açık Prostatektomi

Bilinen en eski prostat rezeksiyon yöntemidir. Günümüzde büyük prostatlar için tavsiye edilmektedir (>80-100 ml). Açık prostatektomi ile IPSS'de %63-86, Qmax'da %375, rezidüel idrarda %86-98 oranında iyileşme bildirilmektedir (9).

Son yıllarda mortalite %0.2, kan transfüzyon oranları %7 civarına inmiştir (92,93). Uzun dönem komplikasyonlarından mesane boynu darlığı %3, üretral darlık %1, meatal stenoz %1 civarında bildirilmektedir (93).

Transüretal Mikrodalga Tedavisi (TUMT)

Prostat mikrodalga tedavisi, bir intraüretal kateter aracılığıyla mikrodalga enerjisinin prostata gönderilmesi ve oluşan ısı ile dokunun tahrip edilmesidir. Isı 45°C'nin üzerine çıkarılarak koagülasyon nekrozu ve apoptozis oluşması amaçlanır. Son yıllarda alternatif tedavilerin de artmasıyla kullanımı azalmaktadır (94).

Prostat mikrodalga tedavisi için farklı cihazlar mevcut olmakla birlikte sistem temel olarak mikrodalga jeneratörü, bu enerjiyi ileten üretral aplikatör, ısı ölçme sistemi ve soğutma sisteminden oluşur.

Konuyla ilgili çalışmalar mikrodalga tedavisinin TURP'ye göre daha az etkili olduğunu ancak yine de oldukça etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir. On iki ay sonra semptomlardaki düzelme TURP'de %77, mikrodalgada %65 olarak, Qmax'daki iyileşme TURP'de %119, mikrodalgada %70 olarak verilmektedir (95). Ancak TURP ile mikrodalganın karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada beşinci yılda IPSS ve Qmax açısından her iki grup arasında fark tespit edilmemiştir. Ancak beklenildiği üzere mikrodalga grubunda ilave girişim gereksinimi daha yüksektir (96). Düşük enerji ile yapılan mikrodalga tedavilerinde yeniden tedavi gereksinimi, yüksek enerji grubuna göre

daha da fazladır (9). Mikrodalga tedavilerinde perineal rahatsızlık hissi, acil işeme hissi ve üriner retansiyon gelişme ihtimali daha yüksek iken, üretra darlığı, meatal darlık, pıhtı retansiyonu ve seksüel disfonksiyon TURP'de daha sık görülmektedir (95).

Mikrodalga tedavisi anestezi gerektirmedüğinden günübürlük uygulanabilir ve anestezi alamayacak hastalar için iyi bir seçenek olabilir. Ancak mikrodalga tedavisi ile ilgili bulguları incelerken, cihazlar arasında farklar olabileceği ve biriyle elde edilmiş iyi sonuçların diğer cihazlara uygulanamayabileceği akılda tutulmalıdır.

Lazer Prostatektomi

Holmiyum

Holmiyum:yttrium-alüminyum garnet (Ho:YAG) lazer, 2140 nm dalga boyunda bir lazer türüdür. Prostata uygulandığında hemostaz ve 3-4 mm civarında doku nekrozuna neden olur. Holmiyum lazer hem rezeksiyon (HoLRP), hem de enükleasyon (HoLEP) amacıyla kullanılabilir.

HoLRP TURP ile karşılaştırıldığında lazer grubunda daha iyi Qmax değerleri, semptom skorlarında ise her iki grupta benzer iyileşme olduğu tespit edilmiştir (97). HoLEP ile TURP'yi karşılaştıran çalışmalarda da lazer grubunda daha uzun operasyon süresi, daha iyi Qmax değerleri, fakat semptom skorlarında benzer iyileşme bildirilmektedir (98,99). HoLEP açık prostatektomi ile karşılaştırıldığında hem iyileşme hem de reoperasyon oranları açısından her iki yöntemin benzer olduğu tespit edilmiştir (100). Ayrıca HoLEP ile sağlanan iyileşmenin TURP ve açık prostatektomide olduğu gibi uzun süreli olduğu gösterilmiştir (101).

HoLRP'de postoperatif erken erken dönemde dizüri en sık görülen yan etkidir. Ancak TURP'ye göre daha kısa kateterizasyon ve hospitalizasyon süresine ihtiyaç vardır. Uzun dönem yan etkileri TURP ile benzerdir (102).

HoLEP'de de benzer şekilde TURP ile karşılaştırıldığında daha uzun operasyon süresi olmasına rağmen daha az kan kaybı, daha kısa kateterizasyon ve hospitalizasyon ihtiyacı dikkati çekmektedir (99). Zorunlu olarak antikoagülan alan hastalarda HoLEP'in bir seçenek olabileceği öne sürülmektedir (103). HoLEP ile gelişen retrograd ejakülasyon ve erektil disfonksiyon oranları TURP ile karşılaştırılabilir düzeydedir (104).

HoLEP her ne kadar etkin bir yöntem olsa da, endoskopik yeterlilik ve ciddi deneyim gerektirmektedir. Ayrıca öğrenme eğrisi diğer yöntemlere göre daha uzundur. Dolayısıyla HoLEP ile başarılı sonuçlara imza atabilmek için bu şartların sağlanmış olması gereklidir.

Greenlight Lazer

Potasyum titanil fosfat (KTP) ve lityum triborat (LBO) lazerlerin her ikisi de neodmiyum:YAG (Nd:YAG) lazerden türetilmiştir. KTP ve LBO kristallerin eklenmesi dalga boyunu 532 nm'ye getirir. Böylece enerjinin hemoglobin tarafından absorbe edilmesi sağlanır. Halen 80W KTP, 120W LBO, 180W LBO olmak üzere farklı güçlerde Greenlight lazer sistemleri vardır.

Nispeten yeni olduğu için literatürde 180W ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır. Ancak yapılan çalışmalarda 80W ve 120W Greenlight lazerin Qmax ve semptomlardaki iyileşme açısından TURP ile benzer olduğu gösterilmiştir (105,106). Bu tedavi ile 5 yıllık takipte %8.9 oranında reoperasyon gerekliliği olduğu bildirilmiştir (107). Metaanalizlerde TURP ile karşılaştırıldığında Greenlight lazerde ameliyat süresinin uzun, kateterizasyon ve hospitalizasyon süresinin kısa, kan transfüzyonu ve pıhtı retansiyonu oranlarının düşük olduğu görülmektedir. Postoperatif üriner retansiyon, meatal darlığı, üretral darlık ve mesane boynu darlığı açısından ise aralarında fark yoktur (108).

Antikoagülan alan hastalarda Greenlight yönteminin başarıyla uygulanabileceğini gös-

teren yayınlar vardır ancak uzamış irrigasyon gereksinimi ve geç kanama açısından dikkatli olunmalıdır (109).

Eretil fonksiyonun erken dönemde Greenlight lazer tedavisinden etkilenmediği, ancak retrograd ejakülasyon açısından TURP ile benzer olduğu gösterilmiştir (110). Ancak Greenlight lazer tedavisi gören ve International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) skoru 19'un üzerinde olan hastalarda uzun dönemde erektil fonksiyonda azalma olduğu bildirilmiştir (111).

Greenlight söz konusu olduğunda farklı güçlerde lazer sistemleri olmasına rağmen 2016 yılında 180W XPS sistemi referans olarak kabul edilmelidir.

Diyod Lazer

Diyod lazerlerde, lazer ışını yarı iletkenler aracılığıyla üretilir. Dolayısıyla dalga boyu kullanılan yarı iletkenin türüne göre değişmektedir. Prostat cerrahisinde 940, 980, 1318 ve 1470 nm dalga boyu olan lazerler kullanılmaktadır ve bunlar hem su hem de hemoglobin tarafından absorbe edilmektedir (9).

Diyod lazeri TURP ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar kısıtlıdır. Bipolar TURP ile karşılaştırıldığı çalışmada benzer etkinlikte olduğu, kan kaybı, kateterizasyon ve hospitalizasyon süresi açısından lazer tedavisinin avantajlı olduğu gösterilmiştir. Operasyon sonrası nekrotik doku dökülmesi ve dizüri görülebilmektedir (112,113). Uzun süreli etkinlik ve yan etkileri hakkında yeterli bilgi olmadığından henüz standart tedavi olarak önerilmemektedir.

Thulium Lazer

Thulium:YAG (Tm:YAG) lazer yaklaşık 2000 nm dalga boyunda bir lazer türüdür. Vaporizasyon (ThuVaP), vaporezeksiyon (ThuVaRP), vaporenüleasyon (ThuVEP) ve enüleasyon (ThuLEP) olmak üzere 4 farklı teknik tanımlanmıştır. TURP ile karşılaştırmalı çalışmalar azdır. Ancak

semptomları azaltma ve Qmax artışı sağlama açısından etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (114,115). Ayrıca hem büyük prostatlarda hem de antikoagülan alan hastalarda güvenle uygulanabilir (116). ThuLEP, HoLEP ile karşılaştırıldığında operasyon süresinin daha uzun, kanama miktarının daha az olduğu görülmüştür (114). ThuVARP ile 1 yılda %1 civarında reoperasyon oranları verilmekle birlikte, uzun dönem etkileri açısından yorum yapmak için henüz yeterli çalışma yoktur (9,117).

Prostatik stentler

Birçok farklı yapıda ve şekilde prostatik stent mevcut olmasında rağmen, genel olarak kalıcı stentler ve geçici stentler olarak ayrılabilir. Kalıcı stentler epitelize olur ve üretra içine gömülürler. Geçici stentler epitelize olmazlar. Stentlerin istenen yere yerleştirme güçlüğü, daha sonra yer değiştirmesi, irritasyon, AÜSS'ni artırma, enkrustasyon gibi komplikasyonları vardır (118,119). Bu nedenle sadece yüksek risk nedeniyle ameliyat olamayan hastalar için bir alternatiftir (9).

Prostatik Üretral Lift

Genel veya lokal anestezi altında uygulanan minimal invazif bir yöntemdir. Sistoskopik görüntü altında küçük, kalıcı implantlar prostat lateral loblarını açacak şekilde yerleştirilir. Kısa dönemde IPSS, Qmax ve hayat kalitesi skorlarında anlamlı düzelmeler görülür ancak uzun dönem sonuçları hakkında yeterli bilgi yoktur. Postoperatif hematüri, pelvik ağrı ve dizüri gibi komplikasyonlar nadir değildir. Komplikasyonlar genellikle 2-3 hafta içinde düzelir (9).

Intraprostatik Enjeksiyonlar

Intraprostatik etanol enjeksiyonu yapılan hastalarda bazı ciddi yan etkiler (mesane nekrozu gibi) bildirildiği için bu yöntemi minimal invazif bir tedavi olarak kabul etmek güçtür (119).

Üstelik teknik, enjeksiyon sayısı, yeri ve hasta seçimi gibi uygulama ayrıntıları henüz netleşmemiştir. Dolayısıyla şimdilik deneysel kabul edilmektedir. Benzer şekilde intraprostatik botulinum enjeksiyonlarının da uzun dönem etkinliği, plasebo enjeksiyonları ile randomize kontrollü çalışmaları, standart tedavi kabul edilen TURP ile karşılaştırmalı çalışmaları henüz yeterli olmadığından deneysel tedavi grubunda değerlendirilmektedir (9,120).

Kaynaklar

- Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, McVary KT, Roehrborn CG. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*. 2008;54:563-9.
- Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol*. 2006;49:651-8.
- McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2:35-49.
- Cooperberg MR, Presti Jr JC, Shinohara K, Carroll PR. Neoplasm of the prostate gland. Smith & Tanagho's General Urology, 18th edition. McAninch JW, Lue T. (McGraw-Hill Professional, New York), 2012, pp 330-350.
- Şakul U, Bilecenoğlu B. Prostat bezi anatomisi. *Prostat*, 1. Baskı. Editör: Balbay M.D. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008; 35-44.
- Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol*. 2014;30:170-6.
- Usoro AJ, Obot AS, Ekaidem IS, Akaiso OE, Udoh AE, Akinloye O. Serum Testosterone, 17 β -Estradiol and PSA Levels in Subjects with Prostate Disorders. *Indian J Clin Biochem*. 2015 ;30:59-65.
- Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R, Thorlund K, Tammela TL, Guyatt GH, Auvinen A, Tikkinen KA. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol*. 2014;65:1211-7.
- <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/> (Son erişim 1.8.2016)
- <http://www.iris-interaktif.com/kitap/k1.pdf> (Son erişim 1.8.2016)
- Oztürk MI, Koca O, Keleş MO, Güneş M, Kaya C, Karaman MI. International prostate symptom score: really appreciated by all patients or not? *Urol J*. 2011;8:227-30.
- Bryant MD, Schoenberg ED, Johnson TV, Goodman M, Owen-Smith A, Master VA. Multimedia version of a standard medical questionnaire improves patient understanding across all literacy levels. *J Urol*. 2009;182:1120-5.
- Jimenez-Cidre MA, Lopez-Fando L, Esteban-Fuertes M, Prieto-Chaparro L, Llorens-Martinez FJ, Salinas-Casado J, Castro-Diaz D, Müller-Arteaga C, Adot-Zurbano JM, Rodriguez-Escobar F, Gutierrez C, Arlandis-Guzman S, Bonillo-Garcia MA, Madurga-Patuel B, Leva-Vallejo M, Franco de Castro A, Peri-Cusi L, Conejero-Sugrañes J, Jimenez-Calvo J, Rebollo P, Mora A. The 3-day bladder diary is a feasible, reliable and valid tool to evaluate the lower urinary tract symptoms in women. *NeuroUrol Urodyn*. 2015;34:128-32.
- 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.
- Rule AD, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwelling men. *J Urol*. 2005;174:1317-21.
- Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int*. 2006;97:734-41.
- Oelke M, Höfner K, Jonas U, de la Rosette JJ, Ubbink DT, Wijkstra H. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, post-void residual urine, and prostate volume. *Eur Urol*. 2007;52:827-34.
- Kessler TM, Gerber R, Burkhard FC, Studer UE, Danner H. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men - can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2170-3.
- Oelke M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on non-invasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. *NeuroUrol Urodyn*. 2010 ;29:634-9.
- Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskevitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol*. 1998;160:12-6.
- Wiygul J, Babayan RK. Watchful waiting in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 2009;19:3-6.
- Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meulen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int*. 2009;104:1104-8.
- Kortmann BB, Floratos DL, Kiemeny LA, Wijkstra H, de la Rosette JJ. Urodynamic effects of alpha-

- adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology*. 2003;62:1-9.
24. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJ, Michel MC. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn*. 2008;27(3):226-30.
 25. Lepor H, Kazzazi A, Djavan B. α -Blockers for benign prostatic hyperplasia: the new era. *Curr Opin Urol*. 2012;22:7-15.
 26. Akın Y, Yeni E. Benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde alfa reseptörlerin önemi. *Androloji Bülteni*. 2014;57:104-7.
 27. Barendrecht MM, Frazier EP, Vrydag W, Alewijnse AE, Peters SL, Michel MC. The effect of bladder outlet obstruction on alpha1- and beta-adrenoceptor expression and function. *Neurourol Urodyn*. 2009;28:349-55.
 28. Yono M, Tanaka T, Tsuji S, Hori M, Irie S, Sakata Y, Otani M, Yoshida M, Latifpour J. A comparison of the expression and contractile function of α 1-adrenoceptors in seminal vesicle and vas deferens from normotensive and hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2012;694:104-10.
 29. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, Maggi M, Zattoni F, Carini M, Novara G. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2014;11:1554-66.
 30. Lepor H. Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol*. 2007;9:181-90.
 31. Kirby RS. Terazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Br J Urol*. 1998;82:373-9.
 32. Steers WD, Kirby RS. Clinical ease of using doxazosin in BPH patients with and without hypertension. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005;8:152-7.
 33. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998;1:332-335.
 34. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, Michel MC. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int*. 2005;95 Suppl 4:19-28.
 35. Zaman F, Bach C, Junaid I, Papatsoris AG, Pati J, Masood J, Buchholz N. The floppy iris syndrome - what urologists and ophthalmologists need to know. *Curr Urol*. 2012;6:1-7.
 36. Handzel DM, Briesen S, Rausch S, Kälble T. Cataract surgery in patients taking alpha-1 antagonists: know the risks, avoid the complications. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:379-84.
 37. Song J, Shao Q, Tian Y, Chen S. Lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, and their correlation in men aged 50 years and above: a cross-sectional survey in Beijing, China. *Med Sci Monit*. 2014;20:2806-10.
 38. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs*. 2006;66:287-301.
 39. Bell JR, Laborde E. Update on the sexual impact of treatment for benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep*. 2012;13:433-40.
 40. Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14:143-8.
 41. Homma Y, Kawabe K, Takeda M, Yoshida M. Ejaculation disorder is associated with increased efficacy of silodosin for benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2010;76:1446-50.
 42. Hellstrom WJ, Giuliano F, Rosen RC. Ejaculatory dysfunction and its association with lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and BPH treatment. *Urology*. 2009;74:15-21.
 43. Wang K, Fan DD, Jin S, Xing NZ, Niu YN. Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications. *Asian J Androl*. 2014 Mar-Apr;16(2):274-9.
 44. Bechis SK, Otsetov AG, Ge R, Olumi AF. Personalized medicine for the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2014;192:16-23.
 45. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:533-9.
 46. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57:123-31.
 47. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60:434-41.
 48. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*. 2008 Feb;179(2):616-21.
 49. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno

- A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349:2387-98.
50. Pastore AL, Mariani S, Barrese F, Palleschi G, Valentini AM, Pacini L, Petrozza V, Carbone A, Cappa M. Transurethral resection of prostate and the role of pharmacological treatment with dutasteride in decreasing surgical blood loss. *J Endourol.* 2013 Jan;27(1):68-70.
 51. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med.* 2011;8:872-84.
 52. Traish AM, Mulgaonkar A, Giordano N. The dark side of 5 α -reductase inhibitors' therapy: sexual dysfunction, high Gleason grade prostate cancer and depression. *Korean J Urol.* 2014;55:367-79.
 53. Braverman AS, Doumanian LR, Ruggieri MR Sr. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316:875-80.
 54. Wuest M, Kaden S, Hakenberg OW, Wirth MP, Ravens U. Effect of rilimakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2005;372:203-12.
 55. Kono M, Nakamura Y, Ishiura Y, Komatsu K, Kontani H, Namiki M. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. *J Urol.* 2006;175:353-7.
 56. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005;174:2273-5.
 57. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Barendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology.* 2008;72:1061-7.
 58. Hao N, Tian Y, Liu W, Wazir R, Wang J, Liu L, Wang K, Li H. Antimuscarinics and α -blockers or α -blockers monotherapy on lower urinary tract symptoms--a meta-analysis. *Urology.* 2014;83:556-62.
 59. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology.* 2010;75:1149-55.
 60. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2006;175:999-1004.
 61. Ebell MH, Radke T, Gardner J. A systematic review of the efficacy and safety of desmopressin for nocturia in adults. *J Urol.* 2014;192:829-35.
 62. Weiss JP, Juul KV, Wein AJ. Management of nocturia: the role of antidiuretic pharmacotherapy. *Neurourol Urodyn.* 2014;33 Suppl 1:S19-24.
 63. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU Int.* 1999;83:591-5.
 64. Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P, Freeman R. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol.* 2004;172:1021-5.
 65. van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thüroff J, Riis A, Nørgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol.* 2007;52:221-9.
 66. Hvistendahl GM, Riis A, Nørgaard JP, Djurhuus JC. The pharmacokinetics of 400 microg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. *BJU Int.* 2005;95:804-9.
 67. Rembratt A, Riis A, Nørgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn.* 2006;25:105-9.
 68. Bae JH, Oh MM, Shim KS, Cheon J, Lee JG, Kim JJ, Moon DG. The effects of long-term administration of oral desmopressin on the baseline secretion of antidiuretic hormone and serum sodium concentration for the treatment of nocturia: a circadian study. *J Urol.* 2007;178:200-3.
 69. Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev.* 2011;63:811-59.
 70. Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol.* 2008;26:603-9.
 71. Uckert S, Kütke A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol.* 2001;166:2484-90.
 72. Uckert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol.* 2006;49:740-5.
 73. Wroński S. The new horizons of pharmacotherapy. Unexpected pharmacological actions and a new therapeutic strategy of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Cent European J Urol.* 2014;67:314-8.
 74. Öztürk Mİ, Koca O, Sertkaya Z, Keles MO, Kaya C, Karaman Mİ. Acute effects of sildenafil on uroflowmetric parameters in erectile dysfunction patients with and without lower urinary tract symptoms. *J Androl.* 2012;33:1165-8.

75. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, Roehrborn CG, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012;61:994-1003.
76. Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, Gratzke C, Kaplan S, Stief C, Tubaro A. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol.* 2011 Jul;60(1):94-105.
77. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011;65:487-507.
78. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, McVary K, Novara G, Woo H, Madersbacher S. 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.* 2014. pii: S0302-2838(14)00538-7.
79. Yu X, Elliott SP, Wilt TJ, McBean AM. Practice patterns in benign prostatic hyperplasia surgical therapy: the dramatic increase in minimally invasive technologies. *J Urol.* 2008;180:241-5.
80. Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. *J Urol.* 2002;167:571-7.
81. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, Speakman MJ, Stief CG. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol.* 2010;58:384-97.
82. Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol.* 2006;49:970-8.
83. 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;28:23-32.
84. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2005;174:1887-91.
85. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)—incidence, management, and prevention. *Eur Urol.* 2006;50:969-79.
86. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, Lack N, Stief CG; Urology Section of the Bavarian Working Group for Quality Assurance. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol.* 2008;180:246-9.
87. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int.* 1999;83:227-37.
88. Mamoulakis C, Schulze M, Skolarikos A, Alivizatos G, Scarpa RM, Rassweiler JJ, de la Rosette JJ, Scoffone CM. Midterm results from an international multicentre randomised controlled trial comparing bipolar with monopolar transurethral resection of the prostate. *Eur Urol.* 2013;63:667-76.
89. Xie CY, Zhu GB, Wang XH, Liu XB. Five-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *Yonsei Med J.* 2012;53:734-41.
90. Tang Y, Li J, Pu C, Bai Y, Yuan H, Wei Q, Han P. Bipolar transurethral resection versus monopolar transurethral resection for benign prostatic hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol.* 2014;28:1107-14.
91. Mamoulakis C, Skolarikos A, Schulze M, Scoffone CM, Rassweiler JJ, Alivizatos G, Scarpa RM, de la Rosette JJ. Bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate: evaluation of the impact on overall sexual function in an international randomized controlled trial setting. *BJU Int.* 2013 Jul;112(1):109-20.
92. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, Karl A, Hermanek P, Lack N, Stief CG, Reich O. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J Urol.* 2007;177:1419-22.
93. Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, Protogerou V, Deliveliotis C. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology.* 2004;64:306-10.
94. Ebbing J, Bachmann A. Anesthesia-free procedures for benign prostate obstruction: worth it? *Curr Opin Urol.* 2015 Jan;25(1):32-9.
95. Hoffman RM, Monga M, Elliott SP, Macdonald R, Langsjoen J, Tacklind J, Wilt TJ. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD004135.
96. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, Larson T, Boyle E, Duelund-Jacobsen J, Kroyer K, Ageheim H. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology.* 2007;69:91-6.
97. Tooper 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;171:1773-81.

98. Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2008;337:449.
99. 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;27:604-11.
100. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol*. 2008;53:160-6.
101. 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 follow up. *J Urol*. 2011;186:1972-6.
102. 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 follow up. *J Urol*. 2004;172:616-9.
103. Tyson MD, Lerner LB. Safety of holmium laser enucleation of the prostate in anticoagulated patients. *J Endourol*. 2009;23:1343-6.
104. Briganti A, Naspro R, Gallina A, Salonia A, Vavassori I, Hurler R, Scattoni E, Rigatti P, Montorsi F. 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;175:1817-21.
105. Capitán C, Blázquez C, Martín MD, Hernández V, de la Peña E, Llorente C. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Urol*. 2011;60:734-9.
106. Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P, Crowe H, Challacombe B, Costello AJ. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int*. 2010;105:964-9.
107. Hai MA. Photoselective vaporization of prostate: five-year outcomes of entire clinic patient population. *Urology*. 2009;73:807-10.
108. 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;62:315-23.
109. Chung DE, Wysock JS, Lee RK, Melamed SR, Kaplan SA, Te AE. Outcomes and complications after 532 nm laser prostatectomy in anticoagulated patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011;186:977-81.
110. 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.
111. Bruyère F, Puichaud A, Pereira H, Faivre d'Arcier B, Rouanet A, Floc'h AP, Bodin T, Brichart N. 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;58:207-11.
112. Ruszat R, Seitz M, Wyler SF, Müller G, Rieken M, Bonkat G, Gasser TC, Reich O, Bachmann A. Prospective single-centre comparison of 120-W diode-pumped solid-state high-intensity system laser vaporization of the prostate and 200-W high-intensity diode-laser ablation of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2009;104:820-5.
113. 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;42:624-9.
114. Zhang F, Shao Q, Herrmann TR, Tian Y, Zhang Y. Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center. *Urology*. 2012;79:869-74.
115. Netsch C, Pohlmann L, Herrmann TR, Gross AJ, Bach T. 120-W 2-µm thulium:yttrium-aluminium-garnet vapoenucleation of the prostate: 12-month follow-up. *BJU Int*. 2012;110:96-101.
116. Hauser S, Roggenhofer S, Ellinger J, Strunk T, Müller SC, Fechner G. Thulium laser (Revolix) vapoenucleation of the prostate is a safe procedure in patients with an increased risk of hemorrhage. *Urol Int*. 2012;88:390-4.
117. Szlauer R, Götschl R, Razmaria A, Paras L, Schmelzer NT. Endoscopic vaporessection of the prostate using the continuous-wave 2-microm thulium laser: outcome and demonstration of the surgical technique. *Eur Urol*. 2009;55:368-75.
118. Vanderbrink BA, Rastinehad AR, Badlani GH. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 2007;17:1-6.
119. Papatsois AG, Junaid I, Zachou A, Kachrilas S, Zaman F, Masood J, Buchholz N. New developments in the use of prostatic stents. *Open Access J Urol*. 2011;3:63-8.
120. Oeconomou A, Madersbacher H, Kiss G, Berger TJ, Melekos M, Rehder P. Is botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement? A review of the literature. *Eur Urol*. 2008;54:765-75.

SORULAR

1. IPSS'de alınabilecek maksimum skor kaçtır?
a) 20 b) 25 c) 30 d) 35 e) 40
2. IPSS'de 15 puan alan hastanın varsa idrar atım bozukluğu hangi gruba girer?
a) Normal
b) Hafif
c) Orta
d) Şiddetli
e) Bununla değerlendirilemez
3. Prostat kapsülü olarak adlandırılan yapı nedir?
a) Tunica albuginea
b) Tunica vaginalis
c) Sıkışmış normal prostat dokusu
d) Nörovasküler yapı
e) Fibrotik yapı
4. Genç erişkinde prostat hacminin en büyük kısmını hangi zon oluşturur?
a) Periferik zon
b) Santral zon
c) Transizyonel zon
d) Anterior fibromuskuler stroma
e) Prostatik üretra
5. Sıklık hacim çizelgesi aşağıdaki bilgilerden hangisini içerir?
a) İşenen idrar miktarı
b) İdrar kaçırma
c) Acil işeme atakları
d) İçilen sıvı miktarı
e) İçilen sıvının cinsi
6. Sıklık hacim çizelgesi en az kaç gün doldurulmalıdır?
a) 1 b) 3 c) 5 d) 7 e) 10
7. EAU kılavuzuna göre aşağıdakilerden hangisi AÜSS olan hastanın başlangıç değerlendirmesinde rutin olarak yer almalıdır?
a) Tam idrar analizi
b) PSA
c) Kreatinin
d) Üst üriner sistem görüntülemesi
e) Mesane duvar kalınlığı değerlendirmesi
8. EAU kılavuzuna göre cerrahi gereksinimi olan 25 cc prostat için aşağıdakilerden hangi yöntem ilk tercihtir?
a) TUIP
b) TURP
c) Açık prostatektomi
d) Etanol enjeksiyonu
e) Botulinum enjeksiyonu
9. AÜSS nedeniyle girişim gereken ve anestezi alamayan bir hastada hangi girişim yapılabilir?
a) TUIP
b) TURP
c) Açık prostatektomi
d) Transüretal mikrodalga
e) Botulinum enjeksiyonu
10. Aşağıdakilerden hangisi AÜSS olan hastalar için halen deneysel tedavi grubundadır?
a) TUIP
b) TURP
c) Açık prostatektomi
d) Etanol enjeksiyonu
e) HoLEP

11. Üroflowmetride normal kabul edilen en düşük Qmax değeri (ml/sn) nedir?

- a)5 b)10 c)15 d)20 e)25

12. Üroflowmetrinin değerlendirmeye alınabilmesi için en az ne kadar idrar yapılmış olmalıdır (ml)?

- a)50 b)100 c)150 d)200 e)250

13. Hangi durumda Avrupa kılavuzuna göre basınç akım çalışması yapılması zorunludur?

- a) Daha önce invazif tedavi uygulanmış ancak başarısız olmuş hastalara
b) Cerrahi düşünülen, ancak 150 ml'den fazla işeyemeyen hastalara
c) Cerrahi düşünülen, işeme semptomları ön planda olan ancak 300 ml'den fazla rezidüel idrarı olan hastalara
d) Cerrahi düşünülen, işeme semptomları ön planda olan 80 yaş üzerindeki hastalara
e) Cerrahi gereken her hastaya

14. Aşağıdakilerden hangisi subtip selektif alfa blokerdir?

- a) Prazosin
b) Fenoksibenzamin
c) Terazosin
d) Doksazosin
e) Silodosin

15. Aşağıdakilerden hangisi erektil disfonksiyona yol açabilir?

- a) Finasterid
b) Tamsulosin
c) Terazosin
d) Doksazosin
e) Silodosin

16. Aşağıdakilerden hangisinin hem AÜSS hem de erektil fonksiyon üzerinde anlamlı olumlu etkisi vardır?

- a) Prazosin
b) Fenoksibenzamin
c) Terazosin
d) Dutasterid
e) Tadalafil

17. Aşağıdakilerden hangisinin ejakülasyon bozukluğu yapma oranı en yüksektir?

- a) Prazosin
b) Fenoksibenzamin
c) Terazosin
d) Doksazosin
e) Silodosin

18. Aşağıdakilerden hangisinin hipotansif etkisi en yüksektir?

- a) Tamsulosin
b) Alfuzosin
c) Finasterid
d) Doksazosin
e) Silodosin

19. Aşağıdakilerden hangisi TURP öncesi kullanıldığında kanama miktarını azaltır?

- a) Tamsulosin
b) Alfuzosin
c) Dutasterid
d) Doksazosin
e) Silodosin

CEVAPLAR

- | | | |
|------|-------|-------|
| 1. d | 8. a | 15. a |
| 2. c | 9. d | 16. e |
| 3. c | 10. d | 17. e |
| 4. a | 11. c | 18. d |
| 5. a | 12. c | 19. c |
| 6. b | 13. a | |
| 7. a | 14. e | |

Ürolojik Enfeksiyonlar

12

Zafer Tandoğdu

12-1 Üriner Sistem Enfeksiyonları

Ürolojik Enfeksiyonlar

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) her yaştaki erkek ve kadınları etkileyebilen morbiditenin sık görülen nedenlerindedir ve belirgin mortaliteye neden olmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarında bakteriyel virulans artınca veya konak direnç mekanizmaları azalınca, üriner sistemde bakteriyel inokülasyon, kolonizasyon ve enfeksiyon ortaya çıkabilir. Dikkatli tanı ve tedavi çoğu durumda enfeksiyonun düzelmesinde başarı ile sonuçlanacaktır.

Tanımlar

ÜSY: Ürotelyumun bakteriyel invazyona karşı vermiş olduğu inflamatuvar yanıttır.

Bakteriüri: idrarda bakteri bulunmasıdır.

Piyüri: İdrarda beyaz kan hücrelerinin (wbc) bulunmasıdır. Ürotelyumun bakterilere verdiği yanıttır.

Sistit: Dizüri, frequency, urgency ve nadiren suprapubik ağrıyı içeren klinik bir sendromu ifade eder.

Akut pyelonefrit: Bakteriüri ve pyüri ile birlikte, titreme, ateş ve yan ağrısının olduğu klinik bir sendromdur.

Kronik pyelonefrit: Post enfeksiyöz olabilen, ancak sıklıkla ÜSE ile ilişkili olmayan, böbrek hastalığının morfolojik, radyolojik ve fonksiyonel bulgularıyla tanısı konulan küçülmüş, skarlı böbrekleri tarif etmektedir.

Komplike olmayan ÜSE: Yapısal ve fonksiyonel olarak normal üriner sisteme sahip sağlıklı hastalardaki enfeksiyonu tarif etmektedir.

Komplike ÜSE: Yapısal ve fonksiyonel olarak bakterilerin yerleşme şansını arttıracak ve tedavi etkinliğini azaltacak faktörlerin olmasıdır.

İlk veya izole enfeksiyon: Daha önce hiç ÜSE geçirmemiş veya çok önceden geçirmiş enfeksiyonu olan bireylerde görülen enfeksiyondur.

Düzelmemiş enfeksiyon: Antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyon.

Tekrarlayan enfeksiyon: Tedavi edilmiş bir enfeksiyonun tekrarlamaıdır.

Reenfeksiyon: Üriner sisteme dışarıdan her seferinde farklı bir bakterinin sebep olduğu enfeksiyondur.

Bakteriyel persistans: Aynı bakteri ile oluşan rekürren ÜSE' u olup bir odaktan kaynaklanır.

Hastane kaynaklı enfeksiyon: Hastanede yatan hastalarda ortaya çıkan ve antibakteriyel ajanlara direnç geliştiren bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara denir.

Cerrahi antimikrobiyal Profilaktik: Cerrahi girişim sonrası lokal ve sistemik enfeksiyonları engellemek için antimikrobiyal ajanın girişimden önce uygulanmasıdır.

Antimikrobiyal Supresyon: Eradike edilemeyen bakteriyel persistans odağının büyümesinin engellenmesidir.

İnsidans ve Epidemiyoloji

Dünyada en sık bakteriyel enfeksiyon ÜSY'udur. Bir yaşına kadar yenidoğanlarda erkeklerin %2, 7'sinde, kızların %0, 7'sindebakteriüri vardır. Hayatın ilk 6 ayında sünnetsiz erkeklerde ÜSE'nin insidansı sünnetlilerdendaha yüksektir. Bir ile beş yaş arası çocuklarda bakteriürinin insidansı kızlarda %4, 5'a yükselirken erkeklerde %0. 5'e düşer. Kadınlardaki tüm poliklinik muayenelerinin %1. 2'sini ve erkeklerdeki tüm poliklinik muayenelerinin %0. 6'sını oluşturmaktadır. Kadınlardaki bakteriürinin tüm prevalansı %3. 5 olarak tahmin edilmektedir ve yaşla birlikte artmaktadır. Bakteriüri için yapılan tarama çalışmalarında okul çağındaki kızların % 1'inde bakteriüri gösterilmiştir. Bu oran genç erişkin dönemde %4 ve daha sonra her yaş dekati için %1-2 artar.

Kadınların % 30'u 24 yaşlarında ve tüm kadınların yaklaşık yarısı yaşamları boyunca antimikrobiyal tedavi gerektiren semptomatik ÜSE geçirecektir. Genç kadınlarda bakteriüri prevalansı erkeklere göre 30 kat daha fazladır. Bakte-

riüri 65 yaşından büyük kadınlarda en az %20 'sinde ve erkelerin %10'unda saptanmaktadır.

Bakteriüri olan ve tedavi edilmeyen kadınların %57-%80'inde enfeksiyon kendiliğinden geçmektedir. Tedavi edilmemiş ÜSE olan kadınların tedavi edildikten sonra bir yıl içerisinde %46'sında rekürrens geliştiği gösterilmiştir.

Komplike olmayan rekürren ÜSE'larının uzun dönem etkileri tamamen bilinmemektedir, ancak, şu ana kadar rekürren enfeksiyonlarla renal sıkılaşma, hipertansiyon veya ilerleyici renal azotomi arasında ilişki gösterilememiştir.

Enfeksiyon Kaynakları

Asendan Yol

Erkeklerde genitoüriner, kadınlar ve çocuklarda üriner sistem enfeksiyonlarının en sık nedenidir. Bakterilerin bir çoğu idrar yoluna fekal rezervuardan üretraya oradanda mesaneyeyegeçerek üriner sisteme girerler.

Hematojen Yol

Böbreklerin hematojen yolla enfekte olması normal şahıslarda nadiren görülen birdurumdur. Tüberküloz, renal ve perinefrik abseler bu mekanizma ile yerleşir. İmmünitesi baskılanmış hastalarda ve yenidoğanlarda hematojen yayılım ortayaçıkabilir.

Lenfatik Yol

Bakterilerin komşu organlardan lenfatikler aracılığıyla direkt olarak yayılımı, şiddetli barsak hastalığı ve retroperitoneal apse gibi sık görülmeyen durumlarda olabilmektedir.

Üriner Enfeksiyonların Sınıflandırılması

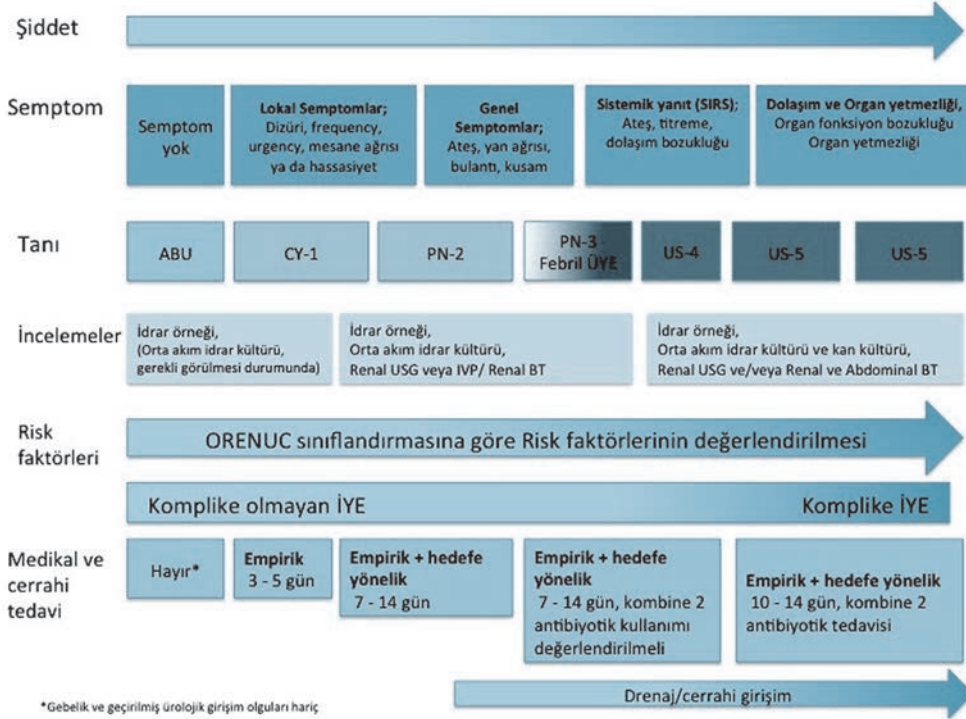
Avrupa üroloji derneği bünyesinde bulunan Avrupa enfeksiyon bölümü (ESIU) üriner sistem enfeksiyonlarında kanıta dayalı ve rasyonel

yaklaşımların geliştirilebilmesi amacı ile kılavuzları güncellemiştir. Bu çerçevede enfeksiyonun sınıflandırılmasına yönelik güncel öneriler bulunmaktadır. Önerilen sınıflamada ÜSE'lerin şiddetinin derecesi tanımlanmıştır. Bu sınıfla-

mada hasta, çevre ve mikrobiyolojik değerlendirilmeden yararlanılmaktadır. Sınıflandırmaya yaklaşım şekil 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Sınıflandırmada değerlendirilmesi gerekenler şu şekildedir:

Enfeksiyonun anatomik düzeyi ve şiddetinin belirlenmesi



Şekil 1.



Şekil 2.

TABLO 1.			
Kısaltma	Klinik tanı	Klinik semptomlar	Şiddet düzeyi
CY-1	Sistit	Dizüri, frequency, urgency, suprapubik ağrı; bazen tanımlanmamış bulgular	1
PN-2	Hafif ve orta piyelonefrit	Ateş, yan ağrısı, Kostovertebral açı hassasiyeti; bazen tanımlanmamış semptomlar eşliğinde sistit semptomları da görülebilir	2
PN-3	Şiddetli piyelonefrit	PN-2 ile aynı, ancak ek olarak bulantı ve kusma	3
US-4	Ürosepsis (basit)	(>2 SIRS kriterinin karşılanmış olması şart) Ateş 38°C> veya <36°C Kalp atım hızı >90. dk Solunum sayısı > 20 solu/dk veya PaCO ₂ < 32mmHg (<4. 3 kPa) WBC>12. 000 hücre/mm ³ veya <4000 hücre/mm ³ veya >=%10 immatür hücre (band) Eşlik eden sistit ve piyelonefrit semptomları olabilir	4
US-5	Şiddetli ürosepsis	US-4 ile aynı, ek olarak organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon. Hipoperfüzyon ve hipotansiyon anomalileri içerisinde laktik asidoz, oligüri veya mental fonksiyonlarda akut bozulma olabilir ancak bunlar ile sınırlı değil.	5
US-6	Üroseptik şok	US-4 ve US-5 ile aynı, ancak ek olarak yeterli sıvı resütasyonuna rağmen hipotansiyon ile hipoperfüzyon anomalilerinin devam etmesi. İnotrop veya vazopresör ajan kullanan olgularda hipotansiyon olmaksızın perfüzyon bozukluğu sebat edebilir.	6

- Enfeksiyonun bulunduğu anatomik bölge
- Enfeksiyonun şiddeti
- Altta yatan risk faktörleri
- Mikrobiyolojik bulgular

Semptomlar, bulgular ve laboratuvar bulgular enfeksiyonun anatomik seviyesi ve şiddet düzeyine odaklanmaktadır. Risk faktörleri analizi ise ek girişimlere ihtiyaç duyulup duyulmadığına karar vermekte yardımcı olur.

Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

ÜSE'lerin risk faktörlerinin belirlenmesi hastanın prognozunu belirlemede yardımcı olacaktır.

Buradaki yaklaşım tedavi amaçlarına ulaşmak için kontrol veya elimine edilmesi gereken risk faktörlerinin belirlenmesi üzerine kuruludur.

ESIU komitesinin önerdiği risk sınıflamasının ismi ORENUC'dur (tablo 2). Sınıflandırmaya ait 6 grup bulunmakta ve her grup bir harf ile temsil edilmektedir. Bunların birleşimi ile ORENUC ismi oluşturulmuştur. Tablo 2'de bu sınıflama özetlenmiştir.

Geliştirilmiş olan bu sınıflama ve yaklaşım kanıta dayalı ve rasyonel yaklaşım belirlenmesi için bir kılavuz olarak kullanıma girmesi ESIU tarafından önerilmiştir.

TABLO 2. ORENUC sınıflaması

Kısaltma	Risk faktörünün grubu	Örnek
O	NO(Risk faktörü yok)	Sağlıklı premenapozal kadın
R	Rekürren İYE için risk mevcut ancak daha ciddi sonuçlar için risk yok	İyi kontrol edilen diyabet, Postmenapozal hormon eksikliği
E	Ekstraurogenital risk faktörleri	Prematür yeni doğan, Kontrol edilmeyen diyabet
N	Nefropatik hastalık	Polikistik nefropati
U	Ürolojik risk faktörleri, tedavi ile düzeltilebilen	Ureter taşına bağlı obstrüksiyon
C	Kalıcı üriner kateter (Catheters) ve iyileştirilemeyen ürolojik durumlar	Uzun dönem üriner kateter, Giderilemeyen üriner obstrüksiyon

KLİNİK MANİFESTASYONLAR

Semptomlar ve Bulgular

Sistit genellikle dizüri, frequency ve/veya urgency ile ilişkilidir. Suprapubik ağrı ve hematüri daha az görülür. Alt üriner sistem semptomları sıklıkla vardır. Pyelonefrit klasik olarak ateş, titreme ve yan ağrısı ile ilişkilidir. Bulantı kusma bulunabilir. Renal veya perirenal abse hafif ateş, kitle ve hassasiyete neden olabilir. Yaşlılarda semptomlar daha gizli veya hastanın asemptomatik olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Kalıcı kateterleri olan hastalarda asemptomatik bakteriyüri vardır ancak bakteriyemiye bağlı ateş hızla ortaya çıkabilir ve hayatı tehdit edebilir.

Tanı

Üriner sistem muhtemel tanısı idrarın direkt veya indirekt analizler ile yapılır ve idrar kültürü ile konfirme edilir. İdrar ve üriner sistemde normalde bakteri ve inflamasyon yoktur. Enfeksiyonun erken döneminde veya artmış sıvı alımında yanlış negatif idrar analizi ve kültür ortaya çıkabilir. İdrar toplama sırasında oluşan bakteri ve lökosit kontaminasyonu yanlış pozitif sonuç verir. Mesanede ki idrarın durumunu en iyi gösteren tetkik suprapubik aspirasyondur.

İdrar tetkiki

Sünnetli erkeklerde idrar örneği vermek için hazırlık gerekmez, sünnetsiz erkeklerde pre-pusyum geri çekilerek sabunlu su ile glans yıkanmalıdır. İdrar kültürü için erkek hastanın kateterizasyonu, hastanın idrarını yapamaması dışında kontrendikedir. Kadınlar idrar verirken labiaları açmalı, yıkamalı, ıslak gazla peri uretral alanı temizlemeli ve orta akım idrar örneği verilmelidir.

Genellikle alınan idrar 5-10 ml örnek 5 dk 2000 rpm'de santrifüj edilir. İdrarın mililitresi başına 100 bin koloni bulunması spesifik bir bulgudur. Orta akım idrar örneğinin doğruluğu, eğer birkaç skuamoz epitelyal hücre varsa (prepüsyal, vajinal veya üretral bulaşmayı gösteren) sorgulanabilir. Pyüri ve hematüri inflamatuvar yanıtın iyi göstergeleridir. Sistiti olan olguların %40-60'ında mikroskopik hematüri bulunur ve bu diğer düzürük sendromlarda sık değildir.

İdrar kültüründe plakanın yarısı, hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterileri büyüten (E. coli gibi) deoksikolat veya eozin-metilen mavi (EMB)'dir. İdrar topladıktan hemen sonra soğutulmalıdır ve soğutulduktan sonra 24 saat içerisinde kültüre edilmelidir.

Görüntüleme Teknikleri

ÜSE'nunun çoğunda görüntüleme sistemine gerek yoktur. Tanı ve tedavi için hastaların çoğunda klinik ve laboratuvar bulguları yeterlidir. Görüntüleme için endikasyonlar yüksek riskli hastalar, ateşli enfeksiyonu olan kadınlar, üriner sistem obstrüksiyonunu işaret eden semptomlar, immün sistemi zayıflamış konak, uygun tedaviye cevapta başarısızlık, çoğu erkekteki enfeksiyon, üriner sistem içerisinde bakteriyel persistansı düşündüren rekürren enfeksiyonların paterni, medikal tedavi modifikasyonu veya perkütan veya cerrahi girişim gerektiren altta yatan anormalliklerin saptanması için görüntüleme gerekmektedir.

Ultrasonografi

Özellikle taş, hidronefroz, pyoneroz, perirenal absesi ve post miksiyonel rezidü saptamada yararlıdır. Taş için tek bir radyografi ultrasonografiye eşlik etmelidir. Dezavantajı inceleyenini yeteneğine bağlıdır. Bununla beraber şişman hastalarda, cerrahi geçirenlerde, pansuman yapılanlarda ve kataterleri olanlarda teknik zorluklara neden olabilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

En iyi anatomik detayları sunan radyolojik modalitelerdir. Akut bakteriyel nefrit, renal ve perirenal abseler ile radyolusen taş tanısında ekskretuar ürografiden veya ultrasonografiden daha duyarlıdır. Renal inflamasyonu değerlendirmede MRI, BT'nin yerini almamıştır, ancak inflamasyonun ekstrarenal yayılımını ortaya çıkarmada bazı avantajlar sağlamıştır. Kullanım yerleri şekil 1'de gösterilmiştir.

Voiding Sistoüretrografi

Veziköretoral reflü saptanmasında önemli bir incelemedir. Nörojenik mesaneleri olan has-

talari ve persistan enfeksiyonlara neden olan üretral divertikulumu olan nadir kadın hastayı değerlendirmede kullanılabilir.

Radyonüklid Çalışmalar

Hippuran I-131 ve teknesyum-99m glukohheptonat taramaları fokal parenkimal hasarı, renal fonksiyon bozukluğunu ve akut renal enfeksiyonda azalmış renal fonksiyonu saptamada kullanılır. Ayrıca galyum-67 taramanın pyelonefrit ve renal abse tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir. İndiyum -111 işaretlenmiş WBC çalışmaları, özellikle hastanın klinik prezantasyonu enfeksiyon sürecini desteklemezse, inflamatuvar odağın varlığını göstermede sınırlı etkinliğe sahiptir. Özellikle olgular dışında rutin kullanımda yeri yoktur.

Komplike Olmayan Sistit

Komplike olmayan sistit vakalarının çoğu kadınlarda ortaya çıkar. Tüm kadınların %50'den fazlası hayatlarının bir döneminde böyle bir enfeksiyon bildirmiştir. Prepubertal kızlarda nadiren ortaya çıkar, geç adolosan ve hayatın 2.-4. dekatları sırasında insidansında artış olur. Daha nadir olmakla beraber genç erkekler akut sistitle karşılaşabilirler.

Semptomlar genellikle dizüri, frequency ve urgency'i içermektedir. Suprapubik ağrı, hematüri ve kötü kokulu idrar gelişebilir. Bu semptomlar tek başına veya birlikte olduğunda bir kadında sistit olasılığı %50-%90'dır. Akut sistit tanım olarak, mesane mukozasının yüzeyel enfeksiyonu olup, ateş, titremeler ve yayılımın diğer bulguları yoktur. Bazı hastalarda suprapubik hassasiyet olabilir. Genç kadınlarda akut sistit olgularının %75-90'ında E. coli neden olan organizmadır. İkinci en sık neden ise cildin kommensal organizması S. saprophyticus'tur. Rutin idrar kültürleri gereksizdir, şüphede kalınan hastalarda idrar kültürü alınmalıdır. Ayırıcı tanıda vajiniti, seksüel geçişli patojenlerle

oluşan üretral rahatsızlığın çeşitli inflamatuvar olmayan nedenlerini içerecek şekilde, ayrılmalıdır.

Tedavide TMP ve TMP-SMX etkilidirler ve ampirik tedavi için ucuz ilaçlardır. Tedavi başladıktan 7 gün sonra %94 kür ile sonuçlanmaktadır. Nitrofrontoin 4 dekattan fazla süre mükemmel aktivite seviyesi sağlamıştır ve iyi tolere edilmiştir ancak TMP-SMX'e göre daha pahalıdır ve E. coli dışındaki aerobik gram-negatif çomaklara karşı oldukça düşük etkilidir. Florokinolonlar mükemmel aktivite sağlarlar ve iyi tolere edilirler. Ancak yaygın kullanımları nedeniyle direnç problemi ile karşı karşıyayız ve öncelikli tedavi tercihi olmamalıdır. Üç günlük tedavi kadınlardaki komplike olmayan sistit için tercih edilen rejimdir. Yedi günlük tedavi erkeklerdeki komplike olmayan sistit için tercih edilen rejimdir. Tedavi başladıktan 72 saat sonra kadınların %90'ı asemptomatiktir. Yaşlı kadınlarda, potansiyel risk faktörleri olanlarda ve tedaviye yanıt veren genç erkeklerde genellikle gereksizdir. Bununla beraber erkeklerdeki çoğu ÜSE'ü aksi ispatlanmadığı sürece komplike olarak değerlendirilmelidir.

Komplike Sistit

Bozulmuş üriner sistemi olan hastalarda gelişen dirençli patojenle oluşan hastalıklardır. Komplike edici faktörler, mevcut olan hastalığın ciddiliğinden veya geçmiş tıbbi öyküden kolayca anlaşılır. Klinik spektrum hafif sistitten hayatı tehdit edici böbrek enfeksiyonlarına ve ürosepsise kadar değişir. Oral tedaviyle ayaktan tedavi edilebilen hafiften orta dereceye kadar hastalığı olan hastalar için florokinolonlar mükemmel idrar, doku düzeyleri ve güvenilirlik ile geniş spektrumlu aktivite sağlarlar.

Tedavi, komplike edici faktörler saptandıktan yetersiz olacağından; herhangi bir altta yatan üriner sistem anormalliklerinin düzeltilmesi ve enfeksiyonu şiddetlendiren konak faktörle-

rinin tedavisi için çaba harcanmalıdır. Tedaviye genellikle 10-14 gün devam edilmelidir. Eğer tedaviye yanıt alınamazsa kültürler tekrarlanmalıdır.

Bakteriyel Nefrit

Renal enfeksiyon genellikle hasta ve doktor için sıklıkla önemli bir sorundur, çünkü sıklıkla değişkendir. Morbit bir seyri, kesin tanı koymada zorluklar belirgin olarak renal fonksiyonu bozma potansiyeli vardır. Ateş, titreme ve yan ağrısı gibi akut başlangıcın klasik semptomları genellikle renal enfeksiyonun göstergesidir. Hastalar tamamen asemptomatik olabilirler. Laboratuvar bulgularıyla renal enfeksiyon arasındaki ilişki sıklıkla zayıftır. ÜSE'nun ayırıcı özellikleri olan bakteriüri ve piyüri, renal enfeksiyonun göstergelerinden değildir. Diğer taraftan, belirgin renal enfeksiyonu olan hastalar; böbreği drene eden üreter obstrükte ise veya enfeksiyon toplayıcı sistemin dışındaysa steril idrara sahip olabilirler. Renal enfeksiyon için patolojik ve radyolojik kriterler aynı zamanda yanıtıcı olabilir.

Akut Pyelonefrit

Pyelonefrit böbreğin ve böbrek pelvisinin inflamasyonudur. Klinik olarak gram-negatif sepsisten hafif yan ağrısı ile birlikte olan sistite kadar değişmektedir. Klinik prezantasyon ani başlayan titreme, ateş ve tek veya çif taraflı yan (kostovertebral açısı hassasiyeti) ağrısı. Bu şikayetlere sıklıkla dizüri, frequency ve urgency eşlik etmektedir.

Hastada nötrofil hakimiyetinde lökositoz olabilir. İdrar analizi genellikle, sıklıkla kümeler içerisinde çok sayıda lökosit ve bakteriyel çomaklar veya kok zincirleri gösterir. İdrar sedimentinde büyük oranlarda granüler ve lökosit artıklarının varlığı akut pyelonefrit lehinedir. Kan testleri; nötrofil hakimiyetinde lökositozu, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, artmış c-reaktif protein seviyelerini ve böbrek yetmez-

liği varsa artmış kreatinin seviyelerini gösterebilir. Bakterioloji, idrar kültürleri pozitifdir, ancak hastaların yaklaşık %20'sinde idrar kültürleri 10^5 cfu/ml'den daha azdır ve bu nedenle, idrarın gram boyamasında negatif sonuçlar verir. Rekürren ÜSE'ları olan, hastaneye yatırılan veya kalıcı kateteri olan, aynı zamanda son dönemde üriner sistem girişimi gerektirmiş hastalarda, proteus, klepsiella, pseudomonas, serratia, enterobacter veya citrobacter gibi daha dirençli türlerden şüphelenilmelidir. E. Faecalis, s. Aureus ve s. Epidermidis dışında gram-pozitif bakteriler nadiren pyelonefrite neden olur.

Ayrırcı tanıda Akut apandisit, divertikülit ve pankreatit benzer derecede ağrıya neden olabilir ancak ağrının lokalizasyonu sıklıkla farklıdır. Hastaların komplike olmayan veya komplike ÜSE'nuna sahip olduğunu saptamak kritiktir. Çünkü akut pyelonefriti olan hastaların %16'sında belirgin anormallikler bulunmuştur. Ayaktan tedavi edilecek nonkomplike olgularda radyolojik görüntüleme ertelenebilir. Bilinen veya şüphelenilen komplike pyelonefriti olan hastalarda BT, üriner sistemin durumu ve enfeksiyonun ciddiyeti ve yaygınlığının mükemmel saptanmasını sağlar.

Ayaktan tedavi edilecek hastalar için, florokinolonla tek-ajan oral tedavi, toplumsal enfeksiyonları bulunan hastalar için, TMP-SMX'dan daha etkilidir. Birçok doktor, oral tedaviye başlamadan önce, tek doz paranteral antimikrobiyal ajan (seftriakson, gentamisin veya florokinolon) uygular. Eğer gram-pozitif organizmadan şüphelenilirse, amoksisilin veya amoksisilin/klavulonik asit önerilir. Obstrükte böbreğin antimikrobiyal ajanları konsantrasyonunda ve atmasında zorluklar vardır. Var olan herhangi bir obstrüksiyon, güvenli ve basit olarak giderilmelidir. Antimikrobiyal tedavi başladıktan birkaç saat sonra idrar genellikle steril hale gelse de, akut komplike olmayan pyelonefritli hastalarda başarılı antimikrobiyal tedavinin başlamasında birkaç

gün daha sonra ateş, titreme ve yan ağrısı devam edebilir.

Ayaktan tedavi edilen hastalar florokinolonlarla 7 gün tedavi edilmelidir. Komplike pyelonefriti ve pozitif kan kültürleri olan hastalar, klinik olarak stabil olana kadar parenteral tedaviyle tedavi edilmelidir. Eğer kan kültürleri negatifse 2-3 gün paranteral tedavi ve sonrasında 10-14 gün florokinolon, TMP, TMP-SMX, amoksisilin veya gram negatif organizmalar için amoksisilin/klavulonik asit ile devam edilmelidir. Tekrar idrar kültürleri, tedavinin 5. -7. Gününde ve antimikrobiyal tedavi kesildikten 10-14 gün sonra üriner sistem enfeksiyonlarından temiz kaldığına emin olmak için uygulanmalıdır.

Amfizematöz Pyelonefrit

Gaz oluşturan üropatojenlerle oluşan akut nekrotizan parankimal ve perirenal enfeksiyon ile karakterize bir ürolojik acildir. Genellikle diyabetik hastalarda ortaya çıktığı için, şekerin fermantasyonu ile karbondioksit oluşturabilir. Diyabete ek olarak, birçok hastada, üriner taş veya papiller nekroz ile ilişkili üriner sistem obstrüksiyonu ve belirgin renal fonksiyonel bozukluk vardır. Hemen hemen tüm hastalar klasik triad olan ateş, kusma ve yan ağrısı gösterir.

Amfizematöz pyelonefrit cerrahi bir acildir. Çoğu hasta septik olup, sıvı resisütasyonu ve genişspektrumlu antimikrobiyal tedavi zorunludur. Eğer böbrek fonksiyone ise, medikal tedavi değerlendirilebilir. Birkaç gün medikal tedaviye rağmen düzelmeyen hastalara nefrektomi yapılmalıdır.

Renal Abse

Renal abse ve karbonkül, renal parankime sınırlı pürülan materyal toplanmasıdır. Yaklaşık 1970'lerden itibaren, renal absesi olan yetişkinlerin büyük çoğunluğunda gram-negatif organizmalar bulunmuştur. Gram negatif or-

ganizmalarla hemotojen renal yayılım ortaya çıkabilir ancak bu gram negatif abse oluşumu için primer yolak olarak görünmemektedir. Erişkinlerdeki gram negatif abselerin 3'de 2'si renal taş veya hasarlı böbreklerle ilişkilidir. Hastada ateş, titreme, abdominal veya yan ağrısı ve nadiren kilo kaybı ve halsizlik bulunabilir. Derinlemesine anamnez, üriner sistem semptomlarının başlangıcından 1-8 hafta önce gram-pozitif enfeksiyon kaynağını gösterebilir. Enfeksiyon vücudun herhangi bir yerinden ortaya çıkabilir.

Hastaların tipik olarak belirgin lökositozu vardır. Kan kültürleri genellikle pozitifdir. Abse toplayıcı sisteme açılmadığı sürece pyüri ve bakteriüri ortaya çıkmayabilir. USG ve BT absesi diğer inflamatuvar böbrek hastalıklarından ayırır. Abse için klasik tedavi perkütan veya açık insizyon ve drenaj olsa da, 3cm'den küçük abselerde dikkatli gözlem ve antimikrobiyal ajanların intravenöz kullanımı, cerrahi girişimi önleyebilir. Hematojen yayılımdan şüphelenildiğinde, patojenik organizma en sıklıkla penisilin dirençli staphylococcus'tur. Bu nedenle seçimi penisilinaz dirençli penisilin yana kullanılmalıdır. Eğer penisilinaz duyarlılığı anamnezi varsa vankomisin önerilen ilaçtır.

Enfekte Hidronefroz ve Pyonefroz

Hidronefrotik böbrekteki bakteriyel enfeksiyondur. Pyonefroz terimi, tamamen veya tama yakın renal fonksiyon kaybının olduğu, böbrek parankiminin süpüratif yıkımı ile ilişkili enfekte hidronefrozu tarif etmektedir. Pyonefrozun hızlı tanı ve tedavisi, renal fonksiyonun kalıcı kaybını engellemek ve sepsisi önlemek için gereklidir. Hasta yüksek ateş, titremeler, yan ağrısı ve hassasiyet ile genellikle genel durumu bozuktur. Üreter tamamiyle obstrükte ise bakteriüri görülmeyebilir. Pyonefroz tanısı, hidronefrotik parankim içerisinde ekojenitelerin azaldığı fokal alanlar USG'de görüldüğünde düşünülür. BT spesifik değildir.

Tedavide bir kez pyonefroz tanısı yapılırsa, tedaviye uygun antimikrobiyal ajanların başlaması ve enfekte pelvisin drenajıyla başlanmasıdır. Üreteral katater takılabilir ama bunu obstrüksiyon engellerse perkütan nefrostomi tüpü takılmalıdır.

Perinefrik Abse

Perinefrik abse genellikle kortikal absenin perinefrik alana rüptürü veya enfeksiyon bölgelerinden hematojen yayılım sonucu oluşur. Bu hastaların üçte birinde diyabet hastalığı bulunmaktadır. Olguların üçte birinde enfeksiyon cilt enfeksiyonunun hemotojen yayılımı ile oluşur. Perinefrik abse gerata faciasından geçerse para renal alanda paranefrik abse halini alır. Paranefrik abseler bağırsak, pankreas ve pleval kavitenin enfeksiyöz hastalıklarından oluşabilir. Diğer taraftan, perinefrik veya psoas abseleri; bağırsak perforasyonu, crohn hastalığı veya torokolomber omurgadan kaynaklanan osteomyelitin yayılımının sonucu olabilir. Enfeksiyöz organizmalar çoğunlukla E. Coli, proteus ve s. aureus oluşturur. Klinik görünüm pyelonefrittekinen benzer olabilir. Hastaların üçte birinden fazlasında afebril ateş görülür. Abdominal veya flank bölgede ele gelen kitle hastaların yarısında görülür. Kalça fleksiyonunda hassasiyet oluşması psoas absesini düşündürür. Olguların %75'inden fazlasında lökositoz, artmış serum kreatin seviyeleri ve piyüriyi içermektedir. İdrar ve kan kültürlerine dayalı tedavi sıklıkla yetersiz olabilir. Pyelonefritli hastada antimikrobiyal tedavi 4. 5. günlerde yanıt alınır, ÜSE'ü, flank alanında kitle ve 4 günlük tedaviye rağmen persistan ateş olan hastalarda perirenal abse düşünülmelidir. BT özellikle perinefrik absesi göstermede değerlidir.

Perinefrik absenin primer tedavisi uygun antimikrobiyal tedaviyle drenajdır. Eğer böbrek fonksiyone değilse veya ciddi olarak enfekte ise, cerrahi drenaj veya nefrektomi perinefrik abse-

lerin klasik tedavisi olsa da renal ultrasonografi ve BT eşliğinde perkütan aspirasyon ve küçük perirenal koleksiyonların drenajı yapılabilir. Drenaj sonrasında hastanın genel durumu düzeldikten sonra altta yatan patoloji tedavi edilmelidir.

Kronik Pyelonefrit

Kronik pyelonefrit, genellikle çocuklukta edinilip erişkinliğe taşınan bir hastalıktır. İmmatür, gelişmekte olan böbrekler etkilenir ve özellikle polar bölgelerde skar oluşur. Parankimdeki skar kaliksi de çekerek yapısını bozar ve dilate eder. Böbrek kapsülü soluk, parankim yer yer çöküntülü, böbrek değişen derecelerde atrofiktir. Pelvik mukoza soluk ve fibrotik görünür. Çocuklukta en sık neden reflüdür, ancak reflü varlığında 4 yaşından sonra sağlam kalmış böbrekte skar gelişmez. Ancak önceden skarlı böbreklerde reflü tahribata devam eder. Kronik pyelonefrit gelişimi için risk faktörleri arasında metabolik hastalıklar, analjezik alışkanlığı, gebelik, üriner sistemin anomali, taş ve obstrüksiyonları, vezikoureteral reflü, üriner sistemdeki yabancı cisimler, ürointestinal fistüller ve üriner diversiyonlar sayılabilir. Renal yetersizlik oluşturana kadar semptomları yoktur ve daha sonra semptomlar herhangi bir diğer kronik renal yetmezlik formu ile benzerdir. Hasta anamnezinde akut pyelonefrite bağlı ataklar olabilir. Genel hastalık hissi, yorgunluk, bel ve yan ağrıları, kilo kaybı, poliüri veya oligüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ve ateş görülebilir. İleri ve bilateral durumlarda hipertansiyon(renal parankimal), anemi, azotemi olur.

Akut faz dışında hemogram normaldir. İleri durumlarda lökositoz, sedimentasyon, CRP, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin artışı görülebilir. İdrar tahlilinde pyüri ve bakteriüri olabilir de komplet obstrüksiyon olan hastalarda raslanmayabilir. Belirgin proteinüri olması, ileri hastalık ve glomerul tutulumu lehinedir.

Direkt üriner sistem grafisinde, hasta böbrek veya böbrekler normalden küçük boyutlarda ve sınırları irregüler (parankimal nedbe ve cekilmelere bağlı) görülür. Kronik enfeksiyon taşları, tübüler kalsifikasyonlar saptanabilir. İVP de dilate kaliksler hizasındaki parankimde skar, atrofi ve parankimal düzensizlik, böbrekte zayıf konsantrasyon ve olay tek taraflıya karşı böbrekte kompensatris hipertrofi görülür. Altta yatan neden vezikoureteral reflü ise, İVP de üreteral dilatasyon görülebilir. Voiding sistoüretrografi ile VUR kesin olarak gösterilir. Sistoskopi ile sistit varlığını ya da reflüye neden olan anormal orifisi belirlemek mümkün olur.

Ayırıcı yanıda Akut ve kronik interstisyel nefrit, paranefrit, paranefritik abse, böbrek karbünkülü ve renal tüberküloz ile karışabilir. Medikal tedavi Üriner sistem enfeksiyonlarının eradikasyonu ve önlenmesi, gerekirse uzun süreli baskılayıcı antibiyotik tedavisi medikal tedavinin ana hatlarını oluşturur. Cerrahi tedavi Anatomik bozukluklar, obstrüksiyonlar, taşlar, yüksek grade'li reflü veya medikal tedaviye cevapsız reflü, hipertansiyon (ilaçlara dirençli, tek taraflı atrofik pyelonefritli) gibi nedenler cerrahi tedavi gerektirir. Cerrahi tedavide, öncelikle patolojiyi ortadan kaldırmaya yönelik girişimler seçilir. Bu olanaksızsa nefrektomi düşünülebilir. Hastanın yakın takibi, üriner enfeksiyonların kontrolü, komplikasyonların erken tanı ve tedavisi önemlidir. Hasta, yeterli sıvı almalıdır.

Ksantogranümatöz Pyelonefrit

Ksantogranulomatöz pyelonefrit, tipik olarak yaygın renal yıkıma neden olan, nadir, ciddi, kronik renal enfeksiyondur. Çoğu olgular unilateraldir ve nefrolityazise sekonder obstrüktif üropati ile ilişkili bulunmuştur. Obstrüksiyon zemininde uzamış enfeksiyon ve lokal immünitinin bozulmasına bağlı lipid yüklü makrofajların birikimi ve granülatöz infiltrasyon söz konusudur. Klinik bulguları halsizlik, ağrı, ele

gelen kitle, ateş ve kilo kaybıdır. Etken mikroorganizmalar çoğunlukla *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis*dir. Ultrasonografi (US) ve ürografi bulgularının spesifik olmaması sebebiyle hastalığın tanısı ve uzanımının değerlendirilmesinde Bilgisayarlı Tomografi (BT) önemli bir yere sahiptir. Böbreğin neredeyse tüm inflamatuvar hastalıklarını, aynı zamanda renal hücreli karsinomunu, radiografik incelemede taklit ettiği bilinmektedir. BT genellikle pelvik dilatasyon olmadan merkezi kalsifikasyonu sıkıca saran renal pelvis ile büyük, reniform kitle gösterir. Taş olmadan segmental ksantogranülatöz pyelonefritin tanısı zor olabilir. Küçük, büzülmüş böbrekte ortaya çıktığında, radyografik bulgular spesifik ve tanı koydurucu değildirler.

Ksantogranülatöz pyelonefritin doğru tedavisinde primer engel yanlış tanıdır. Bugün BT ile teknolojisi ile çoğu zaman yaklaşık %90 preoperatif olarak ksantogranülatöz pyelonefrit tanısı yapılır. Nadiren uzun dönem antimikrobiyal tedavi enfeksiyonu eradike edecektir ve renal fonksiyonu düzeltebilecektir. Genellikle diffüz olgularda tümör ile karışabileceği için nefrektomi yapılır. Preoperatif veya eksplorasyonla teşhis edilmişse parsiyel nefrektomi yapılabilir.

Bu hastalar, clear cell adenokarsinomayı taklit eder ve yalnızca frozen kesitler temel alındığında ayırım zor olabilir. Ayrıca ksantogranülatöz pyelonefrit renal hücreli karsinoma, pelvis veya mesanenin papiller transizyonel hücreli karsinomu ile ilişkilidir. Eğer maling renal tümör dışlanmazsa nefrektomi yapılmalıdır. Tüm inflamatuvar doku çıkarılmalıdır.

Malakoplaki

Malakoplaki, 'yumuşak plak' anlamına gelen yunan kelimesinden gelir. Primer olarak mesaneyi etkileyen ancak genitoüriner ve gastrointestinal sistemleri, ciddi, akciğerleri, kemikleri ve mezenterik lenf nodlarını etkilediği görülen

nadir inflamatuvar hastalıktır. İnflamatuvar bir lezyon olup orijinal olarak michaelis ve gutmann (1902) tarafından tarif edilmiştir. Malakoplaki patogenezi bilinmemekle beraber muhtemelen bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak, en sık *E. coli*'ye bağlı, anormal makrofaj fonksiyonu sonucu oluşur. Tanı biopsi ile konur patognomonik olan, Michaelis-Gutman cisimcikleri adı verilen, küçük bazofilik, ekstrasitoplazmik veya intrasitoplazmik kalkül küreciklerinden oluşur.

Hastaların çoğu 50 yaşından büyüktür, kadınların erkeklere oranı 4:1'dir. Hastalar genellikle zayıflamış immunsuprese ve diğer kronik hastalığa sahiptir. Semptomlar mesane irritabilitesi ve hematüridir. Sistoskopide mukozal plaklar veya nodüller gösterirler. Renal parankimal malakoplaki, renal ven trombozu ve inferior vena cava trombozu ile komplike olabilir. Testisi tuttuğu zaman, epididimorşit gelişir. prostatin makoplakisi nadirdir, ancak ortaya çıktığında klinik olarak karsinoma ile karışabilir. Mortalite %50'yi geçebilir ve morbidite önemli olabilir.

Malakoplakinin tedavisi, hastalık sürecini stabilize edecek, ÜSE'lerinin kontrolü üzerine yönelmelidir. Tedavide multibl uzun süreli antimikrobiyal ajanlar, antitüberküloz ajanları içerecek şekilde kullanılır (sufonamidler, rifampin, doksasiklin, florokinolonlar ve TMP). Hastalık tedaviye rağmen ilerlerse cerrahi girişim gerekli olabilir.

Renal Ekinokokkozis

Ekinokokkozis, *Echinococcus granulosus* bağırsak şeritinin larva döneminde oluşan parazitik enfeksiyonudur. Köpek, koyun, kedi ve insanlarda hastalık yaygındır. Ekinokokkozis, ana konakçı olarak köpek bağırsağında erişkin formunda bulunan, bağırsak şeridinin larva formu ile oluşur. Köpek dışkısı içindeki yumurta, diğer ara konakçılar koyunlar, domuzlar veya insanlar tarafından yutulur. Larvalar yumurtadan çı-

kinca duedonum duvarından venüller yoluyla karaciğere oradanda akciğer süzgecinden kaçanlar da (%3'ü) sistemik dolaşıma ve böbreğe gelebilir. larvalar vezikülasyona gider ve hidatik kist yavaş yavaş, yaklaşık olarak 1cm/yıl gelişir. Kistin patolojik boyuta ulaşması 5-10 yılı bulur. Böbrek ekinokokkozis kistleri genellikle tektir ve kortekste lokalizedir. Hastaların büyük bir çoğunluğu asemptomatik olup flank bölgesinde kitle, künt bir ağrı veya hematüri ile gelebilirler. Eğer kist rüptürü ortaya çıkarsa, idrarda kız kistlerin veya tabakalı kist duvarının saptanmasıyla kesin tanı konabilir. En güvenilir tanı testi, çift difüzyon testinde testinde kısmen saflaştırılmış hidatik ark 5 antijenlerini kullanmaktır. BT'de birkaç renal ekinokokkozis paterni görülebilir. En spesifik olan; ayrı yuvarlak kız kistleri ve iyi sınırlı tutulum gösteren membranı olan kistik kitledir. Tanısal aspirasyon fatal anafilaksi riski nedeniyle uygulanmamalıdır.

Tedavide hastalığın prognozu iyidir, ancak kistlerin boyuna yerleşimine bağlıdır. Mebendazol ve ya albendazol gibi benzimidazol türevleri ile medikal tedavi belirgin yan etkilerle sınırlı başarı göstermiştir. Cerrahi renal ekinokokkozis tedavisinde başlıca yöntemdir. Eğer kist duvarı kalsifiye olmuşsa larvalar muhtemelen ölmüştür ve cerrahi sırasında ekim olasılığı düşüktür. Eğer kist rüptüre olursa ya da çıkarılamazsa marsupiyalizasyon gerekiyorsa, kist içeriği önce ilk önce aspire edilmeli ve germinal kısmı öldürmek için skolisidal ajanlar, %30 sodyum klorür, %0,5 gümüş nitrat, %2 formalin veya %1 iyot ile kist 5 dakika doldurulmalıdır.

Fournier Gangreni

Fournier gangreni (FG) perineal, genital veya perianal bölgelerin, sinerjistik polimikrobial enfeksiyonuna bağlı gelişen nekrotizan fasişisi ile karakterize bir hastalıdır. Mortalite oranı %20'dir. Hastalık 1883 yılında Paris'li bir dermatolog ve venerolog olan Jean Alfred Fournier'in ken-

di adıyla anılmaktadır. FG düşük sosyoekonomik düzey ile yakın ilişkisi olup, daha çok fakir toplumların hastalığıdır. FG etyolojik açıdan en sık kolorektal (%30-50) orjinli olup, bunu ürolojik sistem (%20-40) ve deri (%20) izler. FG patolojisi; anorektal, perineal veya genitoüriner bölgelerin süpüratif bakteriyel enfeksiyonunun küçük subkutanöz damarların trombozisine yol açarak, üzerindeki deride gangrenin gelişimiyle sonuçlanan sinerjistik nekrotizan fasişisi şeklinde kısaca özetlenebilir. Çoğu olguda enfeksiyon, aerob ve anaerobların birlikte hareket etmesiyle meydana gelir. FG'nin kliniği oldukça değişkendir. Silik erken dönemin lokal deri bulgularından, aşikar deri bulgularına hatta sistemik bulgusu olan sepsise kadar oldukça geniş bir spektrumda görülür. FG genellikle perianal veya perineal ağrı ile başlar. Skrotal şişlik, deride lokal eritem, hiperemi, pruritus, ateş, deride bronzlaşma, siyanoz, pis kokulu akıntı ve nonspesifik karın ağrısı diğer sık görülen semptomlarıdır. Krepitasyon olguların %50-60'de mevcut olup, FG'nin karakteristiği olan gaz üreten bakteri varlığını gösterir. Tedavinin ana prensipleri, agresif hemodinamik stabilizasyon, parenteral geniş spektrumlu antibiyotikler ve acil cerrahi debridmandır. Antimikrobiyal tedaviler, ampisilin artı sulbaktam kombinasyonları veya seftriakson, gentamisin ve klindamisin gibi paranteral üçüncü kuşak sefalosporinleri içermektedir. Klindamisine yanıt yoksa kloramfenikol kullanılabilir.

Periüretal Abse

Hastalık erkek üretrasının ve peri üretal dokuların hayatı tehdit edici enfeksiyonudur. Sık üretal girişim periüretal abse oluşumu ile ilişkilidir. Gram negatif çomaklar, enterekoklar ve anaeroblar en sık saptanırlar. Hastaların %70'ünde skrotal şişlik, ateş, %19'unda akut üriner retansiyon, %11'inde spontan drene olan abse, %5-8'inde dizüri veya üretal akıntı

görülür. Semptom başlangıcında ortalama 21 gün sonra hastalık ortaya çıkar. Tedavi acil suprapubik üriner drenaj ve geniş debridmandan oluşmaktadır. Aminoglikozid ve sefalosporinden oluşan antimikrobiyal tedavi genellikle ampirik etkinlik için yeterlidir.

GEBELİKTE BAKTERİÜRİ

Asemptomatik bakteriüri gebeliğin en sık komplikasyonlarından biridir. Prevalansı %2-7 arasındadır. Yakınma riski gebeliğin ilerlemesi, düşük sosyoekonomik sınıf ve multiparite ile artar. Tedavi edilmezse spontan rezolüsyon olası değildir. Tüm gebelerin %1-4 ünde ve tedavi edilmeyen bakteriürisi olan gebe kadınların %20-40 nda pyelonefrit gelişir. Rekürren ÜSE larının güncel tedavisiyle tek başına enfeksiyonlar, gebelik için kontrendikasyon değildir. Gebelikte anatomik ve fizyolojik değişiklikler olur ve bu durum pyelonefrite yatkınlığı artırır. Böbrek boyutu artar. (Yaklaşık 1 cm-Artmış renal ve interstisyel volüme bağlı)Toplayıcı sistem ve mesanede düz kas atonisi gelişir. Progesteron artışı düz kasta gevşeme yapar ve üreterler ve mesane gevşer. Ayrıca boyutu artan uterus üreterlere bası yapabilir. Gebelikte GFR %30-50 artar ve idrar protein atılımı artar. Bir gebede serum kreatinin değeri 0, 8 mg/dl den;üre nitrojen değeri 13 ng/ml den yüksekse renal fonksiyonlar daha ayrıntılı değerlendirilmelidir. Asemptomatik bakteriürisi olan kadınlar kötü fetal sekillerle sonuçlanan semptomatik ÜSE gelişimi için daha yüksek risk altında olduklarından;ve piyelonefrit, annede sepsis gibi komplikasyonları engellemek için tedavi edilmelidir.

İlk trimester sırasında tüm gebe kadınlar başlangıç tarama kültürü yapılmalıdır. Eğer üreme yoksa tekrar kültürler gereksizdir. Çünkü gebeliklerinin erken dönemlerinde üreme ol-

mayan hastalarda daha sonra bakteriüri gelişmesi beklenmez. Eğer rekürren ÜSE veya VUR öyküsü varsa antimikrobiyal profilaksiden yararlanılabilir.

Kültür sonucuna göre gebede antimikrobiyal ajan fetal ve maternal toksisiteye dikkat edilerek verilebilir. Örneğin Aminopenisilinler ve sefalosporinler güvenli ve gebede etkindir. Penisilin alerjisi olan hastada nitrofurantoin verilebilir. Gebe kadında 3-7 gün süreli tam tedavi verilmesi önemlidir. Takip kültürü pozitifse sebebi saptanmalıdır. Eğer enfeksiyon iyileşmemişse diğer bir ilaç denenebilir. Eğer sorun bakteriyel persistans veya hızlı reenfeksiyon ise gebeliğin geri kalan süresince antimikrobiyal baskılanma veya profilaksi değerlendirilebilir. Akut pyelonefriti olan gebeler hastaneye yatırılmalıdır ve öncelikli tercih parenteral antimikrobialler olmalıdır. Cevap alındıktan sonra oral ajanlara 14 gün devam edilmelidir. Tedavi kürü tamamlandıktan sonra reenfeksiyonu önlemek için düşük doz nitrofurantoin, amoksisilin veya sefaleksinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Gebede florokinolon, TMP, kloramfenikol, tetrasiklinler ve eritromisin verilemez.

KAYNAKLAR

1. Anthony J. Schaeffer, MD, Edward M. Schaeffer, MD, PhD Infections of the Urinary Tract Campbell-Walsh urology, Ninth edition Chapter 10, 257-326
2. Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an ESU/ESIU classification system. Internat J Antimicrob Agents 2011 Dec;38S:64-70.
3. Guidelines on Urological Infections M. Grabe (chair), R. Bartoletti, T. E. Bjerklund-Johansen, H. M. Çek, R. S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt 2014, 8-32
4. Truls E Bjerklund Johansen, Rasmus Nilsson, Zafer Tandogdu, Florian Wagenlehner Clinical presentation, risk factors and use of antibiotics in urinary tract infections Surgery (2014), 2014. 04. 002

12-2 Ürogenital Tüberküloz

Mısır hanedanlığının 18. Hükümdarı Akhenaton ve karısı Neferriti'nin tüberkülozdan (TB) öldüğüne inanılmakta ve kanıtlar milattan önce 1500 yıllarında Mısır'da TB hastanelerinin varlığını göstermektedir. Hastalığın patogenezini ilk olarak Robert Koch, 1882 yılında tanımlamıştır. Ehrlich 1882 yılında TB basilinin aside-dirençli yapısında olduğunu keşfetmiştir. Wildbolz ise böbrek tüberkülozu ile epididim tüberkülozunun aynı hastalığın değişik manifestasyonları olduğunu belirterek 1937 yılında ilk kez "genitoüriner tüberküloz" (GUTB) terimini kullanmıştır.

Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri *M. tuberculosis* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya sağlık örgütü, 2007 yılında 9. 27 milyon yeni TB vakası ortaya çıkmıştır. 1985 yılına kadar sürekli düşüşten sonra 1992 yılında yeniden canlanan bir pik göstermiştir. 2003 den 2008'e kadar yıllık ortalama %2. 6 oranında düştüğü görülüyor. Akciğer dışı TB vakalarının %10'unu ürogenital TB oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ürogenital tüberkülozun %2 ile %10'u akciğer TB vakalarından kaynaklanırken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %15-20'ye kadar çıkabilmektedir.

İmmünoloji ve Patogenez

Akciğerlere inhale edilmiş tüberkül basili bronşlara ve alveollere yerleşir. Bakteriyel virülans ve hasta direnci enfeksiyonun oluşmasını veya kaybolmasını belirler. Enfeksiyon meydana gelirse mikobakteri yavaşça alveolar makrofajlarda çoğalır. Hücrel bağışıklığın gelişmesinde önceki aralıkta tüberküloz basili lenfatik yollarla lenf nodlarına ve sonunda kan yoluyla

uzak organlara yayılır. Mikobakter için, akciğer üst kısımları, böbrekler, kemikler ve beyin en sıklıkla yerleşim gösterdiği yerlerdir.

Patoloji

Böbrekler, tüberkülozun kan yoluyla yayıldığı birincil alanıdır. Böbrek korteksinin yüksek düzeydeki kan akımı ve oksijenlenmesi nedeniyle bilateral glomerül yakınında, böbrek kılcallarında bulunur. Eğer vücut bakteri çoğalmasını kontrol edebilirse, tüberküller fibroz doku ile yer değiştirir, fakat bakteri çoğalması devam ederse merkezinde bir kazeöz nekroz alanı oluştururlar. Renal kortekste glomerülden başlayan granulom daha sonra proksimal tubül, henle kulpu, renal medulla ve buradaki doku nekrozu ile renal papilla ve renal kalikse ulaşır. Burada canlı TB basili renal pelviste sekonder granulom oluşturur. İyileşme süreci fibroz doku ve kalsiyum tuzlarının birikimi ile sonuçlanır.

Adrenal tüberküloz aktif tüberküloz olgularının %6'sından daha azında görülür ve genellikle bilateraldir. Tüberküloz adrenal bezin nekrozuna neden olup adrenal bez yetersizliğine (Addison hastalığı) neden olabilir.

Üreter tüberkülozu neredeyse böbrek tüberkülozunun doğrudan bir uzantısıdır. Zengin kazeöz geçişi üreter mukozası içinde tüberkül oluşumuna sebep olur. Üreterde en çok etkilenen bölge üreterovezikal bileşke olup zamanında farkedilip önlem alınmazsa böbreğin hızla tahrip olmasına neden olabilir.

Mesane lezyonları istisnasız olarak renal TB'ye sekonderdir. Mesane ürotelyumu tüberküloz basili enfeksiyonuna karşı çok dirençlidir. Enfeksiyon başlangıçta orifislerden birisinin çevresinde başlar. Hastalık ilerlerse, enflamasyon ve fibrozis sonucunda orifis kontrakte olur;

böylece ya darlık ya da sert ve dilate bir hal alır.

Epididim tüberkülozu, hematogen yayılımla epididime ulaşır. Bununla birlikte primer yerleşimi epididim olan hastalarda da idrarda M. tuberculosis araştırılmalıdır. Hastalık çoğunlukla globus minor'da başlar. Epididimit TB, çoğunlukla genç, cinsel aktif erkeklerde ortaya çıkar. Başlıca yakınma, ağrılı şişliktir. Olguların %40'ında yalnızca globus minor tutulmuştur. İdrardan M. tuberculosis'in izole edilemediği hastalarda enflamatuvar reaksiyonun testisi de tutmasıyla hastalığı akut epididimoorşitten ayırtetmek güçleşebilir. Eğer skrotumda sinüs yok ve idrarda da M. tuberculosis bulunamamışsa uygun bir antibiyotik ile tedaviye başlanabilir. İki üç hafta içinde düzelme olmazsa antitüberküloz tedaviye başlanmalıdır. Üç hafta daha geçtikten sonra lezyon sert ve ağrısız bir nodül halini alırsa, eksplorasyon yapmak zorunlu hale gelir. Testis tutulumu genellikle epididimal enfeksiyona sekonderdir, direkt yayılma ile olur, vazın tespah tanesi gibi nodüllemesi, yaygın epididimal endürasyon eşlik eder. Cinsel yolla erkekten kadına geçiş çok nadirdir. Kadın cinsel organlarından ilişki ile penil TB literatürde belirtilmiştir. TB sperm motilitesini ve canlılığını düşürmez. genital traktın herhangi bir seviyesinde obstrüksiyon yaparak infertiliteye sebep olur.

Prostat nadir tutulur. Tutulumu böbrek enfeksiyonunda olduğu gibi kan yoluyla olur. Gland tuşede hassas ve nodüller mevcuttur. Lezyonlar genellikle TUR-P örneklerinde tesadüfen bulunur. Kanserden ayırt edilemeyen yoğun fibrotik nodüller oluşabilir.

Klinik belirtiler

Chang'ın sözleriyle böbrek derdini anlatamayan bir organdır; onun ses telleri ise mesanedir. Renal tüberkülozda üriner semptomların görülme oranı %70, 4'tür. Alt üriner sistem semptomları ürogenital tüberkülozun en yay-

gın şeklidir, bu semptomların %50'den fazlası depolama ile ilgili semptomlardır. Hastalar çoğunlukla önceleri geceleri olan, daha sonra günün diğer saatlerine de yayılan, ağrısız ve sık işmeden yakınıdır. Ağır mesane tutulumu olmadıkça sıkışma yakınması pek görülmez. İdrar genellikle steril olup lökositler vardır; bununla birlikte hastaların %20 kadarının idrarında lökosit olmayabilir. Hastaların ancak %10'unda makroskopik hematüri vardır; bununla birlikte mikroskopik hematüri, %50 dolayındadır. Renal ya da suprapubik ağrı, ancak ileri tutulumda belirgin olur. Suprapubik ağrıya hemen her zaman çok sık işeme eşlik eder.

Tanı

Tarihsel olarak, ürogenital tüberkülozun teşhisi idrardaki M. tuberculosis'in belirlenmesine dayalıdır. GUTB'de semptomlar özgül olmadığı için, tanıda zorluklar yaşanmaktadır. Tanıda en önemli basamak, hastadan alınacak olan öyküdür. Birçok hastada daha önceden geçirilmiş tüberküloz öyküsü, önemli bilgi verir. Ancak pulmoner belirtiler ile GUTB arasında geçen sürenin uzayabileceği hatırd tutulmalıdır. İdrarda balgam muayenesinin aksine, aside dirençli basil için konsantrasyon idrar muayeneleri Ziehl-Neelsen boyama genellikle negatiftir. Hematüri ve protenürinin eşlik ettiği 'steril piyüri'ye sahip ürogenital tüberkülozlu hastaların geniş bir yelpazesinde, %20'ye kadar varan üzerine eklenmiş bakteriyel enfeksiyon olduğu unutulmamalıdır. İdrar kültürleri mikobakteriyel büyüme için optimize edilmiş standart katı besiyerinde yani yumurta tabanlı (Löwenstein jensen) veya agar-tabanlı (örneğin, Middlebrook7H10) ortamında yürütülmektedir. İdrarda aralıklı organizmaların görülmesi, birden fazla örnekleme gereklidir. 24 saatlik idrar numuneleri yerine, sabah erkenden üç ila beş arası alınan idrar numuneleri toplandıktan hemen sonra kültür ekilmelidir çünkü uzun süreli

idrar asidine maruz kalma; mikobakteriyel büyümeyi yavaşlatır.

Hemospermi çok sık olmamakla birlikte, tek bulgusu yineleyen hemospermi atakları olan kimselerde tüberküloz akla getirilmelidir. Yineleyen sistit de uyarıcı bir işarettir. Testiste ağırlı şişlik de tüberkülozun tek bulgusu olabilir. Yine bir transüretal rezeksiyon sonrasında prostatta tüberküloz bulunduğu, patoloğ tarafından rapor edilebilir. Bu durumlarda hastalara antitüberküloz tedavi uygulanmalıdır.

Tüberkülin testinde intradermik enjeksiyonun ardından 48-72 saat içinde en üst düzeye çıkan bir reaksiyon gelişir. Bu reaksiyon sonucunda ortaya çıkan sertliğin (endürasyon) çapının ölçülmesiyle test değerlendirilir. Tüberkülin testine verilen yanıt; malignite, beslenme bozukluğu, steroid tedavisi, ışınlanma ya da AIDS nedeniyle zayıflayabilir. Önceki Bacillus Calmette-Guerin (BCG) uygulaması, yabancı pozitif tüberkülin testine neden olabilir. İlginçtir ki, yezeyel mesane kanseri hastalarının %68'inde PPD deri testini negatiften pozitifte çevirdiği için, BCG tedavisi başlamadan önce test yapılmalıdır.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve diğer amplifikasyon DNA ve RNA yöntemleri nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), mikroorganizmaların, özellikle kültürlenmesi zor olanların, hızla sağlanmasını kolaylaştırır.

Radyolojik İncelemeler

Direkt grafilerde üriner sistemde kalsifikasyonlar görülebilir. Renal kalsifikasyon görülme oranı %16'dır. Hastaların %50'si akciğer grafisinde pozitif bulgular gösterebilir, kalsifikasyonlar %30 ile %50 olarak görülmektedir. Kalsifikasyon, inaktif hastalığı göstermez. Karakteristik diffüz, üniform, geniş parankimal, buzlu cam kalsifikasyonlar, böbrekte açılı bir lop oluşumu, otonefektomi ile birlikte görülür. İntravenöz ürografi ve bilgisayarlı tomografide görülebi-

lecek karakteristik bulgular ise GUTB tanısına yönlendirebilir. Hastalığın erken döneminde, parankimal nekroz ile birlikte tek kaliste değişiklikler görülebilir. Bu lezyon, bir kaliste distorsiyon, fibrozis ya da kapanma, birçok kaliste deformiteler ya da daha ağır kaliseal düzensizlikler ve parankimal harabiyet şeklinde görülebilir. Kalislerde ülserasyona bağlı "güve yeniği" manzarası, kalislerle birleşen apse kavitesi görülür. Olguların %10'unda böbrek taşları görülür. Günümüzde yüksek doz intravenöz ürografi, standart olarak kabul edilmektedir. Üreterlerdeki peristaltizmi izlemek için dinamik bir inceleme yapılabilir. Üreter peristaltizmine ilişkin bu işlevsel inceleme ile hastalığın evresi, peristaltik aktivite, fibrozisin ne derecede geliştiği, özellikle üreterovezikal birleşim başta olmak üzere darlıklar değerlendirilebilir. Son kuşak bilgisayarlı tomografiler İVP'ye eşit bilgi vermekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Kontrastlı BT de en sık görülen bulgular, renal parankimal kitleler ve skarlaşma, kalın idrar yolu duvarları (üreter ve mesane) ve özellikle miliyer tüberkülozda ekstraüriner tüberküloz belirtilerini içerir. Renal kalsifikasyon tespitinde en duyarlı görüntüleme BT'dir.

Assandan pyelografinin kullanımı sınırlı olmakla birlikte başlıca iki durumda endikasyonu vardır: 1) Alt uç darlığının uzunluğunu ve derecesini belirlemek, 2) Her bir üreterden ayrı ayrı idrar örneğinin alınması gereken durumlar.

Ultrasonografi, kaliseal dilatasyon ve obstrüksiyonla ilgili bilgi verirken, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans, böbrek parankimindeki kitleler, skarlaşma konusunda ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Sistoskopi ve Üreteroskopi

Endoskopik incelemeler kanama riskini azaltmak için mutlaka kas gevşeticili genel anestezi altında yapılmalıdır. Mesanenin dolum fazları, doğrudan görüş altında değerlendirilmelidir.

Akut tüberküloz sistitinde mesane biyopsisi kontrendikedir. Mesane biyopsisi, ancak üreter orifisinden uzakta ülser ya da tüberküloz olan hastalarda mesane kanserini dışlamak amacıyla yapılabilir.

Tıbbi tedavi

Uygun biçimde yapılan tüberküloz kemoterapisi, bulaştırma zincirini kırmakta etkili olur. Bu açıdan en iyi önleme yöntemi, enfekte TB hastalarının tedavi edilmesidir. Doğrudan gözlemlenebilir tedavi (Directly Observed Treatment "DOTS"), bu amaçla geliştirilmiş, etkin bir tedavi uygulamasıdır. Doğrudan gözlemlenebilir tedavide, hastalar, verilen ilaçları tedavi merkezine gelerek burada gözlemcinin varlığında kullanır. Böylece tedavinin yeterli dozda ve yeterli sürede uygulandığı güvence altına alınmış olur.

Tüberkülozun tüm formlarında, kısa süreli antitüberküloz tedavi yöntemleri etkindir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, bu tedavinin başlangıcında iki ay süreyle üç ya da dört ilaçla (rifampisin, izoniazid, pirazinamid ve etambutol (ya da streptomisin) –etambutol HIV negatif, ciddi olmayan ve duyarlılığı negatif extrapulmoner TB kullanılmayabilir-- günlük tedavi yapılarak tüm tüberküloz basilleri yok edilmeli, bunun ardından dört ay süreyle yalnızca iki ilaç (rifampisin ve izoniazid) kullanılmalıdır. Bu ikinci dönemde ilaçlar, haftada iki ya da üç kez verilebilir.

Rifampisin 450 mg/gün

Izoniasid 300 mg/gün

Pirazinamin 25 mg/kg/gün ilk 2 ay

sonra da 4 ay Rifampisin 900 mg haftada 3 kez

Izoniasid 600 mg haftada 3 kez

GUTB tedavisinde medikal tedavi, ilk basamak tedavisidir. Tıbbi tedavi altında yatan prensip, dokular ve idrarda yavaşça çoğalan mikobakterilerin etkili eradikasyonudur. Uzun yılların uygulamaları sonucunda tedavi, 24 ay-

dan 6 aya inmiştir. Yalnızca komplike olgularda (yineleyen olgular, immünosupresyon ve HIV/AIDS) 9-12 ay süreyle tedavi gerekli olur.

Bununla birlikte, günümüzün önemli bir sorunu da dirençli olgulardır. Direnç konusunda riskin başlıca kaynağı daha önce tüberküloz tedavisi görmüş olmak ve direncin yaygın olduğu ülkelerde bulunmuş olmasıdır. WHO, dirençli olguları "MDR-TB (Multidrug-resistant)" rifampisin ve izoniazide dirençli olgular ve XDR-TB (Extensively drug-resistant) Rifampisin ve izoniazid yanında ikincil (second line) antitüberküloz ilaçlara resistans, herhangi bir kinolona ve en az bir ikincil enjektabl ajana (kanamisin, amikasin veya kapreomisin) olarak tanımlamaktadır ve bu olgularda duyarlılık testlerine göre belirlenmek kaydıyla en az dört ilacın kullanımını önermektedir. Dirençli olgularda tedavinin süresi bakteriyolojik yanıtla belirlenir; ancak 18 ay ya da daha uzun olabilir

Böbrek işlevi azalmış olan olgularda tedavinin bazı özellikleri vardır: Rifampisin, izoniazid, pirazinamid gibi ilaçlar safra yoluyla atıldığı için normal dozlarda verilebilir. Ancak streptomisin ve diğer aminoglikozidler (ototoksikite, nefrotoksikite!) ile etambutol (optik nörit!), böbrek yoluyla atıldığı için bu ilaçların dikkatli kullanılması gerekir. Karaciğer enzimlerinin rutin takibi rifampisin hepatoksisitesini tespit etmek için önemlidir. Pirazinamid kullanılırsa, ürik asit düzeyleri ölçülmeli, etambutol verilirse, görme keskinliği ve kırmızı-yeşil renk algısı izlenmelidir.

Transplantasyon yapılacak hastada latent TB varsa 9 ay boyunca INH profilaksisi yapılmalıdır. Vericide TB mevcut alıcıda TB yoksa önleyici tedavi almalı.

Cerrahi Tedavi

Kemoterapi ilk tercih edilecek yöntem olmakla birlikte, GUTB'de sepsis ya da abse gelişiminde ablatif cerrahi de zaman zaman ilk girişim ola-

bilmektedir. Ürogenital TB hastalarının yaklaşık %55'ine cerrahi girişim gerekmektedir. İşlevsiz böbreklerin cerrahi yolla çıkartılması, konusunda farklı görüşler vardır. Ağır üst üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan olgularda nefrektomi gereklidir.

Üreter alt ucu darlıklarının onarımı ya da küçük ve kontrakte bir mesanede ogmentasyon yapılması gibi durumlarda rekonstrüktif cerrahiye de zaman zaman gerek duyulabilir. GUTB'da cerrahi girişimlerin yoğun medikal tedavinin uygulandığı ilk iki ay içinde yapılması gerekir fakat en az 3-6 haftalık tedaviden sonra önerilmektedir. Cerrahi girişim endikasyonları şu genel hatları izler: Enfekte edilmiş materyalin drenajı ve tıkanıklığı giderme prosedürleri, tanımlayıcı lokal tedavi, üst üriner sistem rekonstrüksiyonu, alt üriner sistem rekonstrüksiyonu ve genital tüberküloz için cerrahi girişim.

Tüberküloza bağlı üreter darlığı olan hastalarda erkenden üreterin stentlenmesi ya da perkütan nefrostomi uygulanması, daha sonra yapılabilecek olan rekonstrüktif cerrahinin başarısını arttırmakta, böbrek kaybı olasılığını azaltmaktadır. Segmental hidronefroz durumlarında yeterli drenajı elde etmek için birden fazla perkütan nefrostomi gerekebilir. Böbreğin kurtarılamadığı durumlarda nefrektomi komplikasyonları önlemek için nefrektomi yapılmalıdır.

Nefrektomi endikasyonları şöyle sıralanabilir: 1) Kalsifikasyonlu ya da kalsifikasyonsuz, işlevsiz böbrek, 2) Tüm böbreği tutan, hipertansiyon, üreteropelvik bileşke darlığı ile birlikte yaygın hastalık, 3) Eşlik eden böbrek tm. Kalsifiye olmayan lezyonlarda parsiyel nefrektomi önerilmemektedir. Nefrektomi sırasında peritona ve plevral boşluklara girilmemelidir, arter ve ven ayrılması genellikle mümkün olmadığı için birlikte bağlanmalıdır. Üreterin rutin çıkarılması gerekli değildir.

Parsiyel nefrektomi: 1) Kalsifikasyonu olan, altı haftalık yoğun tedaviye yanıt vermemiş,

lokalize polar lezyon, 2) Yavaş yavaş büyüyen ve böbreğin tümünü tehdit eden, kalsifiye bir alan.

Abse drenajı gerektiğinde bunu açık cerrahi drenaj olarak uygulamamalı, olabildiğince minimal invazif biçimde gerçekleştirmelidir.

Epididimektominin de başlıca iki endikasyonu vardır: 1) Kemoterapiye yanıt vermeyen kazeifiye abse, 2) Antibiyotik ve antitüberküloz tedaviye karşın değişmeyen ya da yavaş yavaş büyüyen, sert şişlik. Orşiektomi seyrek olarak gereklidir. Epididimektomi ise skrotal bir insizyonla gerçekleştirilebilir.

Üreteral darlıklar: Böbrek tutulumu olan hastaların yaklaşık %50'sinden fazlasında üreter darlığı gelişebilir. Bu darlıklar en sık olarak üreterovezikal bileşkede oluşur. Tüberküloz nedenli tüm üreter darlıklarında üreteral stentler drenaj, dilatasyon ya da tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Üreteropelvik darlıklarda Anderson-Hynes ya da Culp yöntemi ile onarım, genellikle iyi sonuç verir. Pelvisin ileri derecede skatrize olduğu durumlarda üreterokalikostomi yapılabilir. Orta üreter darlıklarında üreter serbestlenerek üreteroüreterostomi yapılabilir veya alternatif olarak "Davis intubation ureterostomy" ya da double J uygulaması etkili olabilir. Bu durumda silikon kateterleri üreterde en az altı hafta süreyle tutmak gerekir. Üreter alt uç darlıkları, tüm hastaların yaklaşık %9'unda ortaya çıkar. Medikal tedavinin başlangıcında üreter alt ucunda darlık varsa, dikkatli olmak gerekir. Bu darlıklar ödeme bağlı olup tedavi ile gerileyebileceği gibi düzelme olmayabilir. Hastalar medikal tedavi altındayken haftalık intravenöz ürogramlarla izlenmeli, ilk üç haftada düzelme yoksa tedaviye kortikosteroidler eklenmeli, ama altı hafta içinde durum düzelmüyor ya da aksine kötüleşiyorsa o zaman cerrahi implantasyon uygulanmalıdır. Bu dönemde double J kateter uygulanarak tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi yerinde olur. Mesane cerra-

hisinde ise kontrakte mesane için augmentasyon sistoplasti ve mesane sübsitüsyonu yapılır. Mesane boynu kontraktürü ve şiddetli granülo-matöz prostatit en iyi olarak endoskopik transüretal insizyon veya prostat rezeksiyonuyla tedavi edilir. Abse durumlarında drenaj yapılmalıdır. üretral daralmalar endoskopik olarak tedavi edilmelidir, fistül oluşması durumunda suprapubik mesane drenajıyla tedavi edilir, ertelenmiş rekonstriksiyon tercih edilir. Skrotal tutulumlarda ise tutulan bölgenin eksizyonu yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Islam A. Ghoneim, MD, PhD | John C. Rabets, MD | Steven D. Mawhorter, MD, DTM&H Tuberculosis and Other Opportunistic Infections of the Genitourinary System Campbell-Walsh urology, Ninth edition Chapter 16, 468-492,
2. Mete Çek M, Lenk S, Naber KG, et al; the Members of the Urinary Tract Infection (UTI). EAU Guidelines for the Management of Genitourinary Tuberculosis. Eur Urol 2005 Sep;48(3):353-62
3. Lenk S and Yasuda M. Urinary tuberculosis. In Naber KG, Schaeffer AJ, Heynes CF, Matsumoto T et al (eds). Urogenital Infections (chapter 15. 2). European Association of Urology - International Consultations on Urological Diseases. 2010. ISBN: 970-90-79754-41-0.
4. Kulchavenya E and Kim C-S. Male genital tuberculosis. In Naber KG, Schaeffer AJ, Heynes CF, Matsumoto T et al (eds). Urogenital Infections (chapter 15. 3). European Association of Urology - International Consultations on Urological Diseases. 2010. ISBN: 970-90-79754-41-0.
5. Guidelines on Urological Infections M. Grabe (chair), R. Bartoletti, T. E. Bjerklund-Johansen, H. M. Çek, R. S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt 2014, 76.

12-3 Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) en çok genç ve cinsel olarak aktif insanlarda görülmekte ve insidansları yaşla birlikte azalmaktadır. Bir ürolog tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve steril idrar kültürü ile birlikte semptomatik olan kadınlarda, altta yatan CYBH'a karşı şüpheci olmalıdır. Acil servise başvuran kadınların %50'den fazlasında sonrasında CYBH ile ilgili kültürler pozitif bulunmuştur.

Anal seks yapan kadınlarda ve erkeklerde proktit olabilir. Etken mikroorganizmaları *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* ve Herpes simplex virüsü (HSV) içerir. Ancak özellikle ülseratif tipli CYBH'ların, HIV bulaşma ve enfektivitesini kolaylaştırdığının hatırlanması önemlidir. Özellikle HSV tip 2, HIV bulaşmasında rol oynayabilir.

Kanıtlar göstermiştir ki, spermisid nonoxynol-9 CYBH'a karşı koruyucu değildir ve sık kullanımı aslında genital ülserasyon ve HIV bulaşma oranını arttırarak zararlı olabilir.

CYBH'ların tedavisini yapan doktorun tanı ve tedavi yöntemlerinin güncel olması gerekmektedir. Bu amaçla, hastalık kontrol ve önleme merkezi centers for disease control and prevention (CDC), CYBH tedavisi önerilerini periyodik olarak, kolaylıkla elde edilebilecek CDC web sitesi kontrol edilerek güncellenmektedir.

Pelvik inflamatuvar hastalık gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların komplikasyonlarını ve hastalıkların yayılmasını önlemek için hastanın tedavisi kadar partnerinde tedavisinin yapılması önemlidir.

Epidemiyoloji

Her yıl ortalama 19 milyondan fazla yeni CYBH rapor edilmektedir ve 65 milyondan fazla insan tedavi edilemeyen viral CYBH'la enfektedir.

En sık CYBH'lar HPV ve HSV enfeksiyonlarıdır. Cinsel olarak aktif erkeklerin ve kadınların en az %50'si yaşamlarının bir bölümünde genital HPV enfeksiyonunu edinirler. Kadınların %80'i 50 yaşına kadar genital HPV'yi edineceklerdir.

1995 yılında bildiri zorunlu hastalıklar arasına girdiğinden beri klamidy enfeksiyonunun görülme sıklığı artmaya devam etmektedir. rapor edilen gonokok enfeksiyonlarından 4 kat fazla rapor edilmiştir. Yüksek duyarlılığa sahip idrarda bakılan nükleik asit amplifikasyon testleri (NAATs)'ne ulaşabiliyor olmak erkeklerde klamidy enfeksiyonunun tanısını arttırmaktadır.

Gonore oranı 1996-2006 yılları arasında 100000 nüfus başına 115 vakayla oldukça stabil olmuştur. 2006-2009 yılları arasında 99. 1 vaka olmuştur. Kinolonlara dirençli *N. gonokoklarda* anlamlı artış olmuştur, bu sebeple florokinolonlar artık ABD'de tedavi için önerilmemektedir.

Genital Ülserler

Birçok cinsel yolla bulaşan enfeksiyon genital ülserlerle karakterizedir ve en sık HSV enfeksiyonu veya sifilizi içerir. Şankroid ve granüloma inguinalenin eşlik ettiği diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda da ülser görülebilir.

Birçok deneyimli uzman bile cinsel geçişli hastalıkların tanısında ilk klinik değerlendirilmede %40 oranında yanlı olabilir. Bir hastada birden fazla CYBH olabileceği unutulmamalıdır. Şankroid olan hastaların yaklaşık olarak %10'unda HSV enfeksiyonu yada sifiliz bulunur. Laboratuvar test sonuçları beklenmeden anamnez ve fizik muayeneye dayalı ampirik tedavi başlanmalıdır. Eğer ülser tedaviye yanıt vermiyorsa biopsi alınmalıdır.

Herpes simpleks virüs enfeksiyonu

Genital herpes enfeksiyonu 50 milyondan fazla insanı etkileyen yaygın bir enfeksiyondur. Bunların %85-95'i HSV tip 2, %10-15'i HSV tip 1 vakalarıdır. HSV tip 1 orogenital seks sırasında ağız salgıları yoluyla bulaşabilir. HSV tip 2 antikorlu olan kadınların %80'inden fazlası klinik enfeksiyon hikayesine sahip değildir. İnkübasyon süresi 1 ile 26 gün arasında değişmektedir ancak genellikle 4 gün gibi kısa bir süredir.

Primer enfeksiyon kendini genital veya anal bölgede ağrılı ülserlerle ve iki taraflı ağrılı inguinal lenfadenopati ile gösterir. Bir sinir dağılımını takip etmeyen eritamatoz taban üzerindeki bir grup vezikül patognomoniktir. Primer lezyon 4-15 gün sürdükten sonra kabuklanma veya reepitelizasyon görülür. Ağrı, kaşıntı vajinadan veya uretradan akıntı ve hassas inguinal adenopati başta gelen lokal belirtilerdir. Ayırıcı tanıda primer sifilizve şankroid gibi diğer CYBH'larla birlikte Crohn hastalığı, travma, kontakt dermatit, eritem multiforme, reiter sendromu, sedef hastalığı ve liken planus gibi enfeksiyöz olmayan bozukluklar düşünülmelidir. Klinik başlangıçtan 3 aya kadarki sürede asemptomatik viral dökülme görülebilir ve bulaşma riski sürer. viral kültür herpes enfeksiyonun tanısında altın standarttır. HSV tip 2 olanlarda ilk yıl 4 defa HSVtip 1 olan hastalar ise 1 kez nüks görülür. FDA onaylı 3 tip spesifik antikor testi vardır (Herpeselect HSV-1 ve HSV-2 ELISA, Herpeselect HSV-1 ve HSV-2 Immunblot, Captia ELISA).

Tedavisi oral asiklovir, valasiklovir ve famsiklovirdir. Tedavi prodrom döneminde veya lezyonun başladığı 1. gün içinde başlaması gerekir. Günlük baskılayıcı tedavi ile nüksler %80 oranında engellenmektedir.

Şankroid

Şankroid Haemophilus ducreyi adı verilen bakterilerin yol açtığı bir hastalıktır. Erkelere kadınlardan üç kat daha sık görülmektedir.

İnkübasyon süresi 1 ile 21 gün arasında değişmektedir. Penis veya vulvovajinal bölgede ağrılı, endure olmayan ülser neden olur, . Ülser keskin sınırlı, üzeri gri yada sarı pürülan eksüda ile kaplı, fragil tabanı vardır. Ülser tipik olarak tek taraflı inguinal lenfadenopati ile ilişkilidir, süpüratif ve fistülize olma eğilimi vardır. Haemophilus ducreyi kültürde üretmek zordur. Son zamanda PCR H. ducreyi tespit etmede duyarlı ve spesifik bir araç olarak gösterilmiştir.

Şankroid tedavisi ağızdan alınan tek doz Azythromicin veya bir doz Ceftriaxone enjeksiyonu dur. Alternatif rejimler siprofloksasin 500 mg oral günde 2 kez 3 gün veya ağızdan 7 gün alınan Erythromycindir. Ülser genellikle 7 ile 14 gün içinde iyileşmektedir. Eğer seksüel partner ülser erüpsiyonu sırasında yada önceki 2 hafta cinsel ilişkiye girdiyse muayene edilip tedavi edilmelidir. Inguinal hassasiyette semptomatik rahatlama bubonların iğne aspirasyonu ya da insizyon ve drenajla sağlanabilir.

Sifiliz (Frengi)

Sifiliz bir spiroket olan treponema pallidumdan kaynaklanan bir hastalıktır. İnkübasyon süresi 10 ile 90 gün arasında değişir. Hastalık enfekte lezyonlarla ve vücut sıvıları ile temas sonucu yayılır. İntrauterin yoldan veya kan transfüzyonu ile de bulaşabilir. Tanı ve tedavide yol göstermesi için sfiliz evrelere ayrılmıştır.

Primer sfiliz temastan yaklaşık 3 hafta sonra gelişen bir adet ağrısız, sert ülser ile karakterize olup 4-6 hafta kadar sürebilir. ülser erkeklerde glans, korona ve perianal bölgede kadında ise labialar ve anal bölgede ortaya çıkar. Adenopatiler ağrısızdır ve tedavisiz iğleştigi için fark edilmez.

Sekonder sifiliz ülserle lezyondan 4-10 hafta sonra başlar ve 24 ay boyunca devam edebilir. Erken dönemde gövde ve kollarda oluşan makülopapüler döküntüler ve ağrısız generalize lenfadenopatilerdir. papüler yapılar endarterit gelişimi ile ilişkilidir. Lezyonlar nekrotik ve püs-

tüler bir hal alabilir. genellikle avuç içi ve ayak tabanı etkilenir. Bu lezyonlar büyüyerek kondüloma lata oluşumu görülebilir.

Tersiyer sifiliz, tedavi edilmeyen hastalarda gelişir. Sifiliz bütün organ ve sistemleri etkileyebilen sistemik bir hastalık olup özellikle kardiyovasküler sistemi, iskelet sistemini, santral sinir sistemini ve deriyi etkiler. Nörosifiliz sifilizin herhangi bir safhasında gelişebilir. Tersiyer sifilizde aortit, menenjit, üveit, optik nörit, yaygın parazi, tabes dorsalis, deri ve iskelet sisteminde gomlar gelişebilir.

Latent sifiliz, hastalık belirtileri olmadan serolojik olarak aktif olması durumudur. Erken latent sifiliz son 1 yıl içinde edinilmiş sifilizdir. diğer tüm latent sifilizler geç latent sifiliz olarak adlandırılır.

Primer veya sekonder lezyonlardan alınan örneklerden karanlık saha mikroskopisi ve floresan antikor (DFA) testleri çalışılabilir. şüpeli gruptaki hastaları değerlendirmede en çok kullanılan testler non treponemal test olan rapid plazma reagin (RPR) veya venereal Disease Research Laboratory (VDRL) testidir. Bütün pozitif testler mutlaka T. Pallidum partikül aglütinasyon (TP-PA) veya floresan treponemal antikor absorpsiyon (FTA-ABS) gibi bir treponemal test ile doğrulanmalıdır. Pozitif treponemal antikor testleri genellikle hayat boyu pozitif kalır.

Sifiliz tedavisi benzatin penisilin G (2. 4 milyon ünite intramuskuler tek doz). Hastada penisilin alerjisi varsa 14 gün boyunca günde 2 defa 100 mg oral doksisisiklin veya 14 gün boyunca oral 500 mg tetrasiklin kullanılabilir. Geç latent sifiliz veya nörosifiliz bulgusu olmayan tersiyer sifilizde 2. 4 milyon ünite benzatin penisilin i. m. olarak haftada bir 3 hafta verilir veya doksisisiklin tedavisi 4 hafta verilebilir.

Lenfograduloma venerum

Chlamydia trachomatisin L1, L2, L3 tiplerinden oluşan ABD de oldukça nadir görülen bir hasta-

lıktır. Afrika'nın bazı bölgelerinde Asya, Güney Amerika ve Karayiplerde persistan olarak bulunur. İnkübasyon periyodu 3-30 gündür. Başlangıç bulgusu penis, anüs veya vulvovajinal bölgede gözden kaçabilen ağrısız tek bir ülserdir. Hasta genellikle ülser rezolüsyonundan 2-6 hafta sonra ağrılı tek taraflı süpüratif inguinal lenfadenopati ve konstitüsyonel semptomlarla başvurur. Tanı esas olarak klinik bulgular ile konur ve vakaların ancak %30-50'sinde kültür pozitif sonuç verir.

Tedavi 3 hafta süre ile antibiyotik tedavisi gerekli olup 2 defa 100mg doksisisiklin veya günde 4 defa 500mg eritromisin kullanılabilir. semptom başlangıcından 30 önce cinsel ilişki öyküsü varsa partner tedavi edilmelidir.

Chlamydia trachomatis enfeksiyonu

Tüm dünyada en sık görülen seksüel geçişli hastalıktır. . Virulan serotipler D, E, F, G, H, I, J ve K'dır. İnkübasyon periyodu 3-4 gün arasındadır. Erkek ve kadınların büyük kısmı asemptomatiktir. Erkek hastaların %50'sinde uretrit, epididimit veya prostatitten kaynaklanan şeffaf veya beyaz üretral akıntıya yol açan alt üriner sistem semptomları gelişir. C. trachomatis genç erkeklerde epididimitin en sık nedenidir. Kadınların %75'i asemptomatik olup %40'nda pelvik inflamatuvar hastalık gelişir. Hastalarda mukopürülan endoservikal bir akıntı görülebilir. Chlamydia enfeksiyonu kadında tuba uterina skarı, ektopik gebelik, pelvik ağrı ve infertilite riskini artırır. Normal doğum esnasında, yeni doğanlarda oküler, orofaringeal, respiratuvar, ürogenital veya rektal enfeksiyon oluşabilir.

Kadınlarda tarama endoservikal sürüntü örneğinden çalışılan nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) veya idrarda NAAT ile;amplifiye olmayan nükleik asit hidridizasyon test, immunoassay enzim veya endoservikal sürüntüden kültür yolu ile yapılabilir. Erkek ve kadında nükleik asit amplifikasyon testi (NAATs) idrar-

da PCR yöntemi ile yapılan sensitivitesi yüksek bir testtir. Kür tespiti açısından NAAT testine tedavi tamamlandıktan 3 hafta geçmeden bakılmamalıdır;çünkü inceleme alanındaki ölmüş olan mikroorganizmalar yanlış pozitif sonuç verebilir. NAATs tek örnekte hem chlamydia hem de n. gonore enfeksiyonu için kullanılabilir ama ikisini birbirinden ayırt edilemez.

Tedavide 1 gr tek doz oral azitromisin veya 7 gün boyunca günde 2 defa 100 mg doksisisiklin primer tedavi olup her ikisinde etkinliği aynıdır. Alternatif tedavi ise günde 4 adet 800mg eritromisin etilsüksinat; günde 2 adet 300 mg ofloksasin veya 7 gün boyunca günde 1 adet 500 mg levofloksasindir. gebelerde eritromisin etilsüksinat ve azitromisin güvenle kullanılır. kültür tekrarı eritromisin ile tedavi edilen gebelerde 3 hafta sonra önerilir. Tanı anında ve semptomlardan itibaren son 60 günde ki hasta ile temas kuran tüm seksüel partnerler değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Gonore

Etken gram negatif diplokok olan *Neisseria gonorrhoea*'dir. İnkübasyon süresi 3 ila 14 gün arasındadır. Cinsel ilişki sonrası bulaşma ihtimali erkeklerde %10 kadında %40'tır. Erkekler, mukopürülan üretral akıntıya eşlik eden üretrit, epididimit, proktit ve prostatit ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarıyla başvururlar. Kadınlar genellikle asemptomatiktir ancak vajinal ve pelvik rahatsızlık veya dizüri ile başvurabilirler. *C. trachomatis*'te olduğu gibi vajinal duvar *N. Gonore* enfeksiyonuna dirençlidir fakat serviks değildir. Mukopürülan endoservikal akıntı görülebilir. Gonoko enfeksiyonunun yayılması nadirdir ve yayılım artrit, dermatit, menenjit ve endokardit şeklinde görülebilir.

Tanı endoservikal kültür veya yeni tanımlanan testleri; vajinal, üretral(erkeklerde) veya idrar örneklerinde nükleik asit amplikasyon testi (NAAT) ile konabilir. Gonore tespit edilen

hastalarda klamidyaya, sifiliz ve HIV'i içeren testler yapılmalıdır.

Tedavi tek doz 250mg intramuskuler seftriaksondur. Komplike olmamış vakaların %99'unda tedavi kürle sonuçlanır. Eğer kür olmazsa 400 mg sefiksime kullanılır. Spektinomisin 2 gr im sefalosporinlere alerjisi olanlarda ve hamilelikte kullanılabilir. Gonoreli hastalarda sıklıkla *C. Trachomatis* ile eş zamanlı olarak enfektedir bu hastalara klamidyaya testine göre daha konservatif olduğu için direkt olarak ikili antibiyotik uygulaması önerilmektedir. seftriaksona ek olarak tek doz 1 gr azitromisin veya doksisisiklin 100 mg günde 2 kez 1 hafta kullanılmalıdır. semptomlardan itibaren son 60 günde ki seksüel partnerler değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Trikomonas

En yaygın CYBH'dan biri olup yılda dünya çapında yaklaşık 174 milyon yeni vaka bildirilmektedir. Enfeksiyon, vajina, üretra, bartolin bezi, skene bezi ve prostata yerleşebilen flajellalı bir protozoon olan *Trichomonas vaginalis* tarafından oluşturulur. İnkübasyon periyodu 4-28 gündür. Erkeklerde genellikle asemptomatik ancak üretral akıntı, dizüri, acil işeme hissi gibi kısa süreli semptomlara yol açabilir. Kadınların %50'si asemptomatiktir. Kadınlarda köpüklü beyaz veya yeşil, kötü kokulu vajinal akıntı, kaşıntı ve eriteme neden olurlar. Diğer semptomlar dispareni, suprapubik hassasiyet ve acil işeme hissidir. Hamilelerde prematür doğum ve artmış HIV bulaşma riski vardır Kadınlarda tipik olarak çilek görünümüne serviks mevcuttur. Kadınlarda tanı polimorfonükleer hücrelerin 4 kat büyüklüğünde hareketli protozoa vajinal ıslak alan smearında ya da idrarın mikroskopik uygulamasında da görülebilir. Erkeklerde tanı üretral kültür, idrar veya semen kültürü ya da idrarın mikroskopik uygulamasıyla konur. Nükleik asit amplifikasyon testi erkekde tanı için en yüksek sensitiviteye sahip testtir.

Tedavi tek doz 2 gr oral metronidazol veya tinidazoldür. metronidazol gebelerde kullanılabilir. Tedavi başarısızlığında 7 gün günde 2 kez 500mg metronidazol şeklinde uzatılabilir. Tedavi boyunca alkol alımı gastrointestinal yan etkiler nedeniyle kısıtlanmalıdır. Metronidazol jel kullanılabilir ama oral tedaviden %50 daha başarısızdır.

Genital siğiller

Genital siğiller HPV tarafından oluşturulurlar. yüzden fazla HPV genotipi içinde otuzdan fazlası genital sistemi enfekte eder. Direkt deriden deriye temasla bulaşan DNA içeren bir virüstdür. Çoğu enfeksiyon subklinik veya asemptomatiktir. Dışarıda görülen siğiller tipik olarak HPV tip 6 ve 11'den kaynaklanır. inokülasyonun cinsel ilişki sırasında gelişen mikrotravmalardan meydana geldiği düşünülmekte. HPV ayrıca serviks, vajina, üretra, anüs ile konjunktiva, dudak ve nasal yollar gibi muköz membranlarda da tespit edilmiştir. Tip 6 ve 11'in invazif karsinoma dönüşme riski düşüktür. Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 ve 51 kadınlarda servikal displazi ve neoplazma, erkeklerde skuamöz intraepitelyal neoplazma ile ilişkilidir. HPV ile ilişkili kanserlerin %84'ünde HPV tip 16-18 bulunmuştur. HIV ile enfekte kadınlarda HPV ilerlemesinin hızlı olması nedeni ile servikal kanser immünodeficiency sendrom (AIDS)'te bildirilen hastalıklardan biri olarak düşünülmektedir.

Tanı genellikle keskin sınırlı papillomatöz genital lezyonun görülmesi veya palpasyonu veya palpasyonu ile konur. Genital siğillerin biopsisi rutinde gerekli değildir ancak atipik, pigmente, endüre, fiske veya ülserle siğillerde uygulanabilir. Tedavide başarısız olanlarda, tedaviye rağmen ilerleyen lezyonlarda ve immün yetersizliği olanlarda biopsi alınmalıdır.

Genital siğiller zamanla geriliye bildiği için gözlemek bir seçenektir. Hastanın kendisinin uygulayabileceği tedaviler podofilotoksin 0.5 solüsyon veya jel, imiquimod %5 krem veya

sinecatechins %15 merhemi içerir. Podofilotoksin 0.5 solüsyon 3 gün 12 saatte bir sonraki 4 gün ara verilmeli ve tedavi isteğe bağlı olarak 4 kez tekrarlanabilir. İmiquimod %5 krem haftada 3 kez yatmadan önce 16 haftaya kadar kullanılmalıdır. İşlemden 6-10 saat içinde tamamen yıkanmalıdır. Sinecatechins %15 merhem günde 3 kez siğil bitene kadar uygulanmalıdır. 16 haftayı geçmemelidir. Gebelerde güvenlilikleri bilinmemiştir.

Hekimin uyguladığı terapi seçenekleri sıvı nitrojen ile kriyoterapiyi, elektrocerrahiyi, podofilin resin %10-25'i, triklorasetik asidi (TCA) veya biklorasetik asit (BCA) %80-90'ı, cerrahi eksizyonunu (elektrokoter yada yüzeysel kesi) içerir. Üretral meatusu çevreleyen geniş ve büyük lezyonlar üretral veya mesane kondülomunu aklı getirir bu hastalarda sistoüretroskopi gerekli olabilir. Üretral ve mesane lezyonları eksize edilmelidir. İntra üretral haftada 2 kez kullanılabilen %5 5-fluorocil krem faydalı olabilir. Sistoskopi yapılırken dikkatli olunmalı dış sfinkteri geçmekten kaçınılmalıdır. Rekürrensi kontrol için distandü mesanenin sık seri incelemeleri yapılmalıdır.

HPV Aşısı; Gardasil servikal kanser, serviks kanseri prekürsörleri, anal kanser ve ilişkili prekanseröz lezyonlar ve anogenital siğiller önlenmesi için HPV Tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı erken ve kadınlarda kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış kuadrivalan aşıdır. Cervarix servikal kanserin ve ilgili prekanseröz lezyonları önlenmesi için kadınlarda HPV Tip 16-19'e karşı onaylanmış bivalan aşıdır.

Her iki aşıya temas öncesi uygulanmışsa HPV Tip 16-18'in neden olduğu servikal kanser ve yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplaziye, karşı korur. Ayrıca kuadrivalan aşı HPV Tip 6-11'in neden olduğu kondüloma aküminata, vulvar ve vajinal prekanseröz lezyonlara karşı korur. Aşı 11 ve 12 yaşındaki kızlara hem de daha gençken aşılarını tamamlamamış 13-26 yaş arası kadınlara önerilmektedir. Aşılama 9

yaşında başlayabilir. Kuadrivalan aşı 9-26 yaşındaki erkeleri genital siğilden korumak için yapılabilir. Bağışıklığın ne kadar süreceği rapel doz gerekliliği bilinmiyor. Amerikan kanser derneği 19-26 yaş arası kadınlarda, seksüel partner sayısı arttıkça etkinliğinde azalma olacağından evrensel bir aşılama önermeyip pap smear taramasına devam edilmesi gerekliliğini savunmaktadır.

Molluscum contagiosum

Moluscum contagiosum virus (MCV) pox ailesine mensup DNA virüsüdür. Dört alt tipi vardır. HIV olan yerlerde daha çok tip 2-3 görülmektedir. inkübasyon periodu 14 ile 50 gün arasındadır. MCV cilt-cilt teması, fomitler ya da kendi kendine inokülasyon yoluyla bulaşırabilir. Çocuklarda, lezyonlar genellikle kümeler halinde yüz ve boyun, göğüs, sırt ve ekstremitelerde ortaya çıkar. Yetişkinlerde cinsel temasla bulaşır lezyonları en sık genital ve kasık bölgeleri, iç uyluk ve perinede görülür. Daha az oranda konjunktiva ve ağız içi gibi mukozal alanlarda rastlanır. MCV öncelikle skuamoz epiteli bozar ve kendini çapı 2 ile 5 mm arasında değişen düz, yuvarlak, ortasında hafif göbeklenme olan şeffaf papüller olarak gösterir. Lezyonların tabanında eritamatoz veya hipopigmente halo olabilir. İmmun sistemi baskılanmış kişilerde lezyonlar birkaç ay ile genellikle 1 yıla kadar iyileşir ancak 5 yıla kadarda sürebilir.

Tanı şüphe varsa biopsi örneğinin hemotoksilen ve eozin boyası yapılabilir. Hiyalin dolu Henderson-Patterson cisimciğinin varlığı patognomoniktir. Çoğu durumda hastalık kendini sınırlar tedavi gerekmez. Hasta isterse ya da kaygı verici bir yayılma olursa koter küretaj veya sıvı likit nitrojen ile kriyoterapi yapılabilir.

Mollikut

Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis ve Mycoplasma genitalium hem erkeklerde

hem de kadınlarda genital sistemin kommensal organizmaları olarak kabul edilir. Aseptomatik kadınların en az %60'ında ureaplasmanın genital sistemde barındığı gösterilmiş. Bu organizmalar erkeklerde kronik prostatit, bayanlarda urgency/frequency sendromu ve nongonokoksik üretritlerin %40'ından sorumlu tutulmuştur. Genç seksüel aktif bayanlarda dizüri ve urgency/frequency şikayeti olan negatif kültüre sahip hastalarda micoplazma ve üroplazmaya yönelik kültürler ve tedavi rejimleri yararlı olabilir.

Servikal, üretral ve üriner örneklerde organizma varlığı et suyu ve üre içeren özel renkli agarda spesifik koloniler gösterilmesiyle onaylanır. Tedavide tetrasikline %30 hastada direnç gelişmiştir. Tetrasikline dirençli vakalarda suşlarda eritromisin kullanılabilir. Tedavi doksisisiklin 100 mg günde iki kez iki hafta ya da azitromisin 1 gr tek doz eğer gerekliyse 10-14 gün sonra tekrarlayabilir. Alternatif tedavi eritromisin 500 mg günde dört kez ya da ofloksasin 300 mg günde iki kez 10-14 gün verilebilir.

AIDS ve HIV enfeksiyonu

AIDS, HIV (insan immünyetmezlik sendromu) enfeksiyonunun en şiddetli belirtisidir. Bu sürecin 3 aşaması sözkonusudur birincil enfeksiyon, kronik asemptomatik enfeksiyon, ve AIDS'dir. HIV enfeksiyonunun yol açtığı ilerleyici immün yetmezliğe bağlı ciddi fırsatçı enfeksiyonların, tümörlerin veya diğer hayatı tehdit edici durumların gelişmesi AIDS olarak tanımlanır. Tedavi uygulanmaması durumunda 8 ile 12 yıllık bir süreç sözkonusudur. AIDS bir süre önce batı Avrupa ve kuzey Amerika şehirlerinde yaşayan 25-44 yaş arası erkekler arasında ilk, genç kadınlar arasında ise 3. Sırada ölüm sebebiydi. Etkili antiretroviral tedavi sayesinde AIDS'e bağlı ölümler hızla azalmaktadır. HIV için 3 temel bulaşma şekli pek değişmemiştir. Bunlar korunmasız ilişki, kanla temas ve anneden çocuğa bulaşmadır.

Sünnetli erkeklerin HIV enfeksiyonu açısından düşük risk taşıdıkları sonucunu destekleyen üç tür kanıt mevcuttur; biyolojik kanıtlar, meta analizle desteklenen gözlem çalışmalarının verileri ve meta analizle desteklenen üç randomize klinik çalışmanın sonuçları. Sünnetsiz erkeklerin HIV enfeksiyon riskinin artmasını açıklayabilecek biyolojik mekanizmalar arasında enflamatuvar olayların oranında artış, sünnet derisi mukozasının travmaya yatkınlığı ve altındaki ılık ve nemli alanda patojenlerin uzun süre canlı kalabilmeleri sayılabilir. AIDS'e özgü fırsatçı enfeksiyonlar ve maliniteler ile komplike olabilir. Antiretroviral tedavinin verilmemesi durumunda AIDS genellikle 2-3 yıl içinde ölümlerle sonuçlanır.

Tanıda serum, tükürük ve idrarda HIV antikorları saptayan testler geliştirilmiştir. Çoğu laboratuvar viral lizatardan gelen antikorlara dayanan rekombinan veya sentetik enzimle-linked-immunosorbent assay (ELISA) kullanılarak HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını tarar. ELISA'nın %100 ulaşan duyarlılık ve özgüllükleri vardır. Çeşitli hızlı testler ve ev testleri de üretilmiştir. Bu testleri doğrulamak için Western blot kullanılır. Akut enfeksiyon sonrası 12. günden itibaren HIV RNA saptanabilir. HIV RNA testleri akut enfeksiyon tanısında duyarlılıkta azalma pahasına olmakla beraber %100 duyarlılığa sahiptir. İlk antikor genellikle 21. gün saptanabilir Ancak HIV antikor testinin pozitifleşmesi hastaya ve enfekte eden virüs nesline göre değişiklik gösterebilir. İnfeksiyonda 6 hafta sonra hemen hemen hastaların tümünde antikor saptanabilir.

HIV ve üroloji

Genital organlar HIV enfeksiyonunun erken veya geç dönemlerinde tutulabilir. Birincil HIV enfeksiyonundan 1 ile 5 hafta sonra başlayan akut ekzantem gelişebilir. Belirleyici semptomlar arasında halsizlik, ateş, gece terlemesi ve eşlik eden lenfadenopati sayılabilir. CYBH HIV bu-

laşma riskini artırır bu nedenle CYBH nedeniyle kliniğe gelen herkese HIV testi önerilmektedir.

Genital herpesler tedavi edilmediği zaman veziküller birleşerek dev ülserler oluşturabilir ve ikincil enfeksiyonlar eklenebilir. Antiviral tedaviye rağmen geçmeyen olgularda virüs kültürü ve direnç testleri yapılmalıdır. Dirençli olgularda 8 saatte bir foscarnet 40mg/kg iv veya topikal cidofovir 5 gün uygulanabilir. HPV enfeksiyonu özellikle HIV ile enfekte konaklarda daha büyük lezyonlar ile karşımıza çıkar tedavi kriyoterapi, podofiloks, imiquimod, padofilin rezin, lazer veya cerrahi eksizyondur. Bu hastalarda kanser gelişme riski artmıştır. Ayırıcı tanıda atipik skuamöz hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom bulunabilir bu hastalardan biopsi alınmalıdır. HIV ile enfekte hastalarda ikincil ve üçüncül sfilize geçiş daha hızlı olmaktadır. Merkezi sinir sisteminde erken relaps da daha sık olabilir. Bu hastaların standart rejimlerle tedavisi başarısız olabilir. Bu birincil ve ikincil sfilizde 2. 4 milyon ünite tek doz benzatin penisilin önerilmektedir. Bazı yazarlar geç sfilizde ki gibi haftalık dozlar halinde 3 doz yapılabileceğininide söylemektedir. Üretrit ise HIV ile enfekte hastalarda ilk romotolojik hastalığın bildirildiği zamandan beri üveit, üretrit ve artritten oluşan Reiter sendromu tüm bulgular olmaksızın görülür. Reiter sendromu ve HIV arasındaki bağ tam olarak anlaşılammıştır. Sendrom ve özellikle üretral akıntı antibiyotik tedavisine dirençlidir. Molluskum contagiosum AIDS hastalarının %10-20 sinde olduğu bildirilmiştir. Lezyonlar yaygın ve çok büyük boyutlara ulaşabilir. Tedavide krioterapi, elektrodiseksiyon, küretaj veya topikal keratolitik solüsyonlar uygulanabilir.

HIV ile enfekte kişiler renal mycobacterium tuberculosis'in ilaca dirençli suşlarının oluşturduğu aktif enfeksiyon açısından artmış risk taşımakta görülmektedir. Bu hastalarda tanı ve tedavi daha zor olmaktadır. Aspergillus, sitomegalovirüs ve Toxoplazma enfeksiyonları diğer renal enfeksiyon yapan nedenlerdir. HIV

ile enfekte hastalarda prostatit gelişme riski % 8 bulunmuştur. Bu hastalarda klinik ağır seyretmekte abse gelişenlerde drenaj gerekir ve bakteriyel prostatit de uzun dönem antibiyotik tedavisi gerekir. AIDS'de en sık görülen intraskrotal patoloji endokrin dengesizlikler, yüksek ateş, malnütrisyon, tedavide kullanılan ilaçların toksik etkileri ve testiküler enfeksiyonlara bağlı oluşan testiküler atrofidir. Klinikte skrotal enfeksiyonlar genellikle epididimorşit şeklinde görülür. Tekrarlar sık görülür ve ısrarcı semptomlara veya abselere yol açabilir. Tedavide ilk antibiyotik tedavisi sonrası uzun dönem idame supresyon tedavisi uygulanır.

Amerikada HIV enfeksiyonu olabilecek veya şüphesi olan 138 olay bildirilmiştir. Erişkinler arasında AIDS %5. 1 oranında sağlık çalışanlarında gelişmiştir ve bunların arasında 122 cerrah vardır.

KAYNAKLAR

1. Tara Lee Frenkl, MD, MPH, Jeannette M. Potts, Sexually Transmitted Infections Campbell-Walsh urology, Ninth edition Chapter 13, 402-419,
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2010 STD Treatment Guidelines.
3. Guidelines on Urological Infections M. Grabe (chair), R. Bartoletti, T. E. Bjerklund-Johansen, H. M. Çek, R. S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt 2014, 75-76.

12-4 Prostatit ve Benzeri Hastalıklar

Prostatit ve Benzeri Hastalıklar, Orşit ve Epididimit

Prostatit tedavisindeki yeni dönem 1968'de Meares ve Stamey'in 4 kap testi çalışması ile başladı. Temel prostatit tedavisi olarak prostat masajı bir kenara bırakılıp antimikrobiyal tedavi, lokalize bakterilere rastlanan küçük bir grupta kullanıldı. Semptomların süresine göre, bakteriyel prostatit akut veya kronik (semptomlar en az 3 ay süreyle devam eden) olarak tarif edilir. Bir patojen, ancak, sadece% 5-10 rutin yöntemlerle saptanır.

Epidemiyoloji

Yirmi yaşın üzerindeki erkeklerde %2-12 sinde prostatit benzeri semptomlar görülmektedir. Erkeklerin %9-16'sında prostatit tanısı koyulmuştur. Prostatit ürolog vizitlerinin %3-12'sini oluşturmaktadır.

Prostatit 50 yaş altındaki erkeklerde en yaygın ; 50 yaş üstündeki erkeklerde ise benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri ardından 3. en sık görülen ürolojik tanıdır.

Geleneksel olarak prostatitin genç erkeklerin bir hastalığı olduğuna inanılmaktadır (35-50). Ancak prostatit tüm yaşlardaki erkekleri etkileyen bir hastalıktır. İlginçtir ki prostatit ile ilgili semptomlar yaşlılarda daha çok olamakla birlikte rahatsızlık edici hissi daha az olduğu için veya BPH tanısı aldığı için prostatit daha çok gençlere adedilmiş bir hastalık olmuştur.

Etyoloji

1. Mikrobiyolojik Gram negatif üropatojenler: Akut bakteriyel prostatit prostat glandının yaygın enfeksiyonu olup hem alt idrar yolu enfeksiyonu hem de sepsisle ilintilidir. Kronik

bakteriyel prostatit ise gland içerisinde barınan fokal üropatojenik alanlara sekonder gelişen tekrarlayan İYE'ler ile ilintilidir. En yaygın patojenler %66-80 oranında Escherichia Coli suşlarıdır. Pseudomonas aeruginosa, serratia, klebsiella türleri ve enterobacter aerogenes %10-15 oranında saptanır.

Gram pozitif bakteriler: Enterokokların kaydedilmiş prostatitlerin %5-10'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Corynebacterium enfeksiyonu: Corynebacterium türleri prostat patojenleri olarak kabul edilmese bile potansiyel ajan olarak suçlanmıştır.

Chlamidyal enfeksiyon: Bazı çalışmalarda kronik prostatitli hastalarda üretral ve prostatik chlamidyal enfeksiyon birlikteliği %20 civarında seyrederken kimi çalışmalarda bu oranlar %1-2 civarında seyretmiştir. Bu yüzden daha fazla aydınlatılması beklenen bir konudur.

Ureoplasma Enfeksiyonu: Ureoplasma urealyticum hem semptomatik hastalarda hem de nonspesifik üretritlerde üretradan izole edilen yaygın bir mikroorganizmadır. Abakteriyel ve kronik nonbakteriyel prostatitli hastalarda yüksek derecelere varan (%82) U. Urealyticum izole edildiği bildirilmiştir. Antibiyoterapiden sonra yüksek oranda eradikasyon ve semptomatik iyileşme mümkündür.

2. Değişmiş Prostat Konak Savunması: Prostatın bakterilerle kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna izin veren risk faktörleri intraprostatik duktal reflü, fimozis, spesifik kan grupları, korunmasız penetratif anal ilişki, İYE, epididimit, üretral kateterler, kondom kateter drenajı, enfekte idrarı olanlarda transüretral cerrahi uygulamasıdır.

Prostatitte fruktoz, sitrik asit, asit fosfataz seviyeleri, Mg, Ca, Zn iyonları ve çinko içeren antibakteriyel faktör azalır. LDH-5/LDH-1, seruloplazmin, pH, C3 miktarları artar.

3. Disfonksiyonel miksiyon: Yüksek basınçlı disfonksiyonel akım paternleri ya da nörofizyolojik obstrüksiyon prostatitin patogenezinin sorumlu tutuldu. Kronik prostatit tanısı alan birçok hastada mesane boynu hipertrofisi, mesane boynunda tam olmayan hunileşme, maksimal akım hızında azalma ve bu disinerjik işeme paterninin sonucu olarak nöropatik ağrı durumu sıklığı artmıştır.

4. İntraprostatik Duktal Reflü : Prostat kanallarına idrar ve muhtemelen bakterilerin reflüsü kronik bakteriyel ve non-bakteriyel prostatik enflamasyonun patogenezinde en önemli etyolojik mekanizmalardan biridir. Prostat taşlarında idrarda bulunan maddeler bulunur bu da intraprostatik reflünün en önemli kanıtlarından biridir. Prostat taşlarında bulunan patojenler korunmuş kümeler halinde bulunabilirler. Bu korunmuş küme ya da biyofilmler de, prostat taşlarıyla bağlantılı bakteriyel kolonizasyon dirençli kronik prostatit ve tekrarlayan İYE'lere yol açabilir. Prostatik kalsifikasyon nonbakteriyel kronik prostatitli hastalarda yaygındır ve daha fazla enfeksiyon ve semptom süresi ile ilintilidir.

5. İmmünolojik Değişiklikler : Etiyolojik neden ne olursa olsun immunolojik kaskad kronik prostatit gelişiminde önemli bir rol oynar.

Akut bakteriyel prostatitte serum ve prostat sıvısında IgG, IgA ve PSA yüksek seviyelerde bulunur. Tedavi sonrası IgG ve IgA 6-12 ay içinde normale iner. PSA ise 6 hafta içinde normale geriler. Kronik bakteriyel prostatitte serum Ig artışı saptanmazken ; prostatik sıvıda Ig A ve G artışı olur. Tedavi sonrası IgG birkaç ayda normale geriler, IgA ise 2 yıl kadar yüksek kalır.

Nonenfeksiyöz enflamasyon otoimmun sürece bağlı veya bilinmeyen bir antijenden ötürü olabilir. IgG ve IgA seviyeleri artmıştır. Kronik

prostatitli hastaların biopsilerinde fibrinojen ve C3 saptanmıştır. Spesifik olarak IL-10 kronik prostatitin etyolojisi ve klinik belirtilerinden sorumlu tutulmuştur. IL-8 kronik prostatitli erkeklerin semeninde en yaygın görülen sitokindir.

6. Pelvik Taban Kas Anormallikler : Bazı klinisyenler tarafından alt üriner trakttaki duyuşsal ya da motor problemlerin veya her ikisinin merkezi sinir sistemindeki bazı edinilmiş anormallikle sonucu olabileceği düşünölmüştür. Kronik prostatitli birçok hastada ekstraperitoneal hassasiyet görölmekle beraber kronik pelvik ağrı sendromu olan erkeklerin önemli bir kısmında pelvik zemin kaslarında yetersiz bilinçli kontrol tespit edilmiştir. Bu pelvik taban kasları üzerindeki yetersiz kontrol(tam olarak gevşetememe, tekrar tekrar kasıp bırakamama, vs) herhangi bir enflamasyon olsa da olmasa da gözlenmektedir. Bu durum merkezi sinir sistemi ile pelvik taban kasları arasındaki fonksiyonel bir kopukluğu göstermektedir.

7. Nöroendokrin Mekanizmalar: Kronik prostatit birçok yönden nöropatik ağrıya benzer ve birçok erkekte otonomik sistem değişiklikleri göröür. Bu değişen otonom sistem yanıtı kronik pelvik ağrı sendromu ile ilişkili olabilir. Kronik prostatitli hastalarda artmış kortizol seviyeleri disfonksiyone bir hipotalamo-hipofizer-adrenal yolak olabileceğine yönelik fikirlerin ileri sürölmesine sebep olmuştur.

8. Psikolojik Faktörler : Depresyon, zayıf sosyal destek stres gibi psikolojik parametrelerin kronik prostatit sonuçlarına etkisi olduğu izlenmiştir.

9. İnterstisyel Sistit (Ağrılı Mesane Sendromu) İle İlişkisi : Daha sıklıkla kadınlarda görölen ağrılı mesane sendromu ve erkeklerde görölen kronik prostatitin patojenik mekanizması çok net ortaya konamamakla beraber benzer olduğu düşünölmüştür. Bazı araştırmacılar sistoskopik, ürodinamik olarak benzer bulguların olduğunu görmüştür.

Tanım ve Sınıflandırma

Geleneksel Sınıflandırma

Meares-Stamey(1968) dört kap testi; prostat sıvısının mikroskopisi ve kültür analizine dayanır. Akut bakteriyel prostatit(kategori 1); prostat sıvısının klinik olarak pürülan olması, infeksiyöz hastalığın sistemik bulgularının olması ve prostat sıvısında bakteri kültürü yapılması ile tanı konur. Kronik bakteriyel prostatit (kategori 2); eşzamanlı bir İYE ya da önemli sistemik bulgular yokken, patojen bakteriler pürülan prostat sıvısında yeterince ürediğinde konur. Nonbakteriyel prostatit(kategori 3A) tanısı ise prostat sıvısında önemli sayıda bakteri üremediği ama sıvı sürekli mikroskopik pürülan olduğu zaman, geriye kalan sürekli ağrı ve işeme şikayeti olan ancak prostat sıvısında önemli bir bakteri ya da pürülans görülmeyen hastalarda prostadini (kategori 3B) tanısı konurdu.

Bu sınıflandırma zahmetli olduğu için, çok az sayıda kronik prostatit tanısı koyduğu için, hastaların sınıflandırma sisteminden bağımsız antibiyoterapiye yanıt vermesi nedeniyle, sınıflandırmanın birçok hastada zor olması, daha önceden tedavi alan hastaların kültür sonuçlarının negatif sonuç vermesi nedeni ile bu sınıflandırma kısıtlı bir sınıflama olarak kalmıştır.

Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)

Geleneksel sınıflandırmadaki yetersizlik yeni bir sınıflandırma ihtiyacı doğurdu, yeni sınıflamada ağrı değişen ölçüde işeme ve seksüel disfonksiyon ile beraber kronik prostatitte temel kriter olarak belirlendi. Bu sınıflamanın geleneksel olandan farkı kategori 3 CP/CPs ve kategori 4 tür. Kategori 3 CP/CPs post prostat masajı idrarında ya da semende aşırı lökosit olması, kategori 4 ya da asemptomatik enflamatuvar prostatit geleneksel sınıflandırma sisteminin en önemli sorunlarından ve eksiklerinden birine yöneliktir. Hastalar kategori 4 olarak

prostat spesifik örneklerde (EPS, semen doku biyopsisi) tipik kronik pelvik ağrının yokluğunda önemli miktarda lökosit ya da bakteri ya da her ikisi varlığında olan sınıflamadır.

Klinik Tablo

Kategori 1: Akut Bakteriyel Prostatit

Akut bakteriyel prostatit Kategori 1 nadir ama önemli bir alt üriner trakt enfeksiyöz hastalıktır. Akut ağrı başlangıcıyla birlikte sistemik ateşli hastalık semptomları olan bir hastada irrite eden ve obstrüktif işeme semptomlarıyla karakterizedir. Hasta tipik olarak idrar sıklığı acil sıkışma ve dizüriden yakınıdır. Obstrüktif semptomlar zorlanma, zayıf ve kesik kesik akış, strangüri ve akut üriner retansiyonu içerir. Perineal ve suprapubik ağrıya beraber dış genitalerde ağrı ya da rahatsızlık olabilir. İlaveten ateş, titreme, kırgınlık bulantı ve kusma görülebilir, hipotansiyon eklenmesiyle septisemi olabilir. Akut bakteriyel prostatit %5 kronik bakteriyel prostatite ilerleyebilir.

Kategori 2: Kronik Bakteriyel Prostatit

Kategori 2 bakteriyel prostatitteki en önemli ipucu kaydedilmiş tekrarlayan İYE öyküsüdür. Dört kap testi kullanılarak tanı konmuş hastaların %25-43'ünde tekrarlayan İYE öyküsü vardır. Kronik prostatiti olan hastaların %4, 4'ünde önemli bakteriüri bulunur.

Kategori 3: CP / CPSS

Kategori 3a CP/CPSS semptomları noninflamatuvar hastalarından ayırt edilemez. En baskın semptom ağrıdır. Ağrı en çok perine, suprapubik bölge ve penise lokalize ama testis kasık ya da belde de görülebilmektedir. Ejakülasyon sırasında ya da sonrasında ağrı birçok hastada en belirgin ve önemli ve rahatsız edici semptomdur. Sıkışma hissi, sık idrara çıkma, idrar yaparken zorlanma ve zayıf kesintili idrar akışı

gibi irrite edici ve obstrüktif işeme semptomları birçok hastada bu sendromla birlikte görülür. CPSS olan tüm hastalarda erektil disfonksiyon ve seksüel bozukluklar bildirilmiştir ancak patognomik değildir.

Sendrom 3 ay üstünde kronik hale gelmiş olarak tanımlanır. Semptomlar zaman içerisinde şiddetlenip hafifleyebilir. Hastaların yaklaşık üçte biri bir yıl içerisinde düzelmektedir. CP/CPSS tanısı konan birçok hastada yaşam kalitesi önemli oranda düşmektedir.

Kategori 4: Asemptomatik Enflamatuvar Prostatit

Kategori 4 asemptomatik enflamatuvar prostatit olarak tanımlanmaktadır. Hastalar BPH ve artmış PSA seviyesi, prostat kanseri ya da infertilite şikayetiyle başvurur. Daha sonra yapılan EPS ya da semen mikroskopisi ya da BPH çiplerinin, prostat kanser örneklerinin ya da prostat biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi ile prostat inflamasyonu ortaya çıkar.

Semptom Değerlendirmesi

NIH-CPSI klinik pratikte kullanılabilecek yaşam kalitesi ve semptom ölçümüne yönelik sonuçları tekrarlanabilir ve geçerli bir araçtır. Son halıyla kronik prostatit deneyiminin üç en önemli alanını ele alan 9 sorudan oluşmaktadır. Primer semptom olan ağrı 4 soruda ele alınmıştır ve ağrının yeri, şiddeti ve sıklığıyla ilgilidir. İkinci en sık semptom olan üriner fonksiyon 2 soru (irritatif ve obstrüktif semptomlar), yaşam kalitesi, yaşam aktivitesi üzerindeki etki 3 soru olarak bulunmaktadır.

Alt Üriner Trakt Değerlendirmesi

1. Fizik Muayene

Hastalığın değerlendirilmesinde önemli bir parçadır ancak kesin tanı koymakta ya da has-

talığı daha fazla sınıflandırmakta yardımcı değildir. Diğer perianal, anal, nörolojik, pelvik ya da prostat anormalliklerini ekarte etmekte yardımcıdır. Prostat spesifik örnek sağlanmasıyla alt üriner trakt değerlendirmesinin temel bir parçasıdır.

Kategori 1'de yani akut bakteriyel prostatitte hasta sistemik toksik durumda olabilir. Ateş, taşikardi, takipne ve hipotansif olabilir. Hastada suprapubik rahatsızlık vardır ve muhtemelen klinik olarak saptanabilen akut üriner retansiyon olabilir. Perineal ağrı ve anal sfinkter spazmı digital rektal muayenede komplikasyona neden olabilir. Prostatın kendisi sıcak torba gibi ve çok hassas tarif edilir. Prostat sıvısının çıkarılması faydasız, hatta zararlı bile olabilir.

Kategori 2 (kronik bakteriyel prostatit) ve Kategori 3 CPSS olan hastada fiziksel muayenenin dikkat çekici yönü yoktur. Dış genitallerin, kasiğin ve perinienin, dış anal sfinkterin ve iç pelvik tanın muayenesi belirgin ağrı ve hassasiyet noktalarına işaret eder. Dijital rektal muayene preprostat masajı idrar örneği verildikten sonra yapılmalıdır. Prostat spesifik örnekleri EPS ve post prostat masajı idrar örneği çıkartmak için sıkı bir prostat masajı yapılmadan önce nodüller açısından değerlendirilmelidir.

2. Alt Üriner Trakt Sitolojik İncelemesi ve Kültür Teknikleri

Kategori 1 de gelen hastalarda (akut bakteriyel prostatit) idrar kültürü gerekli olan tek laboratuvar testidir. Güçlü prostat masajının klinik durumu alevlendirebileceği ileri sürülse de literatürde bu korkuyu teyit eden bir çalışma bulunmamaktadır. Meares ve Stamey kronik prostatitli erkeklerde prostat mesane ve üretra ayrımı için 4 kap testini tarifledi. 30 yıldır altın standart bir test olarak kabul görmektedir.

İşenen ilk 10 ml mesane ve üretrayı VB-1, sonraki idrar VB-2 mesaneyi, prostat masajı

sonrası alınan ilk 10 ml idrar prostatik üretrada kalmış EPS yi temsil eder. Sonra gelen idrar da VB-3 olarak adlandırılır.

Kategori 2 (kronik bakteriyel prostatit hastalarının tanısı EPS ya da VB-3 örneklerinde VB-1 ve VB-2 ye kıyasla on kat fazla bakteri varsa konulur.

Kategori 3A /CP tanısı prostat spesifik örneklerde (VB-3, EPS)kültürde bakteri üremekle beraber 5-10 lökositten fazlasının görülmesi olarak tanımlanır.

Kategori 3B CP/CPPS tanısı EPS ya da lökositöz kaydedilmediğinde ve kültürde bakteri üremediğinde konulur.

Dört kap testi son zamanlarda çok zaman alan ve maliyetli işlem olmasından ötürü 2 kap testine bırakmaya başladı. Premasaj ve postmasaj idrar örneği alınarak yapılan testin uygun maliyetli ve etkin olduğu görülmüştür. Yorumlaması ise 4 kap testi ile aynıdır.

3. Ürodinami

Baskın semptom ağrı olsa da inatçı obstrüktif ve irritatif semptomları açıklayacak olan collum sklerozu, external sfinkter dissinerjisi, collum hipertrofisi gibi tanıları dışlamak için ürodinami yapılabilir. Özellikle video ürodinami ile netlik getirilebilir.

4. Endoskopi

CP/CPPS ile gelen hastaların çoğunda ilk aşamada endoskopik inceleme gereksizdir. Ancak hematüri veya ürodinami sonucu CP/CPPS dışında bir tanının işaret edildiği durumlarda endikedir. Nadiren de olas ürolitiazis, malignite, collum sklerozu ve benzeri durumlar tespit edilebilir.

5. Transrektal Ultrasonografi

Prostat hastalığını değerlendirmede en iyi radyolojik yöntem olmuştur. Apseleli, kalsifikas-

yonları ve dilatasyonları gösterebilir, ama prostatit de bir tanı aracı olarak kullanılamaz.

6. Prostat Biopsisi

Zaman zaman artmış PSA seviyeleri ve anormal RT bulgularında biyopsi endike olur. Perineal biyopsiler rutin çalışmalarda tavsiye edilmez ve sadece araştırma amaçlıdır. Transrektal prostat biyopsisi bakteriyel prostatit de tavsiye edilmez.

Seminal Vezikülit

Ara sıra akut ve kronik bakteriyel prostatitte lokal bakteriyel enfeksiyon sonucu olarak görülebilir ve hastalar seminal vezikül absesiyle gelebilir. Tanısı ejakülat kültürü ve görüntüleme (BT, TRUS, MRI) ile konulabilir.

Tedavi

Antimikrobiyal Ajanlar

Akut bakteriyel prostatit ciddi bir enfeksiyon olabilir. Yüksek dozda parenteral olarak bakterisidal antibiyotikler, genellikle geniş spektrumlu penisilin, üçüncü kuşak sefalosporin veya bir florokinolon kullanılır. Bu ilaçların hepsi, bir aminoglikosid ile birleştirilebilir. Tedavi hastanın klinik durumu düzeline kadar verilmelidir, daha hafif olgularda florokinolonlar 10 gün kadar verilebilir. Kronik prostatit şüphesi var ise florokinolonlar en az 4 hafta boyunca kullanılmalıdır. Florokinolon kullanılmadığı durumlarda trimetoprim 4-12 hafta boyunca kullanılabilir. Hasta kültür sonucu ile tekrar değerlendirilmelidir. Tavsiye edilen medikal tedavi süresi 4-6 haftadır.

Akut ve kronik bakteriyel prostatit etyolojik olarak prostatın bakteriyel enfeksiyonuna sekonder gelişir. Antimikrobiyal tedavi kronik prostatit sendromlarında, kültürden bağımsız olarak, en yaygın reçete edilen tedavidir.

Pek çok çalışma prostat adenomunda florokinolon konsantrasyonunun plazmaya göre

yüksek olduğunu gösterdi. Hastada alt üriner traktta anormallik yoksa ve prostatta abse gelişmemişse antimikrobiyal terapi bakterileri eradike etmekte ve akut prostatit tablosunu iyileştirmektedir. Çoğu uzman önce parenteral tedaviyi ve bunu takiben geniş spektrumlu oral antimikrobiyal tedaviyle devam etmeyi önermektedir. Florokinolonlar hariç çoğu antibiyotığın uzun süreli etkinliği bulunamamıştır.

Florokinolonlar; E. coli ve enterobakter ailesinin diğer üyelerinin neden olduğu prostatitlerde iyi terapötik sonuçlar verse de P. aeruginosa veya **enterococci** 'lerin etken olduğu prostatitlerde aynı durum söz konusu değildir. Çeşitli çalışmalar sonucu levofloksasinin yeterli doz ve sürede kullanılması halinde kronik prostatit tedavisinde etkili olabileceği gözlemlendi. Eğer tedavi öncesi kültürler pozitifse veya hasta tedaviden pozitif sonuç bildirdiyse en az 4-6 hafta tedavinin sürdürülmesi önerildi.

Sonuç olarak daha önce CP/CPSS nedeniyle uzun süre antibiyoterapi görmüş hastalarda yeni bir antibiyotik reçete edilmemelidir. Ancak yakın zamanda prostatit tanısı almış kişilerde kültür statüsüne bakılmaksızın antibiyoterapi düşünülmelidir.

Alfa Adrenerjik Bloker Tedavisi

CP/CPSS li hastalarda alt üriner sistem semptomları sıklıkla görülmektedir. Bu semptomların mesane boynunun yetersiz gevşemesi nedeniyle olduğu düşünülebilir. Böylece düzgün miksiyon fonksiyonu olmaması ile prostat kanalları içerisine idrar reflüsü meydana gelebilir ve bu durum intraprostatik inflamasyona ve sonrasında ağrıya sebep olabilmektedir. Mesane boynu ve prostat reseptörlerden yana zengindir ve alfa adrenerjik blokajın idrar akımını daha iyi hale getireceği ve intraduktal reflüyü azaltacağı düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda alfa-blokerlerin ancak orta ile şiddetli semptomları yakın geçmişte

başlamış ve daha düşük şiddette olup tedavi görmüş hastalarda ancak 6 haftadan uzun süreli tedaviden sonra semptomlarda önemli bir hafifleme sağlayabildiği sonucuna varıldı.

Anti İnflamatuar Ajanlar ve İmmün Modülatörler

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve immünsüpresif ilaçlar teorik olarak prostattaki inflamatuvar parametreleri iyileştirmeli ve semptomları azaltmalıdır. Ancak yapılan çalışmalarda çeşitli antiinflamatuvar ajanların, immün modülatörlerin ve sitokin inhibitörlerinin etkileri bu ilaçları kronik prostatit sendromlarından yardımcı tedavi olarak yararlı kılmaktadır ama klinik çalışmalar monoterapi-de faydalı olmadıklarını düşündürmektedir.

Kas Gevşeticiler

Birçok araştırmacı CPSS'nin perineun ya da pelvik uyumsuzluk fenomeninin nihai yansıması olduğuna inanmaktadır fakat kas gevşeticilerinin rolü hala belirlenmeyi beklemektedir.

Hormon Tedavisi

Prostatın büyümesi ve fonksiyonu lokal hormon ortamından, özellikle androjenlerden etkilenir. Teorik olarak antiandrojenler(5 alfa redüktaz inhibitörleri dahil) prostat glanduler dokusunda regresyon, işeme parametrelerinde düzelme ve intraprostatik duktal reflüde azalmaya sebep olur. 6 aylık finasterid tedavisinin placebo göre semptomları sayısal olarak daha fazla azalttığı tespit edildi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Finasterid beraberinde BPH olan erkekler dışında monoterapi-de önerilmeyeceği belirtildi.

Testosteron ve dihidrotestosteron prostat inflamasyonu üzerine etkili yegane hormonlar değildir bunlarla birlikte östrojenin de inflamasyonda rol aldığı düşünülmüştür. Bu sonuç

prostat östrojen seviyelerini düşüren meperistin kullanımı ile olumlu sonuç alınması sonucunda bildirilmiştir. Bu nedenle östrojen hakkında daha fazla çalışma yapma gereksinimi ortaya çıkmıştır.

Fitoteropatik Ajanlar

Birkaç adet bitki eksresinin in vitro deneylerde 5alfa redüktaz inhibisyonu ve alfa adrenenrik blokaj etkisi ile mesane kontraktilesi üzerine etkileri ve antienflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. 3 adet spesifik fitoterapik ajan ile (Quercetin, cerniton ve polen ekstresi) çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Tedavide yararlı olabildiği görülmekle beraber uzun süreli takiplerde bu tedavilerin kalıcılığı desteklenmemiştir.

Nöromodüler Terapi

CP/CPSS'nin özellikle uzun süren kronik vakalarda bir nörojenik ağrı sendromunu temsil ettiği ve daha sonraki ağrının aslında nöropatik bir ağrı olduğu üzerinde durulmuştur. CP/CPSS olan hastalarda nörolojik hastalık öyküsü normal popülasyona göre 5 kata kadar arttığı gözlenmiştir. Bir çalışmada bu hastalara nöropatik ağrının tedavisinde kullanılan gabapentinoidler 6 hafta süre ile verilip cevabi izlenmiştir. Plaseboya göre ağrı tedavisi orta ve belirgin düzeyde iyileşme sağlamıştır.

Allopürinol

Bazı araştırmacılar idrarın intraprostatik reflüsünün pürin ve pirimidin bazlarını içeren metabolitlerin prostat duktusundaki yoğunluğunu arttırdığı ve böylece inflamasyona neden olduğu teorisini ortaya atmıştır. Ancak yapılan klinik randomize çalışmalarda allopürinolün plaseboya göre herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Prostat Masajı

Prostat masajı 20. Yüzyılın başında prostatit için standart tedavi yöntemi idi. Daha sonra sade bir tanı testi olarak kullanılıp(4 kap testi), terapi olarak kullanımı bırakıldı. Özellikle standart medikal tedaviden fayda görmeyip tekrarlayan semptomları olan kronik prostatitli hastalarda tedavi başarısızlığı göz önüne alınarak günümüzde tekrar popülaritesini kazandı. Bu konudaki sistematik bir literatür derlemesinde, kronik prostatit tedavisinde bir yardımcı olarak prostat masajının rolünün hafif olabileceği ama seçilmiş hastalarda çok yönlü tedavinin bir parçası olarak düşünülebileceği sonucuna varılmıştır. Sık ejakülasyonun, prostat masajı ile benzer etkinlikte olduğu söylenmiştir.

Perineal ya da Pelvik Taban Masajı ve Miyofasyal Tetik Noktası Rahatlatılması

Çoğu klinisyen protatit sendromlu olan erkeklerde, özellikle prostadini kategorisinde olanlarda rahatsızlık veren anatomik alanların farkındadır. Bu tetik noktaların tedavisi ısı tedavisi, fizyoterapi, iskemik kompresyon, anestezi enjeksiyon, akupunktur, elektonöral modülasyon, progresif gevşeme egzersizleri, yoga ve hipnotizma gibi zihin ve gövde egzersizlerini kapsayabilir. Ürolog, fizyoterapist ve psikologtan oluşan bir ekiple bu teknikler kullanılarak tedavi edilen hastaların yarısından fazlasında anlamlı düzelme bildirilmiştir. Yalnızca ağrı değil, seksual fonksiyonlarda da düzelme saptanmıştır.

Akupunktur

Prostatit dahil kronik ağrılar için kabul edilmiş bir geleneksel Çin terapisisidir. Yapılan bazı çalışmalarda tedaviye dirençli prostatit vakalarında etkili ve kalıcı semptom düzelmesi sağladığı sonucuna varıldı.

Psikolojik Destek

Hekimlerin ılık banyo, artmış su alımı, egzersiz ve uzun süre oturmaktan kaçınma gibi güvenli ucuz kendini tedavi yaklaşımlarının hastalarınca kullanılmasını desteklemesi yarar sağlayacaktır.

Minimal İnvaziv Tedaviler

Balon Dilatasyon; kısıtlı çalışma mevcut olup, anlamlı yararlı etki izlenmedi. Transüretal İğne Ablasyonu(TUNA):Yapılan çalışmalar sonucunda TUNA ile plasebo grubunda benzer sonuçlar elde edildi ve TUNA bir tedavi olarak önerilmedi. Diğer Minimal İnvaziv Cerrahiler: kronik abakteriyel prostatitte ve prostadinide neodymium lazer kullanarak anlamlı sonuç elde edildi. Diğer tedaviler; pelvik ve sakral elektromanyetik tedavi, ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi, botilinyum toksinin doğrudan prostata enjeksiyonunu içermektedir. Bu tedaviler önerilmeden önce plasebo ile kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cerrahi

Akut bakteriyel prostatitte obstriksiyon yaygın bir sorundur. Geleneksel olarak obstriksiyon gelişmesi halinde suprapubik sistostomi tüpünün yerleştirilmesinin optimal tedavi olduğu ileri sürülmüştür, çünkü yerleşik bir foley kateter idrar kanallarını daha fazla tıkayabilir ve prostat absesi gelişimine zemin hazırlayabilir. Prostat absesi gelişmesi halinde antibiyoterapiden fayda görülemez ise yapılacak en iyi hamle transüretal yolla insizyondur. Ancak abse prostat kapsülünün ötesine geçmişse ya da levator ani kası boyunca uzanıyorsa transperineal insizyon ve drenaj düşünülmelidir. Hasta değerlendirilmesi sırasında spesifik bir endikasyon keşfedilmedikçe, cerrahinin çoğu kronik prostatit sendromunun tedavisinde önemli yeri yoktur. Fakat mesane boynu obstriksiyonu

gelişmişse endoskopik insizyonun tedavi yeri önemlidir.

Orşit

Tanım ve sınıflama

Orşit bir testis inflamasyonudur. Akut orşit testiste akut inflamasyonla ilişkili olarak ani ağrı ve testis şişmesini gösterir. Kronik orşit genellikle testiste şişme olmaksızın altı haftadan fazla süren inflamasyon ve ağrıyı içerir.

Orşit sınıflandırması

- Akut bakterial orşit
 - Üriner trakt enfeksiyonuna sekonder
 - Cinsel geçen hastalığa sekonder
- Nonbakterial enfeksiyöz orşit
 - Viral
 - Fungal
 - Parazitik
 - Riketsia
- Nonenfeksiyöz orşit
 - İdiopatik
 - Travmatik
 - Otoimmün
- Kronik orşit
- Kronik orşaljia

Patogenez ve Etiyoloji

Tek başına orşit nispeten nadir bir durumdur ve genellikle viral orjinlidir. Genellikle İYE'ler erkek çocuklarda ve yaşlı erkeklerde altta yatan kaynaktır. Sıklıkla seksüel aktif genç erkeklerde cinsel yolla bulaşan hastalıklar sorumludur. Gerçek non-enfeksiyöz orşit sıklıkla idiyopatiktir ya da travma ile ilişkilidir, bununla birlikte otoimmün hastalıklar nadiren sorumlu tutulmuştur. Kronik orşiti kronik orşaljiden klinik olarak ayırt etmek olanaksız olabilir.

Bakteriyel orşit genellikle epididimitle ilişkilidir ve bu nedenle ona (E. coli ve pseudomonas dahil) üriner patojenler neden olur. Daha az yaygın olarak, stafilokok türleri streptokok tür-

leri sorumludur. En yaygın cinsel yolu bulaşan enfeksiyonlardan sorumlu mikroorganizmalar Neisseria gonorrhoea, C. Trachomatis ve Treponema pallidumdur. Ksantomgranülamatoz, genellikle proteus ve E. Coli ile bağlantılıdır ve testisin orşiektomi ile tedavi edilen son derece nadir inflamatuvar destrüktif lezyonudur.

Mikobakteriyel enfeksiyonlar, tüberküloz ve Basillus Calmette-Guerin terapisi orşite neden olabilir. Viral orşitin en yaygın nedeni kabakulaktır. Zaman zaman fungal ve parazitik enfeksiyonlarda orşite neden olabilir.

Hastada yakın zamanda başlayan testis ağrısı ve buna eşlik eden abdominal sıkıntı, bulantı ve kusma vardır. Genellikle unilateraldir fakat viral enfeksiyonlarda bilateral olabilir. Hasta prostatit ve üretrit yönünden değerlendirilmelidir. Tutulmuş hemiskrotumun derisi eritematöz ve ödematözdür ve testis palpasyonda hassastır ya da transillüminasyon olan hidroselle ilişkilidir. Hastalara idrar tetkiki yapılmalı eğer cinsel yolla bulaşan hastalıklardan şüpheleniyorsa üretral sürüntü alınmalıdır. Hastalarda maligniteyi ekarte etmek için skrotal USG yapılmalıdır. Genç erkelerde ayırıcı tanıda testis torsiyonu akla gelmelidir.

Tedavide yatak istirahati, skrotal destek, hidrasyon, antipiretikler, antiinflamatuvar ajanlar, ve analjezikleri içerir. Antibiyotik tedavisi enfeksiyöz orşit için kullanılmalıdır ve ideal olarak kültür ve duyarlılık testlerine dayanmalıdır ama mikroskopi ve gram boyama sonuçlarına göre yapılabilir. Kabakulak orşiti için spesifik antiviral ilaçlar yoktur. Eğer sonuçlar negatifse veya sonuçlar mevcut değilse florokinolonlar bu senaryoda tercih edilen en iyi ajanlardır. Bazen şiddetli ağrıyı kontrol altına almak için spermatik korta lokal anestezi yapılabılır. Abse oluşumu nadirdir ama görülürse drenaj gerekir. Orşiektomi ağrı kontrolünün tüm diğer önlemlerle engellenemediği durumlarda endikedir.

Epididimit

Akut epididimit epididimiste akut inflamasyonla birlikte ani şişme ve ağrının görülmesidir. Kronik epididimit epididimiste genellikle şişme olmadan altı haftadan uzun süren ağrı ve inflamasyonun varlığıdır.

Epididimitis sınıflandırması

- Akut bakterial epididimit
 - Üriner trakt enfeksiyonuna sekonder
 - Seksüel geçişli hastalığa sekonder
- Nonbakteriyel enfeksiyöz epididimit
 - Viral
 - Fungal
 - Parazitik
- Nonenfeksiyöz epididimit
 - İdiopatik
 - Travmatik
 - Otoimmün
 - Amiodaronla stimüle
 - Bilinen bir sendromla bağlantılı (örn: Behcet hastalığı)
- Kronik epididimit
- Kronik epididimalji

Akut epididimit genellikle enfeksiyonun mesane, üretra ya da prostat ejakulatuar kanalları ve vas deferens yoluyla epididimise yayılmasının sonucudur. Yaşlı erkeklerde BPH ve ona bağlantılı staz, İYE ve kateterizasyon epididimitin en yaygın nedenidir. Bakteriyel prostatit ve seminal vezikülit her yaşta post-puberta erkeklerde epididimal enfeksiyonlarla birlikte görülür. 35 yaş altı erkeklerde epididimite genellikle cinsel yolla bulaşan hastalıklar neden olmaktadır. Akut epididimit olgularında bu sürece genellikle testis de katılır bu nedenle epididimiorşit olarak isimlendirilir. Pedyatrik ve yaşlı grupta en sık görülen etken patojen bakteriyüriye yol açan koliform organizmalardır. 35 yaşında genç cinsel aktif ilişkisi olan kadınlarda ve erkeklerde epididimite en sık yol açan patojenler N. gonorrhoeae ve C. trachomatistir.

Anal ilişkiye giren homoseksüel erkeklerde *E. coli* ve *haemophilus influenzae* en yaygın sorumlu patojenlerdir. Tüberküloz epididimitisle ilişkili olabilir.

Tanıda, fizik muayenede epididimiste hassasiyet tespit edilir. Genellikle spermatik kort hassas ve şiştir. Kronik epididimite hastalar genellikle uzun zamandır var olan epididimise lokalize ağrı ve hassasiyet tariflerler. Laboratuvar tahlilleri üretral sürüntü, orta akım idrar örneği ve gram boyamayı içermelidir. Epididimit tanısı konmuş infantlar veya genç erkek çocuklarda abdominopelvik ultrason, işeme sistouretrografisi ve gerekirse sistoskopi ile değerlendirilmelidir. Tanının kesin olmadığı durumlarda dopler usg de artmış kan akımının gösterilmesi uygundur.

Tedavide 2006 klavuzları 35 yaş altı erkekler için seftriakson ya da doksisisiklin ve 35 yaş üstü erkekler için de levofloksasin ve ofloksasin içermektedir. Antiinflamatuvar ajanlar, analjezikler, skrotal destek ve sinir blokları ampirik tedavi olarak önerilmiştir. Epididimisin konservatif tedavisi sadece bütün önlemler tükendiğinde hasta operasyonun en fazla %50 olasılıkla ağrısının dindireceğini kabul ettiğinde düşünülmemelidir.

KAYNAKLAR

1. J. Curtis Nickel, MD, FRCSC Prostatitis and Related Conditions, Orchitis, and Epididymitis Campbell-Walsh urology, Ninth edition Chapter 11, 327-356
2. Engeler D, Baranowski, AP, Dinis Oliveira P, et al. Members of the EAU Guidelines Office. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. In: EAU Guidelines, edition presented at the 27th EAU Annual Congress, Paris, 2012. ISBN 978-90-79754-83-0
3. Badalyan RR, Fanarjyan SV, Aghajanyan IG. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. *Andrologia* 2003 Oct;35(5):263-5.
4. Hua LX, Zhang JX, Wu HF, et al. [The diagnosis and treatment of acute prostatitis: report of 35 cases]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005 Dec;11(12):897-9.
5. Yoon BI, Kim S, Han DS, et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother*. 2012 Aug;18(4):444-50.
6. Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Schiefer HG, et al. Diagnosis and therapeutic management of 18 patients with prostatic abscess. *Urology*. 1999 Feb;53(2):340-5.
7. Ludwig M, Jantos CA, Wolf S, et al. Tissue penetration of sparfloxacin in a rat model of experimental *Escherichia coli* epididymitis. *Infection* 1997 May-Jun;25(3):178-84
8. Rüter U, Stilz S, Röhl E, Nunnensiek C, et al. Successful interferon-alpha 2, a therapy for a patient with acute mumps orchitis. *Eur Urol* 1995;27(2):174-6.
9. Guidelines on Urological Infections M. Grabe (chair), R. Bartoletti, T. E. Bjerklund-Johansen, H. M. Çek, R. S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt 2014, 66-73.

Ürogenital Travmalar

13

İsmail Ulus • Turhan Çaşkurlu

Travma canlı dokuya ekstrinsik bir etki nedeniyle oluşan fiziksel hasar ve yaralanmalardır. Dünya çapında ölümlerin en sık 6. nedeni olup, tüm ölümlerin %10'u travma sonucu gerçekleşir (1). Travmaya bağlı ölümlerin yarısı 15-45 yaş arası genç popülasyonda görülmekte olup, travma bu yaş aralığında ölümlerin en sık nedenidir. Yine dünya çapında orta ve ileri derecede morbiditenin en önemli 5. nedenidir (2).

Travmatik yaralanmalar WHO (World Health Organization) tarafından kasıtlı (şiddet, savaş olayları ve kendine zarar verme) ve kasıtsız (motorlu araç kazaları, düşme, iyatrojenik) yaralanmalar olarak sınıflandırılmıştır. Yaralanmanın temel mekanizması itibarıyla travmalar, penetran ve künt travmalar olarak 2'ye ayrılmaktadır. Penetran travmalar da kendi içerisinde yüksek hızlı mermi, orta hızlı mermi ve düşük hızlı bıçak yaralanmaları olarak 3'e ayrılmaktadır. Bu ayrımın önemi; yüksek ve orta hızlı mermi yaralanmalarında kurşunun dokulara ilettiği yüksek enerji nedeniyle izlediği yol dışında da ciddi hasar oluşurken, düşük hızlı bıçak yaralanmalarında bu hasarın bıçağın izlediği yol ile sınırlı olmasıdır. Patlayıcı silah ve bombalar ile oluşan yaralanmalar kompleks yaralanmalar olup hem penetran hem de künt travma özellikleri gösterir ve beraberinde yanıklar da eşlik edebilir.

Ürolojik yaralanmalar daha sıklıkla ciddi multisistem travmaları ile birlikte görüldüğünden ürologların travma cerrahisi ekibi ile yakın iş birliği içerisinde olması gereklidir. Bu hastalar için önceliğin genel durumlarının stabilizasyonu ve yaşamı tehdit eden durumların tedavisi olduğu unutulmamalıdır. Birçok hastada ilk fizik inceleme ancak hastanın stabilizasyonu sağlandıktan sonra yapılabilmektedir. Özellikle bilinci yerinde olmayan hastaların geçmiş medikal öyküleri ve travma ile ilgili hasta yakınları, tanıklar ve acil ekibinden alınan bilgiler önemli yol göstericilerdir. Ürologlar, travma ekibinde ürogenital organların hızlı ve etkin radyografik değerlendirmesinin yapılmasını ve ürogenital fonksiyonların korunmasını sağlayan konsültan hekimler olup, ürotravmalı hastalarda organ kaybının önlenmesi, hemostaz ve üriner drenajın sağlanması için hem açık operatif tekniklere hem de minimal invaziv tekniklere hakim olmalıdırlar.

Ürogenital travmalar her iki cinsiyet ve tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte genç erkeklerde daha sıktır. Böbrek, ureter ve mesanenin abdomen ve pelvis ile iyi korunması, testisler ve penisin mobil olması nedeniyle majör travmalarda izole ürogenital organ yaralanması nadirdir. Ürogenital sistem travmalarında en sık

yaralanan organ böbreklerdir. Tüm travmalarda %5, abdominal travmalarda %10'a varan oranlarda böbrek travması gözlenebilmekte ve abdominal solid organ yaralanmalarının %24'ünü oluşturmaktadır (3, 4).

Üreteral travmalar çok daha nadir görülmemekte olup daha sıklıkla iyatrojenik nedenlere veya silahlı ateş yaralanmalarına bağlı penetran tipte gerçekleşirler. Travma ilişkili mesane yaralanmaları genellikle künt travmalar, pelvik fraktürler ve iyatrojenik travmalar ile ilişkilidir.

Anterior üretra yaralanmaları en sık olarak künt veya 'ata biner tarzda' travmalardan kaynaklanırken, posterior üretra yaralanmaları genellikle motorlu araç kazalarına bağlı pelvik fraktür nedenlidir.

Tüm ürogenital yaralanmaların 1/3-2/3'ü eksternal genitalerde hasar ile ilişkilidir. Anatomiik nedenler yanında spor, şiddet ve savaş olaylarında daha fazla yer almaları nedeniyle genital travmalar erkeklerde daha yaygındır.

BÖBREK TRAVMALARI

Böbrekler en sık yaralanan ürogenital organlar olup, böbrek travma insidansı 4.9/100.000'dir (5). Genç yaşta ve erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir.

Künt böbrek travmaları motorlu araç kazaları, yüksekten düşme, fiziksel saldırı ve abdominal ve flank bölgelere darbe alınan spor aktiviteleri sonucu gerçekleşebilir. Böbreklerin anatomik pozisyonunda yalnızca renal pelvis ve vasküler pedikül ile sabitlenmesi, böbrekleri deselerasyon yaralanmalarına daha eğilimli hale getirir. Ani deselerasyon veya künt travma renal parankim veya renal hilusta kontüzyon ve laserasyona yol açabilir. Künt abdominal travmaların %5'inden daha azında renal vasküler yaralanma görülürken, renal arter yaralanması daha da nadirdir (%0.005-%0.008) (6).

Ateşli silah yaralanmaları ve bıçakla yaralanma penetran böbrek travmalarının en önemli nedenleri olup künt travmalara göre daha ciddi

ve öngörülemeyen sonuçlar doğurur. Özellikle ateşli silah yaralanmaları parankim, vasküler pedikül ve toplayıcı sistem üzerinde direk yıkıcı etkileri yanında genellikle multiorgan yaralanması ile ilişkilidir.

Böbrek travmalarının yönetimindeki en önemli değişiklik, son yıllarda gelişen görüntüleme teknikleri ve tedavi stratejileri ile vakaların büyük çoğunluğunun nonoperatif olarak tedavi edilebilmesi olmuştur. Geçmiş dönemde birçok vakada erken cerrahi eksplorasyon yaralanan böbreğin nefrektomiye gitmesine yol açmış olup, günümüzde deneyimli merkezlerde genel durumu stabil hastalarda girişimsel olmayan yaklaşımlar ve/veya aktif kanamalarda perkütan anjiyoembolizasyon gibi daha az invaziv yaklaşımlar tercih edilen tedavi yöntemleri haline gelmiştir.

Tanısal Değerlendirme

Hikaye, Fizik Muayene ve Laboratuvar Değerlendirme

Travma öyküsü yaralanmanın ciddiyetini öngörmekte en önemli belirleyicilerdendir. Hızlı deselerasyon öyküsü (düşme, yüksek hızlı motorlu araç kazası) veya flank bölgeye doğrudan alınan şiddetli darbe majör böbrek yaralanması açısından şüphe uyandırmalıdır. Yine erken re-süsitasyon fazında var olan böbrek hastalıklarının belirlenmesi büyük önem taşır. Soliter böbrek varlığı, üreteropelvik bileşke darlığına bağlı hidronefroz, renal kalkül, kist ve tümörler minör bir travmayı komplike hale getirebilirler (7).

Künt travma sonrası flank bölgede ekimoz, ağrı, abrazyon, kot fraktürü, abdominal distansiyon ve hassasiyet böbrek yaralanmasından şüphelendiren bulgulardır. Alt torasik bölge, flank ve üst abdominal bölgede bıçak giriş yeri ve mermi giriş ve çıkış yeri varlığı penetran böbrek yaralanması için şüphelendirmelidir.

Tam idrar tetkiki, hematokrit düzeyi ve bazal kreatinin düzeyleri ilk değerlendirmede en

önemli laboratuvar incelemelerdir. Ancak üreteropelvik bileşkede kopma, pedikül yaralanması, segmental arteryal tromboz gibi majör yaralanmalar ve bıçakla yaralanmaların yaklaşık %9'unda hematüri görülmemektedir (8, 9). Bu durum hematürinin yaralanmanın ciddiye-tini gösteren bir belirteç olmasını engellerken, öykü ve fizik muayene sonucu beklenenden daha fazla hematüri olması önceden var olan bir üriner patolojiye işaret edebilir (10). Seri hematokrit takibi vital bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, ileri tetkik ile inceleme ve operasyon kararı alınmasında büyük önem taşır. Bazal kreatinin değerleri travma öncesi renal fonksiyonları ve renal patoloji varlığını göstermesi açısından değerlidir.

Görüntüleme

Renal travma şüphesinde görüntüleme yapılması kararı, yaralanmanın mekanizması göz önünde bulundurularak klinik bulgular eşliğinde verilmelidir. Öncelikli olarak hangi görüntüleme yönteminin seçileceği hastanın hemodinamik durumu ve hastanın acil laparotomi ihtiyacı olup olmaması ile belirlenir. Görüntüleme sonucunda böbrek yaralanmasının derecelendirilmesi, önceden var olan böbrek patolojilerinin tespiti, kontralateral böbrek varlığı ve durumunun değerlendirilmesi ve eşlik eden organ yaralanmalarının saptanması hedeflenir.

Künt travmalarda görüntüleme endikasyonları; makroskopik hematüri varlığı ve mikroskopik hematüri ile birlikte hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) bulunmasıdır (11, 12). Makrohematüri ve hipotansiyon gözlenmeyen hastalarda ciddi renal yaralanma ihtimali oldukça düşük olmasına karşın hızlı deselerasyon yaralanması, doğrudan flank bölgeye alınan darbe, flank kontüzyon ve alt kot, torakolumbar omurga kırık öyküsü olan hastalarda renal yaralanma açısından mutlak görüntüleme yapılmalıdır. Böbrek yaralanma şüphesi

olan tüm penetran travmalarda görüntüleme yapılmalıdır (11, 12).

Ultrasonografi renal yaralanmalarda ve yaralanma sonrası takipte tercih edilen görüntüleme yöntemleri arasında yer almamaktadır (13). Mikrokabarcıklar ile kontrastlanma sağlanan yeni nesil ultrasonografi cihazları, mikrokabarcıkların toplayıcı sisteme geçmemesi nedeniyle renal travmada konvansiyonel radyolojik görüntülemelerin alternatifi değildir. (14).

Intravenöz pyelografi yalnızca bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapmanın mümkün olmadığı yerlerde yaralanan böbreğin fonksiyonlarını ve karşı böbreğin varlığını değerlendirmede kullanılmalıdır (13). Acil laparotomi ihtiyacı nedeniyle preoperatif görüntüleme yapılamayan hastalarda intraoperatif tek poz İVP (intravenöz piyelografi) fonksiyone kontralateral böbreğin varlığını değerlendirmek için faydalıdır (15). Bu amaçla intravenöz 2 ml/kg kontrast madde bolus şeklinde verilerek 10. dakika filmi alınır.

Hem künt hem de penetran travmalarda hemodinamik olarak stabil olan hastalar için tercih edilen görüntüleme yöntemi BT (bilgisayarlı tomografi)'dir. BT hızlı ve etkin bir biçimde renal yaralanmanın tanımlanmasını ve derecelendirilmesini, kontralateral böbreğin varlığının belirlenmesini ve eşlik eden diğer organ yaralanmalarının saptanmasını sağlar (16, 17).

İzole böbrek yaralanmalarında multifazik BT en geniş kapsamlı tetkik olanağını sağlar. Multifazik BT ile prekontrast serilerde, postkontrast serilerde atlanabilen subkapsüler hematomları, arteryal fazda vasküler yaralanma ve aktif ekstrasvazyonu, nefrografik fazda parankimal laserasyon ve kontüzyonları, piyelografik fazda ise toplayıcı sistem ve üreter yaralanmaları tespit edilebilir (18).

Travma hastalarında kontrast madde ilişkili böbrek hasarından çekinilerek görüntülemeden kaçınılması yanlış olup, bu hastalarda kontrast madde ilişkili böbrek hasarı oldukça düşük oranlardadır (19).

TABLO 1. AAST sistemine göre böbrek yaralanmalarında evrelendirme

Yaralanmanın Evresi	Yaralanmanın Tipi	Tanım
1	Kontüzyon	Mikroskopik ya da makroskopik hematüri, ürolojik testler normal
	Hematom	Subkapsüler, parankimal laserasyonsuz ve ekspanse olmayan hematom
2	Hematom	Renal retroperitona sınırlı ekspanse olmayan perirenal hematom
	Laserasyon	İdrar ekstravazasyonu olmayan ve parankimal derinliği < 1 cm kortikal laserasyon
3	Laserasyon	İdrar ekstravazasyonu ve toplayıcı sistem rüptürü olmayan ve parankimal derinliği > 1 cm kortikal laserasyon
4	Laserasyon	Renal korteks, medulla ve toplayıcı sistemi içine alan parankimal laserasyon
	Vasküler	Kendi içinde sınırlı kanama görülen ana renal arter veya ven yaralanması
5	Laserasyon	Tümüyle parçalanmış böbrek
	Vasküler	Renal hilusun avülsiyonu

*evre 3'e kadar olan yaralanmalar bilateral olması halinde bir evre artırılır.

MR (manyetik rezonans) görüntüleme renal travmada BT ile eş tanısal etkinliğe sahip olmakla birlikte, MR görüntüleme için gereken teknik koşulların rölâtif olarak kompleks oluşu MR görüntülemeyi pratik bir seçenek olmaktan çıkarır.

Sınıflandırma

En sık kullanılan sınıflandırma sistemi AAST (The American Association For The Surgery Of The Trauma) tarafından oluşturulmuş olan sistemdir (Tablo 1, Şekil 1). Bu valide edilmiş sistem klinik durum ile uyum gösterirken, girişim kararı için de belirleyicidir (20, 21).

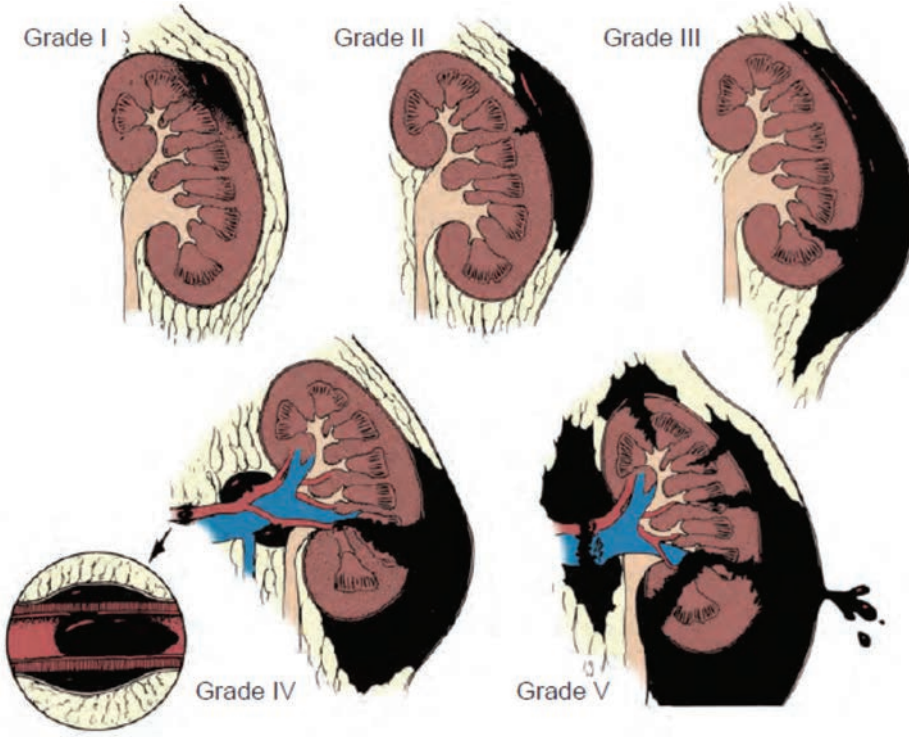
Çalışmalarda evre 4 renal yaralanmaların perirenal hematom, intravasküler kontrast ekstravazasyonu ve laserasyon kompleksitesi gibi radyografik bulgular göz önünde bulundurulur; 4a: nonoperatif olarak yönetilebilecek düşük riskli yaralanmalar ve 4b: anjiyografik embolizasyon, renal onarım veya nefrektomiden fayda görebilecek yüksek riskli hastalar olarak 2 alt gruba ayrılması önerilmektedir (22).

Tedavi

Konservatif Tedavi

Böbrek yaralanmalarının yönetiminde, tedavi seçimini belirleyen en önemli kriter hastanın hemodinamik denge durumudur. Stabil hasta grubunda primer konservatif tedavi nefrektomi oranlarını düşürürken, erken ve geç dönem morbidite oranlarını artırmamaktadır (23).

Künt renal travma sonrası normal abdominal BT bulgularına sahip hastalarda, klinik bulgular da göz önünde bulundurularak, hospitalizasyon veya uzamış gözlem çoğu vakada gereksizdir (24). Tüm evre 1-2 yaralanmalar (penetran veya künt) nonoperatif olarak takip edilirken, birçok çalışma evre 3 yaralanmalarda da konservatif tedaviyi desteklemektedir (25, 26, 27). Evre 4-5 künt yaralanma nedeniyle eksplere edilen ve nefrektomi uygulanan hastaların önemli bir kısmının konservatif yöntemlerle tedavi edilebileceği anlaşılmıştır (28, 29). Tek taraflı üriner ekstravazasyonu olan hastalar > %90 majör bir girişim olmaksızın iyileşebilmektedirler (30).



Şekil 1. AAST sistemine göre böbrek yaralanmalarında evrelendirme.

Devitalize fragmanları olan stabil hastalarda da konservatif tedavi ilk seçenek olarak tercih edilebilir ancak bu hastalarda komplikasyon oranının ve geç dönem cerrahi ihtiyacının arttığı akıld tutulmalıdır (31).

Penetran travmalı hastalarda konservatif tedavi ancak hasta stabil ve tam bir tanısal evreleme yapılmışsa tercih edilebilir (32, 33). Ancak evre 3 ve üzeri penetran yaralanmaların prognozunu tahmin etmek güç olup bu hastalarda geç dönem komplikasyonları artmıştır (34). İzole evre 4 yaralanmalar özel bir durum teşkil etmekte olup, yüksek hızlı ateşli silah yaralanmaları ile hilusu içeren, aktif kanamaya yol açan, renal pelvis laserasyonu ve üreteral hasara yol açan diğer ateşli silah yaralanmaları acil eksplorasyon ihtiyacı doğururken; minör düşük hızlı ateşli silah yaralanmaları ve bıçak ile yara-

lanmalar konservatif yaklaşımla başarı ile tedavi edilebilir (35, 36).

Anjiyoembolizasyon hemodinamik olarak stabil olan künt travmalı hastaların konservatif yönetiminde merkezi bir role sahiptir (37, 38). Genel olarak anjiyoembolizasyon endikasyonu için kabul edilen BT bulguları; aktif kontrast ekstravazasyonu, arteriyovenöz fistül ve pseudoanevrizma varlığıdır (39). Yüksek dereceli renal yaralanma anjiyoembolizasyon başarısızlığı ve tekrarı ihtiyacı ile doğru orantılıdır. Tekrar embolizasyon %67 oranında nefrektomi önerirken, başarısızlık durumunda gerçekleştirilen açık cerrahi büyük ihtimalle nefrektomi ile sonuçlanır (40, 41). Ciddi politravmalı hastalar ve çok yüksek cerrahi risk varlığında tanımlayıcı tedavi öncesi anjiyoembolizasyon uygulanabilir.

Penetran travma sonrası anjiyoembolizasyonun uygulanması ile ilgili bilgiler yetersiz olup penetran travma sonrası görülen arteriyovenöz fistüller ve pseudoanevrizmaların tedavisinde başarı ile kullanıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (42, 43).

Cerrahi Tedavi

Renal eksplorasyona; transfüzyon ihtiyacı, yaralanmanın tipi ve derecesi ve eşlik eden abdominal yaralanmaların varlığı göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir (44, 45). Renal eksplorasyon için kesin endikasyonlar; travmanın tipinden bağımsız olarak renal kanamaya bağlı ve dinamik tedavilere yanıt veremeyen hemodinamik instabilite, evre 5 vasküler yaralanma ve eksploratif laparotomi esnasında saptanan büyüyen veya pulsatil perirenal hematomdur (46). Eksplorasyon sırasında tespit edilen stabil hematomların kesinlikle kaldırılmaması gerekirken santral ve genişleyen hematomlar aorta, vena cava ve renal pediküle ait yaşamı tehdit eden yaralanmaların işaretçisidir.

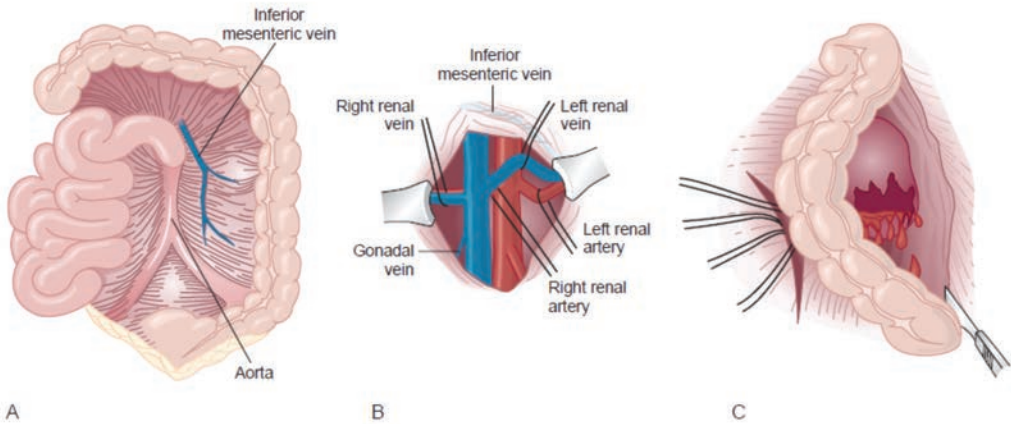
Evre 5 vasküler yaralanmalar cerrahi için kesin endikasyon oluştururken; devamlı sıvı replasmanı ihtiyacı olmayan, perirenal hematom boyutu < 3.5 cm olan ve intravasküler kontrast

ekstravazasyonu olmayan evre 5 parankimal yaralanmalar konservatif tedavi açısından değerlendirilebilir (47).

Renal eksplorasyonun amacı kanamanın kontrol altına alınması ve böbreğin korunmasıdır. Birçok çalışma transperitoneal yaklaşımı önermektedir (48). Pediküle inferior mezenterik ven medialinde aorta üzerinden posterior parietal peritonun insizyonu ile ya da psoas fasyası planı üzerinden künt disseksiyon ile ulaşılarak, hilus klempe edilebilir (49) (Şekil 2).

Renal eksplorasyon sonucunda nefrektomiye giden hastaların oranı %13 olup; bu hastalar yüksek yaralanma skorlarına sahip, transfüzyon ihtiyacı artmış, hemodinamik olarak stabil olmayan ve rekonstrüksiyonu zor olan yüksek hızlı ateşli silah yaralanmalı penetran travma hastalarıdır (50). Evre 5 vasküler yaralanması olan künt travmalı hastalarda renal arter onarımı nadiren uygulanır ve ancak soliter böbrek ve bilateral yaralanma durumunda düşünülmelidir (51).

Birçok hastada renal rekonstrüksiyon mümkün olmaktadır. Renorafi en çok kullanılan teknik olup, canlı olmayan dokuların varlığında parsiyel nefrektomi gerekli olabilir. Onarımda toplayıcı sistemin su sızdırmaz olarak kapa-



Şekil 2. A. Renal damarlar ve böbreğe yaklaşım B: Renal damarların anatomik ilişkileri C: Kolon lateralden böbreğe retroperitoneal yaklaşım.

tilması, parankimal yaklaştırma, hemostatik ajanlar ve kapsülün korunamadığı durumlarda omental pediküllü flap veya renal yağ yastıkçığı kullanılabilir (52). Kısa süreli üriner ekstravazasyonların iyileşme üzerinde olumsuz bir etkisi bulunmamakta olup 48-72 saat içerisinde yapılan kontrol BT görüntüleme ile rekonstrüksiyon ihtiyacı olan hastalar belirlenebilir. Özellikle geç onarımlarda üriner ekstravazasyon riskini azaltmak açısından nefrostomi veya üreteral stent yerleştirilmesi önerilir.

Takip

Konservatif olarak takip edilen hastalarda komplikasyon gelişme riski yaralanmanın derecesi ile artmaktadır. Yaralanma sonrası özellikle evre 3-5 künt travmalarda, 2-4 gün içerisinde yapılan tekrar görüntüleme komplikasyonların gözden kaçmasını engellemektedir (53). Ateşi olan, açıklanamayan hematokrit düşüşü görülen ve ciddi flank ağrısı tarifleyen hastalarda mutlak BT görüntüleme yapılmalıdır. Klinik olarak stabil, evre 1-4 yaralanması olan hastalarda erken görüntüleme yapılmasına ihtiyaç yoktur (54).

Renal rekonstrüksiyon yapılan hastalarda fonksiyonel iyileşmeyi göstermek için nükleer sintigrafik çalışmalar önemlidir (55). İlki 3. ayda olmak üzere fizik muayene, tam idrar tahlili, hastaya özel radyolojik incelemeler, renal fonksiyon tayini için biyokimyasal değerlendirme ve kan basıncı ölçümleri; tam klinik iyileşme sağlanıp, laboratuvar değerleri normale gelene kadar tekrar edilmelidir. Geç dönem renovasküler hipertansiyon açısından takibe uzun süre devam edilmesi gerekebilir (56).

Renal travma sonrası komplikasyonlar erken ve geç dönem olarak 2'ye ayrılmaktadır. Erken komplikasyonlar genellikle ilk 1 ay içerisinde görülmektedir. Bunlar: kanama, enfeksiyon, perinefritik abse, sepsis, üriner fistül, hipertansiyon, üriner ekstravazasyon ve ürinomadır. Geç dönem komplikasyonlar; kanama, hidro-

nefroz, kalkül formasyonu, kronik pyelonefrit, hipertansiyon, arteriyovenöz fistül ve pseudo-anevrizmalardır.

ÜRETER TRAVMALARI

Üreteral travmalar, üriner trakt travmalarının %1-2.5'ini oluşturmaktadır (57). Üreter travmalarının göreceli olarak daha az görülmesinin nedeni küçük boyutları, mobil olmaları ve komşu vertebra, kemik pelvis ve kaslar tarafından korunmalarıdır. Özellikle ateşli silahlardan kaynaklanan tüm penetran abdominal travmalarda üreteral yaralanmadan şüphelenilmelidir. Özellikle eksternal üreteral yaralanmalarda daha çok etkilenen üreter üst kesimi iken iyatrojenik yaralanmalarda üreter alt kesimi daha çok etkilenmektedir. Ayrıca deselereasyon mekanizması ile oluşan künt travmalarda üreterin üreteropelvik bileşkedan ayrışması gözlenebilir.

Üreteral yaralanmaların en sık nedeni iyatrojenik travmalardır (Tablo 2). İyatrojenik yaralanmalar sütür ile bağlanma, klemp ile ezilme,

TABLO 2. Çeşitli cerrahi işlemlerde üreter yaralanma insidansı

Prosedür	%
Jinekolojik	
Ürojinekolojik (antiinkontinans/prolaps)	1.7-3
Laparoskopik histerektomi	0.2-6
Abdominal histerektomi	0.03-2
Vajinal histerektomi	0.02-0.5
Kolorektal	0.15-10
Üreteroskopi	
Mukoza abrazyon	0.3-4.1
Üreteral perforasyon	0.2-2
İntussepsiyon/avülsiyon	0-0.3
Radikal prostatektomi	
Açık retropubik	0.05-1.6
Robotik	0.05-0.4

parsiyel veya komplet transeksiyon, termal hasar ve devaskülarizasyon sonucu iskemi şeklinde görülebilir (58). Başta jinekolojik operasyonlar olmak üzere abdominoperineal rezeksiyon ve low anterior rezeksiyon gibi kolorektal operasyonlarda da gözlenir (59). İyatrojenik üreter travmaları için risk oluşturan faktörler; malignite varlığı, geçirilmiş cerrahi veya radyoterapi, divertikülit, endometriozis, majör kanama ve anatomik anomalilerdir.

Tanısal Değerlendirme

Hikâye, Fizik Muayene ve Laboratuvar Değerlendirme

Üreteral yaralanma tanısı zor konulduğundan öncelikli olarak şüphelenmeyi gerektirir. Penetran eksternal travma sonrası laparotomi esnasında erken tespit edilebilen bu durum künt travmalarda ve iyatrojenik yaralanmalardan sonra geç tanı alabilir.

Hematüri üreteral yaralanma için zayıf bir göstergeç olup; ancak hastaların yarısında gözlenir (60). Eksternal penetran üreteral yaralanmalar genellikle vasküler yaralanma ve bağırsak yaralanmalarına eşlik ederken, eksternal künt yaralanmalar daha çok pelvik kemiklerin ve lumbosakral omurganın kırıkları ile ilişkilidir.

İyatrojenik yaralanmalar daha çok geç dönemde üst üriner sistem obstrüksiyonu, üriner fistül formasyonu ve sepsis ile tespit edilir. Bu hastalarda yan ağrısı, üriner inkontinans, vajinal idrar sızıntısı, batın dreninden idrar geleni

olması, hematüri, ateş, üremi ve ürinoma bağlı bulgular gözlenir. Erken tanı, onarımı kolaylaştırırken, komplikasyon oranlarını düşürür.

Görüntüleme

Kontrastlı BT görüntülemeye kontrast ekstrasvazasyonu tanıda temel bulgulardan olup çoğu zaman hidronefroz, assit, ürinom veya hafif üreteral dilatasyon tek bulgu olabilir. Antegrad veya retrograd piyelografi tanıda altın standart olup, intraoperatif tek doz İVP'nin tanısal etkinliği yoktur.

Sınıflandırma

Üreter yaralanmaları için AAST sınıflandırması kullanılır (Tablo 3).

Tedavi

İyatrojenik yaralanmaları azaltmak için preoperatif üreteral stent yerleştirilmesi hem üreterin hem de yaralanan üreter kesiminin tespitini kolaylaştırırsa da üreteral yaralanma oranlarını azaltmamaktadır(58). Stent yerleştirmenin kendine ait komplikasyonları haricinde, üreteral stent üreter fleksibilitesini azaltabilmekte ve üreterin normal anatomik pozisyonunu değiştirebilmektedir. Ayrıca maliyet yarar dengesinde kârlı olmaması nedeniyle rutin profilaktik preoperatif stentleme önerilmemektedir (61, 62). Şüphelenilen durumlarda intravenöz boyar madde enjeksiyonu sonrası sistoskopi yapıla-

TABLO 3. AAST sistemine göre üreter yaralanmalarında evrelendirme

Yaralanmanın Evresi	Yaralanmanın Tipi	Tanım
1	Hematom	Devaskülarizasyon olmadan kontüzyon ya da hematom
2	Laserasyon	< 50 transeksiyon
3	Laserasyon	≥ 50 transeksiyon
4	Laserasyon	≤ 2 cm devaskülarizasyon ile birlikte komplet transeksiyon
5	Laserasyon	> 2 cm devaskülarizasyon ile birlikte avülsiyon

*evre 3'e kadar olan yaralanmalar bilateral olması halinde bir evre artırılır.



Şekil 3. Psoas hitch.

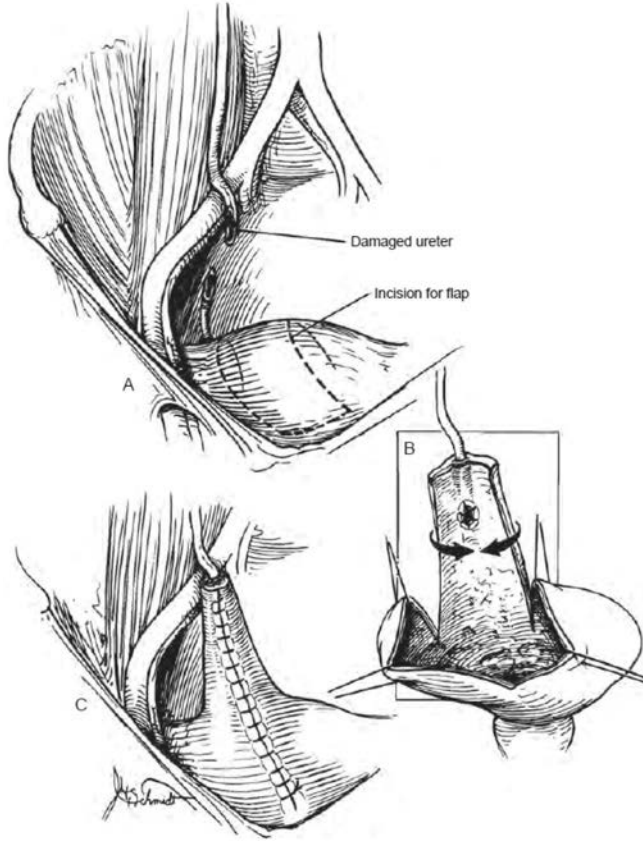
rak üreteral bütünlüğün korunup korunmadığı kontrol edilebilir (63).

Üreteral yaralanmanın tipi, ciddiyeti ve lokasyonu değerlendirilerek tedavi planlanır. Üreter yaralanmalarında erken onarım önerilmekte olup, erken onarımın uygulanamayacağı stabil olmayan travma hastalarında nefrostomi ile üriner diversiyon sağlanır ve geç onarım planlanabilir (64). Üreteral stent yerleştirilmesi pasajın sağlaması ve darlık oluşumunun azaltması açısından faydalıdır. Geç dönemde tanı alan üreteral yaralanmalar öncelikli olarak nefrostomi ile diversiyon sağlanarak böbrek fonksiyonunun devamı garantiye alınır; bu hastalarda retrograd kateterizasyon çoğunlukla başarısız olur. Küçük fistüller ve striktürler çoğunlukla endoskopik olarak tedavi edilebilirken bazı hastalarda laparoskopik veya açık onarım gerekebilir.

Üreteral onarım da dikkat edilmesi gereken prensipler; nekrotik dokuların debride edilmesi, üreteral uçların spatülizasyonu, emilebilir sü-

türler ile mukoza mukoza arasında su geçirmez anastomoz, üreteral stent yerleştirilmesi, dren konulması ve onarılan dokunun omentum ile izolasyonudur. Proksimal ve midüreteral yaralanmalarda, 2-3 cm'den daha kısa segment yaralanmaları primer üreteroüreterostomi ile onarılabilir. Bu yaklaşımın uygulanmadığı vakalarda üreterokalikostomi veya transüreteroüreterostomi gerekebilir.

Distal üreteral yaralanmalarda primer travma genellikle distal üreterin kanlanmasını tahrip ettiğinden en iyi tedavi seçeneği üreteral reimplantasyondur (üreteroneosistostomi). Reflüksif veya nonreflüksif reimplantasyona üreteral obstrüksiyon riski tartılarak karar verilmelidir. Anastomozu gerginlikten korumak için mesane ve ipsilateral psoas tendonu arasında psoas hitch uygulanabilir (Şekil 3) ve mesane mobilitesini artırmak için kontralateral superior vezikal pedikül ayrıştırılır. Çok geniş orta, distal üreter yaralanmalarında açıklık tübularize L şekilli mesane flapi (Boari flap) ile kapatılabilir



Şekil 4. Boari flap.

TABLO 4. Üreteral yaralanma lokalizasyonuna göre tedavi alternatifleri

Yaralanma bölgesi	Tedavi seçenekleri
Üst üreter	Üreteroüreterostomi
	Transüreteroüreterostomi
	Üreterokalikostomi
Orta üreter	Üreteroüreterostomi
	Transüreteroüreterostomi
	Boari flap ile üreteral reimplantasyon
Alt üreter	Üreteral reimplantasyon
	Psoas hitch ile üreteral reimplantasyon
Komplet	İleal interpozisyon greft
	Ototransplantasyon

(Şekil 4). Bu yöntem daha çok elektif şartlarda yapılmakta olup, akut travma hastalarında genellikle uygulanabilen bir yöntem değildir. Uzun segment komplet üreteral yaralanmalarda ve tekrarlayan başarısız onarımlarda, intestinal repozisyon ve ototransplantasyon uygulanabilir (65, 66) (Tablo 4).

MESANE TRAVMALARI

Mesane yaralanmaları pratik olarak yaralanmanın bulunduğu lokasyona göre intraperitoneal, ekstraperitoneal ve kombine yaralanmalar olarak 3'e ayrılır. Künt mesane yaralanmalarının en sık nedenleri motorlu araç kazaları, yüksekten

düşme, endüstriyel travma ve alt abdomene alınan darbelerdir (67). Mesane yaralanmalarının %60-90'ı pelvik fraktürler ile ilişkili iken pelvik fraktürü olan hastaların yalnızca %3,6'sında mesane yaralanması gözlenir (68).

Mesane rüptürleri daha sık olarak ekstrapéritoneal olarak görülür. Ekstrapéritoneal rüptürler neredeyse tümüyle pelvik kemik fraktürleri ile ilişkilidir. Bu durumda mesane, genellikle distorsiyone olan pelvik halkanın anterolateral duvarda oluşturduğu yırtılma veya kırığın tam zıttında oluşan karşı darbe ile yaralanır (69). Bazı hallerde mesane direk olarak keskin bir kemik fragmanı ile delinebilir. Mesane yaralanması için en yüksek risk; pelvik halkanın > 1 cm distorsiyone olduğu, pubis simfizisin > 1 cm diyastaza uğradığı ve ramis pubis fraktürü bulunduğu durumlarda gözlenir. İzole asetabular kırıklar genellikle mesane yaralanması ile ilişkili değildirler (70).

İntraperitoneal rüptürler pelvis veya alt abdomene alınan darbeye sekonder ani artan intravezikal basınç sonucunda gerçekleşir. İntraperitoneal rüptürler için mesanenin en zayıf bölgesi kubbedir.

TABLO 5. Çeşitli cerrahi işlemlerde mesane yaralanma insidansı

Prosedür	%
Obstetrik	
Sezaryen doğum	0.0016-0.94
Jinekolojik	
Abdominal histerektomi	0.9
Vajinal histerektomi	0.6
Genel cerrahi	
Abdominal sitoredüktif cerrahi	4.5
Rektal prosedürler	0.27-0.41
Üroloji	
Retropubik erkek sling	8-50
TURM	3.5-58
Retropubik midüretal sling	3.2-8.5
Pubovajinal sling	2.8

Mesane iyatrojenik olarak en sık yaralanan ürogenital organdır (Tablo 5).

Tanısal Değerlendirme

Hikaye, Fizik Muayene ve Laboratuvar Değerlendirme

Mesane yaralanmalarının temel bulgusu makrohematürüdür (71). İyatrojenik olmayan mesane rüptürleri pelvik fraktür ve makrohematüri kombinasyonu ile kuvvetle ilişkili olup bu iki belirtinin varlığı ileri görüntüleme yapma endikasyonu doğurur. Tek başına makrohematüri, tek başına mikrohematüri veya pelvik fraktürü olan hastalarda mikrohematüri olması durumunda ileri görüntüleme için semptomlar ve klinik bulgular ışığında karar verilmelidir (71).

Eksternal iyatrojenik yaralanmaya işaret eden bulgular; idrar ekstravazasyonu, görülebilir laserasyonlar, sondanın görülmesi, idrar torbasında kan veya laparoskopi esnasında idrar torbasında gaz bulunmasıdır (72). İnternal iyatrojenik travmalarda sistoskopik olarak yağlı doku, detrusor lifleri arasında siyah bir boşluk ve bağırsak segmentleri görülebilir; mesanenin doldurulamaması, zayıf irrigasyon dönüşü ve abdominal distansiyon saptanması majör bir yaralanmanın işaretçisi olabilir (73).

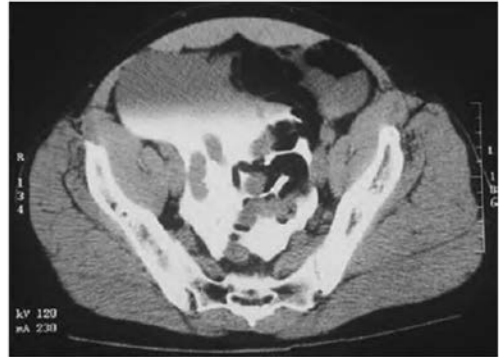
İyatrojenik yaralanma olan hastalarda operasyon sonrası hematüri, abdominal ağrı, abdominal distansiyon, ileus, peritonit, sepsis, yara yerinden idrar gelmesi, idrar çıkışında azalma ve serum kreatinin değerlerinde yükselme gözlenir. Histerektomi esnasında oluşan mesane yaralanması vezikovajinal fistül ile komplike olabilir.

Görüntüleme

Sistografi hem iyatrojenik olmayan ve hem de iyatrojenik yaralanmaların tanısında ve değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir (74). BT sistografinin konvansiyonel sistogra-



Şekil 5. Ekstraperitoneal mesane yaralanması, ok işareti mesane içerisine girmiş pelvik kemik fragmanını göstermektedir.



Şekil 6. İntraperitoneal mesane yaralanması.

fiye üstünlüğü komşu organ yaralanmalarını da ortaya koyabilmektedir. Kontrast madde ile mesanenin doldurulmasını takiben kontrastın abdominal organlar arasında dağılımına, perivezikal dokularda sınırlı kalmasına göre yaralanmanın intraperitoneal veya ekstarperitoneal olduğu ayırt edilir (Şekil 5, 6).

Ultrasonografi ve geç faz İVP ile görüntülenmenin mesane yaralanması tanısında yeri yoktur. İntraoperatif mesane yaralanmalarında tanı için tercih edilen yöntem sistoskopidir.

Sınıflandırma

Mesane yaralanmaları için AAST sınıflandırması kullanılır (Tablo 6).

Tedavi

Künt travmaya bağlı komplike olmamış ve intraoperatif olarak tanınmamış ekstraperitoneal yaralanmalarda tercih edilen tedavi yöntemi klinik izlem, antibiyotik profilaksisi ve devamlı mesane drenajı ile konservatif yaklaşımdır (75). İleus ve peritonit bulguları olmayan mesane tümörünün TUR'u sonrası, komplike olmamış intraperitoneal yaralanmalarda da tedavi yöntemi olarak konservatif yaklaşım tercih edilebilir. Bu hasta grubunda, özellikle lezyonun büyük olduğu bilinen hastalarda, perkütan intraperitoneal dren konulması savunulmaktadır (76).

Cerrahi onarım için tercih edilen yöntem mukoza ve detrüsrün ayrı ayrı olarak, emile-

TABLO 6. AAST sistemine göre mesane yaralanmalarında evrelendirme

Yaralanmanın Evresi	Yaralanmanın Tipi	Tanım
1	Hematom	Kontüzyon, intramural hematom
	Laserasyon	Parsiyel kalınlaşma
2	Laserasyon	< 2 cm ekstraperitoneal
3	Laserasyon	≥ 2 cm ekstraperitoneal veya < 2 cm intraperitoneal
4	Laserasyon	≥ 2 cm intraperitoneal
5	Laserasyon	Mesane boynu, üreter orifisleri ve trigona uzanan intraperitoneal veya ekstraperitoneal laserasyon

bilir sütürler ile kapatılmasıdır. İyatrojenik olmayan künt travmalara bağlı ekstraperitoneal yaralanmalarda mesane boynu tutulumu, mesane duvarında kemik fragmanlarının görülmesi, eşlik eden rektal yaralanma ve mesane duvarının tuzaklanmış olması cerrahi endikasyonlardır.

İyatrojenik olmayan penetran yaralanmalarda acil eksplorasyon, ölü dokuların debridmanı ve mesane onarımı standart tedavidir. Eksploratif orta hat sistotomi, mesane duvarının ve distal üreterlerin kontrolü için önerilir. Ateşli silah yaralanmalarında giriş ve çıkış yeri olarak 2 transmural yaralanmanın olabileceği unutulmamalıdır. Mesane doku kaybının olduğu durumlarda pediküllü vastus lateralis myokutanöz flap kullanılabilir.

Takip

Devamlı mesane drenajı, mesane içi basıncı azaltarak iyileşmeye yardımcı olması için gereklidir. Konservatif olarak takip edilen travmatik veya eksternal iyatrojenik mesane yaralanmalarında 7-14 gün sonrasında yapılan sistografide ekstrasvazyonun olmadığı gözlenerek sonda alınır (77). İntraoperatif olarak farkedilen ve basit onarım yapılan hastalarda sistografi olmaksızın 7-10 gün sonra, üreterik reimplantasyon ve trigon tutulumu gibi kompleks yaralanması veya steroid kullanımı ve malnutrisyon gibi yara iyileşmesi problemleri olan hastalarda sonda sistografi sonrası alınmalıdır. Konservatif olarak tedavi edilen internal iyatrojenik yaralanmalarda 5-7 gün sonra sonda alınabilir.

ÜRETRAL TRAVMALAR

Üretra en sık iyatrojenik nedenlerle yaralanmaktadır (78) (Tablo 7). Bunlar içerisinde en sık saptanan neden, uzamış veya uygun olmayan üretral kateterizasyondur. Bir diğer önemli neden transüretral cerrahi işlemlerdir. Bu işlemler sonucu üretral striktür gelişimine yol açan en

TABLO 7. İyatrojenik üretra yaralanmasına en sık yol açan durumlar

Prosedür
Kateterizasyon
TUR-M / TUR-P
Radikal prostatektomi
Radyoterapi
Prostat kriyoterapi
Prostat HIFU
Radikal sistoprostektomi

önemli 2 faktör, kullanılan enstrümanın çapı ve unipolar akım sonrası elektriksel yayılımıdır. Tüm tedavi modaliteleri birlikte ele alındığında prostat kanseri tedavisi sonrası üretral striktür gelişme oranı %1.1-8.4 arasında saptanmıştır. Bu oran en fazla radikal prostatektomi sonrası radyoterapi alan hasta grubunda artar.

İyatrojenik olmayan üretra yaralanmaları anterior ve posterior üretra yaralanmaları olarak 2 kısımda incelenir.

Anterior üretra yaralanmaları daha çok künt travmalar sonucu gerçekleşir ve en sık yaralanan kısım bulber üretradır (79). Bu yaralanmalar ata biner tarzda veya perineal darbeler sonrası bulbusun pubis simfizise doğru kompresyonu ve bu noktada üretranın rüptürü ile oluşur (80). Penil ve bulber üretranın penetran travmaları daha nadir olup genellikle ateşli silah yaralamaları ile ilişkilidir. Anterior üretra yaralanmalarının diğer nedenleri, penil fraktürler ve otoerotik uyarı veya psikiyatrik bozukluklar ile ilişkili üretral enstrümantasyondur.

Posterior üretra yaralanmaları genellikle motorlu araç kazaları sonrası gelişen pelvik fraktürler ile ilişkilidir (81). Posterior yaralanmalara yol açan diğer durumlar prostat cerrahisi ve radyoterapidir. Yine pelvis, perine ve kalça bölgesini hedef alan, özellikle ateşli silah kullanımı sonucu gerçekleşen penteran yaralanmalarda da nadiren posterior üretra etkilenir

(82). Posterior üretra yaralanmaları sonrası geç dönemde üretral striktür, inkontinans ve erektil disfonksiyon görülebilir.

Tanısal Değerlendirme

Hikâye, Fizik Muayene ve Laboratuvar Değerlendirme

Meada kan görülmesi üretral yaralanmanın temel bulgularındandır. Beraberinde hematüri ve işeme ile ağrı görülebilir. Distantü bir mesaneyeye rağmen hastanın işeyememesi komplet üretral rüptür göstergesi olabilir. Üriner ekstravazasyon ve kanamaya bağlı skrotal, penil ve perineal şişlik ve ekimoz görülebilir. Üretral yaralanmanın bir diğer göstergesi başarısız kateterizasyondur. Meada kangörülen üretra travma şüpheli bir hastada üretral kateterizasyon denenmesi tavsiye edilmez, çünkü bu girişim parsiyel bir üretra yaralanmasını komplet rüptür haline getirebilir. Eşlik edebilecek rektal yaralanmanın değerlendirilmesi açısından mutlaka rektal muayene yapılmalıdır.

Görüntüleme

Retrograd üretrografi üretral yaralanmaların akut dönme değerlendirilmesinde standart tanı yöntemidir. Meaya yerleştirilerek fossa navikulariste minimal şişirilen ince bir foley kateter aracılığı ile 20-30 ml kontrast verilmesini ta-

kiben 30 derece oblik pozisyonda alınan filmler ile tatmınkar bir üretrografi elde edilir. Kontrast ekstravazasyonu üretral yaralanma için patogomonik olmasına rağmen, komplet veya inkomplet rüptür ayırımı yapılamayabilir.

Fleksibl sistoskopi akut üretral yaralanmaların tanısında ve erken dönemde guide üzerinden üretral kateter yerleştirilmesinde kullanılabilir (83).

Sınıflandırma

Üretra yaralanmaları için AAST sınıflandırması kullanılır (Tablo 8).

Tedavi

Anterior üretral yaralanmalar genellikle yaşamı tehdit eden diğer yaralanmalar ile birlikte görülmemekte olup, yaralanmanın tipine göre tedavi planlanır.

Künt anterior üretra yaralanmaları spongiozal kontüzyon ile ilişkili olduğundan akut fazda üretral debridman sınırlarını belirlemek güçtür. Bu tip yaralanmalarda erken üretroplasti endike olmayıp, suprapubik kateterizasyon veya endoskopik değerlendirme eşliğinde transüretral kateterizasyon tedavi seçenekleridir. Üriner diversiyonun 2-3 hafta sürdürüldüğü bu hasta grubunda üretral kanalizasyon parsiyel rüptürlerde %68 oranında, komplet rüptürlerde ise nadiren gerçekleşir (84).

TABLO 8. AAST sistemine göre üretra yaralanmalarında evrelendirme

Yaralanmanın Evresi	Yaralanmanın Tipi	Tanım
1	Kontüzyon	Üretral meada kan mevcut, retrograd üretrografi normal
2	Gerilme yaralanması	Üretrografide ekstravazasyon olmadan üretranın uzaması
3	Parsiyel ayrışma	Mesaneyeye kontrast geçişi ile birlikte yaralanma bölgesinde kontrast ekstravazasyonu
4	Komplet ayrışma	Mesaneyeye kontrast geçişi olmadan yaralanma bölgesinde kontrast ekstravazasyonu, < 2 cm üretral ayrışma
5	Laserasyon	≥ 2 cm üretral ayrışma ile komplet transeksiyon, prostat veya vajinaya uzanım

Penetran anterior üretra yaralanmalarında acil eksplorasyon ve debridman önerilir. Üretra-daki küçük laserasyon ve yaralanmalar basitçe kapatılabilirken; bulber üretrada 2-3 cm, penil üretrada 1,5 cm'e kadar olan defektler üretral uçlar spatüle edilerek uç uca primer anastomoze edilir (85). Daha büyük defektlerin veya enfeksiyonun varlığında üretral marsupiyalizasyon ile aşamalı onarım planlanır.

Posterior üretra yaralanmalarında tedavi öncesi komplet, inkomplet rüptür ayırımının yapılması önem taşır. 48 saate kadar olan cerrahiler erken, 2 gün 2 hafta arasında gecikmiş ve 3 aydan sonra yapılan cerrahiler geç dönem cerrahi girişimler olarak isimlendirilir.

Erken dönemde suprapubik kateter yerleştirilmesi; idrar çıkışı ve hemodinamik durumun değerlendirilmesi, bilinçli hastada globa bağlı semptomların azaltılması ve idrar ekstravazasyonunun sekonder etkilerinden kaçınılması açısından faydalıdır. Basit bir işlem olarak görülmele birlikte özellikle stabil olmayan travma hastalarında pelvik hematoma ve hemodinamik instabilite yanında mesane yaralanmasına bağlı mesane dolununun yetersiz olması nedeniyle oldukça zor bir işleme dönüşebilir. Zorlanılan durumlarda ultrasonografi desteği alınabilir veya direk görüş ile yerleştirme uygulanabilir.

Künt travmalara bağlı parsiyel posterior üretra rüptürleri suprapubik veya üretral kateter yerleştirilerek yönetilebilir (86). İyileşme sağlanana kadar 2 haftalık aralarla üretrografi kontrolleri yapılır. Rezidüel veya sonradan oluşan darlık durumunda internal üretrotomi ve başarısız olduğu durumlarda anastomotik üretroplastide uygulanabilir.

Künt travmalara bağlı komplet posterior üretra rüptürlerinde erken üretroplastide planlanan hastalarda, ödem ve ekimoz vizüalizasyonu zorlaştırır ve üretral ayrışmanın değerlendirilmesini engelleyerek sütürasyonu başarısız kılar. Bu yöntemde bir diğer sorun kontrolsüz pelvik hematomların açılmasıyla yeniden ka-

namanın başlayabilmesidir. Yüksek impotans, inkontinans ve erektil disfonksiyon oranlarıyla erken üretroplastide yalnızca çok deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır (87).

Gecikmiş üretroplastide amaç fibrotik sürecin başladığı 14. günden önce işlemin gerçekleştirilmesidir. Yalnızca kısa segment yaralanması olan hastalara önerilebilecek bu yöntem de erken üretroplastide gibi yalnızca çok deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

Geç dönem üretroplastide komplet posterior üretra yaralanmalarında tercih edilen tedavi yöntemidir. 3 aylık suprapubik diversiyon sonucunda; pelvik hematoma çözülmüş, prostat normal pozisyonuna yaklaşmış, skar dokusu stabil bir hal almış ve hasta litotomi pozisyonunda yatabilir hale gelmiş olacaktır (88). Bu cerrahi için 2 kilit nokta skar dokusunun komplet eksizyonu ve gerilimsiz anastomozdur. Geç dönem üretroplastinin erektil disfonksiyon, inkontinans ve striktür sonuçları oldukça başarılıdır (89).

Penetran posterior üretra yaralanmalarında eğer mümkünse acil eksplorasyon ve retropubik onarım yapılır. Hastanın genel durumu ve eşlik eden yaralanmalar nedeniyle erken onarım yapılamazsa suprapubik kateter yerleştirilmesi ve gecikmiş abdominoperineal üretroplastide önerilir (82).

GENİTAL TRAVMALAR

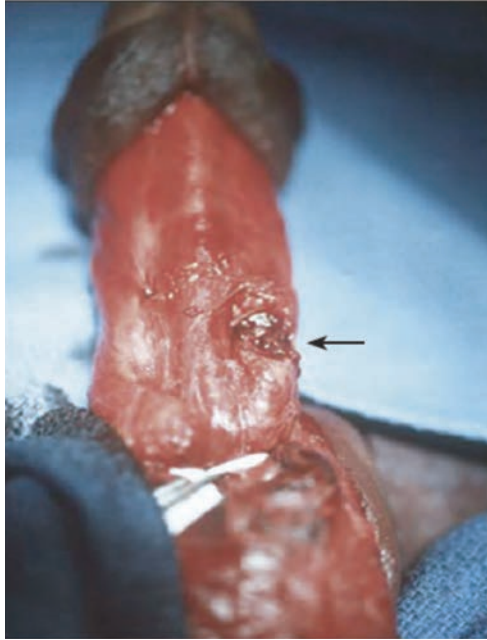
Genital travmalar her iki cinsiyette ve tüm yaş gruplarında görülebilir. Tüm ürolojik yaralanmaların %33-66'sı eksternal genital yaralanmalar ile ilişkilidir. Genital yaralanmaların %80'i künt travmalardan kaynaklanır. Künt travma sonrası eşlik eden komşu organ yaralanması ihtimali kadınlarda erkelere göre daha yüksektir. Penetran genital yaralanmalarda eşlik eden organ yaralanma oranı %70 olup, bu oran testisler için penetran skrotal yaralanmalarda %30, künt skrotal yaralanmalarda %1'dir (90).

Genital travmalı hastalarda tam idrar tahlili sonucunda, mikro veya makrohematüri varlığında erkeklerde retrograd ürografi, kadınlarda fleksibl sistoüretroskopi yapılması önerilmektedir (91). Genital yaralanması olan ve özellikle vajinal introitusta kan gözlenen hastalar mutlak tam bir jinekolojik muayeneden geçirilmelidir.

Penil Travma

Künt penil travmaların en sık ve en önemli prezentasyonu penil fraktürdür. Genellikle cinsel birleşme, mastürbasyon ve değişik fantaziler sonucu gerçekleşir. Penil fraktürlerin %60'ı cinsel birleşme esnasında gerçekleşmekte olup, özellikle partnerin üstte olduğu pozisyonlarda bu risk artmaktadır (Şekil 7).

Penil fraktür kavernozaal tunika albugineanın rüptürü sonucu gelişmekte olup, subkutanöz hematoma, korpus spongiosum lezyonları



Şekil 7. Penil fraktür ile ilişkili sol korpus kavernozaal laserasyonu.

ve üretra yaralanmaları ile ilişkili olabilir (92, 93). Ereksiyon halinde kalınlığı 2 mm'den 0,25-0,5 mm'ye kadar azalan tunika albuginea travmaya hassas hale gelmektedir. Penil fraktürde ani bir kırılma ve patlama sesi, ağrı ve hızlı bir detümesans gözlenir. Büyüyen hematoma bağlı penis shaftında lokal bir şişlik gözlenir. Eğer Buck fasyası da hasar görmüşse kanama penis fasyal tabakaları arasından ilerleyerek alt abdomen duvarına kadar yayılabilir. Bazı hastalarda tunikal rüptür olan alanı palpe etmek mümkündür.

Genellikle tam bir öykü ve fizik muayene ile tanı konulabilirken, tunika albugineadaki laserasyonları ortaya koymak veya tunika albugineanın tam olarak intakt olduğunu tespit etmek için ultrasonografik kavernozaografi veya MR kavernozaografi yapılabilir. Eşlik eden üretral yaralanmadan şüpheleniliyorsa retrograd üretrografi veya fleksibl sistoüretroskopi yapılmalıdır.

Tunika albugineanın rüptürü ile ilişkili olmayan subkutanöz hematomlar cerrahi girişim gerektirmezken, penil fraktür tespit edilen hastalarda konservatif tedavi uygulanmamalıdır. Konservatif tedavi; abse, gözden kaçan üretral yaralanma, penil kurvatür, gecikmiş cerrahiye yol açan persistan hematoma ve impotans gibi komplikasyon oranlarını artırmaktadır (94).

İzole penetran penil travmalar oldukça nadirdir. Buck fasyasının intakt olduğu vakalarda konservatif tedavi uygulanabilir. Diğer hastalarda cerrahi eksplorasyon ve nekrotik dokuların debridmanı önerilir. Yaralanmanın tipi ve doku hasarının yaygınlığına göre erken veya 4-6 hafta sonrasında gecikmiş onarım yapılabilir.

Penil avulsiyon ve amputasyon durumlarında ciddi kan kaybetmiş olabilecek hastanın resüsitasyonunu takiben reimplantasyon için acil hazırlık gerekmektedir. Amputasyon durumunda tüm hastalara 24 saati geçmeden reimplan-

tasyon uygulanmalıdır. Psikiyatrik bir hastalık sonucu gelişen durumlarda mutlaka psikiyatri konsültasyonu istenmelidir. Penil güdüğe turnike uygulandıktan sonra ampute penis izotonik emdirilmiş spanç ile tümüyle sarılarak buz dolu steril bir kutuda saklanmalıdır. Eğer mümkünse onarımın mikrocerrahi ile gerçekleştirilmesi komplikasyon oranlarını azaltır (95). Doku kaybının çok fazla olduğu durumlarda parsiyel penektomi ve geç dönem penil rekonstrüksiyonu uygulanabilir.

Skrotal Travma

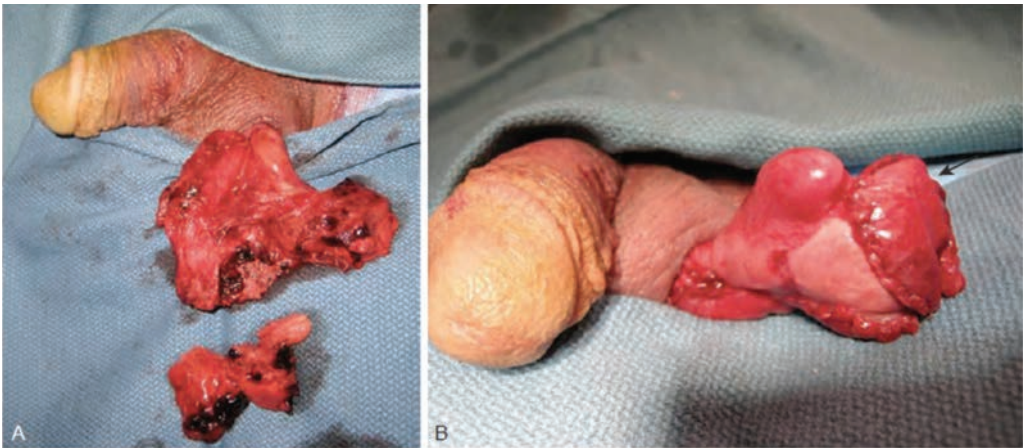
Skrotal künt travmalar testiküler dislokasyon, testiküler hematosel, testiküler rüptür ve skrotal hematoma ile sonuçlanabilir.

Testiküler dislokasyon nadiren görülmekte olup genellikle motorlu araç kazalarında gerçekleşir (96). Bu durum epifasyal deplasman ile subkutanöz dislokasyon ya da süperfisyal eksternal inguinal ring, inguinal kanal ve abdominal kaviteye olacak şekilde internal dislokasyon şeklinde görülebilir. Manuel repozisyon ve sekonder orşiopeksi tedavide kullanılan yöntemlerdir.

Skrotal hematoma karşı testisin 3 katından daha küçük hematoma konserve yaklaşım ile takip edilebilir. Daha büyük hematoma konservatif yaklaşım genellikle başarısızdır ve gecikmiş cerrahiye yol açar. Gecikmiş cerrahilerde ve büyük hematoma orşiektomi oranları daha fazladır (97).

Künt skrotal travmaların yaklaşık %50'sinde testiküler rüptür gözlenmektedir (98) (Şekil 8). Rüptürde gözlenen bulgular akut ağrı, bulanıklık, kusma ve bazen bayımadır. Hemiskrotum hassas, şiş, ekimotiktir ve testis palpe edilemez. Literatürde ultrasonografinin kullanımı ile ilgili çelişen bilgiler bulunmaktadır. Ultrasonografinin kesin sonuç vermediği durumlarda skrotal MR ve BT görüntüleme yapılabilir veya görüntüleme yöntemlerinin rüptürü dışlayamadığı hastalarda tanısal eksplorasyon planlanabilir.

Penetran skrotal travmalar ölü dokuların debride edildiği acil eksplorasyonu gerektirir. Yaralanmanın genişliğine göre skrotum ve testisin primer rekonstrüksiyonu uygulanırken; tunika albugineanın geniş yıkımlarında flap getirilebilir ve onarımın mümkün olmadığı durumlarda orşiektomi yapılabilir.



Şekil 8. A. Künt travma sonrası testiküler rüptür **B.** Testis rekonstrüksiyonu.



Şekil 9. Kadın hastada vulvar ödem, ekimoz ve üretral yaranlanmanın görüldüğü pelvik fraktür.

Kadınlarda Genital Travma

Kadınlarda künt genital travmalar genellikle vulvar hematoma ile prezente olur ve bu hastalarda eşlik eden vajinal, pelvik ve abdominal yaralanmalar sık olduğundan mutlak görüntüleme yapılmalıdır (99) (Şekil 9). Vajen ve vulvanın künt travmaları; %30 pelvik travmalar, %25 cinsel birleşme, %20 cinsel saldırı ve %15 eksternal darbeler sonucu gerçekleşir (91).

Travma sonrası işeme güçlüğü çeken hastalara üretral kateter yerleştirilmelidir. Masif vulvar hematoma olan ve hemodinamik olarak instabil hastalarda cerrahi uygulanmalıdır. Vajinal introitusta kanama olan tüm hastalarda vajinal muayene, üretra ve mesane yaralanması şüphesi olan hastalarda fleksibl sistoüretroskopi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Soreide, K. Epidemiology of major trauma. *Br J Surg*, 2009. 96: 697.

2. World Health Organization: Global burden of disease. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en. Erişim Temmuz 23, 2016.

3. Smith J, Caldwell E, D'Amours S et al: Abdominal trauma: a disease in evolution. *ANZ J Surg* 2005; 75: 790.

4. Baverstock, R., et al. Severe blunt renal trauma: a 7-year retrospective review from a provincial trauma centre. *Can J Urol*, 2001. 8: 1372.

5. Wessells, H., et al. Renal injury and operative management in the United States: results of a population-based study. *J Trauma*, 2003. 54: 423.

6. Bruce, L.M., et al. Blunt renal artery injury: incidence, diagnosis, and management. *Am Surg*, 2001.67: 550.

7. Cachecho, R., et al. Management of the trauma patient with pre-existing renal disease. *Crit Care Clin*, 1994. 10: 523.

8. Carroll, P.R., et al. Renovascular trauma: risk assessment, surgical management, and outcome. *J Trauma*, 1990. 30: 547.

9. Eastham, J.A., et al. Radiographic evaluation of adult patients with blunt renal trauma. *J Urol*, 1992. 148: 266.

10. Schmidlin, F.R., et al. The higher injury risk of abnormal kidneys in blunt renal trauma. *Scand J Urol Nephrol*, 1998. 32: 388.

11. Santucci, R.A., et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. *BJU Int*, 2004. 93: 937.
12. Heyns, C.F. Renal trauma: indications for imaging and surgical exploration. *BJU Int*, 2004. 93: 1165.
13. Sheth S., et al. ACR Appropriateness Criteria renal trauma. (NGC) İnternet Sitesi, 2012.
14. Regine, G., et al. Second-generation sonographic contrast agents in the evaluation of renal trauma. *Radiol Med*, 2007. 112: 581.
15. Morey, A.F., et al. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. *J Urol*, 1999. 161: 1088.
16. Heller, M.T., et al. MDCT of renal trauma: correlation to AAST organ injury scale. *Clin Imaging*, 2014. 38: 410.
17. Alonso, R.C., et al. Kidney in danger: CT findings of blunt and penetrating renal trauma. *Radiographics*, 2009. 29: 2033.
18. Fischer, W., et al. JOURNAL CLUB: Incidence of Urinary Leak and Diagnostic Yield of Excretory Phase CT in the Setting of Renal Trauma. *AJR Am J Roentgenol*, 2015. 204: 1168.
19. Colling, K.P., et al. Computed tomography scans with intravenous contrast: low incidence of contrast-induced nephropathy in blunt trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014. 77: 226.
20. Shariat, S.F., 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: 933.
21. Santucci, R.A., et al. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma organ injury severity scale for the kidney. *J Trauma*, 2001. 50: 195.
22. Dugi, D.D., 3rd, 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: 592.
23. Schmidlin, F.R., et al. [The conservative treatment of major kidney injuries]. *Ann Urol (Paris)*, 1997. 31: 246.
24. Holmes, J.F., et al. Rate of intra-abdominal injury after a normal abdominal computed tomographic scan in adults with blunt trauma. *Am J Emerg Med*, 2012. 30: 574.
25. Thall, E.H., et al. Conservative management of penetrating and blunt Type III renal injuries. *Br J Urol*, 1996. 77: 512.
26. Alsikafi, N.F., et al. Nonoperative management outcomes of isolated urinary extravasation following renal lacerations due to external trauma. *J Urol*, 2006. 176: 2494.
27. Buckley, J.C., et al. Selective management of isolated and nonisolated grade IV renal injuries. *J Urol*, 2006. 176: 2498.
28. Santucci, R.A., et al. Grade IV renal injuries: evaluation, treatment, and outcome. *World J Surg*, 2001. 25: 1565.
29. Altman, A.L., et al. Selective nonoperative management of blunt grade 5 renal injury. *J Urol*, 2000. 164: 27.
30. Moudouni, S.M., et al. Management of major blunt renal lacerations: is a nonoperative approach indicated? *Eur Urol*, 2001. 40: 409.
31. Husmann, D.A., et al. Attempted nonoperative management of blunt renal lacerations extending through the corticomedullary junction: the short-term and long-term sequelae. *J Urol*, 1990. 143: 682.
32. Armenakas, N.A., et al. Indications for nonoperative management of renal stab wounds. *J Urol*, 1999. 161: 768.
33. Jansen, J.O., et al. Selective non-operative management of abdominal gunshot wounds: survey of practise. *Injury*, 2013. 44: 639.
34. Wessells, H., et al. Criteria for nonoperative treatment of significant penetrating renal lacerations. *J Urol*, 1997. 157: 24.
35. Velmahos, G.C., et al. Selective management of renal gunshot wounds. *Br J Surg*, 1998. 85: 1121.
36. Baniel, J., et al. The management of penetrating trauma to the urinary tract. *J Am Coll Surg*, 1994. 178: 417.
37. Lanchon, C., et al. High Grade Blunt Renal Trauma: Predictors of Surgery and Long-Term Outcomes of Conservative Management. A Prospective Single Center Study. *J Urol*, 2016. 195: 106.
38. van der Wilden, G.M., et al. Successful nonoperative management of the most severe blunt renal injuries: a multicenter study of the research consortium of New England Centers for Trauma. *JAMA Surg*, 2013. 148: 924.
39. Charbit, J., et al. What are the specific computed tomography scan criteria that can predict or exclude the need for renal angioembolization after high-grade renal trauma in a conservative management strategy? *J Trauma*, 2011. 70: 1219.
40. Huber, J., et al. Selective transarterial embolization for posttraumatic renal hemorrhage: a second try is worthwhile. *J Urol*, 2011. 185: 1751.
41. Hotaling, J.M., et al. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. *J Urol*, 2011. 185: 1316.
42. Moolman, C., et al. Nonoperative management of penetrating kidney injuries: a prospective audit. *J Urol*, 2012. 188: 169.
43. Saour, M., et al. Effect of renal angioembolization on post-traumatic acute kidney injury after highgrade renal trauma: a comparative study of 52 consecutive cases. *Injury*, 2014. 45: 894.

44. Glass, A.S., et al. Selective angioembolization for traumatic renal injuries: a survey on clinician practice. *World J Urol*, 2014. 32: 821.
45. Husmann, D.A., et al. Major renal lacerations with a devitalized fragment following blunt abdominal trauma: a comparison between nonoperative (expectant) versus surgical management. *J Urol*, 1993. 150: 1774.
46. McAninch, J.W., et al. Renal reconstruction after injury. *J Urol*, 1991. 145: 932.
47. Broghammer, J.A., et al. Conservative management of renal trauma: a review. *Urology*, 2007. 70: 623.
48. Nash, P.A., et al. Nephrectomy for traumatic renal injuries. *J Urol*, 1995. 153: 609.
49. Gonzalez, R.P., et al. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? *J Trauma*, 1999. 47: 1039.
50. Wright, J.L., et al. Renal and extrarenal predictors of nephrectomy from the national trauma data bank. *J Urol*, 2006. 175: 970.
51. Tillou, A., et al. Renal vascular injuries. *Surg Clin North Am*, 2001. 81: 1417.
52. McAninch, J.W., et al. [The surgical treatment of renal trauma]. *Vestn Khir Im I I Grek*, 1990. 145: 64.
53. Blankenship, J.C., et al. Importance of delayed imaging for blunt renal trauma. *World J Surg*, 2001. 25: 1561.
54. McGuire, J., et al. Predictors of outcome for blunt high grade renal injury treated with conservative intent. *J Urol*, 2011. 185: 187.
55. Wessells, H., et al. Preservation of renal function after reconstruction for trauma: quantitative assessment with radionuclide scintigraphy. *J Urol*, 1997. 157: 1583.
56. Dunfee, B.L., et al. Development of renal scars on CT after abdominal trauma: does grade of injury matter? *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 190: 1174.
57. McGeady, J.B., et al. Current epidemiology of genitourinary trauma. *Urol Clin North Am*, 2013. 40: 323.
58. Brandes, S., et al. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU Int*, 2004. 94: 277.
59. Delacroix, S.E., Jr., et al. Urinary tract injuries: recognition and management. *Clin Colon Rectal Surg*, 2010. 23: 104.
60. Medina, D., et al. Ureteral trauma: preoperative studies neither predict injury nor prevent missed injuries. *J Am Coll Surg*, 1998. 186: 641.
61. Chou, M.T., et al. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2009. 20: 689.
62. Pokala, N., et al. A randomized controlled trial comparing simultaneous intra-operative vs sequential prophylactic ureteric catheter insertion in operative and complicated colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*, 2007. 22: 683.
63. Gilmour, D.T., et al. Rates of urinary tract injury from gynecologic surgery and the role of intraoperative cystoscopy. *Obstet Gynecol*, 2006. 107: 1366.
64. Koukouras, D., et al. Percutaneous minimally invasive management of iatrogenic ureteral injuries. *J Endourol*, 2010. 24: 1921.
65. Armatys, S.A., et al. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction. *J Urol*, 2009. 181: 177.
66. Meng, M.V., et al. Expanded experience with laparoscopic nephrectomy and autotransplantation for severe ureteral injury. *J Urol*, 2003. 169: 1363.
67. Pereira, B.M., et al. Bladder injuries after external trauma: 20 years experience report in a population-based cross-sectional view. *World J Urol*, 2013. 31: 913.
68. Deibert, C.M., et al. The association between operative repair of bladder injury and improved survival: results from the National Trauma Data Bank. *J Urol*, 2011. 186: 151.
69. Wirth, G.J., et al. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. *BJU Int*, 2010. 106: 1344.
70. Avey, G., et al. Radiographic and clinical predictors of bladder rupture in blunt trauma patients with pelvic fracture. *Acad Radiol*, 2006. 13: 573.
71. Gomez, R.G., et al. Consensus statement on bladder injuries. *BJU Int*, 2004. 94: 27.
72. Gungorduk, K., et al. Iatrogenic bladder injuries during caesarean delivery: a case control study. *J Obstet Gynaecol*, 2010. 30: 667.
73. Balbay, M.D., et al. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *J Urol*, 2005. 174: 2260.
74. Lehnert, B.E., et al. Lower male genitourinary trauma: a pictorial review. *Emerg Radiol*, 2014. 21: 67.
75. Tonkin, J.B., et al. Assessment and initial management of urologic trauma. *Med Clin North Am*, 2011. 95: 245.
76. Manikandan, R., et al. Percutaneous peritoneal drainage for intraperitoneal bladder perforations during transurethral resection of bladder tumors. *J Endourol*, 2003. 17: 945.
77. Inaba, K., et al. Cystogram follow-up in the management of traumatic bladder disruption. *J Trauma*, 2006. 60: 23.
78. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. *BJU Int*, 2011. 108: 310.
79. Chapple, C., et al. Consensus statement on urethral trauma. *BJU Int*, 2004. 93: 1195.

80. Kommu, S.S., et al. Patterns of urethral injury and immediate management. *Curr Opin Urol*, 2007. 17: 383.
81. Basta, A.M., et al. Predicting urethral injury from pelvic fracture patterns in male patients with blunt trauma. *J Urol*, 2007. 177: 571.
82. Tausch, T.J., et al. Gunshot wound injuries of the prostate and posterior urethra: reconstructive armamentarium. *J Urol*, 2007. 178: 1346.
83. Kielb, S.J., et al. Evaluation and management of traumatic posterior urethral disruption with flexible cystourethroscopy. *J Trauma*, 2001. 50: 36.
84. Mouraviev, V.B., et al. The treatment of posterior urethral disruption associated with pelvic fractures: comparative experience of early realignment versus delayed urethroplasty. *J Urol*, 2005. 173: 873.
85. Bjurlin, M.A., et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of penetrating external genital injuries. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 74: 839.
86. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. *BJU Int*, 2011. 108: 630.
87. Sofer, M., et al. Long-term results of early endoscopic realignment of complete posterior urethral disruption. *J Endourol*, 2010. 24: 1117.
88. Lumen, N., et al. Perineal anastomotic urethroplasty for posttraumatic urethral stricture with or without previous urethral manipulations: a review of 61 cases with long-term followup. *J Urol*, 2009. 181: 1196.
89. Koraitim, M.M. On the art of anastomotic posterior urethroplasty: a 27-year experience. *J Urol*, 2005. 173: 135.
90. Monga, M., et al. Testicular Trauma. *Adolesc Med*, 1996. 7: 141.
91. Goldman, H.B., et al. Traumatic injuries of the female external genitalia and their association with urological injuries. *J Urol*, 1998. 159: 956.
92. Nicolaisen, G.S., et al. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. *J Urol*, 1983. 130: 917.
93. Tsang, T., et al. Penile fracture with urethral injury. *J Urol*, 1992. 147: 466.
94. Orvis, B.R., et al. Penile rupture. *Urol Clin North Am*, 1989. 16: 369.
95. Babaei, A.R., et al. Penile replantation, science or myth? A systematic review. *Urol J*, 2007. 4: 62.
96. Nagarajan, V.P., et al. Traumatic dislocation of testis. *Urology*, 1983. 22: 521.
97. Cass, A.S., et al. Value of early operation in blunt testicular contusion with hematocele. *J Urol*, 1988. 139: 746.
98. Cass, A.S., et al. Testicular injuries. *Urology*, 1991. 37: 528.
99. Sotto, L.S., et al. Perigenital hematomas; analysis of forty-seven consecutive cases. *Obstet Gynecol*, 1958. 12: 259.

Akut ve Kronik Ağrı ve Tedavi Yöntemleri

14

Gül Köknel Talu

Uluslararası Ağrı Teşkilatı Taksonomi Komitesi (IASP- International Association for The Study of Pain) tarafından açıklanan ağrı tanımı; vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoriyel, emosyonel, hoş olmayan bir duygudur. Hastalar tarafından tanımlanmasında çoğunlukla kişisel deneyimlerin izleri görülmektedir. Kişinin kültürel, dinsel, psikolojik ve sosyal özellikleriyle şekillenen ağrı Türkçe bir kelime olup, Latince ceza, işkence, intikam anlamında "poena" (pain)'dan kaynak almaktadır.

Bir uyarının ağrı olarak algılanması uyarının elektriksek aktiviteye dönüşmesi ile mümkün olur. Bu esnada oluşan gelişen elektrokimyasal olayların tümüne nosisepsiyon denilir. Periferde bulunan nosiseptörlerin aktivasyonu ve hasarlı dokudan salınan mediyatörlerin varlığı ağrının algılanmasında etkin rol alırlar(1).

Nosiseptörler ve Ağrı İletimi

Nosiseptörler, afferent sinir uçlarında doku hasarı ile oluşan uyarılara duyarlı reseptörlerdir. Nosiseptörler, cilt, subkutan yapılar, periost, eklemler, kaslar ve viseral dokularda bulunur.

Nosiseptörler, kimyasal, mekanik ve termal uyarılarla uyarılır (1, 2).

Medulla Spinalis Arka Boynuz Nöronları

Ağrılı uyarıların iletiminde ikinci durak medulla spinalistir. Medulla spinalis arka boynuzu ağrı iletiminde karmaşık rollere sahiptir.

Ağrı iletiminde periferik ve santral merkezlerde rol oynayan çeşitli nörokimyasal mediyatörler ağrı iletimi ile ilgili görüşlerin temellerini meydana getirirler.

Periferik Sensitizasyon

Akut doku hasarına yanıt olarak, ortaya çıkan olaylar sırasında ve sonucunda oluşmaktadır. Doku hasarı, Lewis tarafından "üçlü cevap" diye isimlendirilen ve bir dizi nörohümorale reaksiyona neden olur. Klasik cevap; artmış kan akımı (kızarıklık), doku ödemi (şişlik) ve nosiseptörlerin sensitizasyonu (hiperaljezi) ile karakterizedir.

Bu travmaya intrasellüler potasyum iyonlarının hücre dışına kaçışı bradikinin (bk) ile serotoninin (5- Hidroksitriptamin) salınımı eşlik eder. Bradikinin, güçlü bir aljezik peptid olup,

nosiseptörlerin C- fibrillerinin aktivasyonunu kolaylaştırır. İntradermal ve intraarteryal verildiğinde şiddetli ağrıya neden olur. Serotonin ağrı oluşturmalarının yanı sıra primer olarak hiperemi ve ödemden sorumludur. Bradikinin prostglandin (PG), prostasiklin ve lökotrienler gibi maddelerin sentezlediği fosfolipaz A2 siklooksijenaz kaskatının potansiyel aktivatörüdür (1, 2).

Medulla Spinalis ve Supraspinal Sistemler

Medulla spinalisin arka boynuzunda, P maddesi, somatostatin, kalsitonin ile ilişkili peptit, nöropeptit Y, aspartat, glutamat, GABA, glisin, araşidonik asit metabolitleri, serotonin, noradrenalin ve endojen opioidler gibi birçok nörotransmitter saptanmıştır ki bunlar ağrının spinal-supraspinal iletiminde ve süregenliğinde rol oynarlar.

Merkezi sinir sisteminde bulunan ve eksitator bir nörotransmitter olan glutamat ağrı transmisyonunun spinal düzeyinde önemli bir ajandır. Spinal düzeyde en önemli reseptör NMDA reseptörüdür (1, 2, 3).

Ağrı mekanizmalarına göre, kaynaklandığı bölge/ dokuya göre ve süregenliğine göre sınıflandırılır. Bu bölümde klinik kullanım kolaylığı açısından süregenliğe göre :akut ağrı ve kronik ağrı özellikleri ve tedavisi üzerinde durulacaktır.

AKUT AĞRI

Tanım: Akut ağrı travma ile başlayan şiddetli, iyileşme sürecinde giderek azalan ağrıdır. İdeal örneği akut postoperatif ağrıdır ki postoperatif ağrı ; cerrahi insizyon ile başlayan cerrahi iyileşme ile şiddeti giderek azalan 72-96 saat arasında kaybolan ağrıdır. Tedavisi cerrahinin başarısını belirleyici en önemli faktörlerden biri olduğu için etik, legal ve medikal açıdan gereklidir. Doğru ve yerinde uygulanan postoperatif ağrı

tedavisi pulmoner, kardiovasküler, endokrin komplikasyonların oluşumunu engellemekte, hasta ve hekim konforunu artırmakta; yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini azaltmaktadır (4).

AKUT AĞRI KONTROL YÖNTEMLERİ

Akut ağrı tedavisinde oral ve im opioid uygulamaları ve iv HKA(hasta kontrollü analjezi) cerrahi uygulanan pek çok hasta için seçilen tedavi yöntemleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha geniş alanı içeren veya daha ağırlı operasyonlardan sonra aralıklı veya devamlı epidural analjezi hastalara önerilebilir. Epidural analjezi amacı ile lokal analjezikler, opioidler veya her ikisi birlikte kullanılabilir. Fizik tedavi sırasında ciddi ağrının ortaya çıkabileceği durumlarda uygulanabilen bolus doz nedeni ile hasta kontrollü epidural analjezi tercih edilir. Periferik sinir blokları, devamlı pleksus blokları ve intraartiküler teknikler gibi yöntemleri içeren rejyonel sinir blokları asıl tedavi yöntemi olarak uygulanabilir veya opioid analjeziklere ek olarak yapılabilir (4, 5).

Postoperatif analjezi genellikle PRN (gereğinde)yapılan aralıklı intramusküler (im) enjeksiyonlarla veya oral ajanlarla sağlanmaktadır. Ancak bu tedavi şekli standart doz şemalarına göre uygulandığı ve postoperatif ağrının şiddeti hastalar arasında farklılık gösterdiği için klinikte sıklıkla yetersiz kalmaktadır.

Oral Analjezikler

Analjeziklerin oral yoldan verilmesi basit, emin ve ekonomik bir yöntemdir. Ancak genel anestezi veya majör travma sonrası gastrointestinal fonksiyonlarda meydana gelen değişiklikler oral ajanların etkinliklerini azaltabili ya da kullanımını engelleyebilir. Oral yoldan verilen morfin, etki süresini tahmin etmek zorlaşır ve parenteral dozların iki veya üç katını kullanmak gerekir. Oksikodon oral kullanım için uygun bir ajandır;

iyi emilir ve ilk geçişte karaciğerde metabolize olmaz. Yavaş salınan oksikodon preparatları epidural analjeziden sonraki geçiş döneminde verilebilir(6)

Oral opioidler veya opioid içeren bileşikler orta şiddette veya şiddetli ağrı tedavisinde etkili olabilirler. Opioid preparatları ile tedavi edilen hastalarda ileus ve konstipasyon riskinin arttığı unutulmamalıdır(6, 7).

Tramadol ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) dâhil olduğu daha zayıf analjezikler hafif ve orta şiddette ağrılarda etkili oldukları gibi rejyonal blokların yapıldığı hastalarda da ek analjezik olarak uygulanırlar. NSAİİ'lerin lokal ödemi azaltmaları ve opioidlerle beraber kullanıldıklarında opioid gereksinimini %25'lere varan oranlarda azaltabilmeleri ve buna bağlı olarak opioidlerin yan etkilerinin azalması bu ajanların pek çok postoperatif ağrı tedavisi şemasında yer almasını sağlamıştır. (7).

Tüm olarak NSAİİ'ler ele alındığında bu ajanların yararları risklerinden daha fazladır. İlaç seçimi yaparken kullanılacak yol, analjezi süresi ve maliyet göz önüne alınmalıdır.

Parenteral Analjezikler

Morfin, genellikle 10-15mg dozunda im veya cilt altından uygulanır ve doku içinden tam ve çabuk olarak absorbe edilir. Bu şekilde uygulandığında analjezik etki ortalama 20 dakika da başlar, 45-90 dakika da maksimuma erişir ve 4-6 saat kadar devam eder. İntravenöz yoldan uygulandığında, analjezik etki 1-2 dakika içinde başlar, 10-20 dakikada maksimuma erişir ve kısa sürer. Verilen morfin dozunun %90'ı 24 saat içinde elimine edilir. Morfin histamin açığa çıkardığı için astımlı kişilerde bronkokonstrüksiyona neden olur ve kontrendikedir. Morfin sık uygulanan dozlarda verildiğinde dahi hipotansiyon yapar bu hipotansif etki kısmen histamin deşarjına ve kısmen de beyin sapındaki vazomotor merkezin depresyonuna bağlı olabilir.

Morfinin yan etkilerini tolere edemeyen hastalarda ülkemizde meperidin alternatif ajan olarak karşımıza çıkmaktadır(8). Meperidin, parenteral yoldan uygulandığında morfinin 1/10 gücündedir ve etki süresi morfinin 2/3'ü kadardır. Meperidin'in etkisi morfinden hızlı başlar ve eşdeğer dozlarda daha az sedasyon ve kaşıntıya neden olur. Günlük dozun 1gramın üzerine çıktığı durumlarda normeperidin adlı metabolit yüzünden konvülsiyonlar meydana gelebilir. Ciddi hemodinamik instabilitesi olan hastalarda veya opioid analjeziklerin etkilerine aşırı derecede tolerans geliştirmiş hastalarda fentanil kullanılabilir. Analjezik etkisi morfinden 75-125 kat daha fazladır ve etkisi hızlı başlar ve daha kısa sürer. (9).

Ketorolak, parenteral yoldan kullanılabilen etkin bir NSAİİ'dir. Ketorolak, selektif olmayan bir prostaglandin sentez inhibitörüdür. Ketorolak, hem periferde yara bölgesinde hem de merkezi sinir sistemi üzerinde etkilidir. 30-60 mg ketorolak 10 mg morfine eşdeğer etkidendir ve özellikle posttravmatik kas ve iskelet sistemi ağrılarının giderilmesinde çok etkilidir. Ketorolak, sedasyon ve solunum depresyonuna neden olmaz; ancak kanama riskinde artış, gastrik ülser sıklığında artış ve böbrek toksisitesi ketorolakin önemli yan etkilerindedir. Bu komplikasyonları en aza indirmek için ketorolak günde 4 kez 7. 5-15 mg dozlarda ve maksimum 48 saat boyunca kullanılmalıdır. (10).

Oksikam grubundan olan tenoksikam ve lornoksikam ülkemizde iv yolla uygulanabilen NSAİİ'lardır. Lornoksikam oral ve im uygulamalardan sonra da hızla ve tamamen emilir.

Tramadolun ciddi hemodinamik yan etkileri yoktur. Bulantı, kusma ve kabızlık gibi yan etkiler opioidlerden daha az sıklıkta görülür. Safra yollarına ait sfinkterlerde kasılmaya neden olmaz. Tramadolun klinik dozlarında bağımlılık yapıcı potansiyeli düşüktür Oral alınan multipl dozların biyoyararlılığı % 90-100 arasındadır.

Özellikle minör gününbirlik cerrahi girişimlerden sonra oral olarak kullanılan bir ajan olan metamizol kuvvetli analjezik etkinin yanı sıra antipiretik ve antispazmodik etkilidir.

Hasta Kontrolü Analjezi: Hasta kontrollü analjezi (HKA), ağrı kontrolünde hastanın aktif rol aldığı kapalı devre kontrol sistemidir. Bu yöntem sayesinde ilacın plazma düzeyindeki değişiklikler ve buna bağlı yetersiz analjezi, sedasyon ve diğer yan etkilerin gelişme olasılığı en alt düzeye indirilmiştir.

Spinal Opioid Analjezisi

Pek çok çalışmada opioidlerin intratekal ve epidural yolla kullanımının yüksek analjezik etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu tedavi yöntemleri özellikle şiddetli ağrıya yol açan girişimlerden sonra sık olarak kullanılmaktadır. intratekal ve epidural yolla uygulanan

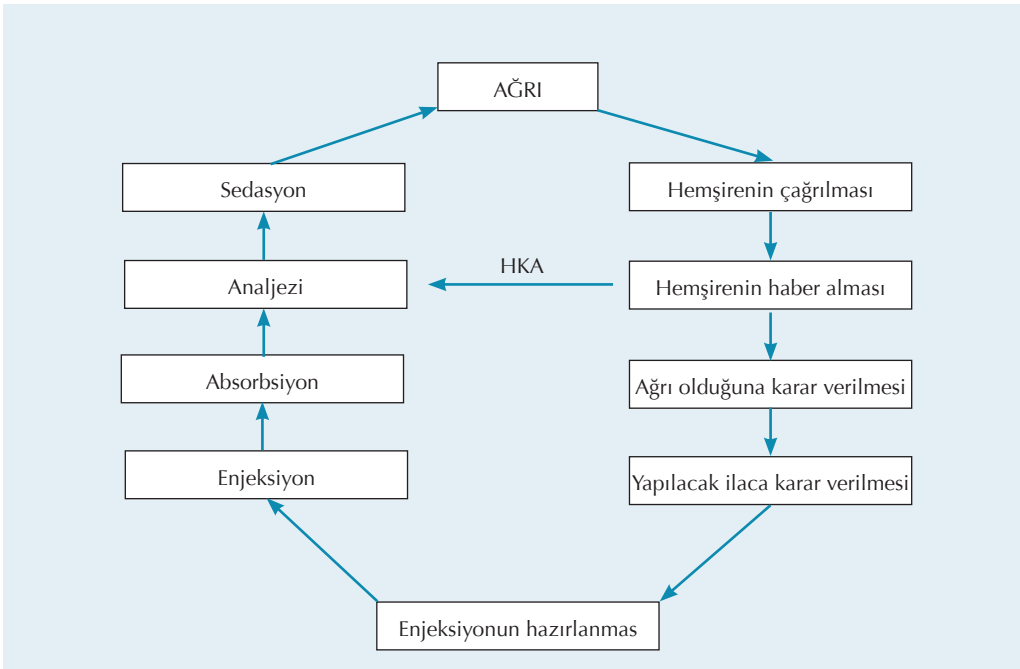
opidler lokal anestetikler gibi motor veya sempatik blok yapmazlar(11).

Tek Doz Epidural veya Spinal Opioid Uygulaması

Morfin, intratekal ve epidural yollarla kullanım için ABD’de FDA onayı alan ilk ajan olup spinal yolla kullanımı en fazla olan ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olan ilaçtır. Tek doz olarak intratekal yolda 0. 25-0. 5 mg veya epidural yoldan tekrarlanan boluslar şeklinde 2. 5-5 mg morfin dozları postoperatif analjezi amacı ile en sık kullanılan dozlardır. (12).

Devamlı Epidural Analjezi

Epidural opioidlerin düşük doz devamlı infüzyonu etkin bir postoperatif analjezi yöntemi olarak önerilmektedir. Bu şekilde hem verilen doz titre edilebilmekte hem de istenmeyen bir



Şekil 1. Hastaya analjezi sağlanmasının aşamaları.

etki ortaya çıktığında perfüzyon durdurularak etki daha hızlı ortadan kaldırılabilir. Bu yöntemle aralıklı uygulamalarda olduğu gibi beyin omurilik sıvısında ilaç düzeyleri peak yapmaz ve ilacın kranyal alana yayılma riski azalır bunun sonucunda geç solunum depresyonu riski düşer (13).

Hasta Kontrollü Epidural Analjezi

Hasta kontrollü epidural analjezi (HKEA) iv HKA'ya oranla daha düşük dozlarda daha etkin bir analjezi sağlar. Farklı analjezik tekniklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda epidural opioidlerin en düşük ağrı skorlarını sağladığı saptanmıştır; ancak hastalar arasında en tercih edilen yöntem iv HKA olmuştur.

Santral Blokların Yan Etki ve Komplikasyonları

Intratekal ve epidural yollardan verilen opioidlerin ciddi yan etkilere neden olabileceği unutulmamalıdır, bu yan etkiler arasında kaşıntı, bulantı-kusma, idrar retansiyonu, somnolans ve solunum depresyonu sayılabilir. Bu nedenlerle intratekal ve epidural yollardan verilen hastalar bu yan etkiler açısından sık olarak takip edilmeli ve gereken tedaviler hızla uygulanarak morbidite artışı ve hasta memnuniyetinde olacak azalmaların önüne geçilmelidir.

Intratekal ve epidural yollardan verilen opioidlerin neden olduğu en sık yan etki kaşıntı ve bulantı-kusma iken en ciddi yan etki solunum depresyonudur. Intratekal ve epidural yollardan verilen opioidlerin neden olduğu solunum depresyonu erken veya geç dönemde gelişebilir. Geç dönemde gelişen solunum depresyonu uygulamadan 8-12 saat sonra meydana gelir

Periferik sinir blokları opioid kullanımını azalttığı için akciğer hastalığı olanlarda, opioidlere veya diğer nedenlere bağlı ileusu olanlarda uygun seçeneklerdir. Periferik sinir blokları infiltrasyon teknikleri, intraartiküler bloklar, izole

sinir blokları ve pleksus blokları şeklinde yapılabilir. İnfiltrasyon tekniğinde operasyon sahasına lokal anestetik enjeksiyonu yapılır ve saatler süren bir analjezi sağlanmış olur (14).

Özet olarak; Özetleyecek olursak, travmaya bağlı gelişen inflamasyon ve nosiseptif uyarının santral sinir sistemine iletilmesi organizmada nöroendokrin ve immün değişiklikler ile karakterize kompleks bir stres yanıtına neden olmaktadır. Stres yanıtının şiddet ve süresi hastada morbidite ve mortalite açısından belirleyici olmaktadır. Dolayısıyla bu değişiklikleri en aza indirmek sağkalım açısından önem kazanmaktadır. Uyarı veya neden olduğu fizyopatolojik değişiklikleri hem periferde hem de iletildiği aks boyunca bloke edecek bir yöntem bilinmemektedir. Günümüzde çeşitli modaliteleri bir arada uygulayarak hem travma hem de stres yanıtı sınırlandırmaya çalışılmakta ve morbidite/mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir.

KRONİK AĞRI

Tanım: Kronik ağrı, akut ağrıdan farklı olarak bir semptomdan ziyade, duyuşsal ve fiziksel yetersizliklerin eşlik ettiği, depresyonun sıklıkla bulunduğu, semptomlar topluluğudur(15).

Bu noktada hastanın değerlendirilmesi, ağrının ölçümü, tedavi planlaması kronik ağrıda ayrı önem taşır.

Kronik ağrılı hastanın değerlendirilmesi

Kronik ağrılı/Kanser ağrılı hastaya yaklaşımın ana temeli "Başlangıç değerlendirmesi" yapmaktır.

Başlangıç değerlendirilmesinin temelleri şöyle sıralanabilir;

1. Hastanın ağrı şikayetine inanılır.
2. Ağrı öyküsü dikkatlice alınır, ağrının; lokalizasyonu, başlangıç ve süresi, niteliği, şiddeti, azaltan ve arttıran sebepler,

ağrıya eşlik eden belirti ve daha önceki tedaviler sorgulanır.

3. Ağrı yakınmaları önem sırasına göre listelenir.
4. Analjezik tedavisine yanıt araştırılır.
5. Hastanın psikolojik durumu değerlendirilir.
6. Alkol ve ilaç bağımlılığı öyküsü sorgulanır.
7. Tıbbi ve nörolojik muayene dikkatlice yapılır.
8. Uygun tanı prosedürleri değerlendirilir.
9. Kişiye özgü tanı ve tedavi yaklaşımları düzenlenir.
10. Çalışmaları kolaylaştırmak için hastanın ağrısı sağaltılır.
11. Hastanın uyumunu sağlamak, anksiyetesini azaltmak için sürekli bakımı sağlanır.
12. Hastanın ağrı tedavisine verdiği yanıt tekrar değerlendirilir.
13. Hasta ve ailesiyle ilerdeki durumlar konusunda konuşulur.

Ağrının Yeri

Lokalize ve yansıyan ağrının yeri nöroanatomi kaynağı belirlemede yardımcıdır ve ileri tetkik gereksinimi belirlenir.

Ağrının başlangıç ve süresi

İlk sorgulamada hastaya ağrının süresi, başlama şekli, gece-gündüz farkı, zamanla kötüleşip kötüleşmediği sorulur. Hastanın yanıtlarıyla akut mu kronik mi olduğu ve ağrı kökeni anlaşılır. Çoğu kanser hastası ağrılarının gece arttığını söyler ve ağrı için girişim yapmadan tam ağrı sağaltımı zordur.

Niteliği

Hastalar; iğneleyici, ışın yayıcı, yanıcı ve çarpıntı gibi duyuşal özellikler yanında korkunç,

tiksindirici veya ceza gibi duyuşal tanımlar da aktarabilirler. Yanıcı veya donma tarzında bahsedilen ağrı nöropatik tiptedir. Yanma şeklinde, dizestezik özellikli ağrı ile şiddetli bıçak saplanır tarzındaki ağrı bir sinir lezyonunu tanımlar. Derinden gelen lokalize sızlama tarzındaki ağrıda, kemik metastazı akla gelmelidir. Kramp tarzında, epizodik ağrı visseral ağrıdır ve içi boş bir organın tutulduğuna işaret eder. Göğüste sıkışma hissi veren sırt ağrısında epidural spinal kord basısı düşünülmalıdır (16).

Ağrının şiddeti

Ağrı subjektif bir duygudur ve şiddeti öğrenildiğinde objektif bir bulguya varılabilir. Ağrı şiddeti olarak hastanın belirttiği düzey kabul edilmelidir.

Ağrıyı artıran ve azaltan nedenler

Kanser ağrısını artıran nedenlerin farkında olmak ağrıyı önlemede etkilidir. Aktiviteler ve fizik tedavi ağrıyı tetikliyorsa işlem ve hareket öncesi analjezik verilebilir. Ağrının yeri ve tahmin edilen kaynağı ile ilintili sorular sorulmalıdır.

Ağrıya eşlik eden diğer semptomlar

Ağrıya neden olan patolojinin varlığını ortaya koyabilmek için ağrıya eşlik eden patolojilerin bilinmesi önemlidir. Malignitede ağrı ilk belirti olabileceği gibi zayıflama, iştahsızlık gibi bulgular sonrası da ağrıdan yakınabilir.

Daha önce uygulanan tedaviler

Kronik hasta ağrısı nedeniyle başvurduğunda daha önce kendisine esas hastalığı ve ağrı şikayetiyle ilgili tedavi uygulanmış olabilir. Daha önceki tedaviler sabırla sorgulanmalıdır. Eğer daha önce tedavi uygulanmışsa kanser ağrısı basamak tedavisinde 2. veya 3. basamaktan başlanabilir. Kanser ağrısının %19'unun kanser

tedavisi sonrası (cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi) görüldüğü akıldan çıkarılmamalıdır. Hastanın ağrı sağaltımı nedeniyle kendi bulduğu önlemlere de önem verilmelidir.

FİZİK MUAYENE

Fizik muayene ucuz, noninvazif, zaman kazandıran bir yöntemdir. Kanser ağrısı değerlendirilmesinde hastalara tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Psikiyatrik, kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, nörolojik, romatolojik, genitoüriner, endokrin sistem parametreleri sorgulanıp kaydedilir. Tam bir kas-iskelet sistemi muayenesi, nörolojik muayene, göğüs oskültasyonu ile fizik muayene sonlandırılır.

AĞRI ÖLÇÜMÜ

Kanserli hastanın ağrısını ölçmek gereklidir. Hastanın ağrısını ölçen kişi hastanın doğru cevap verdiğinden emin olmalı ve hastanın ağrısının ölçümünde objektif olmalıdır.

Akut ağrı hastaları daha çok tek yönlü VAS(visuel analog skala), NRS(numarik ağrı skolası) gibi skalalar ile değerlendirilirken;kronik ağrı sendromları için; McGill Pain Questionnaire (McGill Ağrı Sorgulaması), Pain assesment diary (Ağrı Değerlendirme Günlüğü, SF 36 gibi yaşam kalitesini sorgulayan çok yönlü skalalar kullanılmaktadır(17).

KRONİK AĞRI KONTROL YÖNTEMLERİ

Optimal ağrı kontrolü; Kanser ağrı tedavisinin amacı hasta açısından yeterli bir analjezi sağlanmasıdır. Ağrısız uyku süresini uzatmak, istirahat halinde ağrı hissettirmemek, ayakta veya hareket halinde iken hastanın ağrı duymamasını sağlamak amaçlanmalıdır.

Minimal yan etki; Kullanılan yöntemin analjezik etkisi ile yan etkileri arasında doğru bir

denge kurularak, en az yan etki ile ağrısızlık sağlanmalıdır.

Fizyolojik ve psikolojik iyilik; Kanser hastasına yaklaşım çok önemlidir. Hekim ve hasta yakınları mutlaka işbirliği içinde hastaya yaklaşmalıdır. Değerlendirmelerde fiziksel problemi anlayıp, buna yönelik tedaviler uygulanırken ağrı kontrolü beraberinde sağlanmalıdır. Aynı zamanda psikolojik, sosyal, duygusal bileşenleri de anlamak gerektiği unutulmamalıdır.

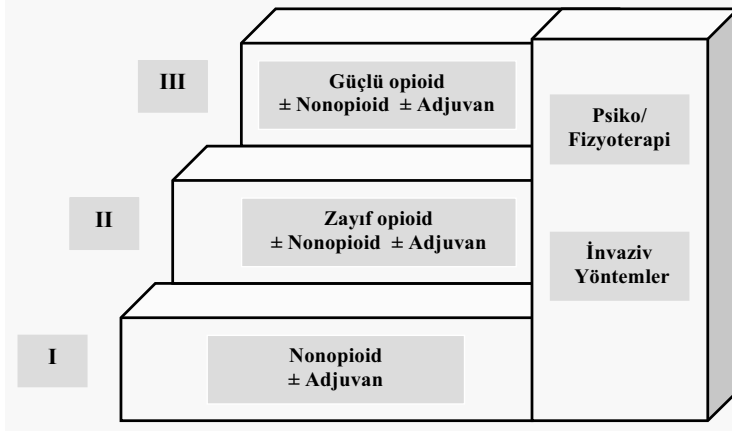
Yaşam kalitesini yükseltmek; Hastada optimal ağrı kontrolü sağlayarak, aktif ve kaliteli yaşam süresine katkıda bulunmaktadır.

Kanser ağrı tedavisinde uygulanan tedavi ilkeleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ayrıntılı olarak belirlenmiştir. Analjeziklerin doğru kullanımını amaçlayan çalışmalar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yıllarda başlatılmış, kanser ağrılarında analjezik kullanım ilkeleri broşürü ilk kez 1986 yılında yayınlanmış, daha sonra 1996 yılında yeni ilaveler yapılmıştır (18).

Girişimsel yöntemler ise bu tedavilerin uygulandığı her basamakta, alternatif tedavi veya ek tedavi seçeneği olmalıdır (**Şekil 2**).

DSÖ'ün analjezik kullanım ilkeleri doğrultusunda en basit analjeziklerle tedaviye başlanarak, daha sonra karmaşık yöntemlere geçilmektedir. Ağrı kontrolü için kullanılan analjezikler kurallar doğrultusunda kullanılmalıdır. Önemli olan hedefe ulaşmak için hangi analjeziğin veya analjeziklerin seçileceği ve bunların nasıl uygulanması gerektiğidir. Oral yoldan kullanıldığında etkili olabilen, yeterli analjezik etkiye sahip olan, tolerans ve addiksiyon yapmayan, yüksek merkezlerde spesifik etki gösteren, antiodu bulunan analjezik idealdir. Ancak günümüzde kullanılan analjeziklerin hiçbiri bu ideal özelliklere sahip değildir.

Hekimin kullanacağı ilacın ait olduğu ana grubun genel özelliklerini, ilacın emilimini, dağılımını ve metabolizasyonunu, etki mekaniz-



Şekil 2. DSÖ'nün önerdiği basamak tedavisi.

masını, etkinliğini, yan etkilerini, ilaç etkileşimini ve dozlarını ayrıntılı olarak bilerek, analjezik kullanım ilkelerine göre kullanması, analjeziklerin doğru uygulanabilmesi için ön koşuldur.

Analjezik Kullanım İlkeleri

1- Analjezik seçimi ağrının şiddetine göre basamak prensibi doğrultusunda yapılmalıdır:

Basamak prensibine göre, analjezikler güçlerine göre gruplar halinde en düşük etkiliden en yüksek etkilieye göre sıralanmışlardır (Şekil 2). Nonopioidler, zayıf opioidler, kuvvetli opioidler olarak sıralanan analjeziklerin her bir grubu belirli çerçeveler içerisinde kullanılmaktadır.

2-Analjezik seçiminde ağrının nedeni ve niteliği dikkate alınmalıdır:

Ağrının nedeni ve mekanizması kullanılacak ilaçların belirlenmesinde önemli rol oynar. İnflamasyonun neden olduğu ağrı tipinde nonsteroid antiinflamatuarların nöropatik komponentin ön planda olduğu hastalarda gapentin/pregabalin kullanılması tedavide önem taşır.

3- Analjezik kullanımında önce oral yol tercih edilmelidir;

Uzun süre analjezik kullanacak hastalarda teda-

vi için en basit yol seçilmelidir. En basit ve en az invaziv yol oral yoldur. Yutma zorluğu, kusma, gastrointestinal sistem obstruksiyonu gibi problemleri varsa diğer yollar tercih edilmelidir.

4- Analjezik dozu her hasta için ayrı değerlendirilmelidir:

. Kişiye özel olan doz, en az yan etki ile ilacın farmakolojik parametrelerine sadık kalınarak, en iyi etkiyi sağlayan en düşük doz demektir. Hastanın yaşı ve renal-hepatik fonksiyonlardaki patolojilerde dikkate alınmalıdır.

5-Analjezikler belli zaman aralıkları ile ağrı başlamadan verilmelidir:

Analjezikler diğer ilaçlar gibi kanda belirli yarılanma süresine sahiptirler. Bu nedenle belirli zaman aralıkları ile verilerek, **kesintisiz analjezi sağlanmalıdır**. "Lüzum halinde" uygulama şekli tedavide yapılan en büyük yanlışlıktır. Önemli olan gün boyunca kesintisiz analjezi sağlanmasıdır.

6- Yan etki profilaksisi ve tedavisi yapılmalıdır:

Kullanılan tüm analjeziklerin istenmeyen yan etkileri vardır. Hastalar bu konuda aydınlatılmıştır. Olabilecek yan etkilere karşı profilaksi veya tedavi yapılmalıdır.

7- Hasta ve yakınlarının gereksiz korkuları giderilmelidir:

. Hastaya ve yakınlarına bu düşüncelerin doğru olmadığını tedaviye başlamadan önce anlatılmalıdır.

8- Adjuvan ilaçlar kullanılmalıdır:

Sekonder analjezikler veya ko-analjezikler olarak da adlandırılan adjuvan analjezikler, esas kullanım alanı ağrı dışında olan, ancak günümüzde, bazı ağrı sendromlarında da faydalı oldukları bilinen, birbirinden çok farklı farmakolojik gruplara ait ilaçların tümünü kapsayan bir kavramdır. Farklı etki mekanizmaları olan bu ilaçların bazıları direk analjezi sağlayarak, bazıları da analjezik tedaviyi destekleyerek fayda sağlamaktadır. Genellikle antidepresanlar, atikonvülsanlar, nöroleptikler, kas gevşeticiler, antihistaminikler, psikostimülanlar, kortikosteroidler ve biofosfanatlar, adjuvan tedavide kullanılmaktadır.

KRONİK AĞRI/KANSER AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Kanser ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar;

1. Nonopioid analjezikler
2. Opioid analjezikler
3. Adjuvan analjezikler

Bu üç grup ilaç tek başına ya da kombine edilerek DSÖ'nün önerdiği şekilde kullanılmaktadır.

NONOPIOİD ANALJEZİKLER

Nonopioid ilaçların büyük bölümünü içeren nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ); anti-piretik, antiinflatuar ve analjezik etkilere sahiptir. Antiinflatuar etkileri olmayan nonopioid analjezikler ise parasetamol ve metamizol-

dur. DSÖ'nün önerdiği şekilde ilk 3 basamakta da kullanılabilirler.

Kullanılan NSAİİ'lar kimyasal yapılarına göre, yarı ömürlerine göre, COX seçiciliklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılırlar. Kanser ağrı tedavisinde kullanımları yaygındır. Eğer tek başlarına etkili analjezi sağlamaz ise, opioidlerle kombine edilerek kullanılırlar. Opioidin daha düşük doz kullanılmasına neden olur ve opioide bağlı gelişen yan etkiler (sedasyon, ağız kuruluğu, bulantı-kusma, konstipasyon gibi) azalır. Özellikle kemik metastazlarında tercih edilirler(19).

Bu ilaçları kullanırken, yan etkileri unutulmamalı, minimal etkin ve minimal toksik dozlar bilinmelidir. İleri yaş, yüksek doz ve uzun süre kullanım riski artırır (20). Bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, abdominal ağrı, gastrik mukozal irritasyon, yüzeysel erozyonlar, peptik ülserin alevlenmesi, perforasyon, kanama gastrointestinal yan etkilerdir (20). NSAİİ uygulanacak olgularda GIS yan etki açısından risk iyi belirlenmeli ve gerekiyorsa profilaksi uygulanmalıdır. En düşük doz ve gastrointestinal yan etkisi en az olan NSAİİ tercih edilmelidir. Bu ajanlar COX inhibisyonu sonucu prostaglandinlerin renal fizyolojik etkilerini ortadan kaldırarak özellikle riskli hastalarda nefrotoksiteye neden olurlar. Atherosklerotik hastalığı ve aynı zamanda diüretik kullananların, renal yetersizliği olanların, 60 yaşın üzerindeki, renal hipoperfüzyonu olanların nefrotoksik etkilere açık olduğu unutulmamalıdır (21). NSAİİ'lar koroner ve sistemik vasokonstrüksiyon yaparlar. Su ve sodyum retansiyonu yaparak konjestif kalp yetersizliğini artırır ve antihipertansiflerin etkinliğinde azalmaya neden olurlar. Selektif COX-2 enzim inhibitörlerinin gastrointestinal sistem ve trombositler üzerine etkileri yoktur (21)

OPIOİD ANALJEZİKLER

Opioidler oldukça etkin analjeziklerdir, kolay titre edilirler, kabul edilebilir bir risk/fayda oranı

sunarlar. Ağrının mekanizmasına bakılmaksızın şiddetli kanser ağrılarının tedavisinde kullanılır. Opioidler santral ve periferik sinir sisteminde kendilerine özgü reseptörlere [mü (μ), delta (δ), kappa (κ), sigma (σ), epsilon (ϵ), opioid benzeri reseptör (ORL₁)] bağlanarak etki gösterirler.

Klinik kullanımda olan opioidler; **Kimyasal özelliklerine göre** [doğal (örn. morfin, kodein), yapay (örn. metadon, meperidin), yarı yapay (örn. buprenorfin)], **opioid reseptörleri üzerindeki etkilerine göre** [agonist (örn: morfin, kodein, fentanil), kısmi agonist (örn. buprenorfin), agonist-antagonist (örn. pentazosin), antagonist (örn. naloksan)], **etki güçlerine göre** [zayıf (örn: tramadol, kodein) ve güçlü opioidler (morfin, fentanil)] farklı şekillerde sınıflandırılır (**Tablo 1**).

Pratik kullanımda DSÖ'nün analjezik kullanım ilkeleri ile desteklediği, etki güçlerine göre olan sınıflama kullanılmaktadır. **Zayıf etkili opioidler**, DSÖ'nin 2. basamağında kullanılırlar. Kodein, dekstropropoksifen ve tramadol zayıf opioidlerdir. **Güçlü etkili opioidler**, DSÖ'nin 3. basamağında kullanılırlar. Morfin, fentanil, hidromorfon, oksikodon, meperidin bu gruptandır.

Opioidler önemli farmakolojik farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar klinik öneme sahiptir ve belirli durumlarda ve belirli hastalarda avantaj sağlamaktadır.

Kanser Ağrı Tedavisinde Sık Kullanılan Opioidler;

Kodein

Doğal bir fenantren türevidir. Mü reseptörüne düşük affinite gösterir. Zayıf opioid olması nedeniyle, genellikle nonopiodlerle (örn. aspirin, asetaminofen) kombine edilerek kullanılır. Alınan kodeinin %90'ı karaciğerden metabolize olarak idrarla atılır ve %10'u karaciğerde demetilizasyona uğrayarak morfine dönüşerek etkisini gösterir (22). Kodeinin etkisi morfinin

etkisinin yaklaşık onda biri kadardır. Oral biyoyararlanımı yüksektir. Metabolitleri analjezik etkiye katkı sağlayabilir (22). Kodein etkili bir antitussiftir ve öksürüğü baskılar. Kodein, minimal sedasyon, bulantı, kusma ve konstipasyon yapar.

Orta ve hafif şiddetteki kanser ağrılarında 4 saatte bir düzenli aralıklarla 30 mg kodein kullanılır. Maksimum günlük doz 120 mg'dır. Oral tablet olarak alması güç olan hastalarda şurup şeklinde kullanılabilir. Etkisi oral yoldan 15-50 dk'da başlar. Maksimum etkiye 30-60 dk'da ulaşır. Ülkemizde bu dozları içeren hazır preparatı yoktur. Kaşe ve şurup formları hazırlanabilir.

Tramadol

Tramadol hidroklorid, hem opioid hemde nonopioid özelliğe sahip, sentetik yapıda santral etkili bir analjeziktir. Opioid reseptör affinitesi düşüktür. Noradrenalin ve serotonin geri alınımını inhibe eder, nöronal serotonin salınımını artırır (23). Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu nedenle nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılır (24). Diğer opioidlere göre daha az konstipasyon, sedasyon ve immunsupresyon yapması, solunum depresyonu yapmaması, bağımlılık potansiyelinin düşük olması nedeniyle kanser ve kanser dışı kronik ağrı tedavisinde yaygın kullanılmaktadır (23).

Tramadol karaciğerde metabolize olur ve böbrekle atılır. Hepatik ve renal yetmezliği olanlarda ve yaşlılarda doz azaltılmalıdır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon, ağız kuruluğu, halsizlik, terleme ve ortostatik hipotansiyondur (Leppert 2009a). Tramadol doz titrasyonu yan etkileri azaltır.

Günde maksimum 400-600 mg kullanılmaktadır. Tramadolün normal salınımlı kapsül (50 mg), kontrollü salınan formu (100mg tb), parenteral formu (100mg/2cc), damla formu (2.5 mg/damla) ve parasetamol ile kombinasyonu

(tramadol 37.5 mg + parasetamol 325 mg) ül-kemizde bulunmaktadır.

Morfin

Güçlü bir mü agonistidir. Etkinliği, güvenliği, ucuz olması ve birçok formda çeşitli yollardan (oral, rektal, intravenöz, epidural, intratekal) uygulanabilmesi nedeniyle en çok tercih edilen opioiddir (25). Oral uygulama tercih edilmelidir. Oral biyoyararlanımı kişiler arasında belirgin farklılık gösterir. Fakat oral yolla morfin uygulamasının biyoyararlanımı parenteral uygulamaya oranla daha düşük olmakla birlikte daha düzenli bir emilim gösterir. Morfinin kendisi dışında aktif metaboliti morfin 6-glukronid de, mü reseptörüne bağlanması ve kolaylıkla kanbeyin bariyerini geçmesi ile analjezik etkinlikte yardımcı olmaktadır. Karaciğerde metabolize olur, morfin ve metabolitleri böbrek yolu ile atılır. İleri dönem hepatik yetmezliklerde eliminasyonun azalacağı unutulmamalıdır. Böbrek yetmezlikli hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Oral morfin preparatlarının yavaş salınımlı şekilleri bulunur. Ülkemizde yavaş salınımlı 10-30-60-100 mg kapsülleri bulunur. 8-12 saatte bir uygulanır. Düşük doz ile başlanıp, titre edilerek doz yükseltilmelidir.

Fentanil

Fentanil yarı yapay fenilpiperidin türevi olup güçlü bir mü agonistidir. Morfinden 75-100 kat daha kuvvetlidir. Transdermal ve transmukozal formları kanser ağrısında kullanılmaktadır. (26). Etkisi güçlü, lipid çözünürlüğü yüksek ve moleküler ağırlığı düşük olduğundan transdermal ve transmukozal uygulama için idealdir. Bu sistemde oluşturulan elektriksel alan sayesinde şarız olan lipofilik partikülleri deriden geçirir (26). Fakat transdermal kullanımda en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşmak için (ortalama 13 saat) uzun bir süre beklenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Transdermal emilim hızı, flasterin yapıştırıldığı derinin terlemesi ve ısısı, de-

rinin altındaki kasın kitlesi ve yağ deposu gibi kişisel farklılıklar da doz titrasyonunda zorluklar meydana getirmektedir. Fentanil histamin salınımına neden olmaz. Myokard kontraktilesinde ya çok az, ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Böbrek yetmezliğinde kullanılabilir, ancak kümülatif etkileri açısından kontrol edilmelidir (27).

Transdermal fentanilde, özellikle oral alımı sorunlu hastalarda avantaj sağlamaktadır. Ülkemizde fentanilin 72 saatte kontrollü salınım sağlayan (12, 25, 50, 75 ve 100 µg/saat) preparatlar halinde bantları bulunmaktadır.

Oral transmukozal fentanilin etkisi hızlı (5-10 dk) başlar. Oral mukozadan hızla emilerek hepatik ilk-geçiş metabolizmasına uğramadan sistemik dolaşıma geçer. Kullanımdan yaklaşık 15 dk sonra ağrı oldukça azalır. Analjezik etki sıklıkla pastilin bitirilmesinden sonra yaklaşık bir saat boyunca sürer. Bu özellikleri nedeniyle ani alevlenen ağrı (breakthrough) tedavisinde idealdir (28). Ülkemizde transmukozal fentanilin 200-400-800 µg lık pastil formları vardır.

Oksikodon

Tebaiden elde edilen yarı yapay bir opioid agonistidir. Mü ve kapa reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir (29). Sıklıkla nonopioidlerle kombine edilerek kullanılır. Oral olarak hızlı salınan ve kontrollü salınan formları kullanılır. Orta ve şiddetli kanser ağrılarında etkin ağrı kontrolü sağlar. Oksikodonun titre edilebilmesi, etkiye hızlı başlaması, aktif metabolitinin olmaması, yarılanma ömrünün kısa olması, etki süresinin uzun olması ve yan etkilerinin az olması avantajdır (29).

Hidromorfon

Morfinin semisentetik türevidir ve morfinden yaklaşık 6 kat potentedir (30). Mü ve delta reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Hidromorfonun hızla salınan, kontrollü salınan, parenteral ve intraspinal preparatları vardır.

Çalışmalar kanser ağrısında etkin olduğunu göstermiştir (29, 30)

Opiooid Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

Opiooidler birçok farmakolojik farklılıklar gösterirler, fakat en önemli ortak özellikleri yan etkilere neden olmalarıdır. Tedavide hedef; bu ajanların analjezik etkisi ile yan etkileri arasında doğru bir denge kurularak, en az yan etki ile ağrısızlığın sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Yan etkiler kullanılan opioide, uygulama yoluna, doza ve hastanın kişisel ve genetik farklılığına bağlı olarak değişir.

- **Doz azaltılması;** Opiooid dozu azaltıldığında ağrı kontrolünün kaybolmaması için, nonopiooid/adjuvan analjezikler ilave edilmeli ve/veya girişimsel yöntemler uygulanmalıdır.

- **Yan etkilerin semptomatik tedavisi:** Semptomatik ajanlar yan etkilerin önlenmesinde veya tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

- **Uygulama yolunun değiştirilmesi:** Yan etkilere göre uygulama yolu değiştirilebilir. Örneğin, Transdermal fentanil oral morfine göre daha az konstipasyon yapar.

- **Opiooidin değiştirilmesi:** Tolere edilemeyen yan etkilerin ortaya çıktığı durumlarda alternatif bir opiooidin kullanılması ile yan etkiler azalır, etkili ve güvenli bir analjezi sağlanabilir (31)

Opiooid kullanımına bağlı en sık izlenen yan etkiler bulantı-kusma ve konstipasyondur. Bulantı-kusma antiemetiklere iyi cevap verir. Histamin H₁ blokerler, 5-HT₃ reseptör ve dopamin antagonistleri, antikolinergikler, kortikosteroidler tek başlarına veya kombine edilerek kullanılmaktadırlar. Konstipasyon için, sıvı alımının artırılması, lifli gıdaların tüketilmesi gibi nonfarmakolojik yöntemlerle birlikte farma-

kolojik profilaksi yapılmalı ve laksatif tedavisi düzenlenmelidir (Swe. Solunum depresyonu en korkulan yan etkidir. Uzun süre opiooid kullanılan hastalarda, opiooidler ağrıya uygun olarak titre edildiği sürece böyle bir yan etki görülmez. Solunum depresyonu yapan doz, analjezi dozunun çok üzerindedir Sedasyon ve kognitif fonksiyonlarda bozukluk opiooid tedavisinin başlangıcında veya doz artımında görülür. Sedasyona çabuk tolerans geliştiği için birkaç gün içinde kaybolur. Yeterli ağrı kontrolü için gerekli opiooid dozlarında sedatize olan hastalar için psikostimulanlar kullanılabilir (31, 32).

Tolerans, fiziksel ve psişik bağımlılık opiooid tedavisinde oldukça önemlidir. Bu konular sıklıkla birbirine karıştırılmakta, bağımlılık korkusu ile çoğu kanser hastası yeterli tedavi edilememektedir. Tolerans tekrarlanan uygulamalarda aynı analjezik yanıtı elde etmek için doz artışına gereksinim duyulmasıdır. Kronik opiooid kullanımında tolerans normal fizyolojik bir etkidir. Tolerans sorun olmaya başladığında alternatif bir opiooid kullanılmalıdır. Fiziksel bağımlılık ise opiooidin farmakolojik etkisine fizyolojik cevaptır. İlaç dozunun yavaş yavaş azaltılması ile bu sorun çözülür. Psikolojik bağımlılık ilacın psişik ve mental etkileri için kullanılan, ısrarcı ilaç-kullanma davranışı ile karakterize biyopsikososyal bir hastalıktır. Tedavinin doğru planlandığı kanser ve kanser-dışı kronik ağrılı hastalarda, uzun süreli opiooid kullanımı psikolojik bağımlılığa neden olmamaktadır (33).

ADJUVAN ANALJEZİKLER

Geleneksel olarak ağrı kesici olmayan ancak bazı durumlarda analjezik etki gösteren ajanlardır. Bu ilaçlara adjuvan, sekonder analjezikler veya ko-analjezikler adı da verilmektedir. Farklı etki mekanizmalarına sahip olan bu ilaçlar, özellikle nöropatik ağrılarda veya kemik ağrısı gibi özel endikasyonlar da primer analjezik olarak kullanılmaktadır. Hangi adjuvan analjeziğin

veya analjeziklerin seçileceği hastaya, ağrının tipine, eşlik eden semptomlara, uygulama yoluna, bilinen yan etkilerine ve kullanılan diğer analjeziklere göre saptanır. Düşük dozda başlanarak, analjezi ve yan etkiler değerlendirilerek doz titre edilerek artırılmalıdır. Kansere ağrı tedavisinde genellikle diğer analjeziklerle birlikte kombine olarak kullanılırlar.

Kanser Ağrı Tedavisinde Sık Kullanılan Adjuvanlar;

Antidepresanlar

Kronik ağrıda antidepresanlar sık kullanılan ajanlardır. Antidepresan etkilerinden daha kısa sürede daha düşük dozlarla analjezik etki gösterirler. Ağrı tedavisinde en iyi sonuçların alındığı ajanlar trisiklik antidepresanlardır.

Trisiklik antidepresan dışındaki antidepresan ilaçların analjezik etkilerini destekleyen bilgiler sınırlıdır. Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (örn: sitalopram, paroksetin) yan etkileri daha azdır (34). Bulantı, baş ağrısı, diyare, sersemlik en sık görülen istenmeyen etkileridir.

Antikonvülzanlar

Antikonvülzanlar kronik nöropatik ağrı tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadırlar (35). Karpamazepin, fenitoin, valproik asit gibi antikonvülzanlar, tümöre bağlı sinir kompresyonu veya sinir hasarı olan hastalarda, pleksopati gibi nöropatik ağrılarda kullanılmaktadırlar. Gabapentin daha az yan etkiye neden olmakta, bu nedenle kanser hastalarında nöropatik ağrıda tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Analjezik etkisi, güvenilirliği, iyi tolere edilmesi, ilaç-ilaç etkileşiminin olmaması avantajlarıdır (36)

Kortikosteroidler

Dokuda enflamasyon ve ödemin ağrı oluşturduğu durumlarda tercih edilen etkili bir adjuvan analjeziktir. Özellikle tümör dokusunun sinir ve yumuşak dokuya infiltrasyonuna, kemik metastazına bağlı ağrılar, primer veya sekonder

metastatik tümörlerin neden olduğu serebral ödeme bağlı ağrılar ile spinal kord basısı ve lenfödem varlığında ilk tercih edilecek adjuvan analjeziktir (37). Kortikosteroidler ağrıyı azalttığı, iştahı açtığı, bulantı, huzursuzluk gibi belirtileri ortadan kaldırdığı, yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir. Yüksek dozda ve uzun süre kullanımında ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir. Hipertansiyon, hiperglisemi, infeksiyonlara duyarlılık artışı, peptik ülser, osteoporoz, miyopatiye neden olabileceği unutulmamalıdır. Düşük dozda uzun süreli tedavide iyi tolere edilir. Deksemetazon sıklıkla tercih edilir.

Bifosfonatlar

Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltan inorganik piroposfat analogudurlar. Malign hiperkalsemi ve kemik metastazlarına bağlı ağrı tedavisinde kullanılır. Adjuvan olarak kullanılan bifosfonatlar klodronat, zoledronat, ve pomidronattır. Pomidronatın kemik metastazlarında ve multipl myelomda etkinliği gösterilmiştir. Zoledronik asit pomidronattan 2-3 kez daha potenttir. Klodronat en önemli avantajı oral biyotransformasyonu daha iyidir. Bifosfonatların yan etkileri genelde hipomagnazemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipofosfatemi, bulantı ve diyaredir. Şiddetli böbrek yetmezliklerinde kontrendikedir (38).

Kalsitonin

Primer ve sekonder kemik tümörlerinde analjezik olarak etkindir. Kalsitonin subkutan veya intranasal yol ile kullanılabilir. Düşük dozlarda başlanıp tolere ediliyorsa tedricen artırılır. Yüzde kızarma, bulantı, diyare, iştahsızlık, poliüri, burunda irritasyon (nasal formda) görülebilir (39).

Klonidin

Klonidin alfa-2 adrenerjik agonisttir. Oral, intraspinal kullanılabilir. İntraspinal klonidinin kanser ağrılarında etkinliği gösterilmiştir. Somnolans ve hipotansiyon görülebilir (40).

Radyofarmasötikler

Yaygın, ağrılı metastatik kemik hastalıklarında kullanılmaktadırlar. Bu ajanlar kemiğin etkilenen bölgesine direkt olarak radyasyon salarlar. En çok bilinen ve kullanılan Strontium-89, sistematik olarak kullanılan bir radyoizotoptur ve kemik metastazlarına seçiciliği fazladır. Özellikle çok sayıda kemik metastazı olan hastalarda yararlıdır. Etkisi 1-2 hafta sonra görülür. Samarium-153 leksidronam, bifosfonat bileşiğine bağlanmış radyofarmasötik ile etkin sonuç alınmıştır (41). Etkisi çok yavaş başlar. Tedaviden 3-4 hafta sonra analjezik etkinlik başlar.

Lokal anestetikler

Lidokainin intravenöz infüzyonu nöropatik ağrıda etkindir. Uygulama sırasında mutlaka monitörizasyon yapılmalıdır. Sadece intravenöz lidokain infüzyonuna yanıt veren nadir inatçı nöropatik kanser ağrılı hastalarda, uzun süreli subkutan uygulamanın analjezi sağlayacağı bildirilmiştir. Mukoza ve cildin ağrılı lezyonlarında topikal lokal anestetikler iyi yanıt verirler.

NMDA antagonistleri

NMDA reseptör antagonistlerinin nöropatik ağrıda analjezik etkinliği gösterilmiştir. Dekstrometorfan ve ketamin bu amaçla kullanılmaktadır. En sık kullanılan ajan ketamindir. İnmatçı kanser ağrılarında kullanılmaktadır. İnt-ravenöz ya da subkutan yolla düşük dozlarda başlanmalıdır. Doz titre edilerek artırılmalıdır. Oral yolda kullanılabilir. Kullanım sınırlıdır. Psikometik yan etkiler istenmeyen yan etkisidir. Ayrıca hipertansiyon, taşikardi, titreme, nistagmus, diplopi, myokardial depresyon diğer yan etkileridir.

Nöroleptikler

Anksiyete, huzursuzluk, bulantı yakınması olan hastalarda sedatif, anksiyolitik, antiemetik etkileri nedeni ile kullanılabilir. En çok kullanılanlar haloperidol ve klorpromazindir. Sedasyon, ağzı

kuruluğu, ortostatik hipotansiyon, QT uzaması olabilir.

Antihistaminikler

Anksiyete, bulantı, kaşıntı yakınmalarında kullanılabilir. Ağız kuruluğu, sedasyon en önemli yan etkileridir. Bazıları analjezik olarak kullanılabilir. Difenhidramin inatçı kanser ağrılarında adjuvan olarak kullanılmıştır.

Kas Gevşeticiler

Kas spazmı gelişirse, iskelet kası üzerine etkili kas gevşetici ilaçların kullanılması gerekir. Kanserli hastalarda kas-iskelet sistemi ağrılıyla sık karşılaşılır. Klonazepam, diazepam veya diğer benzodiazepinler, GABA-B agonist olan baklofen bu amaçla kullanılan ajanlardır.

KRONİK AĞRI TEDAVİSİNDE GİRİŞİMSEL YÖNTEMLER**SEMPATİK BLOKLAR:**

Visseral organlardan kaynaklanan kanser ağrısının tedavisi için sempatik zincirin değişik kısımlarından girişimler yapılabilir. Sempatik sinir blokları, tanısal ve etkinlik değerlendirme amacı ile kalıcı tedavilerden önce veya doğrudan tedavi amacıyla birçok hastalıkta uygulanmaktadır. Bu bloklar ağrının olduğu bölgeye hakim sempatik sinir veya gangliona ulaşarak farklı yöntemlerle uygulanabilir. Hasta tarafından tanımlanan ağrılı alanın hangi sempatik bölgeden kaynaklandığının sınırlarını değerlendirmek ve yorumlamak tedavide çok önemlidir. Sempatik sistemin etkin olduğu ağrılı alanın tedavisinde, bölgeye kateter yerleştirmek zor ve pratik değildir fakat nörolitik ajanlar ve RF ile oluşturulan lezyonlarla uzun süreli sempatik aktivasyonun azaltılması veya durdurulması sağlanabilmektedir. Sempatik bloklarda hipotansiyon gözleneceğinden işlem öncesi sıvı yüklenerek önlem alınmalıdır. Aksi durumda kardiyak arrest gelişimine kadar ilerleyen şiddet-

li reaksiyonlar gözlenebilir. Ağrının olduğu bölgeye göre farklı yöntemlerle gerçekleştirilebilir (42).

Stellat Ganglion Bloğu

İlk kez 1923'de Sellheim ve Kappis tarafından bildirilen stellat ganglion bloğu, baş, boyun ve üst ekstremitelerin kanser ağrılarında kullanılmasının yanında herpes zoster, postherpetik nevralji, Refleks Sempatik Distrofi, kozalji, fantom ağrısı, paget hastalığı, sempatik sistem disfonksiyonuna bağlı hiper-hidrozis ve vasküler olgularda tanı ve tedavi amacı ile uygulanabilir.

T2- T3 Sempatik gang bloğu

Kunt'un 1927 yılında % 20 hasta popülasyonunda T2-T3 sempatik gangliondan çıkan sinirlerin stellat ganglionu atlayarak brakial fleksus ile birleştiğini gözlemlemesi ile sempatik aracı ağrı tedavisinde ve üst ekstremitte vasküler hastalıklarında sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Sempatik zincirin T2'den T8'e kadar olan bölgesinde özafagus, kalp, trakea, akciğer, plevranın kansere bağlı ciddi ağrılar için tanısız blok sonrası RF kullanılmaktadır. Pnömotoraks, interkostal nöritis ve spinal alana enjeksiyon en sık rastlanan komplikasyonlardır (43).

Splanknik Sinir Bloğu

Splanknik sinir bloğu retroperitoneal ve üst abdominal bölge malign/nonmalign sempatik kökenli ağrıların kontrolünde kullanılır.

Çölyak Pleksus Bloğu

transvers kolon, sol kolon, rektum ve pelvis organları hariç tüm abdominal organları innerve eder (43).

Çölyak pleksus bloğu pankreas, karaciğer, safra kesesi, omentum, mide, transvers kolon tümörlerinden kaynaklanan ve tüm batına yayılabilen ağrıların palyasyonunda kullanılabilir.

Lomber Sempatik Blok

Lomber sempatik zincir bilateral beşer gangliondan oluşur. L1 ve L2 ganglionları sıklıkla birleşiktir. Yerleşimi, L2'nin 1/3 alt, L3'ün 1/3 üst ve L4 vertebranın orta kesiminde yer alır. Lomber sempatik zincir lomber vertebralarının anterolateral yüzünde seyrederek ve torakal sempatik zincirden farklı olarak, somatik zincirden sempatik blokta etkin nokta L2 seviyesidir. Çünkü sempatik zincirin medulla spinalisten presinaptik lifleri aldığı en düşük seviyedir. Lomber geçici veya kalıcı blok işlemi sempatik zincirin büyük kısmını bloke eder. Lomber bölgede psoas kası ve fasiyası ile ayrılarak farklı kompartmanlarda yer alır. Bu, somatik ve sempatik zinciri ayrı ayrı bloke edebilme avantajını sağlar (44).

Lomber sempatik blok, alt ekstremitte ve pelvisin sempatik aktivite ile ortaya çıkan ve/veya artan ağrılı durumlarının tanı ve tedavisinde uygulanabilir.

Damar içi enjeksiyon, subaraknoid enjeksiyon, retrograd ejakulasyon, somatik sinirlerin parestezisi, nevralji (genitofemoral nöralji), disk perforasyonu, kas spazmına bağlı bel ağrısı ve renal travma karışılabilen komplikasyonlar arasındadır (44).

Superior Hipogastrik Pleksus Bloğu

Superior Hipogastrik Pleksus Bloğu ilk defa Plancarte ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Bu blok pelvik visserlerinin kanser ağrısında, jinekolojik ağrıların tedavisinde kullanılabilir (45).

İmpar Ganglion (Walter Ganglion) Bloğu

Sempatik zincirin sonlanma noktası olan impar ganglion, sakrumla koksiksin birleşme düzeyinde yer alır. Her iki taraftan gelen iki sempatik zincirin birleşmesi ile oluşur. Genellikle tektir ve orta hatta bulunur. Perine, distal rektum ve

anüs, distal üretra, vulva ve vajenin 1/3 distal kısmının sempatik innervasyonunu alır (45).

Bu yöntem perine, rektum ve genital organların visseral ve sempatik kökenli ağrılarının tedavisinde uygulanabilir.

Rektum ponksiyonu, sinir kökleri ve rektum boşluğuna nörolitik ajan enjeksiyonu, nevralkji ve periost içine enjeksiyon ve kauda ekina sendromu olası komplikasyonlardır (45).

Sonuç

Kronik ağrı ve Kanser ağrısı pek çok faktörü içeren kompleks bir ağrıdır. Bu hasta grubu hastalıkları seyri boyunca bir noktada ağrı, farklı nedenlere bağlı, farklı nedenler ile alevlenen şiddetli ağrı ile karşılaşılır. Hastaların ve ağrının doğru değerlendirilmesi, önerilen ilaç/ilaç kombinasyonlarının doğru doz ve zamanlarda uygulanması gereğinde girişimsel yöntemler ile ağrının tedavi edilmesi ile yaşam kalitelerinin artırılması çok önemlidir ve temel ilkelerden olmalıdır. Opioidler ve adjuvanlar tedavide yetersiz kaldığında, yan etkiler ön plana çıktığında hastaya mutlaka girişimsel tedavi seçeneği sunulmalıdır. Girişimsel tedavilerin çoğu uygun seçim ve güvenli ellerle daha hızlı ve etkin ağrı kontrolü sağlayarak kanser hastalarının yaşam kalitelerini ve performanslarını artırmaktadır.

Kaynaklar

1. Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. S Erdine (ed), Ağrı, 37-49, 2007
2. Yarnisky D, Dahan A. Endogenous pain modulation from humansto animal and back. *Anesthesiology* 2015, Jan (9)
3. Havelson N, Statty T, Montezino LP. Theurapatic potential of metotropic glutamate receptor modulation. *Curr neuropharmacol*. 2012 March 10(1)12-148
4. Katz N, Ferrante FM: Nociception. F. M. Ferrante, T. R. VadeBoncouer (eds), *Postoperative pain Management*, 1st edition Churchill Livingstone USA, pp 17 -67, 1993.
5. Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain practice* 2014 Jun. 14
6. Eti Z: Postoperatif ağrı tedavisi. S Erdine (ed), Ağrı, s: 150-67, 2007.
7. Erdine S: Opioid Analjezikler. S Erdine (ed), Ağrı, s: 496-521, 2002. Eggers KA, Power I: Tramadol. *Br J Anaesth* 1995; 74: 247-9.
8. Bown P., Oneil O., Beck A. Postoperative pain management: transition from epidural to oral analgesics. *Nurse Stand* 2007; Jan-Feb 6(21)35-40
9. Wacker MS, Moniz CJ. Meperidine; secondline agent with first line prescribing practices. *Med Health* 2001 Jan 84(1)10-4
10. Hillstrom C., Jacobson JC. lornoxicam; pharmacology and usefulness to treat acute postoperative pain and musculoskeletal pain: a narrative review
11. Bujedo BM. Current evidence for spinal opioid selection in postoperative pain. *Korean J pain* 2014 Jul; 27(3)200-9
12. Bujedo BM. spinal opioid bioavailability in postoperative pain. *Pain Practice* 2014 April 14(4)350-364
13. Bevacqua BK: Continuous spinal anaesthesia: what's new and what's not? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003; 17(3):393-406
14. Bujedo BM., Santos SG, Azpizu AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J opioid Manag*. 2012 May-june 8(5) 177-92
15. Eidelman A, Carr D. Taxonomy of cancer pain. O Leon-Casasola (Ed). *Cancer Pain* 3-12. 2006
16. Cherny NI. The assessment of cancer pain. In: McMillan SC, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's Textbook of pain*. 5th. ed. churchill Livingstone: Elsevier; 2006. p. 1099-125.
17. Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. *Ann NY Acad Sci*. 2008 ; 1138:278-98.
18. Foley KM. Appraising the who analgesic ladder on its 20th anniversary (www. whocancerpain) 2006; 19:1
19. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 15:13926-31.
20. Vane JR, Bolting RM. Mechanism of action of aspirin like drugs. *Semin Arthritis, Rheum* 1997, June (26)
21. Carabaza A, Cabré F, Rotllan E. Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Clin Pharmacol*. 1996; 36:505-12.
22. Prommer E. Role of codeine in palliative care. *J Opioid Manag* 2011 Sep-Oct 7(5) 401-6
23. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep*. 2009a; 61:978-92.
24. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig*. 2007; 27:75-83.

25. Nuckols TK, Anderson L, Poposcu. opioid prescribing: a systemic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Annn InternMed* 2014 Jan7 160(1)36-45
26. Hartrick CT, Bourne MH, Gargiulo K, Damaraju CV, Vallow S, Hewitt DJ. Fentanyl iontophoretic transdermal system for acute-pain management after orthopedic surgery: a comparative study with morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31:546-54
27. Grape S, Schung SA, Lauer S. Formulationsa of fentanyl for management of pain. *Drugs* 2010;70(1)57-72
28. Guindon J, Walczak JS, Bedia P. Recent advances in pharmacological management of pain. *Drugs* 2007, 67(15)2121-33
29. Aşık A. Kanser ağrı tedavisi. In: Filiz Tüzüner. Editör, Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı-Ankara: Nobel Tıp Sarayı. Kitabevleri. 2010; 1613-35
30. Christo PO. Interventional pain treatment for cancer. *Ann NY Acad* 2008, 298-328
31. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Eng J Med.* 2003; 349:1943-53.
32. Argoff CE, Viscus ER. The use of opioid analgesicfor chronic pain:minimizing risk factors. *Am J Gastroenterol* 2014 Sep10(2) 3-8
33. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P. A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Med.* 2003; 4:340-51.
34. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressant and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 449-458.
35. Mitra R, Jones S. Adjuvant aqnalgesics in cancer pain: a review. *Am J Hosp. Palliat Care* 2012 Feb 29(1)70-79
36. Wong CS, Hui GK, Ching EK, Wong S. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Pain Manag.* 2014 4(3)
37. Ettinger AB, Portenoy RK. The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1988 Spring;3:99-103.
38. Gough N, Miah AB, Linch M. Nonsurgical oncological management of cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014 Jun 8 (2)102-11
39. Mercandante S, Fulfaro F. Managementbof painful bone metastasis. *Curr Opin oncol* 2007 Jul;19(4) 308-14
40. Eisanach JC, Du Pen S, Dubois M, Miguel R, Alin D. Epidural clonidine analgesia intractable cancer pain. *Pain* 1995;61:391-9.
41. Dash A, Knapp FF, Piliat MR. Targeted radionuclide therapy-an overview. *Curr Radiopharm* 2013, Sep;6(3):152-80
42. Donner B, Dertwinkel R. , Zenz, Schulte-Adams M, Weiss T. Long-term effects of nerve blocks in chronic cancer pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 1998 Oct; 11(5):523-32
43. Erdine S, Talu GK. Sympathetic blocks of Thorax. *Raj P(Ed)Interventional Pain Management.* 255-266. 2008
44. Waldman S. Lomber Sympathetic blocks. *Raj P(Ed) Interventional Pain Management.* 291-302. 2008
45. Erdine S, Ozyalçın S. Pelvic Sympathetic blocks of. *Raj P(Ed)Interventional Pain Management.* 394-404. 2008

Böbrek Nakli (Renal Transplantation)

15-1

Erdem Akbay

POTANSİYEL ALICILARIN (RECIPIENT) DEĞERLENDİRİLMESİ

Son-dönem böbrek yetmezliği - SDBY (end-stage renal disease – ESRD) hastalarının çoğunluğunun tercihi böbrek naklidir. Başarılı bir böbrek nakli dializ ile karşılaştırıldığında, mortalite riskini azaltır ve yaşam kalitesini artırır (1,2).

SDBY'li hastalar sıklıkla belirgin komorbiditelere sahiptir. Bu nedenle perioperatif ve nakil sonrası riskleri azaltmak için riskler yönünde nakil öncesi tam bir incelemenin yapılması gerekir (3,4).

Nakil Programına Alma Zamanı

Bilinen bir kontrendikasyonu olmayan SDBY'li hastalar eGFR (estimated glomerular filtration rate) değeri 30 ml/dk/1.73 m² nin altına düştüğünde nakil programına alınmalıdır (5). Böbrek fonksiyonlarının tam olarak ne zaman bozulacağını kestirmek zor olduğundan, nakil dializ gerekliliğinden önce yapılmalıdır. Çalışmalar dializ gerekliliğinden hemen önce nakil yapılan hastalarda hasta ve graft sağkalımının daha iyi

olduğunu ve bu olgularda ikinci nakil gereksiniminin azaldığını ortaya koymuştur (6).

Optimal nakil zamanı için kesin bir kriter olmamakla birlikte Canadian Society of transplantation (CST) 2005 yılında GFR 20 ml/dk'nın altına düşmedikçe nakil önermemiştir. İlerleyici ve geri dönüşümü olmayan bozulmanın 6-12 aylık bir süreçte geliştiğini bildirmiştir (7). ABD'de adaylar GFR 20 ml/dk'nın altına düşünce veya kronik dializ programına alınınca kadavra donör bekleme listelerine alınmaktadır.

Başlangıç İncelemeleri

Potansiyel alıcılar medikal, cerrahi ve psikolojik yönden detaylı incelenmelidir. Kan ve trombosit transfüzyonu, gebelik ve daha önce nakil olma gibi potansiyel duyarlılıklar (sensitizasyonlar) araştırılmalıdır. Kardiopulmoner muayene, dişlerin durumu ve periferik arteriel nabız muayene edilmelidir. Karın muayenesi ve önceki karın operasyonları da önemlidir (5,8-11).

Kesin (absolute) kontrendikasyonlar:

- Aktif enfeksiyonlar
- Aktif maligniteler

- Aktif madde bağımlılığı
- Geri dönebilir (reversible) böbrek yetmezliği
- Kontrol altına alınmamış psikiyatrik hastalıklar
- Nakil ile uyumsuz devam eden tedaviler
- Kısa yaşam beklentisi

Yaşam beklentisi süresi ile ilgili kesin kabul edilmiş bir süre olmamakla beraber bazı merkezler bir yıl bazı merkezlerde beş yıldan az yaşam beklentisi olan (genel olarak beklenen graft yarı ömrü süresi beş yıl kabul edilerek) hastalara nakil yapmaya tereddütlü yaklaşmaktadır. Bununla birlikte bazı merkezler ise kronik hastalığının durumuna göre çok daha az yaşam beklentisi olan hastalara nakil yapabilmektedir.

Yaş tek başına bir kontrendikasyon değildir. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) 2012 raporunda kadaverik donör alıcıların %18'nin ve canlı donör alıcılarının %20'sininin 65 yaş ve üstünde olduğunu bildirmiştir.

Göreceli (relative) kontrendikasyonlar

Malnutrisyon, primer oxalosis ve renal yetmezliğe neden olabilecek vaskülit ile seyreden anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi aktif sistemik hastalıklar göreceli kontrendikasyonlardır.

Şiddetli hiperparatiroidizmi olan alıcı adaylarına nakil öncesi paratiroidektomi önerilmektedir.

Primer oxalosisi olan alıcılar kombine böbrek-karaciğer nakli yönünden değerlendirilmelidir.

Şiddetli amiloidozisi olan alıcılara özellikle kardiyak tutulum varsa yüksek mortalite nedeniyle nakil yapılmamalıdır.

Başlangıç tarama testleri

- Kan grubu, tam kan sayımı, BUN, serum kre-

atinini, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, albümin, karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı, parsiel tromboplastin zamanı, paratiroid hormon (PTH) düzeyi, ve HbA1c (diabetik hastalar için).

- Fertil kadınlar için gebelik testi
- Suçiçeği, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık virüsleri için serolojik testler (eğer alıcılar bu virüslere karşı nonimmün ise ve kontrendikasyon yoksa nakil öncesi canlı-aşı yapılmalıdır)
- HIV, HBsAg, HBsAb, HBCAb ve hepatitis C virüsü için seolojik testler (bu üç hastalık nakil için kontrendike olmamakla birlikte nakil önce iyi kontrol edilmelidir)
- Rapid plasma reagin (RPR). Bazı merkezlerde toxoplasmosis ve coccidioidomycosis araştırması (endemik bölgelerde chagas ve histoplasmosis titreleri de ölçülmelidir)
- Human leukocyte antigen (HLA) tiplendirilmesi, panel reaktif antikor (PRA) ölçümü
- İdrar analizi ve idrar kültürü (proteinüri saptanırsa; nakil öncesi böbrek hastalığını aydınlatmak için 24 saatlik idrar, serum ve idrar elektroforezi ve serumda serbest hafif zincirler araştırılmalıdır)
- İlaç taraması
- PPD testi
- Akciğer grafisi ve EKG
- Erkek alıcılarda (>50 yaş, zencilerde ve aile öyküsü olanlarda >40 yaş) serum PSA testi ve DRE
- Kadın alıcılarda meme muayenesi ve Papanicolaou smear (>40 yaş kadın alıcılarda, eğer aile öyküsü varsa >35 yaş kadın alıcılarda mamografi)
- Özofagogastroduodenoskopi (EGD) ve >50 yaş alıcılarda Kolonoskopi
- Abdominal ve pelvik ultrasonografi

Başlangıç tarama testleri tamamlandıktan sonra hastanın komorbiditesine göre hedefe yönelik kişisel tetkikler yapılmalıdır.

Hedefe yönelik kişisel tetkikler

Kardiovasküler hastalık

Bilinen kardiyak hastalığı olan veya kardiyak hastalık riski yüksek hastalara nakil yapılabilir. Ancak dikkatli bir muayene yapılmalıdır. Kardiyovasküler hastalık nakil sonrası ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Bekleme listesindeki hastalar içinde önemli morbidite ve mortalite nedenidir (12-14).

Birçok merkezde relatif kontrendikasyon nedeni kardiyak hastalıklar;

- Anjioplasti veya bypass cerrahisine uygun olmayan progresif angina semptomları
- Son 3-6 ayda geçirilmiş miyokard enfarktüsü
- Girişime uygun olmayan bilinen şiddetli koroner arter hastalığı (CHD) olanlar
- Şiddetli iskemik kardiyomiyopatisi olanlar (ejeksiyon fraksiyonu <30)

Noniskemik kardiyomiyopatisi olan hastalara başka bir komorbiditesi yoksa nakil yapılabilir. Kardiyomiyopati nakil sonrası gerileyebilir ya da düzelebilir.

Canadian Society for Transplantasyon 2005 kılavuzunda bilinen Koroner Hastalığı olan aşağıdaki özellikleri olan hastalara nakil yapılabilir (8).

- Asemptomatik düşük riskli hastalar
- Noninvaziv testleri negatif olan asemptomatik hastalar
- Anjiyografik tetkiklerinde kritik olmayan hastalığı olup uygun medikal tedavi alanlar
- Başarılı girişimsel tedavi uygulanmış olan hastalar

Enfeksiyon

Aktif enfeksiyonlar nakil öncesi tedavi edilmiş olmalıdır. Daha önce Akciğer grafisi yada PPD

testi pozitif olan hastalar Tüberküloz yönünden tedavi edilmiş olmalıdır. Dental enfeksiyonlar nakil öncesi tedavi edilmiş olmalıdır.

Belirli enfeksiyonlara özel bir dikkat gösterilmelidir. Bu enfeksiyonlar relatif kontrendikasyon oluşturabilir;

- HIV pozitif hastalara bu konuda deneyimli merkezlerde nakil yapılabilir
- CMV, Epstein Barr virüs, hepatitis B ve C virüsleri serolojik testlerle araştırılmalıdır.
- BK virüs nefropatisine bağlı greft kayıplarında viral replikasyon kayboluncaya kadar retransplant geciktirilmelidir. Bu olgularda transplant nefrektomi konusu tartışmalıdır.
- Daha önce splenektomi veya kemoterapi yapılmış olanlara, immünosupresif ilaç kullanım öyküsü olanlara ve kalımsal ya da kazanılmış immunodefisienti olanlara profilaksi gerekebilir.
- Influenza, pnömokok, hepatitis B ve suçiçeği yönünden antikorları negatif olan hastalar immünize edilmelidir. Asplenik hastalarda Hemofilis Influenza ve Meningokok aşılı yapılmalıdır. Bu kişilere eculizumab tedavisi de gerekebilir.

Gastrointestinal hastalık

Aktif peptik ülseri olan hastaların tedavileri verilip endoskopik olarak lezyonların iyileştiği saptandıktan sonra nakil yapılabilir (15).

Hepatitis B ve C olan hastalar nakil öncesi hepatog tarafından değerlendirilmelidir. Bridging fibrosis veya sirozu olan hastalara ancak kombine böbrek-karaciğer nakli yapılabilir.

Kolelityazisi olan hastalara nakil öncesi profilaktik kolesistektomi rutin değildir.

Bilinen kolonik polipleri, divertiküler hastalığı, enflamatuar barsak hastalığı olan veya kolon kanseri riski fazla olan hastalarda kolonoskopi yapılmalıdır.

Serebrovasküler hastalık

Hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperkolesterolemi gibi risk faktörüne sahip olan yaşlı hastalara nakil öncesi karotis doppleri yapılmalıdır. Nakil sonrası aterosklerotik serebrovasküler hastalıkta artış olmaktadır (16).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD) olan hastalara nakil öncesi manyetik rezonans anjiyogram (MRA) yapılmalıdır.

Periferik vasküler hastalık

Özellikle diyabeti, kardiyovasküler hastalığı veya periferik vasküler hastalığı olanlarda bilateral femoral ve pedal nabızlar dikkatle muayene edilmelidir. Şiddetli bilateral iliak veya alt ekstremite arter hastalığı ve büyük abdominal anevrizma nakil için kontrendikedir.

Pulmoner hastalık

SDBY'li hastalarda özellikle dializ anında Pulmoner hipertansiyon vardır. Ekokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon ortaya konabilir. Pulmoner dilatatörlerle başarılı bir şekilde tedavi edilen hastalara nakil yapılabilir. CST 2005 kılavuzunda aşağıdaki özellikleri olan hastalara nakil yapılmamalıdır.

- Ev oksijen terapisi gerekenler
- Kontrolsüz astım
- Şiddetli korpulmonale veya şiddetli pulmoner hipertansiyon
- Şiddetli kronik obstrüktif pulmoner hastalık, pulmoner fibrozis ve restriktif hastalıklar

Tüm hastalar tütün kullanımını bırakmalıdır. Sigara kullanımı allograft kaybı ve hasta ölümünü riskini arttırmaktadır.

Malignite

Nakil sonrası immüno-supresyon malign hücrelerin gelişimine neden olduğu gibi malignite-

telerin rekürensine de neden olur. Yaşa uygun tarama testleri yapılmalıdır. Bu testler;

- Dializ hastalarında renal ultrasonografi ile renal kanser taraması

10 yılı aşkın süreden beri diyalize giren hastalarda renal cell cancer riski artmaktadır (4,17). Toksik, enfeksiyöz ve obstrüktif nefropatisi olanlarda renal kanser riski daha fazla artmaktadır.

- Mesane kanseri araştırılması
- Dializ hastalarında tiroid ve karaciğer kanseri riski artmaktadır (4,17).
- Hepatitis B ve/veya C olanlar hepatoselüler karsinoma yönünden takip edilmelidir.

Kanser hikayesi olan hastalar

Karsinoma öyküsü olan hastaların çoğunda nakil öncesi kansersiz süreci bekleme süresi 2-5 yıllık bir periyodu içermektedir (4,7,8). Bu bekleme periyodunun amacı immunosüpresif tedaviye bağlı mikrometastaz gelişmesi sonucu artmış rekürens riskini minimuma indirmektir.

Anormal alt üriner sistem

Alt üriner sistem anomalileri başarılı bir nakil için bir engel oluşturabilir. Mesane disfonksiyonu, augmentasyonu veya substitusyonu olan hastalarla ile reküren üriner enfeksiyonu olan hastalarda VCUG, ürodinami ve/veya üretrosistografi yapılmalıdır. Obstrüktif semptomları olan hastalarda BPH ve üretra darlığı araştırılması için flowmetri, post rezidüel idrar takibi yapılmalıdır.

Hematolojik bozukluklar

Reküren düşük yapan, arterio/venöz trombozu olan, fistül trombozu olan, lupuslu veya anormal protrombin zamanı veya parsiel tromboplastin zamanı olan hastalar araştırılmalı gerekirse perioperatif dönemde antikoagülan tedavi verilmelidir.

Nakil öncesi hemolitik anemi, trombositopeni veya biopsi dayanaklı trombotik mikroangiopati olan hastalar atipik hemolitik-üremik sendrom yönünden değerlendirilmelidir. Nakil öncesi bu tanıyı alanlara eculizumab (C5'e karşı monoklonal antikor) verilmesinin graft sağkalımını arttırdığı gösterilmiştir (18,19).

Obezite

WKİ'nin >30 olması gecikmiş graft fonksiyonuna, yara enfeksiyonuna ve nakil sonrası new-onset diyabete neden olmaktadır (20). Bazı merkezler BMI >35-40 olan hastalara bu değerin altına düşünceye kadar nakil yapmamaktadır.

Renal hastalık etyolojisi

SDBY neden olan böbrek hastalığı mümkün olduğu kadar ortaya konmalıdır. Primer fokal segmental glomerulosklerozis (FSGS), membranöz glomerülonefritis, IgA nefropatisi ve diyabetik nefropati gibi bazı hastalıklar allograft'da rekürrens gösterir. Allograft'da rekürrens neden olabilecek hiçbir orijinal hastalık varlığı nakil için kontrendike değildir (21-24). Bununla birlikte daha önceki nakilde rekürrens gösterip graft kaybına neden olan FSGS, primer hiperoksalüri gibi hastalıklar, bazı merkezlerde retransplant için relatif kontrendikasyon oluşturmaktadır.

Böbrek Nakli Öncesi Nefrektomi

Nakil öncesi nefrektomi rutin olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte ADPKD, rekürren enfeksiyon ve massif proteinüri gibi durumlarda dikkate alınmalıdır.

REFERANSLAR

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331:365.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients

- of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725.
3. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2753.
4. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1 Suppl 2:3.
5. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:890.
6. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation* 1998; 66:1651.
7. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. Canadian Society of T Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005; 173:1181.
8. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1.
9. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71:1189.
10. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberú J, et al. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 83:51.
11. Barry JM. Kidney transplantation into patients with abnormal bladders. *Transplantation* 2004; 77:1120.
12. Braun WE. Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1990; 37:1363.
13. Mahoney J, Cateson R, Pollock C, et al. Coronary artery disease is the major late complication of successful transplantation. *Clin Transplant* 1990; 4:129.
14. Rostand S, Rutsky E. Coronary artery disease in end-stage renal disease. In: *Principles and Practice of Dialysis*, Henrich WL (Ed), Williams & Wilkins, Baltimore 1994.
15. Chen KJ, Chen CH, Cheng CH, et al. Risk factors for peptic ulcer disease in renal transplant patients--11 years of experience from a single center. *Clin Nephrol* 2004; 62:14.
16. Adams HP Jr, Dawson G, Coffman TJ, Corry RJ. Stroke in renal transplant recipients. *Arch Neurol* 1986; 43:113.
17. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354:93.

18. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169.
19. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* 2013; 3:e003573.
20. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, et al. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2014; 98:167.
21. Ramos EL. Recurrent diseases in the renal allograft. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:109.
22. Ramos EL, Tisher CC. Recurrent diseases in the kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:142.
23. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 1999; 68:635.
24. Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:564.

DONOR KAYNAKLARI

Böbrek naklinde çeşitli donör kaynakları vardır.

- Akrabadan canlı donör (Living related donör)
- Akriba olmayanlardan canlı donör (Living unrelated donör)

Akraba olmayan dördüncü derece akraba dışı şahıslardan

Eşler arası

- Çarpraz canlı donör
- Kadaverik donör (Deceased donör)
- Nonheart-beating donör [Donation after cardiac death (DCD)]

CANLI VERİCİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akrabadan Canlı Verici bağıışı 2004'den bu yana azalmakla birlikte 2007'den itibaren akraba olmayan canlı donör bağıışı artmıştır (1). Canlı ve-

ricili nakillerin hazırlanması programlı olduğu için preempitif nakil yapılmasına olanak sağlamaktadır. Canlı verici donörlerin hazırlıkları aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır

- Kan grubu tayini ve crossmatch

Alıcı ve verici arasında ABO kan grubu uyumu ve crossmatch (-)'liği gereklidir (2,3). Rhesus (Rh) antijenleri böbrek doku hücrelerinde bulunmadığından allograft rejeksiyonunda majör bir rolü yoktur. Ancak Rh uyumsuzluğunun graft sağkalımını azalttığına dair yayınlar vardır (4). Bununla birlikte doğurganlık çağıındaki Rh(-) kadın alıcılarda Rh(+) donör, duyarlılık yönünden bir risk oluşturabilir.

- HLA tiplendirilmesi

Merkezlerin çoğunda alıcı ve vericilerin doku tiplerine bakılmaktadır. Verici belirli bir kişi ise başarılı bir nakil için doku tiplendirilmesi yapılması zorunlu değildir. Modern immüno-supresyon sayesinde doku uyumu olan akraba canlı vericilerle akraba olmayan vericilerin graft ve hasta sağkalımı'ları arasında minimal fark saptanmıştır (3,5-7). Bununla birlikte birden fazla canlı donör bulunması halinde uygun donörün seçiminde kriterlerden biri olarak doku tipine bakılmaktadır.

- Anamnez ve fizik muayene

Hipertansiyon, KAH, Akciğer hastalığı, kalp hastalığı, GIS hastalığı, Otoimmün hastalıklar, nörolojik hastalıklar, GUS hastalıkları, Hematolojik hastalıklar, melanomu da içeren maligniteler, enfeksiyon hastalıkları ve alerjik hastalıklar yönünden sorgulanmalıdır. İlaç kullanımı sorgulanmalıdır.

Alkol, tütün kullanımı, madde bağıımlılığı, depresyon ve suisid girişimleri gibi konularda da sorgulanmalıdır. Kan basıncı ve BMI ölçümü yapılmalıdır.

- Laboratuvar ve görüntüleme testleri

- İdrar analizi
- GFR (izotopik yöntemlerle) veya 24 saatlik idrarda Kreatinin klirensi hesaplanmalıdır
- Polikistik hastalık yönünden değerlendirme
- Böbrek taşı yönünden değerlendirme
- Premenopozal kadınlarda HCG testi
- EKG
- Akciğer grafisi
- CT veya MR anjiyografi
- CMV antikor
- EBV antikor
- HIV antikor (anti-HIV) testi veya HIV antijen/ antikor kombinasyon testi nakil zamanına yakın zamanda (nakilden 28 günden öncesinde)
- HBsAg (nakilden 28 günden öncesinde)
- HB core antikor (anti-HBc) (nakilden 28 günden öncesinde)
- Hepatitis C antikor (anti-HCV) (nakilden 28 günden öncesinde)
- Sifiliz testi
- PPD testi
- Servikal kanser, Akciğer kanseri, Prostat kanseri, Kolon kanseri, Meme kanseri ve Cilt Kanseri

Canlı donör olmak için kontrendikasyonlar

- ABO uyumsuzluğu veya Crossmatch(+)
- Proteinüri (>300 mg/gün)
- GFR < 80 ml/min
- Renovasküler anomali
- Kronik veya Aktif viral enfeksiyon
- Malignite öyküsü
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Nefrokalsinozis
- Gebelik
- Antikoagülasyon kullanımını gerektiren bozukluklar
- Aktif peptik ülser
- BMI>35 kg/m²

- Renal Cell Kanseri aile öyküsü
- Diyabete mellitus
- <18 yaş

Nakil sonrası donör takibi

Nakil sonrası 6.hafta ilk klinik ve laboratuvar takibi, daha sonra 6. ayda, 1. senede ve 2. senede takipler yapılmalıdır.

REFERANSLAR

1. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) /United Network for Organ Sharing (UNOS). National data reports, transplants by donor type, latest data <http://optn.transplant.hrsa.gov/converge/latestData/rptData.asp> (Accessed on July 19, 2015).
2. OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network)/UNOS (United Network for Organ Sharing). OPTN Policies, Policy 14: Living Donation. http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/OPTN_Policies.pdf (Accessed on February 07, 2014).
3. Davis CL. Evaluation of the living kidney donor: current perspectives. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:508.
4. Bryan CF, Mitchell SI, Lin HM, et al. Influence of the Rh (D) blood group system on graft survival in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65:588.5.http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Living_Kidney_Donor_Requirements_FAQ.pdf (Accessed on September 25, 2013).
5. Delmonico F, Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation* 2005; 79:553.
6. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant* 2005; 5:843.

KADAVERİK VERİCİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Böbrek nakillerinin %50'den fazlası kadaverik (deceased) donördür (beyin ölümü gelişmiş, kalbi çalışmaya devam eden). Beyin ölümü irreversibldir. Beyin ölümü olan vakalar yoğun bakım ünitelerinde solunum ve dolaşım desteğiyle yaşamlarını sürdürmektedirler. Bu destek

olmadığında simultane kardiyak ölüm de gerçekleşir.

Beyin ölümü gelişmiş hastaların takibinde amaç; hemodinamik stabiliteyi korumak ve tüm organların optimal fonksiyonlarını sağlamaktır.

Beyin ölümü gelişen hastalarda sempatik tonusun azalması, santral diyabetes insipidus ve adrenal yetmezliğe bağlı sistemik hipotansiyon gelişmektedir. Sıvı replasmanı tek başına yeterli değildir. Dopamin, dopotamin, norepinefrin, fenilefrin veya vazopressin gibi inotropik ajanların kullanımı gerekmektedir. Beyin ölümü gelişen hastalarda uygunsuz ADH salınımına bağlı diyabetes insipidus gelişimi en önemli endokrin problemdir. Hipotonik idrar 1000 ml/saat'i bulabilir. Vazopressin veya desmopressin ile saatlik idrar 100-200 ml'ye düşürülmelidir. Adrenal ve tiroid fonksiyonları da bozulmaktadır. Desmopressin (veya vazopressin), metilprednizolon ve levotiroksin ile üçlü kombinasyon tedavi hemodinamik stabilitenin devamı için önerilmektedir (1-5).

REFERANSLAR

1. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, et al. Care of the potential organ donor. N Engl J Med 2004; 351:2730.
2. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. Transplantasyon 2003; 75:482.
3. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. Transplantasyon 2003; 75:1336.
4. Lloyd-Jones H, Wheeldon DR, Smith JA, et al. An approach to the retrieval of thoracic organs for transplantasyon. AORN J 1996; 63:416.
5. Wheeldon DR, Potter CD, Oduro A, et al. Transforming the "unacceptable" donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. J Heart Lung Transplant 1995; 14:734.

BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA İMMÜNOSUPRESİF TEDAVİ

- **Induction (Başlangıç) İmmünosupresif tedavi**
- **Maintenance (İdame) İmmünosupresif tedavi**

Induction (Başlangıç) İmmünosupresif tedavi

Böbrek nakli merkezlerinde indüksiyon immünosupresif tedaviler genel olarak iki kategoride uygulanmaktadır. Bunlardan birincisi yüksek doz konvansiyonel immünosupresif ajanlar, ikincisi ise T hücre antijenlerine karşı antikorların, düşük doz konvansiyonel immünosupresif ajanlarla kombine kullanımı şeklindedir.

Renal transplant rejeksiyonundan korunmak için seçilecek optimal profilaktik indüksiyon immünosupresif tedavi tartışmalıdır (1,2).

Çok sayıda kontrollü randomize çalışmalar ve meta-analizler; böbrek allograft rejeksiyonu ve allograft yetmezliğine karşı, konvansiyonel immünosupresif ile kombine biyolojik antikorların, tek başına konvansiyonel immünosupresif ajanların kullanımından daha üstün olduğunu ortaya koymuştur (3-6).

İmmünosupresif antikor tedavisi

Son zamanlarda kullanılan antikorlar spesifik antilenfosit antikorları veya interleukin-2 (IL-2) reseptör antikorlarını içermektedir (5-7).

• Antilenfosit antikorlar (antitimosit globülinler)

Antilenfosit antikorlar hem poliklonal hem de monoklonal antikorlardan oluşmaktadır. **Thymoglobulin** poliklonal immünosupresif bir ajandır ve tavşanlardan hazırlanmaktadır. rATG-Thymoglobulin, kısaca Thymoglobulin olarak adlandırılmaktadır Diğer bir poliklonal antikor olan Atgam ise saflaştırılmış gamaglo-

bülin solüsyonudur ve insan timositleri ile immünüze edilmiş atlardan hazırlanmaktadır.

Bu ajanlar insan T hücre yüzey antijenlerine (major histocompatibility complex (MHC) antijenleri) karşı antikorları içermektedir.

Monoklonal antilenfosit antikorlar alem-tuzumab and OKT3 'yi içermektedir. **Alem-tuzumab** (Campath-1H), humanized anti-CD52 panlenfositik (hem B hem de T hücreleri) monoklonal antikordur. **OKT3** ise CD3 antijenine (T hücre reseptörleriyle yakından ilişkili) karşı hazırlanmış mouse antikorudur.

• IL-2 reseptör antagonistleri

Tam T-hücre aktivasyonu, calcineurin-aracılı transcription ve translation stimülasyonuna ve IL-2 sekresyonuna yol açar. Bu nedenle IL-2 aktivasyonunu önlemek için anti-IL-2 reseptör antikorlarının kullanımı gereklidir. Günümüzde kullanılan IL-2 reseptör antikorları **Basiliximab**'dir.

• Anti-CD20 antikorlar

Rituximab, CD20-positif B hücreleri tüketen bir monoklonal antikordur. Birçok durumda kullanımı olmakla beraber en sık olarak transplant alıcılarının "posttransplant lymphoproliferative disease" hastalığının tedavisi ile human leukocyte antigen (HLA) ve ABO uyumsuz transplantların desensitizasyonunda ve antikor aracılı rejeksiyonun tedavisinde kullanılmaktadır.

rATG-Thymoglobulin'in IL-2 reseptör antikorlarına karşı daha etkili olduğuna dair önemli kanıtlar olduğundan, renal transplantların indüksiyon tedavisinde aşağıdaki durumlar haricinde lenfosit tüketici bir ajan olarak tercih edilmektedir (8-11).

- rATG-Thymoglobulin'i tolere edemeyen, hipotansif, lökopenik ve/veya trombositopenik hastalarda IL-2 reseptör antagonisti basiliximab tercih edilmelidir.
- İki haplotip benzer (two-haplotype-identical-fullmatch) canlı akraba, beyaz

ırk (caucasian) alıcı-vericiler arasındaki böbrek nakillerinde indüksiyon rejimi olarak antikor tedavisi uygulanmamaktadır.

- Daha önce solid organ nakli (karaciğer, akciğer veya kalp gibi) yapılmış, halen bu organları fonksiyone durumda olan ve immünosupresif ajan kullanan böbrek nakli alıcılarında indüksiyon tedavisine gerek yoktur. Bununla birlikte bazı nefrologlar bu tip böbrek nakli alıcılarında basiliximab kullanmaktadır.

Nonimmünosupresif tedaviler

Başlangıç tedavisi olarak çok sayıda immünosupresif ajanın kullanılması nedeniyle birçok merkez cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonuna karşı primer profilaksi olarak valgansiklovir kullanılmaktadır. Bazı merkezlerde de Pneumocystis carinii pneumonia, sepsis ve uriner trakt enfeksiyonlarına karşı primer profilaksi olarak trimethoprim-sulfamethoxazole kullanılmaktadır.

Akut Rejeksiyon riskinin belirlenmesi

Rejeksiyon riski anlamlı artmış gruplarda daha agresif indüksiyon immünosupresyon tedavisi verilmesi öngörülmektedir. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009 clinical practice guidelines'da akut rejeksiyon yönünden risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır.

- Bir veya birden fazla human leukocyte antigen (HLA) uyumsuzluğu (mismatch)
- Genç alıcı ve yaşlı donör
- African-American etnisite (ABD'de)
- Panel reactive antibody (PRA) >% 0
- Donor-spesifik antikorların (DSA) varlığı
- Kan grubu uyumsuzluğu
- Gecikmiş graft fonksiyonu (Delayed onset of graft function)
- Soğuk iskemi süresinin > 24 saat

Bu faktörlerden birine veya daha fazlasına sahip hastalarda; 2009 KDIGO kılavuzları, interleukin-2 (IL-2) reseptör antikorlarından çok lenfosit tüketici ajan (lymphocyte-depleting agents) kullanımını önermektedir (11).

Poliklonal antikorlar, monoklonal antilenfosit ajanlara (OKT3, alemtuzumab, interleukin-2 reseptör antagonistleri) göre indüksiyon tedavisinde daha etkilidir (12,13).

Nadir Kullanılan Tedaviler

Alemtuzumab

Alemtuzumab (Campath-1H) ABD'de böbrek nakli alıcıların %10'unda indüksiyon tedavisinde kullanılmaktadır (12-29).

Rituximab

Rituximab'ın konvansiyonel böbrek nakillerinin indüksiyon tedavisinde kullanımının daha etkin olup olmadığı açık değildir (30-34).

REFERANSLAR

- Kahan BD. Individuality: the barrier to optimal immunosuppression. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:831.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3:S1.
- Webster AC, Playford EG, Higgins G, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004; 77:166.
- Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, et al. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1771.
- Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. *Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. Ann Intern Med* 1998; 128:817.
- Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation* 2010; 90:1511.
- Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355:1967.
- Wiland AM, Fink JC, Weir MR, et al. Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial. *Transplantation* 2004; 77:422.
- Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *Daclizumab Triple Tedavi Study Group. N Engl J Med* 1998; 338:161.
- Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003; 361:1502.
- Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD003897.
- Calne R, Moffatt SD, Friend PJ, et al. Campath 1H allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1999; 68:1613.
- Kirk AD, Hale DA, Mannon RB, et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Transplantation* 2003; 76:120.
- Tan HP, Kaczorowski DJ, Basu A, et al. Living-related donor renal transplantation in HIV+ recipients using alemtuzumab preconditioning and steroid-free tacrolimus monotherapy: a single center preliminary experience. *Transplantation* 2004; 78:1683.
- Watson CJ, Bradley JA, Friend PJ, et al. Alemtuzumab (CAMPATH 1H) induction therapy in cadaveric kidney transplantation—efficacy and safety at five years. *Am J Transplant* 2005; 5:1347.
- Vathsala A, Ona ET, Tan SY, et al. Randomized trial of Alemtuzumab for prevention of graft rejection and preservation of renal function after kidney transplantation. *Transplantation* 2005; 80:765.
- Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. A randomized trial of three renal transplant induction antikorlar: early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immunemonitoring. *Transplantation* 2005; 80:457.
- Morris PJ, Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H): a systematic review in organ transplantation. *Transplantation* 2006; 81:1361.
- Knechtle SJ, Fernandez LA, Pirsch JD, et al. Campath-1H in renal transplantation: The University of Wisconsin experience. *Surgery* 2004; 136:754.
- Shapiro R, Basu A, Tan H, et al. Kidney transplantation under minimal immunosuppression after pretransplant lymphoid depletion with Thymoglobulin or Campath. *J Am Coll Surg* 2005; 200:505.

21. Kaufman DB, Leventhal JR, Axelrod D, et al. Alemtuzumab induction and prednisone-free idame immunotherapy in kidney transplantation: comparison with basiliximab induction—long-term results. *Am J Transplant* 2005; 5:2539.
22. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. The use of Campath-1H as induction tedavi in renal transplantation: preliminary results. *Transplantation* 2004; 78:426.
23. Tan HP, Kaczorowski DJ, Basu A, et al. Living donor renal transplantation using alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6:2409.
24. Ciancio G, Burke GW 3rd. Alemtuzumab (Campath-1H) in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8:15.
25. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. Campath-1H induction therapy in African American and Hispanic first renal transplant alıcılarının: 3-year actuarial follow-up. *Transplantation* 2008; 85:507.
26. Ortiz J, Palma-Vargas J, Wright F, et al. Campath induction for kidney transplantation: report of 297 cases. *Transplantation* 2008; 85:1550.
27. Tan HP, Donaldson J, Basu A, et al. Two hundred living donor kidney transplantations under alemtuzumab induction and tacrolimus monoterapi: 3-year follow-up. *Am J Transplant* 2009; 9:355.
28. Pascual J, Mezrich JD, Djamali A, et al. Alemtuzumab induction and recurrence of glomerular disease after kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 83:1429.
29. Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med* 2011; 364:1909.
30. Tydén G, Genberg H, Tollemar J, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. *Transplantation* 2009; 87:1325.
31. Tydén G, Ekberg H, Tufveson G, Mjörnstedt L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of single dose rituximab as induction in renal transplantation: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2012; 94:e21.
32. Kyaw T, Tay C, Krishnamurthi S, et al. B1a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions. *Circ Res* 2011; 109:830.
33. van den Hoogen MW, Kamburova EG, Baas MC, et al. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Transplant* 2015; 15:407.
34. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. *Transplantasyon* 2014; 98:794.

Maintenance (İdame) İmmünosupresif tedavi

Hemen hemen tüm renal transplant alıcılarında akut rejeksiyon ve renal allograft kaybına karşı korunmak için idame immünosupresif tedavi verilmektedir. Allografta karşı alıcının immün cevabını kırarak düzeyde immünopresyon gereklidir, Enfeksiyon ve malignite riskine karşı kronik immünosupresyon dozu zamanla yavaşça düşürülmelidir (akut rejeksiyon riski düşükçe). Uzun süreçte allograft kaybına yolaçan kronik allograft nefropatisinden (CAN) korunmak için kullanılan ajanlar değıştırilebilir. Böbrek naklinde optimal idame immünosupresif tedavi kesin belirlenmiş değildir. Major immünosupresif ajanların değışik kombinasyonlarını içeren rejimler kullanılmaktadır. Bu kombinasyon rejimleri kortikosteroidler (primer olarak oral prednisone), azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF), mycophenolate sodium (Myfortic), cyclosporine (standard formda veya microemulsion), tacrolimus, everolimus, rapamycin (sirolimus), ve belatacept gibi ajanları içermektedir (1-3).

ABD’de, transplant alıcılarının yaklaşık %85’i tacrolimus + mycophenolate + glukokortikoidler (%58) veya tacrolimus+mycophenolate (%42 percent) rejimi ile taburcu edilmektedir (4).

İdame immünosupresif rejimler

Nonidentical böbreğin bir hastaya immünosupresif ajan verilmeden takılması allograft rejeksiyonu ve allograft kaybıyla sonuçlanır. Bu nedenle tüm böbrek alıcılarına idame immünosupresif tedavi verilmelidir.

Total vücut radyasyonu 1960’lı yıllarda, solid organ alıcılarında başlangıç tedavisi olarak kullanılırken, 1980’li yılların başında böbrek naklinde azathioprine and steroidler kullanılmaya başlandı (5,6). Bu rejimle bir yıllık allograft sağkalımı %50, hasta sağkalımı %80-90’ idi. 1980’li yılların

sonunda siklosporin (cyclosporine)'in tedaviye katılmasıyla allograft sağkalımı gelişti (5-8). Mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus ve sirolimus idame tedavide çok sayıda kombinasyonun gelişmesini sağlamıştır.

İdame immünosupresif tedavinin uygulanması ile ilgili karar verilmesi gereken çok sayıda önemli konular vardır;

- Transplantasyondan sonraki ilk üç ay akut rejeksiyon ve allograft kaybı riski en yüksektir. Bu nedenle bu dönemde immünosupresif ajanlar en yüksek dozda kullanılmalıdır.
- İmmünosupresif tedaviye bağlı enfeksiyon ve malignite gibi çok ciddi yan etkilerin görülmesi kullanılan ajanların dozlarıyla ilişkilidir, bu nedenle nakil sonrası (posttransplantasyon) 6-12. ayda immünosupresif ajanların dozları yavaş olarak azaltılmalıdır.
- Çeşitli immünosupresif ajanlar arasında allograft sağkalımı oranları; hastaların yaş, obezite, hipertansiyon, diyabet, etnisite, hiperlipidemi, ve/veya gecikmiş (delayed) allograft fonksiyonu gibi klinik karekterlerine göre değişmektedir. Bu nedenle immünosupresif ajanlar hastaların klinik özellikleri dikkate alınarak seçilmelidir.
- Hastaların "immünojenik" hikayelerine göre dikkate alınması gereken konular;
 - Hasta sensitizemidir?
 - İlk böbrek nakli mi yoksa retransplant mı?
 - Hasta kaç tane akut rejeksiyon atağı geçirmiştir?
 - Human leukocyte antigen (HLA) uyumu varmıdır?
- Rekürren hastalık riski nedir? (transplante böbrekte Focal segmental glomerulosclerosis, idiopathic immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) rekürrensi, IgA nefropatisi ve Membranous nefropati)
- İndüksiyon tedavisinde lenfosit tüketici tedavi verildi mi?

Öneriler

- Böbrek nakli alıcılarını akut rejeksiyon ve renal allograft kaybindan korumak için idame immünosupresif tedavi verilmelidir. Alıcının immün cevabını kırmaya yetecek dozda immünosupresif tedavi verilmeli, enfeksiyon ve malignite gibi riskleri azaltmak için dozlar zamanla yavaş olarak düşürülmelidir.
- Major immünosupresif ajanlar olarak kortikosteroidler (primer olarak oral prednisone), azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF), mycophenolate sodium (Myfortic), cyclosporine (standart formda veya microemulsion), tacrolimus, everolimus, and rapamycin (sirolimus) içeren çeşitli kombinasyonlar kullanılmalıdır.
- İmmünosupresif ajanların etkinlik ve yan etkileri dikkate alınarak kombinasyonlar oluşturulmalıdır.
- Hastanın immünojenik hikayesi, posttransplant süresi ve hastaya özgü faktörler dikkate alınarak üçlü immünosupresif tedavi (calcineurin inhibitor, antimetabolit ve kortikosteroidler), çeşitli ajanlarla ikili immünosupresif tedavi veya tek ajanla tedavi (genellikle calcineurin inhibitör) seçenekleri değerlendirilmelidir.
- Böbrek allograft alıcılarında idame immünosupresif tedavi verilmesi önerilmektedir (Grade 1A). Ancak optimal immünosupresif rejimi kesin değildir.
- Human leukocyte antigen (HLA) iki haplotipi aynı (two-haplotype-fullmatch) allograftlar ve monozygotik ikiz HLA-identical allograftlar dışında, bir calcineurin inhibitör ajan, bir antimetabolit ajan ve prednisone içeren üçlü idame rejimi önerilmektedir (Grade 2B). Üçlü rejimde kullanılması önerilen ajanlar ve dozlar aşağıda belirtilmiştir;
 - Nakil sonrası ilk üç gün oral prednisone 1 mg/kg/gün başlanarak ilk hafta sonuna kadar 20 mg/gün'e düşürülmeli,

daha sonra günlük doz her hafta 5 mg düşürülerek nakil sonrası birinci ayın sonunda akut rejeksiyon atağı geçirilmemiş ise günlük doz 5 mg'a düşürülmelidir.

- Uygun antimetabolik ajan olarak hastaların çoğunluğunda MMF'den çok azathioprine, tercih edilmelidir (Grade 2B). Azathioprine, lökopeniye göre düzenlemek kaydıyla 2.5 mg/kg/gün olarak verilmelidir. Rejeksiyon veya hastalık rekürensi riski yüksek hastalar ile gut nedeniyle allopurinol almak zorunda olan hastalarda ise MMF kullanımı önerilmektedir. Alternatif strateji olarak MMF'de birçok merkezde kullanılmaktadır. Baba olmak isteyen erkekler ile doğurganlık çağındaki kadınlarda azathioprine tercih edilmelidir. MMF'in gebelerde kullanımı kontrendikedir. Başlangıç MMF dozu günde iki kere 1000 mg'dır. Hasta taburcu olurken günde iki kere 500 mg'dan toplam 1000 mg/gün (özellikle tacrolimus kullananlarda) veya günde iki kere 1000 mg'dan toplam 2000 mg/gün (cyclosporine kullananlarda veya rejeksiyon riski yüksek olanlarda) almalıdır. Proton pompa inhibitörü alan hastalarda başlangıçta enteric-coated mycophenolic acid (MPA) tercih edilmelidir (360 mg MPA 500 mg MMF'e eşit dozda). MMF ile belirgin gastrointestinal yan etki gelişen hastalarda MPA'ya geçiş yapılmalı, yararlı olmazsa doz azaltılmalı ya da azathioprine'e geçiş yapılmalıdır.
- Rejeksiyon oranının daha düşük olması ve glomerular filtrasyon hızının (GFR) daha yüksek olması nedeniyle calcineurin inhibitörleri arasında, tacrolimus cyclosporine'e tercih edilmelidir (Grade 2B). Tacrolimus günde iki kez total 1-4 mg dozlarda alınmalıdır. Nakil sonra-

sı ilk üç ayda kan konsantrasyonunun 7-10 ng/mL olması hedeflenmelidir. Bu süreçten sonra ise kan konsantrasyonunun 3-7 ng/mL olması hedeflenmelidir.

- Eğer cyclosporine verilecekse micro-emulsion formu tercih edilmeli ve 3-5 mg/kg/gün olacak şekilde verilmelidir. Plazma veya tam kan cyclosporine düzeyi moniterize edildiğinde; C0 moniterizasyonu kullanılıyorsa, ilk üç ayda 12 saatlik düzey 200-300 ng/mL, idame seviye ise 50 - 150 ng/mL olmalıdır. C2 moniterizasyonu kullanılıyorsa, ilk üç ayda hedef C2 seviyesi 800-1000 ng/mL, idame C2 seviyesi ise 400-600 ng/mL olmalıdır.
- Reküren akut rejeksiyon atakları geçiren hastalarda alternatif üçlü immünosupresif tedavi denenebilir. Bu rejimlerde sinerjik nefropati gelişmesi nedeniyle sirolimus ile birlikte herhangi bir calcineurin inhibitörü (cyclosporine veya tacrolimus) kombine edilmemelidir.
- HLA iki haplotipi aynı (two-haplotype-fullmatch) allograftlarda prednisone + bir antimetabolik ajan veya prednisone + bir calcineurin inhibitörü olacak şekilde ikili kombinasyonlar verilebilir.
- Monozigotik ikizler arasındaki nakillerde ilk üç ay azathioprine 50 mg/gün + prednisone 5 mg/gün verildikten sonra immünosupresif tedavi kesilebilir.

REFERANSLAR

1. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353:1083.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:2715.
3. Wong W, Venetz JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. 2005 mmunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation* 2005; 80:289. http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/ (Accessed on March 15, 2013).

5. Carpenter CB. Ajan in organ transplantation. N Engl J Med 1990; 322:1224.
6. Helderman JH, Van Buren DH, Amend WJ Jr, Pirsch JD. Chronic ajan of the renal transplant patient. J Am Soc Nephrol 1994; 4:52.
7. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. Analysis at three years. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. N Engl J Med 1986; 314:1219.
8. Ponticelli C, Minetti L, Di Palo FQ, et al. The Milan clinical trial with cyclosporine in cadaveric renal transplantation. A three-year follow-up. Transplantation 1988; 45:908.

BÖBREK NAKLİNDEN SONRA HASTA SAĞKALIMI

Böbrek naklinden sonra graft ve hasta sağkalımı hem adult hem de pediatrik alıcılarda son on yılda artmıştır (1). SRTR bir önceki dekatta %35-40 olan graft sağkalım oranının son dekatta %55-60'a yükseldiğini bildirmiştir (1). Son dekatta adultlerde hem nakil sonrası üç ay içindeki graft kaybı hem de eGFR'de iyileşme olmuştur (2). Organ gereksinimi elde edilen organları çok aştığı için organ elde edilmesini arttırmak için organ naklindeki başarının iyi işlenmesi gerekmektedir (3,4). Bununla birlikte bir yıllık graft sağkalımındaki anlamlı gelişmeler karşın bir yıl sonunda kronik graft kaybı önemli düzeyde kalmıştır.

- Böbrek nakli diğer renal replasman tedavileri arasında en yüksek sağkalım yüzdesine sahiptir. Hatta diyabetik hastalarda, African-Americanlarda, obez hastalarda ve her yaş grubunda da sağkalımı yüzdesi diğer tedavilere göre yüksektir.
- Böbrek nakli yapılan hastalarda dializ yapılanlara göre sağkalım yüksek olmakla beraber kontrol hastalarına göre mortalite daha yüksektir. Nakil sonrası sağkalımı oranları; allograft kaynağına, hasta yaşına, komorbiditelerin varlığına, cinsiyete ve immünosupresif kullanma yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir.

- Adult renal allograft alıcılarının kardiyovasküler hastalıkları ölüme yolaçabilir. De novo kalp yetmezliği en sık ölüm nedenidir. Böbrek nakli sonrası perkütan veya açık cerrahi tekniklerle miyokardial revaskülarizasyon daha uzun sağkalıma neden olur
- Diyabetik hastalarda ekstrarenal vasküler hastalık prevalansı daha yüksek olduğundan nondiyabetik hastalara göre nakil sonrası sağkalım yüzdesi daha düşüktür.
- Nakil sonrası erken dönemde mortalite, enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Bu durum tek bir ajana spesifik olmaktan çok tüm ajanların ortak etkisine bağlıdır.
- Transplant alıcılarının ölüm nedenleri nakil sonrası geçen süre ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Ölüm nedenleri arasında kardiyak hastalık, kanser ve inme en yüksek oranlara sahiptir.

REFERANSLAR

1. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. Am J Transplant 2015; 15 Suppl 2:1.
2. Tennankore KK, Kim SJ, Baer HJ, Chan CT. Survival and hospitalization for intensive home hemodialysis compared with kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2014; 25:2113.
3. Evans RW, Orians CE, Ascher NL. The potential supply of organ donors. An assessment of the efficacy of organ procurement efforts in the United States. JAMA 1992; 267:239.
4. Wolfe R. The state of kidney transplantation in the United States. Semin Dial 2005; 18:453.

BÖBREK NAKLİNDEN SONRA GRAFT KAYBINA NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİ

• Pretransplantasyon

Nakil ekibinin amacı komplikasyonları minimize ederek graft ve hasta sağkalım yüzdeslerini yükseltmektir. Ancak bazı faktörler örneğin Expanded-criteria donors (ECDs) donor kulla-

nım yüzdelerinin artışı graft sağkalımını negatif etkilemektedir. Potansiyel donör seçiminde bu tür risklerle bekleme zamanını azaltıcı girişimler arasında bir dengeyi oluşturulması gerekir.

• Peritransplantasyon

Azalmış graft sağkalımı yüzdesi ve gecikmiş (delayed) graft fonksiyonu gibi riskleri azaltmak için soğuk ve sıcak iskemi sürelerini en aza indirmek gerekir.

Enfeksiyon ile rejeksiyon risklerini en aza indirmek için immüno-supresif ilaç dozları dikkatli titre edilmelidir. Hipertansiyon ve dislipidemi gibi komorbiditelerin düzeltilmesi uzun dönem sonuçları olumlu etkiler. Kısa ve uzun dönem graft sağkalımı etkileyen çok sayıda belirleyici vardır. Birçok faktör her ikisini de etkiler.

- Gecikmiş (delayed) allograft fonksiyonu ve human leukocyte antigen (HLA) antikorlarının varlığı kısa dönem graft sağkalımını etkileyen majör faktörlerdir. Buna ilave olarak living-donor transplantlar kısa dönemde deceased-donor böbreklere göre daha uzun sağkalım yüzdesine sahiptir. Donör hastalığı, cytomegalovirus (CMV) seropozitivitesi ve transplant medical merkezi gibi faktörler de rol oynar (1).
- Erken allograft sağkalımı, transplantasyon öncesi dializ tipi ve süresine göre de değişebilir.
- Geç allograft yetmezliği, delayed graft fonksiyonu, HLA uyumsuzluğu (mismatching), uzun soğuk iskemi süresi, anti-HLA antikorlar gelişimi ve yetersiz immüno-supresif tedavi gibi faktörlerle artar.
- Yetersiz renal kitle, doku hasarı, posttransplant hipertansiyon, hiperlipidemi, marjinal böbrek kullanımı, calcineurin toksisitesi, CMV seropozitivitesi ve rekürren ya da de novo glomerular hastalık geç allograft yetmezliğine neden olur.

REFERANSLAR

1. <http://optn.transplant.hrsa.gov/SharedContentDocuments/KidneyConceptDocument.PDF>

RENAL TRANSPLANTASYONDA CERRAHİ İŞLEMLER

Donör Nefrektomi

- Açık Donör Nefrektomi
- El yardımcı laparoskopik Donör Nefrektomi
- Laparoskopik Donör Nefrektomi

Renal Transplantasyon

İnsizyon

Sağ veya sol alt kadranda Gibson kesisi yapılıır. Graftın alt kadrana retroperitoneal yerleştirilmesinde üç seçenek vardır. Bunlardan birincisi graftın donör böbreğin yönüne bakılmaksızın daima sağ tarafa yerleştirilmesidir. Bu tercih nedeni sağda iliak venin operasyon yönünden sola göre daha uygun olmasıdır. İkinci seçenek graftın, donör böbreğin karşı tarafına yerleştirilmesidir. Bu seçenek özellikle internal iliak arter'e (hipogastrik arter) arter anastomozu yapılacaksa tercih edilmektedir. Üçüncü seçenek ise graftın donör böbrek ile aynı tarafa yerleştirilmesidir. Bu seçenek özellikle eksternal iliak arter'e arter anastomozu yapılacaksa tercih edilmektedir.

Ven anastomozu

Donör renal veni 5-0 polipropilen sütür kullanılarak eksternal iliak vene uç-yan şeklinde anastomoz edilir. Birden fazla ven varsa en büyüğü tercih edilerek diğerleri bağlanır (renal venöz drenajda internal kollateralizasyon olduğu için). Eşit çapta iki ven varsa venler pantolon (pair of pants) şeklinde dikilerek anastomoz yapılır.

Arter anastomozu

Donor renal arteri 5-0 veya 6-0 genellikle polipropilen sütün kulanılarak eksternal iliak artere uç-yan şeklinde anastomoz edilir. İnternal iliak artere uç uca da anastomoz yapılabilir. Anastomozlar sırasında graft buzlu serum fizyolojik ile soğutulmalıdır. Küçük alt pol arterleri inferior epigastrik artere uç uca anastomoz edilebilir.

Üreter anastomozu

Donor üreteri mesaneye ureteroneosistostomi şeklinde anastomoz edilebilir ya da aynı taraf nativ üreteri ile ureteropiyelostomi yapılabilir. Birçok cerrah mesaneye ureteroneosistostomi şeklinde anastomozu tercih etmektedir. Gerekirse üreter ileal veya kolonik kondüite anastomoz edilebilir. Anastomoz için genellikle ekstra vezikal Lich-Gregoir yöntemi tercih edilmektedir. Anastomoz sırasında 2-4 cm'lik intravezikal tünel oluşturulması önerilmektedir. Leadbetter-Politano, Barry ve Tagachi gibi tekniklerde kullanılabilir. Anastomoz içinden double J kateter yerleştirilmesi üriner komplikasyonu azaltmaktadır. Bu kateterler 3-4 hafta sonra alınmalıdır.

Drenler

Ayrı küçük bir kesiden kan, idrar ve lenf sıvısını drene etmek için dren veya drenler yerleştirilir. Jackson-Prett ve hemovac gibi kapalı drenler tercih edilmelidir. Günlük drenaj 100 cc'nin altına inince dren alınabilir.

Cerrahi Komplikasyonlar

Post operatif dönemde aşağıdaki komplikasyonlar görülebilir

- Yara enfeksiyonu
- Lenfosel
- Kanama
- Trombozis (renal arter trombozu, renal ven trombozu, derin ven trombozu)
- Renal arter stenozu
- Üriner kaçak

REFERANSLAR

1. Jeffrey LV, Jennifer SS and Gritsch HA. The Transplant Operation and Its Surgical Complications. Handbook of Kidney Transplantation. 5th Edition. Editör: Danovitch GM. Los Angeles, Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 181-197.

SORULAR

1. **İndüksiyon (başlangıç) immünosupresif tedavide en etkili ilaç aşağıdakilerden hangisidir.**
 - a. Sirolimus
 - b. Tacrolimus
 - c. rATG (Timoglobulin)
 - d. Basiliximab
 - e. MMF

Doğru yanıt : c
2. **Aşağıdaki durumlardan hangisi akut rejeksiyon riskini arttırmaz.**
 - a. Bir veya birden fazla human leukocyte antigen (HLA) mismatch
 - b. Genç alıcı ve yaşlı donör
 - c. Beyaz ırk
 - d. Panel reactive antibody (PRA) >% 0
 - e. Donor-spesifik antikorların (DSA) varlığı

Doğru yanıt : c
3. **Aşağıdaki durumlardan hangisi canlı verici olmak için kontrendikasyon oluşturmaz.**
 - a. Proteinüri (<100 mg/gün)
 - b. GFR < 80 ml/min
 - c. Renovasküler anomali
 - d. Kronik veya Aktif viral enfeksiyon
 - e. Malignite öyküsü

Doğru yanıt : a
4. **En etkili renal replasman tedavisi aşağıdakilerden hangisidir.**
 - a. Hemodiyaliz
 - b. Kontinüe Periton diyalizi (CAPD)
 - c. Plazmaferez
 - d. Böbrek nakli
 - e. Hemofiltrasyon

Doğru yanıt : d
5. **Böbrek nakilli hastalarda en sık ölüm nedeni hangisidir.**
 - a. Enfeksiyonlar
 - b. Kardiyovasküler hastalık
 - c. Kanser
 - d. Hepatit
 - e. Diyabetes mellitus

Doğru yanıt : b
6. **Böbrek nakilli hastalarda en sık görülen kanser hangisidir.**
 - a. Beyin kanseri
 - b. Graftde kanser
 - c. Nativ böbrekte kanser
 - d. Akciğer kanseri
 - e. Cilt kanseri

Doğru yanıt : e
7. **Aşağıdakilerden hangisi idame immünosupresif tedavide kullanılmaz.**
 - a. Siklosporin
 - b. Tacrolimus
 - c. Prednizolon
 - d. Basiliximab
 - e. Sirolimus

Doğru yanıt : d
8. **Transplantasyon programına alma zamanı en uygun hangi testle belirlenir.**
 - a. Üre
 - b. Kreatinin
 - c. GFR
 - d. Potasyum
 - e. 24 saatlik idrar miktarı

Doğru yanıt : c

9. Böbrek nakli sonrası kullanılan ilaçlardan hangisinin ilaç düzeyi moniterize edilmelidir.

- a. Siklosporin
- b. rATG
- c. Prednizolon
- d. Basiliximab
- e. Sirolimus

Doğru yanıt : a

10. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin diyabetojenik etkisi en fazladır.

- a. Siklosporin
- b. Tacrolimus
- c. Prednizolon
- d. Basiliximab
- e. Sirolimus

Doğru yanıt : b

Renal Allograft Rejeksiyonu ve Tedavisi

15-2

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 hücresele 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. Hücresele infiltrasyon olmayabilir. Akut antikor-geçişli rejeksiyon ile şiddetli akut hücresele 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 (1-8). Subklinik rejeksiyon tanısı primer olarak protokol veya izlem biopsileri sonucuna göre konur. Subklinik rejeksiyon ile ilgili raporların çoğu hücresele rejeksiyon ortaya

koyar (1-8). Bununla birlikte böbrek fonksiyon bozukluğu olmadan antikor-geçişli rejeksiyonun histolojik bulgularını gösteren sonuçlar da vardır (9).

EPİDEMİYOLOJİ VE BULGULAR

Akut rejeksiyon

Calcineurin inhibitors ve antiproliferif 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 (11).

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 (12). Eğer böbrek fonksiyonları tedavi sonucunda bazal seviyelerine dönerse, uzun dönem graft sağkalım yüzdesi etkilenmeyebilir (13,14).

Son dekat'da akut rejeksiyon insidansında anlamlı düşme olmasına rağmen uzun dönem allograft sağkalım yüzdelерinde 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.
- Hücresel rejeksiyon atağı geçirme riski yüksek olan hastalarda aynı zamanda antikor-geçişli rejeksiyon atağı geçirme riski de yüksektir. Etkili indüksiyon ajanlarının kullanımını her ne kadar akut hücresel rejeksiyon atağından korusa da bu hastalarda antikor-geçişli rejeksiyona bağlı erken interstitial fibrosis/tubuler atrophy (IF/TA) gelişebi-

li. Bunun tanısı ve tedavisi ise o kadar kolay değildir.

- Yüksek doza bağlı calcineurin nefrotoksitesinin negatif etkisi, calcineurin'in akut rejeksiyon insidansını düşürmedeki faydalı etkisi ile dengelenmektedir (15).

Subklinik rejeksiyon

Subklinik rejeksiyon, serum kreatinin değerinde bir yükselme olmadan biyopside akut rejeksiyonun histolojik kanıtlarının bulunması olarak tanımlanır (1-8). Nakil sonrası ilk 6 ayda subklinik rejeksiyonun insidansı yüksektir ve HLA uyumu, immünosupresif protokol ve gecikmiş graft fonksiyonu insidansına bağlıdır (5). Multisentrik randomize bir çalışmada subklinik rejeksiyon prevalansı %4.6 olarak bildirilmiştir (16). Bu oran daha önceki bir çalışmaya göre çok daha düşüktür (17).

Birçok çalışma (1,2,4,18-23), bazıları hariç (3,6), 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 (24).

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

immüno-supresyona uyumsuzluk yada ilaçların dozlarının aşırı düşülmesine bağlıdır, Akut rejeksiyon atağı geçiren hastaların çoğu asemptomatiktir. Bununla birlikte ateş, halsizlik, oligüri ve grafda ağrı ve hassasiyet şikayetleri olabilir (25). Hipertansiyon yaygın bir bulgudur. (25). Özellikle calcineurin inhibitörleri gibi modern immüno-supresif 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 hipoekoik piramidler ve renal sinüsün azalmış ekojenitesi ile karakterizedir (25). 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 (26,27). 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 (28).

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 reactive antikor (PRA) >%80 pretransplantlar, retransplant alıcılar, African-Americanlar, altı antijen uyumsuzluğu (mismatched) olan hastalar, donör-spesifik 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 merkezlerde 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 (1-8). İzlem biyopsilerinin yapılması zahmetli ve maliyetli bir işlemdir. Sonuçta saptanabilecek subklinik rejeksiyonun tedavisinin uzun dönem sonuçları ile ilgili kesin bir kanıt da yoktur (29).

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 calcineurin 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 hücrel rejeksiyon, antikor-geçişli rejeksiyon veya her ikisini de beraber gösterebilir.

Akut hücrel rejeksiyonunu patolojik bulguları, mononükleer hücreler ve özellikle eozinofiller ile interstitial infiltrasyon ve infiltr eden hücrelerle tubuler membranın bütünlüğünün bozulması (tubulitis) gibi değişiklikleri içerir (30). Tubulitis and intimal arteritis primer lezyonlardır. Tubulitis olmadan yama tarzında mononükleer hücre infiltrasyonları normal fonksiyone renal allograftlarda da görülebileceğinden akut hücrel 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 hücrel rejeksiyona göre antikor-geçişli rejeksiyon da daha sık görülür. C4d and donor-spesifik antikorların varlığı antikor-geçişli rejeksiyonu düşündürmelidir.

Bununla birlikte antikor-geçişli rejeksiyon, akut tubular nekroz'un (ATN) bir kanıtı olarak da saptanabilir (31).

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 donor-spesifik antikor ve anti-endothelial antikor ile de ilişkilidir (32-36). Alternatif olarak, plazma hücre infiltrasyonu geçirilmiş CMV veya Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonuna da bağlı olabilir.

Akut antikor-geçişli rejeksiyon ile şiddetli akut hücrel rejeksiyonu ayırtetmek zordur, ikisi birlikte de olabilir. En azından bir kısmı antikor-geçişli rejeksiyon olan allograft disfonksiyonlu olguların %25'inde histolojik bulgular sadece hücrel rejeksiyon veya akut tubular hasarı düşündürmektedir (31). Yetersiz tedavi edildiğinde renal allograft kaybına neden olduğundan, akut hücrel 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 (30,37,38). Her iki sistem de arterler ve tubullerle ilgili enflamasyon üzerine dayanıyordu. Glomerülitis'in önemi net değildi. Banff ve the CCTT sistemleri Banff 97 klasifikasyon sistemi içinde birleştirildi (39). Banff 97 tanısal kategorileri revize edildi (24,41-43).

AYIRICI TANI

Klinik semptomlar

Akut rejeksiyon atağı geçiren hastaların çoğu asemptomatiktir. Bununla birlikte ateş, halsizlik, olgüri ve grafda ağrı ve hassasiyet şikayetleri olabilir (25). Hipertansiyon yaygın bir bulgudur. (25).

Serum kreatinini 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 şiddette diffüz lenfositik infiltrasyon olarak tanımlanmaktadır. Benzeri bulgular şiddetli hücre sel rejeksiyonu olan (sıklıkla immüno-supresyona 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 immüno-supresif ajanlarla anti rejeksiyon tedaviden çok CMV tedavisi yapılması graft fonksiyonlarının düzelmesini sağlar (44). 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 arteritis taklit eder (45). 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 sözkonusudur.

REFERANSLAR

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. Thauat 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, Kinnart 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, Ibernón 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, BJG, 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, Schwarzingler 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, Chorbadjian 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.

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 (1,2).

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 (3).

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 öngörücüdür ve ilk yıl graft kaybının çoğunluğundan sorumludur.

YETERSİZ İMMÜNOSUPRESYON

Yetersiz immünosupresyon sonucunda rejeksiyona neden olan durumlar şunlardır;

- Özellikle kortikosteroidlerin azaltılması (4,5).
- 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 (6-8).
- Yan etkiyi tolere edememe veya ekonomik nedenlerle uyumsuz ilaç kullanımı veya ilaçların kullanılmaması.

Akut renal allograft rejeksiyonunda Banff klasifikasyonu

Akut renal allograft rejeksiyonun tedavi stratejisini belirlemek için Banff klasifikasyon sisteminin gözden geçirilmesi gerekir (9).

Banff 2013 klasifikasyonu, ABMR tanısını güncellemiştir.

Tanısal kategoriler (10,11):

1. Normal

Histolojik olarak normal biyopsi.

2. Antikör-geçişli değişiklikler

Bu durum kategori 3, 6 ile aynı zamanda olabilir. Bu tanı dolaşımdaki anti-donor antikör 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 trombositik mikroanjiyopati
- Vasküler endotel ile antikör 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 şiddete 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 interstitial 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 toksitesi, kronik obstruksiyon, piyelonefritis ve viral enfeksiyonlara bağlı histolojik değişiklikleri içermektedir

TEDAVİ

Antikor-geçişli rejeksiyon

Antikor-geçişli rejeksiyon (ABMR) sıklıkla akut hücresel 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 değişiklik-

ler ortaya koyduğu için en sık vasküler rejeksiyon adlandırılmıştır.

ABMR'li hastalar için plazmaferez, tacrolimus, ve mycophenolate mofetil (MMF), plazmaferez + intravenous immune globulin (IVIG); ve/veya immunoabsorption tedavi modelleri denenebilir (12-17).

Hüresel rejeksiyon

Akut hüresel rejeksiyonda tedavi seçenekleri;

- Pulse kortikosteroidler.
- Anti-T-hücre-antikör tedavileri. Bu tedavi poliklonal [rATG-Thymoglobulin, horse antithymocyte globulin (ATGAM)] ve monoklonal antikörleri (OKT-3) içermektedir.
- Non-antikör 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 (18,19). Pulse steroid'den sonra aynı dozda oral steroidler başlanır ve hızla başlangıçtaki doza inilir. Calcineurin inhibitors serum seviyesi dikkate alınarak arttırılabilir. Anti metabolitlerin dozu da empirik olarak arttırılabilir. Akut hüresel 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 (20).

Bu tedavinin başlamasıyla cyclosporine kullanan hastalarda tacrolimusa switch yapılmasının tedavinin başarısını arttırdığına ve reküren rejeksiyon oranını düşürdüğüne dair bazı kanıtlar vardır (21).

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 (22).

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 (23,24).

Poliklonal Antikörler

Antitimosit globülinler (Antilenfosit antikörler)

Antitimosit globülin primer olarak, kompleman-bağlı hücre lizisi yoluyla T-lenfosit tüketimini indükler, aynı zamanda içerdiği bazı B-hücre spesifik antikörlerle B-hücre proliferasyonunu inhibe eder ve B-hücre apoptozisini indükler (25).

rATG- Thymoglobulin (tavşanlardan elde edilen antitimosit globülin) ve ATGAM (atardan 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 (26).

Bu ajanların kullanımı sırasında enfeksiyon riskini azaltmak için konvansiyonel immüno-supresiflerin dozlarının bazen azaltılmaları ge-

rekir. Bu tedavi süresince profilaktik olarak antiviral ve özellikle CMV ve Pneumocystis carinii pneumonia enfeksiyonlarına karşı antimikrobiyal 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 antiviral 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 plazmaferenze yanıt verdiği bir grup hastada gösterilmiştir (27-31). Daha önce tavşanlara maruz kalmış olan hastalara antitimosit globülin ilk uygulandığında serum hastalığı riski daha yüksektir (31).

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 (37-40). Alemtuzumab kompleman aktivasyonu ve antikor- dependent sitotoksikite yoluyla lenfositleri lizise uğrattır

Optimal doz net olmamakla beraber 1-2 doz maksimum 30 mg uygulanmalıdır. Bu ilacın verilmesinden sonra idame tedavideki ajanlar şiddetli enfeksiyon riskine karşı modifiye edilmiştir (41).

Eculizumab

Eculizumab, kompleman kaskad'ın C5 fragmentine karşı monoklonal antikordur. The membrane attack complex (MAC)'i inhibe eder. FDA, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (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 (42-46).

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 rejek-

siyon 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 tedavi için kullanılan ajanlar;

İlaçlar

Tacrolimus (47,49)
Mycophenolate mofetil (50)
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 (51,52).

Plazma hücre infiltrasyonu tedavisi

Nadiren renal allograft biyopsi de anlamlı düzeyde plazma hücre infiltrasyonu saptanabilir. Bu durum posttransplant lenfoproliferatif disease (PTLD) varlığını gösterebilir (53). Plazma hücre infiltrasyonu ABMR'nin bir formu da olabilir (54-56).

Bortezomib

Proteosomal bir inhibitör olarak matür plazma hücrelerinde apoptoza neden olan ve FDA tarafından multiple myeloma tedavisi için onaylanmış bir ilaçtır. ABMR tedavisinde ve/veya DSAs tedavisinde başarılı sonuçlar alındığına dair bazı çalışmalar vardır (57-60).

SUBKLİNİK VE SINIRDA (BORDERLINE) REJEKSİYON TEDAVİSİ

Subklinik rejeksiyon, serum kreatinin değerinde bir yükselme olmadan biyopside akut rejeksiyonun histolojik kanıtlarının bulunması olarak tanımlanır (61-68). Bu tanı konmuş hastalara tedavi verilip verilmemesi tartışmalı bir konudur (69-71).

AKSELERE AKUT REJEKSİYON (ACCELERATED ACUTE REJECTION - HYPERACUTE REJECTION)

Akselere (hızlanmış- hiperakut) akut rejeksiyon, immünolojik 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 (72).

REFERANSLAR

1. 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.
2. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. Am J Transplant 2014; 14 Suppl 1:11.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. Sollinger HW, Deierhoi MH, Belzer FO, et al. RS-61443—a phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation* 1992; 53:428.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Vineyard GC, Fadem SZ, Dmochowski J, et al. Evaluation of corticosteroid therapy for acute renal allograft rejection. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138:225.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004; 4:996.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Pham PT, Pham PM, Miller JM, Pham PC. Polyclonal antibody-induced serum sickness presenting as rapidly progressive descending paralysis. *Transplantation* 2007; 83:1657.
28. Leunissen KM, Kootstra G, Mooy JM, et al. Plasmapheresis and RATG-induced serum sickness. *Clin Transplant* 1988; 2:5.
29. Christiaans MH, van Hooff JP. Plasmapheresis and RATG-induced serum sickness. *Transplantation* 2006; 81:296.
30. Tanriover B, Chuang P, Fishbach B, et al. Polyclonal antibody-induced serum sickness in renal transplant recipients: treatment with therapeutic plasma exchange. *Transplantation* 2005; 80:279.

31. 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.
32. Schroeder TJ, First MR. Monoclonal antibodies in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:138.
33. 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.
34. Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:2418.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Basu A, Ramkumar M, Tan HP, et al. Reversal of acute cellular rejection after renal transplantation with Campath-1H. *Transplant Proc* 2005; 37:923.
39. 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.
40. Thomas PG, Ishihara K, Vaidya S, Gugliuzza KK. Campath and renal transplant rejection. *Clin Transplant* 2004; 18:759.
41. 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.
42. 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.
43. Ghirardo G, Benetti E, Poli F, et al. Plasmapheresis-resistant acute humoral rejection successfully treated with anti-C5 antibody. *Pediatr Transplant* 2014; 18:E1.
44. 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.
45. Bentall A, Tyan DB, Sequeira F, et al. Antibody-mediated rejection despite inhibition of terminal complement. *Transpl Int* 2014; 27:1235.
46. Burbach M, Suberbielle C, Brochériou I, et al. Report of the inefficacy of eculizumab in two cases of severe antibody-mediated rejection of renal grafts. *Transplantation* 2014; 98:1056.
47. Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA, et al. FK506 "rescue" for resistant rejection of renal allografts under primary cyclosporine immunosuppression. *Transplantation* 1994; 57:860.
48. 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.
49. Jordan ML, Naraghi R, Shapiro R, et al. Tacrolimus rescue therapy for renal allograft rejection—five-year experience. *Transplantation* 1997; 63:223.
50. Rescue therapy with mycophenolate mofetil. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. *Clin Transplant* 1996; 10:131.
51. Kaplan B, Gangemi A, Thielke J, et al. Successful rescue of refractory, severe antibody mediated rejection with splenectomy. *Transplantation* 2007; 83:99.
52. 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.
53. Charney DA, Nadasdy T, Lo AW, Racusen LC. Plasma cell-rich acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1999; 68:791.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008; 86:1754.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR, et al. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 1994; 57:208.
 62. 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.
 63. 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.
 64. Kee TY, Chapman JR, O'Connell PJ, et al. Treatment of subclinical rejection diagnosed by protocol biopsy of kidney transplants. *Transplantation* 2006; 82:36.
 65. Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2006; 6:2006.
 66. 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.
 67. Serón D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int* 2007; 72:690.
 68. Thauan 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.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. 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.

SORULAR

1. **Akut rejeksiyon tedavisinde birinci basamak tedavi aşağıdakilerden hangisidir.**
 - a. rATG (Thymoglobulin)
 - b. OKT3
 - c. Pulse kortikosteroid
 - d. Basiliximab
 - e. MMF

Doğru yanıt : c
2. **Aşağıdaki durumlardan hangisi akut rejeksiyon riskini arttırmaz.**
 - a. Bir veya birden fazla human leukocyte antigen (HLA) mismatch
 - b. Genç alıcı ve yaşlı donör
 - c. Beyaz ırk
 - d. Panel reactive antibody (PRA) >% 0
 - e. Donor-spesifik antikorların (DSAs) varlığı

Doğru yanıt : c
3. **Hiperakut (akselere) rejeksiyon aşağıdakilerden hangisinin etkisiyle gelişir.**
 - a. HLA antijenlerine karşı sitotoksik antikorlar
 - b. Hücrel rejeksiyon mekanizmasının aktivasyonu
 - c. Renal ven ve/veya arter anastomozunda darlık
 - d. Renal ven trombozu
 - e. T lenfositlerin aktivasyonu

Doğru yanıt : a
4. **Allograft disfonksiyonun en önemli nedeni aşağıdakilerden hangisidir.**
 - a. İlaç toksisitesi
 - b. BK virüs enfeksiyonu
 - c. CMV enfeksiyonu
 - d. Akut rejeksiyon
 - e. Renal ven trombusu

Doğru yanıt : d
5. **Akut antikor-geçişli rejeksiyon (ABMR)'de en tipik histolojik bulgu hangisidir.**
 - a. Arteriolar intima kalınlaşması
 - b. Graft'de C4d depolanması
 - c. Plazma hücre infiltrasyonu
 - d. Interstitial fibrosis
 - e. Tubular atrophy

Doğru yanıt : b
6. **rATG (Thymoglobulin) tedavisi sırasında en sık görülen yan etki aşağıdakilerden hangisidir.**
 - a. Pneumocystis carinii
 - b. CMV enfeksiyonu
 - c. Graft'de ağrı, hassasiyet
 - d. Şiddetli lökopeni
 - e. Ateş ve cilt döküntüsü

Doğru yanıt : e
7. **Aşağıdakilerden hangisi posttransplant lenfoproliferatif disease (PTLD) tedavisinde kullanılır.**
 - a. Siklosporin
 - b. Tacrolimus
 - c. Prednizolon
 - d. Rituximab
 - e. Sirolimus

Doğru yanıt : d
8. **rATG (Thymoglobulin) tedavisi sırasında gelişen ve plazmaferez ile tedavi edilen yan etki aşağıdakilerden hangisidir.**
 - a. Kreatinin yükselmesi
 - b. Trombositopeni
 - c. Serum hastalığı
 - d. Cilt döküntüsü
 - e. Solunum sıkıntısı

Doğru yanıt : c

9. Allograft biyopsisi günümüzde hangi kriterlere göre değerlendirilir.

- a. TNM
- b. Banff 97
- c. Robson
- d. Banff 2013
- e. Cooperative Clinical Trials in Transplantation (CCTT)

Doğru yanıt : d

10. Akut rejeksiyon tedavisinde kullanılan ajanlardan hangisinin etkisi tartışmalıdır.

- a. ATGAM
- b. MMF
- c. Pulse kortikosteroid
- d. Basiliximab
- e. rATG (Thymoglobulin)

Doğru yanıt : d

Deniz Demirci • Halil Tosun • Varol Nalçacıoğlu

16-1	PEDİATRİK HASTALARDA POSTOPERATİF AğRI KONTROLÜ	311
16-2	PEDİATRİK HASTALARDA POSTOPERATİF SIVI DESTEğİ	313
16-3	ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIğI	314
16-4	ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI	319
16-5	ÜST ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONU	320
16-6	VEZİKOÜRETERAL REFLÜ (VUR)	321
16-7	MONOSEMPTOMATİK ENÜREZİS	323
16-8	POSTERİOR ÜRETRAL VALVLER	324
16-9	RENAL DUPLİKASYONUN OBSTRUKTİF PATOLOJİSİ ÜRETEROSEL VE EKTOPIK ÜRETER	326
16-10	NÖROJEN MESANE	328
16-11	AKUT SKROTUM PATOLOJİLERİ	329
16-12	İNMEMİŞ TESTİS (Kriptoşidizm)	331
16-13	HİPOSPADİAS	332
16-14	KONJENİTAL PENİL KURVATÜR	334
16-15	ÇOCUKLARDA VE ADÖLESANLARDA VARİKOSEL	334
16-16	PEDİATRİK ÜROLOJİK TRAVMA	336

16-1 Pediatrik Hastalarda Postoperatif Ağrı Kontrolü

Çocuklarda ameliyat sonrası ağrı yönetimi için standart bir algoritma henüz yoktur. Özellikle ağrının değerlendirilmesi, parenteral opioid kullanımı, lokal anestezi uygulamaları, ve kurtarma ağrı metotları gibi durumlar için kılavuz niteliğinde protokol geliştirilmesi gerekmektedir.

Ağrının değerlendirilmesi ağrı yönetiminde ilk adımdır. Ağrı değerlendirmesi için çocuğun yaşına, kültürel geçmişine, mental durumuna, iletişim becerileri ve fizyolojik tepkilerine göre çeşitli skalalar geliştirilmiştir. Pediatrik ağrı tedavisinde en önemli konulardan biri de ve çocuğun ve annenin bilgilendirilmesidir. Doğru

bilgi ile donatılmış ebeveynler ve hastalar sayesinde ameliyat sonrası ağrı kontrolü daha kolay yapılmaktadır.

Tedavi

İlaç uygulaması

Lokal anestezipler veya nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) postoperatif ağrı yönetiminde kullanılan başlıca ilaçlardır ve kullanılan bu analjezikler uygun bir yanıt elde edilene kadar titre edilmelidir. Alternatif analjezik ilaçlardan opioidler ise oral, mukozal, transdermal, subkutan, intramuskuler, intravenöz yollara verilebilir.

Dünya Sağlık Örgütü 'Ağrı merdiveni' adını verdiği ağrı yönetim stratejisini başvurulabilecek bir araç olarak önermektedir. Üç seviyeli bir strateji olan bu uygulama klinik kullanım için pratik görünmektedir.

Parasetamol ve NSAİİ'ler ilk düzeyde tercih edilen ilaçlardır. Bu uygulama yetersiz kaldığında, zayıf ve ardından güçlü opioidler dengeli analjezi elde etmek için oral ilaçlara ilave edilir.

Sünnet

Çocuğun yaşı ne olursa olsun anestezi olmadan sünnet asla önerilmemektedir. Sünnet sırasında önerilen analjezik müdahaleler dorsal penil sinir bloğu, ring blok, topikal anestezipler (örneğin lidokain/prilokain krem veya % 4 lipozomal lidokain krem), daha az ağrılı kelepçe kullanımını içerir. Dorsal penil sinir bloğu ile

topikal anesteziplerin benzer analjezi sağladığı söylene de dorsal penil sinir bloğu halen en çok tercih edilen yöntemdir. Kaudal bloğun da dorsal penil sinir bloğuyla benzer etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Penil, inguinal ve skrotal cerrahi

Kaudal blok hipospadias cerrahi sonrasında analjezi için en çok uygulanan yöntemdir. Çeşitli ajanlar farklı dozlarda ve konsantrasyonlarda kullanılarak benzer etkinlikler ortaya çıkmaktadır. Bir diğer yöntem olan penil blok ile de benzer analjezik etki orta çıkmaktadır.

İnguinoskrotal ameliyatlarda sonrasında analjezi sağlamak amacıyla kaudal blok dışındaki sinir blokları ve yara yerine lokal anestezi ajanlarının infiltrasyonu uygulanan ve yeterli ağrı kontrolü sağlanan yöntemlerdir.

Mesane ve böbrek cerrahisi

Mesane operasyonlarında lokal anestezi ajanlarının sürekli epidural infüzyonunun, intravenöz analjezi uygulanması kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Mesane kasılmalarının sıklığını ve şiddetini azaltmakla birlikte postoperatif hastanede kalış süresini ve maliyetini düşürmektedir.

Açık böbrek cerrahisinde her üç kas tabakası klasik flank insizyon ile kesildiğinden dolayı postoperatif ağrı belirgin derece yüksektir. Bu nedenle dorsal lumbotomi insizyonu, erken oral alıma geçiş, günlük aktivitede daha az kısıtlılık ve daha kısa hastanede kalış süresi nedeniyle alternatif bir yöntem olarak önerilebilir. Sistemik analjeziklere ek olarak kaudal blok, sürekli epidural analjezi infüzyonu, böbrek cerrahisi sonrası postoperatif morfin gereksinimini azaltarak etkili analjezi sağlayan uygulamalardır. Laparoskopik yaklaşımlar için, perirenal fasya insizyonu öncesinde lokal anestezi ajanlarının intraperitoneal alana püskürtülmesinin yararlı olabileceği bildirilmektedir.

TABLO 1. Ağrı kontrolünde 3 basamaklı strateji

İntraoperatif kaudal veya bölgesel blok
Parasetamol + NSAİİ
Parasetamol + NSAİİ + zayıf opioidler (tramadol ya da kodein)
Parasetamol + NSAİİ + güçlü opioidler (morfin, fentanil, oksikodon veya petidin)

Kaynaklar

1. Stamer UM, et al. Postoperative analgesia in children—current practice in Germany. *Eur J Pain* 2005; 9(5): 555-60
2. Young KD. Pediatric procedural pain. *Ann Emerg Med*, 2005. 45(2): p. 160-71
3. Anand KJ, et al. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. *Clin Ther* 2005; 27(6): 844-76
4. Yawman D, et al. Pain relief for neonatal circumcision: a follow-up of residency training practices. *Ambul Pediatr*, 2006; 6(4): 210-14
5. Brady-Fryer B, et al. Pain relief for neonatal circumcision. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): Cd004217.
6. Cho JE, et al. The addition of fentanyl to 1.5 mg/ml ropivacaine has no advantage for paediatric epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009. 53(8): 1084-87
7. Metzelder ML, et al. Penile block is associated with less urinary retention than caudal anesthesia in distal hypospadias repair in children. *World J Urol*, 2010; 28(1): 87-91
8. Kumar R, et al. Dorsal lumbotomy incision for pediatric pyeloplasty—a good alternative. *Pediatr Surg Int*, 1999; 15(8): 562-64.
9. Freilich DA, et al. The effectiveness of aerosolized intraperitoneal bupivacaine in reducing postoperative pain in children undergoing robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty. *J Pediatr Urol*, 2008; 4(5): 337-40.

16-2 Pediatrik Hastalarda Postoperatif Sıvı Desteği

Erişkinlere göre, çocukların farklı total vücut sıvı dağılımı, böbrek fizyolojisi ve elektrolit gereksinimleri vardır. Çocuklar büyüme gelişme döneminde olduğundan, yüksek bir metabolizma hızına, düşük yağ kitlesine ve besin deposuna sahiptir. Bebek ve çocuklarda anestezi ve cerrahi müdahaleye metabolik yanıt operasyonun şiddeti ile ilişkilidir.

Açlık durumu

Ameliyat öncesi açlık, elektif cerrahilerde anestezi induksiyonu sırasında pulmoner aspirasyon ile ilişkili komplikasyonları önlemek için gereklidir.

TABLO 1. Preoperatif açlık süresi (Elektif cerrahi için)

Gıdalar	En az açlık süresi (saat)
Yoğun olmayan sıvı gıdalar	2
Anne sütü	4
Bebek maması	4 (<3 ay,) 6 (>3 ay)
Diğer süt ve süt ürünleri	6
Katı gıdalar	6

İdame tedavisi ve intraoperatif sıvı tedavisi

Intraoperatif sıvı tedavisinde amaç, uygun miktarda parenteral sıvı sağlayarak homeostazisini sürdürmektir. Pediatrik hastalar tarafından uygun görülen idame sıvı replasmanı ve elektrolit desteği hipotonik solusyonlarla sağlanmaktadır. En sık kullanılanı ise 1/3 ya da 1/4 'lük serum fizyolojiktir.

Açlık nedeniyle gelişen sıvı açığı, sıvı kısıtlaması yapılan süreyle (saat sayısı) saatlik idame sıvı gereksinimi çarpılarak hesaplanır. Toplam yerine konulması gereken sıvının % 50'sinin ilk bir saat içerisinde, %25'inin ise 2. ve 3. saatlerde

TABLO 2. Vücut ağırlığına göre Saatlik ve günlük sıvı gereksinimleri

Vücut ağırlığı	Saatlik sıvı	Günlük sıvı
< 10 kg	4 mL/kg	100 mL/kg
10-20 kg	40 mL + 2 mL/kg; > 10 kg	1000 mL + 50 mL/kg; > 10 kg
> 20 kg	60 mL + 1 mL/kg; > 20 kg	1500 mL + 20 mL/kg; > 20 kg

verilmesi önerilir. Bu idame sıvı genellikle %5 dekstroz ile dengelenmiş 1/4'lük serum fizyolojik replasman sıvısı şeklinde hazırlanır.

Postoperatif sıvı tedavisi

Ameliyat sonrası dönemde gastrointestinal fonksiyonları takip edip mümkün olduğunca oral veya enteral beslenmeyle devam etmek düşünülmelidir. Postoperatif oral alımın kısıtlanmasındaki amaç ise cerrahi girişim sonrası gelişebilecek kusmaları önlemektir. Sıvı tedavisinin hedefleri temel metabolik ihtiyaçlarını sağlanması, gastrointestinal ve ek kayıpları telafi etmektir. Hipovolemi varsa, hızla tedavi edilmelidir. Hiponatremi ise postoperatif dönemde en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur. Dolayısıyla sürekli olarak hipotonik sıvı replasmanın rutin olarak uygulanması hiponatremi gelişimine yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Obstrüktif hastalıkların tedavisi sonrasında postobstrüktif diürez ve poliüri gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle po-

liüri gelişen çocuklarda sıvı alımı ve idrar çıkışının yanı sıra böbrek fonksiyonlarının ve serum elektrolitlerinin izlenmesi önemlidir. Gerekirse, pediatrik nefroloji uzmanına danışmakta tereddüt edilmemelidir.

Kaynaklar

1. Imura K, et al. Perioperative nutrition and metabolism in pediatric patients. *World J Surg* 2000; 24(12): 1498-502.
2. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology* 1999, 90(3): 896-905.
3. Murat I, et al. Perioperative fluid therapy in pediatrics. *Paediatr Anaesth* 2008; 18(5): 363-70.
4. Berry F, Practical aspects of fluid and electrolyte therapy, in *Anesthetic Management of Difficult and Routine Pediatric Patients*, F. Berry, Editor. 1986, Churchill Livingstone: New York. 107-35.
5. Moritz ML, et al. Intravenous fluid management for the acutely ill child. *Curr Opin Pediatr*, 2011; 23(2): 186-93.

16-3 Üriner Sistem Taş Hastalığı

EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Çocukluk çağı taş hastalığı, yüksek tekrarlama oranlarından dolayı pediatrik üroloji pratiğinde önemli bir klinik sorundur. Bu nedenle altta yatan metabolik bozukluklar, üriner sistem anomalileri ve kronik enfeksiyonların araştırılması ve uygun şekilde tedavi edilmesi çok önemlidir. Taş hastalığı olan tüm olguların % 2-3'ü pediatrik yaş grubundadır. Bu hastaların çoğunda taşlar üst üriner sistemde yerleşiktir. Bununla birlikte mesane taşları halen az gelişmiş ülkelerde yaygındır ve sıklıkla diyetle ilişkili olarak ürik asit ve

amonyum asit urat taşları görülmektedir. Çocukluk çağı taş hastalığı erkek ve kızlarda benzer oranda saptanmaktadır. Çocuklarda görülen üriner taşların %75'i proteus gibi üreaz üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar ve üriner sistem anomalileri ile birlikte olan organik matriks ve strüvit taşı şeklindedir.

SINIFLANDIRMA

Üriner sistemde taş oluşumu metabolik, anatomik faktörlerin yer aldığı karmaşık bir sürecin sonucunda ve çoğunlukla enfeksiyon varlığında gerçekleşmektedir.

Kalsiyum taşları

Kalsiyum taşları genellikle kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfat şeklindedir. Kalsiyum ve oksalatın süpersatürasyonu veya sitrat gibi inhibitörlerin azalmış konsantrasyonu, kalsiyum oksalat taşlarının oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır.

Hiperkalsiüri

Kilosu 60 kg'dan az olan çocuklarda 24 saatlik idrar kalsiyum atılımının 4 mg /kg/gün'ün üzerinde olması olarak tanımlanır. Üç aydan küçük bebeklerde ise 5 mg/kg/gün, kalsiyum atılımı için normalin üst sınırı olarak kabul edilir. Hiperkalsiüri, idiyopatik ya da sekonder olarak sınıflandırılabilir. Klinik, laboratuvar ve radyografik araştırmalarla altta yatan bir neden belirlenemediği zaman, idiyopatik hiperkalsiüri tanısı konulur. Sekonder (hiperkalsemik) hiperkalsiüride ise yüksek serum kalsiyum düzeyinin nedeni, artan kemik rezorpsiyonu (hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, immobilizasyon, asidoz, metastatik hastalık) ya da gastrointestinal aşırı emilim (D hipervitaminozu) olabilir. Hiperkalsiüri için yapılan iyi bir tarama testi, spot idrardaki kalsiyum ile kreatinin arasındaki oranı karşılaştırır. Yirmi dört saatlik kalsiyum atılım testi ise hiperkalsiüri tanısı için standart değerlendirme yöntemidir. Günlük kalsiyum idrarı 4mg/kg'dan (0,1 mmol/kg/gün'den) fazlaysa, hiperkalsiüri doğrulanmış olur ve daha ileri değerlendirmenin yolu açılır. Daha ileri değerlendirme kapsamında, serum bikarbonat, kreatinin, alkalin fosfataz, kalsiyum, magnezyum, pH ve paratiroid hormon düzeyleri vardır. Yeni işlenmiş idrar kullanılarak pH ölçümü yapılmalıdır. İlk başa çıkma yolu her zaman sıvı alımını ve idrar akımını arttırmaktır.

Hiperoksalüri

Oksalik asit, böbreklerle dışarı atılan bir metabolittir ve oksalatın yalnızca %10-15'i alınan

gıdalardan gelir. Diğer taraftan oksalat atılımı yaşa göre değişiklik gösterir ve bebeklerdeki oksalat atılımı daha büyük yaşlara göre 4 kat fazladır. Hiperoksalüri, diyetle alımın artmasından, enterik aşırı emilimden ya da konjenital metabolik bozukluktan kaynaklanabilir. Primer hiperoksalüride, oksalat metabolizmasında rol oynayan iki karaciğer enzimideki eksikliklerden kaynaklanırken kesin tanı için, enzim aktivitesini değerlendirmeye yönelik karaciğer biyopsisi gereklidir. Diğer hiperoksalüri formları ise inflamatuvar barsak hastalıklarında, pankreatitte ve kısa barsak sendromunda oksalatın aşırı emiliminden meydana gelebilir. Bununla birlikte, idrarla oksalat atılım düzeyleri yüksek olan çocukların çoğunluğunda, belgelenmiş bir metabolik problem ya da beslenmeyle ilgili herhangi bir neden yoktur ve bu çocuklar, idiyopatik hiperoksalürili olarak tanımlanır. Bu durumda, idrardaki oksalat düzeyleri yalnızca hafif şekilde yükselmiştir. Hiperoksalüri tedavisi, idrar akımının artırılmasından ve diyetle oksalat kısıtlaması yapılmasından oluşur. Özellikle tip 1 primer hiperoksalüride, idrardaki düzeyleri düşürmek için pridoksin kullanımı faydalı olabilir.

Hipositratüri

Sitrat, üriner taş oluşumunu engelleyen bir maddedir. Sitrat, kalsiyuma bağlanarak, kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat kristallerinin birikmesini engeller. Dolayısıyla, idrardaki sitrat düzeylerinin düşük olması, kalsiyum taş hastalığının önemli bir nedeni olabilir. Erişkinlerde hipositratüri, idrarla atılan günlük sitrat miktarının 329mg'den düşük olmasıdır; bu değer vücut ölçüsüne dayanılarak çocuklar için uyarlanmalıdır. Hipositratüri, çoğunlukla herhangi bir eşzamanlı semptom ya da bilinen herhangi bir metabolik düzensizlik olmaksızın meydana gelir. Ayrıca, herhangi bir metabolik asidoz, distal tübüler asidoz ya da diyare sendromları ile ilişkili olarak da meydana gelebilir. İdrardaki sitrat

düzeylerini düşüren çevresel etkenler arasında, yüksek protein alımı ve aşırı tuz tüketimi vardır. Çocuklardaki kalsiyum taş hastalığında hipositratürünün önemini birçok rapor vurgulamaktadır. Kalsiyum taş hastalığı bulunan çocukların %30 ila %60 arasında değişen bir kısmında hipositratüri vardır. Hipositratüri, iki doza bölünerek verilen 1mEq/kg'lık başlama dozajıyla potasyum sitrat kullanılarak tedavi edilir.

Ürik asit taşları

Ürik asit pürin metabolizması son ürünüdür. Ürik asit taşları, çocukların % 4-8'indeki üriner taşlardan sorumludur. Çocuklarda ürik asit taşı oluşumunun temel nedeni hiperürikozüridir. Günlük ürik asit çıktısının 10 mg/kg/gün'den (0,06 mmol/kg/gün'den) fazla olması, hiperürikozüri olarak kabul edilir. Ürik asit taşlarının oluşması, temel olarak, idrarın bileşiminin asitli olmasına bağlıdır. Bu nedenle idrar alkalizasyonu ile ürik asit taşı oluşum riski azalmaktadır. İdrar pH'sinin 6-6,6 düzeyinde tutulması, ürik asit taşlarının önlenmesi için yeterlidir. Ürik asit taşları, opak (mat) olmayan taşlardır ve normal radyografi ürik asit taşları için yeterli değildir. Tanı için renal sonografi ve spiral BT kullanılır.

Sistin taşları

Çocuklardaki tüm üriner taşların %2-6'sını oluşturan sistin taşlarının ana nedeni sistinürüdür. Sistinüri otozomal resesif geçişlidir, komplet veya inkomplet geçiş formları mevcuttur. Sistin, lizin, arjinin ve ornitin aminoasitlerinin barsaklardan ya da böbrekten absorpsiyonuyla ilgili defektler görülmektedir. Bu aminoasitlerden yalnızca sistinin idrarda çözünübilirliği zayıf olduğu için, idrardaki miktarın aşırı olması durumunda yalnızca sistin taşları oluşabilir. Sistin taşları semiopak ve serttir. Dolayısıyla ESWL ile parçalanmaları zordur. Sistin taşlarının tıbbi tedavisi, idrardaki sistinin saturasyonunu azaltmayı ve çözünübilirliğini artırmayı amaçlar. İlk

tedavi, yüksek idrar akımının sürdürülmesinden ve idrar pH'sini 7.0'nin üstünde tutmak için potasyum sitat gibi alkileştirici ajanların kullanılmasından oluşur.

Enfeksiyon taşları (struvit taşları)

Enfeksiyonla ilişkili taşlar, üreaz enzimi üreten bakteriler (Proteus, Klebsiella, Pseudomonas) sorumludur. Çocuklardaki üriner taşların yaklaşık %5'ini oluşturur. Üreaz, üreyi amonyuma ve bikarbonata dönüştürerek idrarı alkalileştirir ve sonra, bikarbonatı karbonata dönüştürür. Bu alkali ortamda üçlü fosfatlar oluşur, en sonunda magnezyum amonyum fosfattan ve karbonat apatitten oluşan aşırı doymuş bir ortam meydana gelir, bu da taş oluşumuna yol açar. Tedavi için, bakterileri elimine etmenin yanı sıra taşları da elimine etmek gerekir, çünkü taşlar enfeksiyona ortam sağlar ve antibiyotik tedavisi tek başına etkili olmaz. Stazin ve enfeksiyon nedeni olan herhangi bir doğumsal problemin bulunup bulunmadığını araştırmaya dikkat edilmelidir. Genitoüriner yol anomalileri, bu tür taşların oluşmasına yatkınlık sağlar.

KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI

Taş hastalığı olan çocuklarda oluşan klinik tablo yaşa bağlıdır, yan ağrısı ve hematüri gibi semptomlar daha çok büyük çocuklarda görülürken, küçük çocuklarda nonspesifik semptomlar (huzursuzluk, kusma) yaygındır. Bazı olgularda, üriner enfeksiyon, taş saptanmasını sağlayan radyolojik görüntülemeye yol açan tek bulgu olabilir. Genelde, ilk inceleme aracı olarak ultrasonografi kullanılmalıdır. Renal ultrasonografi, böbrekteki taşların saptanmasında çok etkilidir. Birçok radyo-opak taş, basit bir düz karın grafisiyle de saptanabilir. Eğer taş tespit edilememişse fakat semptomlar devam ediyorsa, tomografi ile tarama gereklidir. Üriner sistemdeki taşları tespit etmek için en duyarlı test, kontrastsız helikal BT taramasıdır. Bu

yöntem güvenli ve hızlıdır, %97 duyarlılığa ve %96 özgüllüğe sahiptir. İntravenöz piyelografi çocuklarda seyrek olarak kullanılır. Perkütan ya da açık cerrahiden önce kalikslerin anatomisini tanımlamak için gerekli olabilir.

Metabolik değerlendirme

Taşı olan bir hastanın detaylı metabolik incelemeye alınıp alınmaması, hastanın taş oluşumu bakımından riskli grupta olup olmamasına bağlıdır. Tekrarlayan taş hastalığı açısından çocuk ve genç erişkinler yüksek riskli gruba girerler. Bu nedenle üriner sistem taşı bulunan her çocuğun eksiksiz bir metabolik değerlendirme-den geçirilmesi gerekir.

Metabolik değerlendirme şunları kapsar:

- Metabolik problemlere ilişkin aile ve hasta öyküsü.
- Taş analizi
- Elektrolitler, Üre, kreatinin, fosfor, alkalen fosfataz, ürik asit, toplam protein, bikarbonat, albümin, paratiroid hormonu
- Kalsiyum/kreatinin oranı dahil, spot idrar analizi ve kültürü.
- Kalsiyum, fosfor, magnezyum, oksalat, ürik asit, sistin, protein ve kreatinin klerensi için

TABLO 1. Metabolik incelemede kullanılan idrar parametrelerinin çocuklardaki normal değerleri

Normal 24 saatlik idrar değerleri

Kalsiyum <4 mg/kg/gün
Oksalat <40 mg/1.73m²/gün
Ürik asit <815 mg/1.73m²/gün
Sitrat >400 mg/g kreatinin
Sistin <75 mg/1.73m²/gün
Total volüm >20 ml/kg/gün

Normal spot idrar değerleri

Kalsiyum/kreatinin (çocuk) <0,21 mg/mg
Kalsiyum/Kreatinin (infant) <0,6 mg/mg
Oksalat/Kreatinin (çocuk>4 yaş) <0,1 mg/mg
Oksalat/Kreatinin (çocuk<4 yaş) <0,15 mg/mg
Oksalat/Kreatinin (infant<6 ay) <0,3 mg/mg
Ürik asit <0,53 mg/dl GFR
Sitrat/Kreatinin <0,51 mg/mg

alınan 24 saatlik idrar örnekleri dahil idrar testleri.

TEDAVİ

Taş hastalığının tedavisi, gelişen teknoloji ile birlikte açık cerrahi yaklaşımlardan, daha az invaziv olan endoskopik tekniklere doğru değişim göstermiştir. Günümüzde ESWL ile pediatrik taşların çoğunun üstesinden kolaylıkla gelinebilmektedir. Endoskopik tedavi, üreter ve mesane taşlarına kolaylıkla uygulanabilir. Çocuklardaki böbrek taşları için, perkütan nefrolitotomi tekniklerinin kullanılması da olanaklıdır. Dolayısıyla, çocukların yalnızca küçük bir kısmında açık cerrahi yaklaşıma gerek duyulabilir.

ESWL, çocuklarda etkili bir tedavi şeklidir, taşlardan %90 ya da daha yüksek bir oranda kurtulma olanağı sağlar. Fakat taşsızlık oranları çeşitli faktörlere bağlıdır. Lokalizasyondan bağımsız olarak taş boyutu arttıkça, taşsızlık oranları azalmakta ve tekrarlayan tedavi riski artmaktadır. Taşın renal pelviste yada üst kaliks yerleşimli olması da ESWL'ye yanıtı olumlu yönde etkilemektedir. Ek olarak kullanılan cihazın kalitesi de ESWL'nin başarısı ve komplikasyon gelişimi üzerine etkilidir. Diğer taraftan çocuklardaki ESWL işlemi daha ağırlı olabileceği için zaman zaman genel anestezi altında uygulanması gerekebilmektedir. ESWL üreteral taşların kırılmasında da kullanılabilir. Başarı oranları, distal üreterik taşlarda azalmaktadır. Çocuklarda üreterik taşların lokalizasyonu ve odaklanmasıyla ilgili teknik problemler söz konusu olabilir.

Pediyatrik hasta grubunda ESWL sonrası çeşitli komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Fakat bu komplikasyonlar genellikle kendini sınırlayan şekilde ve geçicidir.

En sık görülen komplikasyonlar;

- **Renal kolik**
- **Geçici hidronefroz**
- **Ciltte ekimoz**

- İdrar yolu enfeksiyonu, sepsis
- Üreterde taş yolu
- Nadiren hemoptizi

ESWL çocuklarda taş hastalığına yaklaşım- da ilk tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte büyük ve kompleks böbrek taşlarındaki alternatif tedavi seçeneği perkütan nefrolitotomi (PNL) dir. PNL öncesi preoperatif hasta değerlendirilmesi, endikasyonlar erişkinlerdeki gibidir. Uygun böbrek taşları için oldukça etkili ve güvenli bir yöntem olan PNL'de son literatürde taşsızlık oranları tek seans sonrası % 86.9 ve % 98.5 arasındadır. Çocuklarda PNL sonrası en sık bildirilen komplikasyonlar ise ; kanama, ateş, enfeksiyon ve devam eden idrar kaçığıdır.

Daha küçük boyutlu endoürolojik ekipmanların sayısı arttıkça pediatrik üreter taşları tedavisinde endoskopik teknikler önemli bir yer edinmiştir. Çocuklarda kullanılan teknik yetişkinlerde kullanılanlara benzerdir. Ek olarak endoskopik girişimlerde kılavuz tellerin kullanımı şiddetle tavsiye edilir.

Çocuklarda taşların tamamına yakını ESWL ve endoskopik teknikleri ile tedavi edilebilirken bazı durumlarda, açık cerrahi kaçınılmazdır. Açık taş cerrahi için en uygun durum çok küçük çocuklarda büyük taşlar ve / veya cerrahi düzeltme gerektiren konjenital obstrükte sistemin olmasıdır. Ek olarak için ciddi ortopedik deformiteler nedeniyle endoskopik prosedürler için uygun pozisyon verilemeyen çocuklarda gereklidir. Çocuklardaki mesane taşları, çoğunlukla endoskopik tetkikler kullanılarak tedavi edilebilir. Çok büyük mesane taşları ya da anatomik bir problemten kaynaklanan mesane taşları söz konusu olduğunda da açık cerrahi uygulanabilir.

Kaynaklar

1. Tekgül S, Reidmiller H, Beurton D, Gerharz E, Hobeke P, Kocvara R, Radmayr C, Rohrmann D. EAU guidelines on paediatric urology 2015.
2. Ürolojide Yeni Ufuklar: Çocuklardaki Ürogenital Sistem Hastalıkları. Bölüm: Çocukluk çağı taş hastalığında Metabolik Değerlendirme ve Medikal Tedavi, Yılmaz Aksoy. Güneş Tıp Kitabevi 2009.
3. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, Lahme S, Schmidt M, Hesse A, Koehrmann KU. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol 2005; 23: 309-23.
4. Bartosh SM. Medical management of pedyatric stone disease. Urol Clin North Am 2004;31: 575-87.
5. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. J Urol 2000;164:162-65.
6. 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;165:2328-30.
7. Bove P, Kaplan D, Dalrymple N, Rosenfield AT, Verga M, Anderson K, Smith RC. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain. J Urol 1999;162:685-87.
8. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Ergen A, Kendi S. Ureteropelvic junction obstruction and coexisting renal calculi in children: role of metabolic abnormalities. Urology 2001;57: 542-45.
9. Raza A, Turna B, Smith G, Moussa S, Tolley DA. Paediatric urolithiasis: 15 years of local experience with minimally invasive endourological management of paediatric calculi. J Urol 2005;174:682-85.
10. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, Hashmi A, Hussain M, Zafar MN, Sultan S, Mehdi H. Paediatric urolithiasis: developing nation perspectives. J Urol 2002;168:1522-25.
11. Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. Pediatr Nephrol. 2005; 20: 1587-92.
12. Stapleton FB, Noe HN, Roy S 3rd, Jerkins GR. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. Pedyiatrics 1982;69:594-597.

16-4 Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları değişik yaş,cinsiyet ve hasta gruplarında morbiditeye neden olan, ayrıca önemli bireysel ve toplumsal sonuçları olan enfeksiyonlardır. Üriner sistemde bakteriyel patojenlerin varlığı olarak tanımlanmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonu 2 yaş altı çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. İnsidans yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişmektedir. İdrar yolu enfeksiyonunun en sık etkeni olan bakteri Escherichia coli 'dir (%75). Diğer etkenler arasında klebsiella, proteus, enterobacter, staphylococcus saprophyticus ve enterococcus gelir. Kızların, kısa üretra ve perineal bölgeye lokalize üretral orifisi sebebi ile erkeklerle nazaran daha kolay idrar yolu enfeksiyonu geçirebildikleri bilinmektedir. Normalde perineal florasını bozan vaginit, stres, anti mikrobiyal ajanlar gibi nedenler idrar yolu enfeksiyonu geçirme olasılığını artırmaktadır. Bunun yanında posterior üretral valv, ureteropelvik darlık gibi obstruktif anomaliler, nörojen mesane, bağırsak disfonksiyonu, veziköüreteral reflü, erkek çocuklarda sünnetsiz olma enfeksiyon sıklığını artıran diğer sebepler arasında sayılabilir. Sınıflandırılmasına bakıldığında, zamanı ve komplike olup olmaması çok önemlidir. Üriner sisteme en sık asendan yolla geçiş olsa da mikroorganizmalar hematogen veya lenfatik yollarla da geçiş yapabilirler.

Alt üriner sistem enfeksiyonları (sistit) mesane mukozasının iltihabi bir durumudur. Dizüri, işeme sıklığında artış, ani sıkışma hissi, kötü kokulu idrar, hematüri, suprapubik ağrı semptomları arasındadır. Akut sistitte ateş ve titreme bulgusuna rastlanmaz. Üst üriner sistem enfeksiyonu ise (pyelonefrit) renal pelvisin yaygın piyojenik enfeksiyonudur. Pyelonefrit başlangıcı genellikle anidir ve çoğunlukla ateş eşlik eder (>38°C). Titreme, kostovertebral aç hassasiyeti, yan ağrısı, iştahsızlık diğer belirtileridir.

Tanısal değerlendirilmesinde; ayrıntılı alınan tıbbi öykü ve fizik muayene olası eşlik edecek ikincil durumları ortaya koymakta çok önemlidir. Laboratuvar incelemesinde alınacak idrar örneğinin sabah idrarı olarak seçilmesi doğru olacaktır. Strip ve mikroskopik idrar incelemesinde üriner sistem enfeksiyonunun riskli olduğu durumlarda ise idrar kültürü yapılmalıdır. Kontaminasyon olarak değerlendirilen idrar kültüründe ise suprapubik veya üretral kate-terilazasyon ile kültürün tekrarlanması faydalı olabilmektedir. Yine bakılan idrar analizinde proteinürinin izlenmesi pyelonefritin eşlik ettiği renal hasarla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Üriner sistemin değerlendirilmesi amacı ile idrar yolu enfeksiyonu ile başvuran çocuklarda USG yapılması kuvvetle önerilmektedir. Yine veziköüreteral reflü düşülen çocuklarda VUCG çekilmesi ve pyelonefrit atağı ile gelen çocukta parankimal hasarın değerlendirilmesinde DMSA çekilmesi tavsiye edilmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonlarında tedavinin amacı, enfeksiyonun ortadan kaldırılması ile ürosepsisin önüne geçilmesi böylelikle renal skar oluşumu ve böbrek fonksiyon bozukluğunun önlenmesidir. Oral ve parenteral tedavi arasında seçim hastanın yaşı, gıda ve / veya oral ilaç reddetmesi, kusma, ishal varlığı veya yokluğu, hastalık şiddetine göre olmalıdır. Ürosepsis olması, 2 yaş altında olma, pyelonefrit bulgularının olması durumunda parenteral antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Hayatı tehdit eden hiponatremi ve hiperkalemi gibi elektrolit bozuklukları ile kendini gösteren psödohipoaldosteronizm bulgularının olabileceği akılda tutulmalıdır. Parenteral tedavi kombinasyonlarında; ampicilin ve bir aminoglikozid (örneğin tobramisin veya gentamisin) ya da üçüncü kuşak sefalosporin ile üropatojenlere mükemmel terapötik sonuçlar elde etmek mümkün olabil-

mektedir. Aminoglikozidler iki doz halinde bölünmesi, günlük tek doz ile karşılaştırıldığında daha güvenli ve etkili bir tedavi şekli olduğu görülmektedir. Parenteral tedavi alınan lokal kültür ve hastanın klinik verileri ile tekrar değerlendirilmelidir.

Üropatojenik E.coli antibiyotik direncinin yaygınlığı toplumlar arasında büyük bir farklılık göstermektedir. Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde oral sefalosporinler, trimetoprim-sulfametoksazol, amoksisilin-klavulanik asit ve nitrofurantoin tercih edilen ajanlardır. Yaşamın ilk 6 ayında pyelonefrit geçiren çocukta 3-7 gün parenteral tedavi verilmesi ve

14-21 gün süre ile oral tedavi idame tedavi verilmelidir. 6 aydan büyük çocuklarda 7-10 gün arasında idame tedavisi verilmelidir.

Uzun vadeli antibakteriyel profilaksi yüksek duyarlılık durumlarında ve böbrek hasarı riski durumlarında düşünülmelidir. Son yapılan çalışmalarda bu durumu destekleyen veriler izlenmiştir. Avustralya PRIVENT çalışması ile doğumdan itibaren en az bir semptomu olan 18 yaş altı çocuklarda trimetoprim – sulfametoksazol kullanımının idrar yolu enfeksiyonuna bağlı risklerde azalma sağladığını göstermiştir. (plasebo grubunda % 19 ve antibiyotik grubunun % 13).

16-5 Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonu

Üst üriner sistem obstrüksiyonu tanım olarak pelvisden üretere idrar geçişinin fonksiyonel olarak bozulması anlamını taşımaktadır. Üreteropelvik bileşke, pelvisden proksimal üretere idrar akımının bozulması anlamını taşımaktadır. Üreterovezikal bileşke obstrüksiyonu ise mesaneye girişi sırasında distal üreterde oluşan obstruktif bir durumdur ve sıklıkla primer obstruktif megaureter olarak adlandırılır. Bunun sonucunda, toplayıcı sistem dilate olur ve böbrek hasarı ortaya çıkar. Üreterin en sık görülen doğumsal anomalisi üreteropelvik bileşke obstrüksiyonudur. Erkeklerde kız çocuklarına nazaran iki kat daha sıklıkla görülür. Olguların çoğu tek taraflıdır ve soldadır. Gebelik sırasında ultrasonografinin yaygın olarak kullanılması antenatal hidronefroz tespit edilme oranlarını artırmıştır. Ultrason muayenesi sırasında, renal pelvisin anteroposterior çapı, kalisiyel dilatasyon, böbrek büyüklüğü, parankim kalınlığı, kortikal ekojenite, üreterler, mesane duvarları ve rezidü idrar değerlendirilir. Reflüsü, üretral valvi, üreteroseli, divertikülü, nörojen mesanesi olan çocuklarda konvansiyonel voiding sistoü-

retrogram (VCUG) tanı için seçilen ilk yöntemdir.

Diüretik renografi, idrar iletimi problemlerinin şiddetini ve işlevsel önemini saptamak için en yaygın kullanılan tanı aracıdır. Seçilen radyonüklid, ^{99m}Tc-MAG3'tür. İncelemenin, dördüncü ile altıncı haftalar arasında yapılması önerilmektedir. Üst idrar yolu dilatasyonu için tanı algoritmasına bakıldığında ise postnatal dilatasyon izlenmeyen yenidoğanların ilk 4 hafta içerisinde tekrar usg ile değerlendirilmesi, postnatal dilatasyon izlenenlerin ise vucg ve diüretik renografi ile tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Üst üriner sistem obstrüksiyonlarında tedavi yönetimine baktığımızda Hynes ve Andersonun tanımlamış olduğu piyeloplasti altın seçenek olarak görülmektedir. Renal fonksiyonun %40'ın altında olması, bir sonraki incelemede renal fonksiyonun yüzde 10'dan fazla azalması, seri usg incelemelerinde AP renal pelvis çaplarında artma, fetal üroloji derneğinin tanımladığı grade 3-4 dilatasyon, semptomatik obstrüksiyon cerrahi tedavi endikasyonları arasında sayılabilmektedir.

16-6 Vezikoüreteral reflü (VUR)

VUR, idrarın mesaneden üreter ve/veya böbreğe geri kaçıışı olarak tanımlanabilir. Mesaneden üst sisteme doğru idrar kaçışının engelleyen iki temel faktör vardır. Bunlardan bir tanesi üreterovezikal bileşkenin (UVB) anatomik yapısı iken diğeri mesanenin fonksiyon ve dinamikleridir. Bu iki faktör tek başına ya da beraber VUR varlığını veya durumunu belirler. Primer reflü denildiği zaman UVB anatomisinde doğumsal olarak mevcut olan anomalilere bağlı VUR anlaşılmalıdır. Primer reflü sebepleri olarak trigonal zayıflık, Prune-Belly sendromu, komplet üreteral duplikasyon, ektopik üreter orifisi veya üreterosal sayılabilir. Sekonder reflü ise mesanenin boşalmasını engelleyen patolojilerin yanı sıra mesane fonksiyonlarındaki bozukluklara bağlı gelişen VUR için kullanılmaktadır. Posterior üretral valv (PUV) hastalığı, mesane dinamiklerini ve UVB bileşke anatomisini bozan önemli obstrüktif patolojilerdir. Mesanede basınç yükselmesine sebep olan nörofonksiyonel bozukluklar da diğer sekonder VUR sebeplerini oluşturmaktadır. Spinal korddaki açık veya gizli patolojiler nörojenik mesaneye sebep olarak VUR'a sebep olabilir.

Üriner sistem enfeksiyonu ile başvuran çocuklarda anatomik anormallik insidansı %30-50, rekürren üriner sistem enfeksiyonu insidansı %30-40 civarındadır. Bütün çocukların yaklaşık %1-2'sinde VUR olduğu halde, akut piyelonefritli çocukların %25 ila %40'ında VUR meydana gelir. Yenidoğanlar dikkate alınınca, reflü insidansı erkek çocuklarda kızlardan daha yüksektir, ama sonraki yıllarda kızlar erkeklere oranla yaklaşık 4-6 kat daha sık olarak etkilenir. Renal skar direk olarak ÜSE sayısı ile ilişkili olup 2 epizot sonrası logaritmik olarak artmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlu çocuklarda vezikoüreteral reflü (VUR) gibi anatomik anormalliklerin belirlenmesi ve tedavisi ile birlikte renal hasarın önlenmesi amaçlanmıştır. Görüntüleme VUR tanı ve

tedavisinin temelini oluşturur. Bu da standart böbrek ve mesane ultrasonografisi, VCUG ve renal nükleer taramaları içerir. İkizler ve aileler üstünde yapılan çalışmalar, VUR'un genetik bir temele sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Reflü bulunduğu bilinen hastaların kardeşlerinde reflü prevalansı yaklaşık olarak %30'dur, daha küçük kardeşlerin riski daha büyüktür. Reflü bulunan ebeveynlerin çocuklarının reflü geliştirme riski nerdeyse %70'tir. Bu bozukluktan etkilenenlerin kardeşleri ve çocukları çoğunlukla asemptomatik oldukları için, mutlaka reflü için taramaları gerekmektedir. Tanıdaki altın standart bugün bile ilk olarak VCUG'dir. Üriner USG bulguları, reflülü hastaların %75'inde normaldir. Normal üriner USG VUR'u asla ekarte ettirmez. Temel bir tanı çalışması, ayrıntılı bir tıbbi öyküden (aile öyküsü dahil), fizik muayeneden, idrar tahlilinden, idrar kültüründen ve eğer böbrek işlevinin değerlendirilmesi gerekiyorsa serum kreatinin düzeyinden oluşur.

Klasik sınıflandırmaya bakıldığı zaman;

- 1. Derece:** dilatasyon yok, üreterle sınırlı, renal pelvise ulaşmayan, (%5-10)
- 2. Derece:** dilatasyon yok, renal pelvise ulaşan, normal forniksler (%35)
- 3. Derece:** üreter, renal pelvis ve kalikslerde hafif-orta derecede dilatasyon var, fornikslerde hafif küntleşme, (%25-35)
- 4. Derece:** orta derecede üreteral tortiyozite ve fornikslerde orta derecede küntleşmeye sebep olan pelvis ve kalikse dilatasyon (%15-25)
- 5. Derece:** üreterde ciddi tortiyoziteyle beraber pelvis ve kalikslerde ileri derecede dilatasyon, papiller görünümün kaybı intraparankimal reflü (%5),

Erken tanı ve dikkatli gözlem, tedavinin temel taşlarıdır. Tedavinin nihai hedefi, normal böbrek gelişimine olanak sağlamak ve kalıcı renal parankim hasarını ve bunun geç ortaya çıkan komplikasyonlarını önlemektir. VUR'un bütün klinik görünüşleri için geçerli tek bir tedavi stratejisi yoktur. Konservatif tedavinin amacı çocuğu febril İYE'den korumaktır. VUR'a bağlı böbrek hasarı renal parankimin bakteriyel enfeksiyonuna bağlı akut inflamatuvar reaksiyon sonucu gerçekleştiği gösterilmiştir. Bunun temelinde şu temel gerçekler vardır. VUR genellikle düşük dereceli ise spontan rezole olur. VUR bilateral ve yüksek gradeli ise bu oran çok düşüktür. Normal üriner sistem anatomili çocuklarda ÜSE gelişmezse reflü çoğunlukla renal hasar oluşturmaz. Küçük renal skarlı olgularda HT, gebelik sürecinde yaşanabilecek problemler konusunda yeterli kanıt yoktur. Alt üriner sistem semptomları olan olgularda mesane rehabilitasyonu, yakın takip ve gerektiğinde profilaksi yeterli olabilir. Sünnet normal çocuklarda ÜSE riskini azalttığı için VUR'lu çocuklarda erken bebeklik döneminde konservatif yaklaşımların bir parçası olabilir. Özellikle bir yaş altındaki her derece reflüde renal skar eğilimi fazla olduğu için profilaksi verilmesi önerilmektedir. Özellikle erken yaş ve düşük derece reflü spontan rezolüsyona yatkındır. 4-5 yıllık takipte rezolüsyon oranı grade I-II VUR için %80 iken, grade III-V için %30-50 olarak rapor edilmiştir. Görüntüleme yöntemleri ile düzenli takip (USG, VCUG, nükleer sintigrafi veya DMSA) spontan rezolüsyon ve böbrek fonksiyonları açısından konservatif tedavinin bir parçasıdır. Profilaksiye rağmen ateşli ÜSE atağı konservatif tedaviyi sonlandırılmayı ve cerrahi müdahaleyi akla getirmelidir. En sık kullanılan antibiyotik profilaksi düşük tek doz (tedavi dozunun 1/3'ü kadar) amoksisilin, trimetoprim-sülfametaksazol yada nitrofurantoin (daha büyükler için) tercihen yatmadan önce kullanılan ajanlardır. Amoksisilin daha çok 3 ay öncesi infant için önerilmektedir. Her üç

antibiyotik de profilaksi dozlarında yeterli idrar düzeyine ulaşmakta, üriner patojenlere etkili ve minimal yan etkiye sahiptir. Hangi grup hastanın profilaksi ihtiyacı olduğunu belirten literatürde kesin bir görüş olmamakla birlikte ÜSE için risk faktörleri olan genç yaş, yüksek dereceli VUR, tuvalet alışkanlığı/AÜSS durumu, kız çocuk ve sünnet durumu karar vermede göz önünde bulunmalıdır. Yine antibiyotik profilaksisinin süresi için ideal bir zaman aralığı literatürde tam olarak belirtilmemiştir.

Cerrahi tedaviye bakıldığı zaman ise; subüreteral bulking madde enjeksiyonunda enjeksiyon materyali sistoskopik olarak, üreterin intramural kısmındaki submukozal alana enjekte edilir. Böylece üreter orifisi ve distal üreter yükselir ve koaptasyon artar. Lümen daralır ve geri akım engellenir. Böylece bu yöntem uzun süreli antibiyotik profilaksisi veya cerrahi yöntemlerin alternatifi olarak gündeme gelmiştir. Minimal invaziv ve ayaktan hastaya uygulanabilir olması popülerliğini arttırmıştır. Veziköüreteral reflüde endoskopik tedavi ilk olarak 1981 yılında subüreteral enjeksiyon tekniği ile teflon implantasyonu (STING) şeklinde tanımlanmıştır. Son 2 dekat içinde birçok bulking ajan kullanılmıştır. En iyi sonuç PTFE ile elde edilse de partikül migrasyonu nedeniyle kullanımı daha fazla onaylanmamıştır. Deflux ise 2001 yılında US FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır. İntramural tünelin koaptasyonu Kirsch ve arkadaşları tarafından tanımlanan double HIT yöntemi ile daha iyi hale getirilmeye çalışılmıştır. İlk enjeksiyon saat 6 hizasından midüreteral tünelin tabanına yapılır. Böylece materyal subüreterik alanda sefalik yönde şişkinliğe neden olur. Daha sonra ikinci enjeksiyon üreterik orifisin içine aynı derinlikte uygulanır. Üreteral orifisin koaptasyonu ve elevasyonu üreteral tünel yüksekliği kadar olmalıdır. İşlem orifis ve tünelin tepecik görüntüsü alması ile sonuçlanır. Bu yöntemde tek tedavi (ortalama 1-3 ml) ile %93 üreteral kür oranına ulaşılmıştır. Yapılan bir meta analizde 5527

hasta ve 8101 renal ünite değerlendirilmiş. İlk enjeksiyon sonrası reflü rezolüsyonu grade I-II, III, IV ve V için sırasıyla %78.5, % 72, %63 ve %51 olarak bulunmuş. Eğer ilk enjeksiyon başarısız ise 2. enjeksiyon %68, 3. Enjeksiyon %34 oranında başarılı bulunmuş. Toplamda bir veya daha fazla enjeksiyon başarı oranı ise %85 olarak rapor edilmiş. Bu tedavilerden sonra 2 yıl içinde %20 gibi rekürrens oranları gösterilmektedir.

Açık cerrahi yaklaşımlara bakıldığı zaman ise çeşitli intra ve ekstrevelikal yöntemler tarif edilmiştir. Bunların ortak amacı, üreterin submukozal gömülmesi ve üreterin intramural kısmının uzatılmasıdır. Genel tüm cerrahi girişimler VUR'u düzeltmek için çok yüksek ve benzer

başarı oranlarına sahiptir. Laparoskopik yaklaşımları olmazsa olmaz rutin olarak önerilmektedir. Yeteri kadar tecrübesi olan kliniklerde önerilebilir bir alternatif olarak sunulmalıdır.

Post-operatif VSUG, febril idrar yolu enfeksiyonu geliştirme riski bulunan çocukların saptamasına olanak sağlamadığı için, bu tür araştırma isteğe bağlıdır. VSUG, açık cerrahiden sonra klinik olarak asemptomatik olgularda gerekli olmayabilmesine karşın, endoskopik tedavinin ardından zorunludur. Üst idrar yolu obstrüksiyonu olasılığı, hasta taburcu edilirken ve ameliyattan 3 ay sonra yapılan sonografiyle dışlanır. Takip protokolü, kan basıncı ölçümünü ve idrar analizini kapsamalıdır.

16-7 Monoseptomatik Enürezis

Enürezis; gece idrar kaçırma anlamına gelmektedir. Enürezis noktürna monoseptomatik (basit) ve monoseptomatik olmayan (komplike) olmak üzere iki gruba ayrılır. Monoseptomatik enürezisde gece idrar kaçırma dışında herhangi bir semptom mevcut değildir. Semptomların doğuştan beri süre geldiği ve 6 aydan uzun süreli kuruluk döneminin olmadığı primer, semptomsuz geçen 6 aylık bir periyodun olması ise sekonder enürezis olarak tanımlanabilir. Beş yaşından sonra uyurken altını ıslatma içeren her olgu enürezistir. Çocukluk döneminde sık görülen bir durumdur ve prevalansı 7 yaş altı çocuklarda %5-10 dur. Takipler sırasında kendiliğince düzelme ihtimali oranı %15 düzeyindedir. Patofizyolojide, üç faktör önemli bir rol oynar. Bunlar; gece idrar üretiminin yüksek olması, gece mesane kapasitesinin düşük olması ya da detrüstor aktivitesinin artması ve uyanma bozukluğunun olmasıdır. Gece vakti idrar üretimi ile gece vakti mesane kapasitesi arasındaki dengesizlikten dolayı, mesane gece vakti kolaylıkla dolabilir ve çocuk mesanesini boşaltmak için

uyanacaktır ya da uykudan uynama bozukluğu varsa, uykuda altına işeyecektir. Anamnez alınarak tanıya ulaşılır. Yatak ıslatma gerçekten tek semptomsa, daha başka araştırma yapılmasına gerek yoktur. Bir işeme günlüğünün tutulması, gündüz vakti mesane işlevinin ve gece vakti idrar üretiminin kaydedilmesi tedaviye yol gösterecektir. Çocukların çoğunda, yatak ıslatma ailevi bir problemdir, bu durumun görüldüğü çocukların çoğunun aileden gelen bir yatak ıslatma öyküsüne sahip olduğu saptanır.

Tedavisinde ise ilk basamakta; destekleyici tedavi, yanıt alınamayan durumları ise alarm tedavisi ve farmakolojik tedavi (desmopressin) bulunmaktadır.

Durumun çocuğa ve ebeveynlerine açıklanması, problemin açıklığa kavuşmasına yardımcı olur. Yeme ve içme alışkanlıkları gözden geçirilmeli, gündüz vakti normal sıvı alımı vurgulanmalı ve uyumadan önceki saatlerde sıvı alımı azaltılmalıdır. Islak ve kuru geceleri belirten bir çizelge tutulmasının başarı sağladığı gösterilmiştir.

16-8 Posterior Üretral Valvler

Posterior üretral valv ya da erkeklerde posterior üretranın konjenital obstrüksiyonu (COPUM) olarak adlandırılan tablodur. PUV anne karınında mesonefrik kanalın fetal kloakaya yanlış birleşmesi sonucu olmaktadır. Normal üretrada da plikalar olduğu için mesonefrik kanalın verumontanuma doğru kaymasıyla ilişkilendirilmiştir. Sadece erkek çocuklarında görülen bir anomali olup erken teşhis ve tedavi edilmediği takdirde önemli oranda böbrek yetmezliğine ve renal transplantasyon ihtiyacına yol açabilen konjenital obstrüksiyondur. İnsidansı 5000-12500 doğumda birdir.

Sınıflandırma

Hugh Hampton Young posterior üretral valvlerin ilk açık tanımı ve sınıflamasını 1919'da yapmış ve adıyla anılan Young sınıflamasında bu hastalığın 3 tipi belirlenmiştir.

Tip 1: Bu tip valvler verumontanumun posterior kenarından başlayarak distale membranöz üretraya doğru uzanan obstrükte edici membranlardır. PUV'ların %95'ini bu grup oluşturur.

Tip 2: Genel olarak obstrükte edici olmadıkları düşünülen bu membranlar verumontanumun kranialinden köken alarak mesane boynu posterolateraline doğru uzanmaktadır. Bu bölgedeki yüzeysel kasların hipertrofisi sonucu gelişen bir tablo olarak düşünülmektedir.

Tip 3: Verumontanum distalinde membranöz üretra seviyesinde yerleşmiş yüzük tarzı membranlardır. İkinci sıklıkta görülen PUV tipidir. Bu gruptaki hastaların prognozu tip 1'den daha kötüdür.

Tanı

Üretranın herhangi bir seviyesindeki obstrüksiyon değişik derecelerde bütün üriner sistemi

etkiler. Dolayısıyla obstrüksiyonun erken tanımlanması oluşabilecek hasarların engellenmesi için önemlidir. Antenatal ultrasonografi esnasında saptanan bilateral hidronefroz ve distandü mesane posterior üretral valvi şüphelendirir. Ayrıca kalın duvarlı mesane ve dilate posterior üretra (anahtar deliği belirtisi) PUV olasılığını güçlendirir. Voiding sistoüretrogram (VCUG) ise tanıyı doğrular. Posterior üretradaki dilatasyonun yanında sekonder reflü PUV olgularının yaklaşık %50'sinde görülür. PUV hastalarında reflü varlığı renal displazi ile ilişkilidir. Genellikle tek taraflı reflü varlığında diğer böbreği koruyacak bir basınçlı pop-off valf mekanizmasının daha iyi bir prognoz sağladığı kabul edilmektedir. Diğer pop-off mekanizmaları ise mesane divertikülü ve idrar ekstrevasyonudur. Nükleer renografi ise renal fonksiyonları değerlendirmek için önemlidir. Kreatinin, kan üre nitrojen ve elektrolitler ilk birkaç gün boyunca yakından takip edilmelidir.

Tedavi

Antenatal tedavi

PUV yaklaşık % 40-60 oranında doğumdan önce tespit edilir. İntrauterin obstrüksiyon idrar çıkışında azalmaya yol açarak oligohidramnios gelişimine neden olur. Amniyon sıvısı akciğerlerin normal gelişimi için gereklidir ve yokluğu pulmoner hipoplazi gibi yaşamı tehdit eden bir soruna yol açabilir. Renal displazi geri dönüşümlü olmadığı için iyi böbrek fonksiyonu olan fetüsleri belirlenmesi önemlidir. İntrauterin yaklaşım olarak vesikoamniotik şant yerleştirilmesi düşünülebilir Fakat şant komplikasyonunu %21-59 oranında, şantın yerinden çıkması % 44 oranında ve ölüm % 33-43 oranında görülebilmektedir. Şant oligohidramniosu tersine çe-

virmede etkili olmasına rağmen, uzun dönem takiplerde PUV hastaları için anlamlı bir katkı sağlamadığı tespit edilmiştir.

Postnatal tedavi

Erkek çocukta doğum sonrası PUV şüphesi varsa öncelikle mesane drenajı ve eğer mümkünse hemen VCUĞ için bir 3,5-5 F kateter ile kateterizasyon yapılması gerekir. Alternatif yöntem ise suprapubik kateter yerleştirmek ve bu sayede hem VCUĞ çekimi yapılabilecek hem de posterior valvin endoskopik insizyon ya da rezeksiyon gerçekleşene kadar stabilizasyon sağlanacaktır.

Renal fonksiyonlar ve genel medikal tablo stabil hale geldikten sonra pediatrik sistoskop ve rezektoskopi ile transüretral yolla girilerek 4-5, 7-8 ya da 12 pozisyonunda valv kesilmelidir. Oluşabilecek striktür komplikasyonu nedeniyle aşırı elektrokoagulasyondan kaçınılmalıdır. Çocuk endoskopik ameliyat için çok küçük ve / veya genel durumu iyi değilse, geçici bir vezikostomi mesaneyi boşaltmak için kullanılır.

Vezikostomi ile üriner sistemin drenajı yetersiz ise, yüksek üriner diversiyon düşünülmelidir. Üriner diversiyon seçimi, cerrahın tecrübesiyle ilişkili olup her bir tekniğin avantajları ve dezavantajları göz önünde bulundurularak pyelostomi ve ureterostomi teknikleri uygulanabilir. VUR, PUV olgularında %72'ye varan oranlarla çok sık karşılaşılan %32 oranında bilateral görülmeye riskli olan bir durumdur. Yaşamın ilk yıllarında özellikle yüksek reflü PUV olgularında antibiyotik profilaksisi, fimozis şüphesi olan olgularda sirkumsizyon enfeksiyon riskini azaltacak yaklaşımlardır.

Takip

Posterior üretral valv tanısı almış hastaların yaşam boyu takip edilmeleri gerekmektedir. Mesanenin sensitivitesi, kompliyansında bozulmalar, detrüör instabilitesi ve poliüri gibi bulgularla karşılaşılmaktadır. Hastaların %10-47'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu hasta grubunda en uygun ve etkili tedavi yöntemi böbrek naklidir.

Kaynaklar

1. Young HH, et al. Congenital obstruction of the posterior urethra. J Urol, 3: 289-365, 1919. J Urol 2002; 167(1):265-7; discussion 268
2. Churchill BM, et al. Emergency treatment and long-term follow-up of posterior urethral valves. Urol Clin North Am 1990; 17(2): 343-60.
3. Freedman AL, et al. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present, future? Pediatr Nephrol 2000; 14(2):167-76.
4. McLorie G, et al. Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. J Urol 2001; 166(3):1036-40.
5. Salam MA. Posterior urethral valve: Outcome of antenatal intervention. Int J Urol. 2006; 13(10):1317-22.
6. Cozzi DA, et al. Posterior urethral valves: relationship between vesicoureteral reflux and renal function. Urology 2011; 77(5):1209-12.
7. Kim YH, et al. Management of posterior urethral valves on the basis of urodynamic findings. J Urol 1997; 158(3Pt 2):1011-16.
8. Skenazy J, et al. 1618 Alpha adrenergic blockade in neonates with posterior urethral valves. The Journal of Urology 2012; 187(4):654.726.
9. DeFoor W, et al. Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valves. J Urol 2008; 180(4):1705-8.
10. Kamal MM, et al. Impact of posterior urethral valves on pediatric renal transplantation: a single-center comparative study of 297 cases. Pediatr Transplant 2011; 15(5):482-87.

16-9 Renal Duplikasyonun Obstruktif Patolojisi: Üreterosel ve Ektopik Üreter

Üreterosel ve ektopik ureter; tek toplayıcı sistemde görülmekle birlikte çoğu zaman komplet renal duplikasyonla ilişkili temel anomalidir. Her iki durum da antenatal ultrasonografi ile saptanabilir ve doğum sonrası yapılan ayrıntılı değerlendirme ile tanı kesinleştirilmektedir. Yaşamın sonraki dönemlerinde, bu anomaliler idrar yolu enfeksiyonu, ağrı, işeme bozuklukları gibi klinik semptomlarla ortaya çıkabilir.

Üreterosel

Üreterosel, renal duplikasyonun üst kutbuna denk düşecek şekilde ureterin intravezikal kısmında gelişen bir kistik dilatasyondur. Kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Prevalansı 4.000 doğumda 1'dir. Olguların %80'inde çift sistem vardır ve %10 olguda üreterosel bilateral gözlenir.

Ektopik üreter

Ektopik üreter, üreteroselden daha seyrek (40.000 doğumda 1) görülür, ama yine kızlarda daha yaygındır (erkek/kız oranı, 1/5). Ektopik üreterlerin %80'i tam renal duplikasyonla ilişkilidir.

Kızlarda üreter orifisler üretrada, mesane boynundan meatusa kadar (%35) olan bölgede, vajinal vestibulde (%30), vajinada (%25), uterus ve fallop tüpünde (nadiren) görülebilir. Erkeklerde ise verumontanum üstünde ve eksternal sfinkterin altında olmamak üzere, posterior uretrada (%60), vas deferens, ejakulatuvar kanalları veya seminal veziküllerde (%40) görülebilir.

Sınıflandırma

Üreteroseller, üst kutup kısmı için çoğunlukla obstruktiftir, ama obstrüksiyonun ve fonksiyon

kaybının derecesi, üreteroselin tipine ve üst kutup displazisine göre değişkenlik gösterir.

Ektopik üreterosel

Ektopik üreterosel, en yaygın üreterosel biçimidir (>%80) ve olguların yaklaşık %40'ında bilateral olarak meydana gelir. Hacimlidir, mesane trigonunu ayırarak üretra içine girer ve seyrek olarak eksternal üretral meatustan prolabe olur. Üst kutupta displazi ya da fonksiyon kaybı vardır, üreter bir megaureterdir. Olguların %50'sinde, ilişkili bir kontralateral renal duplikasyon vardır. Ara sıra, çok büyük üreteroseller, kontralateral üst yoldaki reflüden ya da obstrüksiyondan sorumludur.

Ortotopik üreterosel

Ortotopik üreterosel olguların %15'ini oluşturur. Bu durum yalnızca kızlarda gözlenir, küçüktür ve kesinlikle intravezikal olarak yerleşmiştir. Çoğu kez hafif obstrüksiyon vardır ve fonksiyon kaybı minimaldir. İlişkili üreterde dilatasyon çoğu zaman hafif derecededir. Çoğunlukla tek böbrek sistemiyle birlikte görülür.

Çekoüreterosel

Çekoüreterosel çok nadirdir, olguların %5'inde meydana gelir. Ektopik üreterle ilişkilidir ve mesane boynunun altında üretrada yerleşmiştir. Renal duplikasyonun üst kutbu her zaman displastiktir ve fonksiyon izlenmez.

Ektopik üreter, duplike sistemin ya da tek sistemin çoğunlukla üst kutbunu drene eder. Yerleşim açısından kızlar ve erkeklerde farklılık gösterir. Erkeklerde hiçbir zaman eksternal sfinkterin distalinde yerleşmez.

Kızlarda üreter orifisler üretrada, mesane boynundan meatusa kadar (%35) olan bölgede, vajinal vestibulde (%30), vajinada (%25), uterus- ta ve fallop tüpünde (nadiren) görülebilir. Erkek- lerde ise verumontanum üstünde ve eksternal sfinkterin altında olmamak üzere, posterior uretr- rada (%60), vas deferens, ejakulatuvar kanallar veya seminal veziküllerde (%40) görülebilir.

Tanı

Üreterosel

Antenatal ultrason ile obstruktif ureteroseller kolaylıkla açığa çıkarılır. Doğum öncesi tanı ola- nağı yoksa aşağıdaki klinik semptomlar -insi- dental bulguların yanında- konjenital anomiliyi doğumda ya da daha sonra açığa çıkarabilir:

- Doğumda, prolabe olmuş ve bazen bo- zulmuş bir ureterosel üretral meanın önünde gözlenebilir. Yenidoğan erkek bebek bu durum üretral valflere benzer biçimde akut idrar retansiyonuna ne- den olabilir.
- Erken dönemde piyelonefrit gelişmesi tanıya olanak sağlayabilir.
- Daha sonraki semptomlar arasında di- zuri, tekrarlayan sistit ve idrara sıkışma bulunabilir.

Antenatal ultrason ile tespit edilen üreterosel varlığında doğum sonrası nükleer renografi ile üst sistem fonksiyonunu değerlendirmek önem- lidir. MR ürografi üst kutup ile alt kısımların ve kontralateral bobreğin morfolojik durumunun görsel olarak incelemesini sağlayabilir. İpsilateral ya da kontralateral bir reflüyü saptamak ve ürete- roselin intraureteral prolaps derecesini değerlen- dirmek için VCUg yapılması gerekmektedir.

Ektopik üreter

Ektopik megaureterlerin çoğu en başta ultra- sonla teşhis edilir. Bazı olgularda, klinik semp- tomlar tanıya götürebilir:

- Yenidoğanlarda: damla damla idrar, pi- yuri ve akut piyelonefrit
- Kız çocuklarında belirgin vajinal akıntı, işeme sonrası inkontinans ve meanın etrafında ektopik orifis görülmesi
- Adolesan dönemden önce erkeklerde: epididimit ve parmakla rektal muayene- de palpe edilebilen bir seminal vezikül bulunabilir.

Renal fonksiyonları değerlendirmek, reflü tespiti yapmak ve alt kutbun ipsilateral kompres- yonu ve üreteral obstruksiyon olasılığını dışlamak için kullanılan tanı araçları, ultrasonografi, nükleer incelemeler, VCUg, MR ürografi ve sistoskopidir. Üreterosel ile ektopik megaüreter arasında ayrım yaparak tanı koymanın zor olduğu durumlarda üretrosistostopi patolojiyi açığa çıkarabilir.

Tedavi

Üreterosel

Tedavi yaklaşımları olan endoskopik dekom- presyon, parsiyel nefroüreterekтоми ya da tam primer rekonstruksiyon arasında seçim yapıl- masıyla ilgili tartışma vardır. Bir terapötik mo- dalitenin seçimi şu ölçütlere bağlıdır: Hastanın klinik durumu (örneğin, ürosepsis), hastanın yaşı, renal fonksiyon durumu, reflü varlığı, ipsi- lateral üreterin tıkanıklığı, kontralateral ürete- rin patolojisi, ailenin ve cerrahın tercihleri.

Üreterosel ve renal fonksiyon kaybı bulu- nan çocuklarda, belirgin alt pol ve mesane boy- nu obstruksiyonu bulunmayan, klinik olarak asemptomatik bir çocukta, takip prosedürleri başlatılınca kadar profilaktik antibiyotik te- davisini uygulanır. Ciddi obstruksiyon ve ateşli enfeksiyonun varlığında, endoskopik insizyon ya da ponksiyon önerilir.

Ektopik üreter

Olguların çoğunda üst kutup displastiktir ve heminefroureterekтоми düşünülmelidir. Ürete-

ral rekonstruksiyon, belirgin renal fonksiyonun olduğu olgularda geçerli bir tedavi seçeneğidir.

Kaynaklar

1. Austin PF, Cain MP, Casale AJ, Hiatt AK, Rink RC. Prenatal bladder outlet obstruction secondary to ureterocele. *Urology* 1998; 52:1132-1135.
2. Borer JG, Cisek LJ, Atala A, Diamond DA, Retik AB, Peters CA. Pediatric retroperitoneoscopic nephrectomy using 2 mm instrumentation. *J Urol* 1999;162:1725-1729.
3. Cain MP, Pope JC, Casale AJ, Adams MC, Keating MA, Rink RC. Natural history of refluxing distal ureteral stumps after nephrectomy and partial ureterectomy for vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998;160:1026-27.
4. Rickwood AMK, Reiner I, Jones M, Pournaras C. Current management of duplex system ureteroceles: experience with 41 patients. *Br J Urol* 1992; 70: 196-200.
5. Sherz HC, Kaplan GW, Packer MG, Brock WA. Ectopic ureterocele: surgical management with preservation of continence - review of 60 cases. *J Urol* 1989;142:538-41.
6. Carrico C, Lebowitz RL. Incontinence due to an inf-rasphincteric ectopic ureter: why the delay in diagnosis and what the radiologist can do about it. *Pediyatr Radiol* 1998;28: 942-49.
7. Cendron J, Schulman CC. [Ectopic ureter.] In: Paediatric urology. Paris: Flammarion Medecine Sciences, 1985; 147-53.
8. el Ghoneimi A, Miranda J, Truong T, Montfort G. Ectopic ureter with complete ureteric duplication: conservative surgical management. *J Pediyatr Surg* 1996;31:467-72.
9. Plaire JC, Pope JC 4th, Kropp BP, Adams MC, Keating MA, Rink RC, Casale AJ. Management of ectopic ureters: experience with the upper tract approach. *J Urol* 1997;158:1245-47.
10. Decter RM, Roth DR, Gonzales ET. Individualized treatment of ureterocele. *J Urol* 1989;142:535-537.

16-10 Nörojen Mesane

Çocuklarda nörojen mesane, konjenital ya da edinilmiş patolojiler sonucu gelişebilmektedir. Çocuklarda nörojen mesane etiolojisinde en sık görülen patoloji nörospinal disrafizm'dir. Spinal kord, spinal kord ile ilişkili kitleler, spinal kord yaralanmaları, serebral palsi, sakral agenezi çocuklarda nörojen mesane etiolojisinde yer alan diğer etkenlerdir. Normal bir mesanede detrusör kası, mesane boynu ve eksternal sfinkter sinerjik olarak fonksiyon göstermektedir. Sinejik fonksiyonlarda meydana gelecek herhangi bir bozukluk nörojenik mesane ile karşımıza çıkacaktır. Üst ve alt motor nöron bozuklukları olarak iki gruba ayrılmaktadır. Üst motor nöron lezyonlarının mesane aşırı aktivitesi, sfinkter hiperaktivitesi ve dissinerjisi oluştururken, alt motor lezyonlarının detrusör hipoaktivite veya arefleksisi, sfinkter denervasyonu ile sfinkter yetmezliği oluşturduğu bilinmektedir. Nörojen mesanesi olan çocuklar, üst üriner sis-

tem fonksiyonları açısından yüksek ve düşük risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır. Detrusör dolmuş basıncı 40 cmH₂O'un üzerinde olan çocuklarda glomerüler filtrasyon hızında azalma, pyelokalisiyel ve üreteral drenajda bozulma ve sonucunda hidronefroz gelişme riskinde artış bunların sonuçları olarak da, üst üriner sistem bozuklukları, üriner sistem enfeksiyonları ve sonucunda renal yetmezlik riski artmaktadır. Nörojenik mesane düşünülen çocukta tam idrar analizi ve idrar kültürü ile üriner sistemdeki olası enfektif durumlar incelenmeli ve mutlak ürodinamik inceleme yapılmalıdır.

Yapılan ürodinamik incelemede; mesane kapasitesi, intravezikal dolma basıncı, üretral kaçırma anındaki intravezikal basıncın değerlendirilmesi, refleks detrusör aktivitesinin varlığı ya da yokluğunun bakılması, internal ve eksternal sfinkter mekanizmalarının yeterliliği, detrusör ve sfinkter mekanizmalarının değer-

lendirilmesi ve işeme sonrası kalan idrar hacminin değerlendirilmesi son derece önemlidir. Tanı ve tedavi algoritmasına bakıldığında ise nörojen mesane düşünülen yeni doğanlarda erken kataterizasyon başlanmalıdır. Erken kataterizasyon başlanan yeni doğanda ve nörojenik mesane düşünülen çocuk hastadan ayrıntılı tıbbi öykü alınması, üriner usg yapılması, renal parankimal hasar düşünülüyor ise nükleer inceleme yapılması ve mutlak ürodinamik inceleme ile mesane dinamiklerinin değerlendirilmesi önemlidir.

Mesane dinamikleri incelenen çocuk hastalarda;

Detrussor aşırı aktivitesi mevcut ise; anti muskarinik ajan ve temiz aralıklı kataterizasyon, detrussor aşırı aktivitesi gözlenmediği durumlarda ise sadece temiz aralıklı kataterizasyon başlanmalıdır. Klinik başarısızlık ve üst üriner sistemde hasar izlenmesi durumunda botulinium toksin enjeksiyonu düşünülebilir. Mevcut tedavilerden fayda olmaması durumlarında ise mesane augmentasyonu, tekrar başarısızlık durumlarında ise mesane boynu kapatılması veya yeniden mesane oluşturulması gündeme gelmelidir.

16-11 Akut Skrotum Patolojileri

Skrotumda ani gelişen kızarıklık, şişlik ve ağrı ile ortaya çıkan bir grup hastalık akut skrotum patolojilerini oluşturmaktadır. Akut skrotum sıklıkla testis veya appendiks testis torsiyonuna veya epididimit / epididimoorşite bağlı gelişen bir pediatrik ürolojik acildir. Akut skrotal ağrının diğer nedenleri arasında ise;

- idiyopatik skrotal ödem,
- kabakulak orşiti,
- varikosel,
- travma (skrotal hematoma, kontüzyon veya rüptür sonucunda),
- inkarsere inguinal herni,
- apandisit veya
- sistemik hastalıklar (Henoch-Schönlein purpurası, lenfoma ve lösemiye bağlı testiküler infiltrasyonlar) bulunmaktadır.

Testis torsiyonu en sık neonatal dönem veya ergenlik döneminde oluşur. Appendiks testis torsiyonu ise daha geniş bir yaş aralığına sahiptir. Çocuk hastalarda akut epididimit genellikle <1 yaş ve 12-15 yaş arası iki ayrı dönemde daha

yaygındır. Ergenlik döneminde akut skrotumun en sık nedeni (%37-64) akut epididimittir. Perinatal testis torsiyonu en sık prenatal dönemde oluşur ve ergenlik döneminde görülenin aksine sıklıkla ekstravaginal torsiyon şeklindedir.

Tanı

Yenidoğan dönemi hariç, hastalar genellikle skrotal ağrıdan yakınmaktadırlar ve semptomların başlangıcından itibaren kısa sürede hekime başvurumaktadırlar. Akut epididimite ağrı genellikle epididimde, torsiyonda testiste, appendiks testis torsiyonunda ise testis üst polünde lokalizedir. Testis torsiyonunda testisin anormal pozisyonunda olma durumu epididimite göre daha siktir. Testisin dönme sonucunda skrotum üst kısmına yer değiştirmiş olması ve elevasyonla ağrının artması (Prehn belirtisi) torsiyonunu destekler. Epididimite testis yukarı kaldırıldığında ağrı azalır, genellikle testis normaldir. Kremasterik refleks yokluğu testis torsiyonunda %100 sensitivite, %66 spesitiviteye sa-

hiptir. Epididimite genellikle ateş olmaktadır. Appendiks testis torsiyonunda "blue dot sign" hastaların %10-23'ünde görülmektedir. Birçok durumda sadece hikâye ve fizik muayeneye dayalı olarak akut skrotum nedenini belirlemek kolay değildir.

Epididimit hastalarının sadece birkaçında idrar kültüründe üreme saptanır ve kültürde üreme olması torsiyonu ekarte ettirmez. Doppler USG %63,6-100 sensitivite ve %97-100 spesitivite ile akut skrotumu değerlendirmede yardımcı olur. Ayrıca %100 pozitif öngörü değerine sahiptir. Ancak bir çalışmada 208 testis torsiyonu olan hastanın %24'ünde normal veya artmış arteryel akım saptanmıştır. Testis sintigrafisi ve skrotal dinamik kontrastlı MR da testis torsiyonunda doppler USG ile benzer spesiviteye ve sensitiviteye sahiptir. Akut epididimit tanısı ise ağırlıklı olarak hikaye ve klinik bulgulara dayanmaktadır. Prepubertal akut epididimitli olguların %25-27.6'sında altta yatan ürogenital anomali olasılığı bulunmaktadır. Akut epididimitli olgulara komple ürolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Tedavi

Torsiyonda tedavi acil cerrahi eksplorasyondur. Testis ve epididim gözden geçirilir, hala vital iseler detorsiyone edildikten sonra skrotum içine tespit edilir. Eğer nekroz gelişmişse orşiektomi yapılır. Aynı seansta karşı taraf testisin tespiti de yapılır. Akut skrotum bulgularının ortaya çıkmasından sonra ilk 12 saat içinde tedavi edilmeyen olgularda testisin kaybı söz konusudur. Torsiyonun >360° olduğu durumlarda ilk 4 saat içinde detorsiyon yapılmazsa ciddi testiküler atrofi gelişir. İnkomplet torsiyon (180-360°) olgularında 12 saate kadar müdahalelerde atrofi

gözlenmemiştir. Semptomlar başladıktan sonra ilk 6 saat içinde detorsiyone edilen testislerin %100'ü, ilk 6-12 saat içinde detorsiyone edilen testislerin %70'i, ilk 12-18 saat içinde detorsiyone edilen testislerin ise %20'si kurtarılabilir. Cerrahi uygulanmaksızın manuel detorsiyon denemesi erişkinlerde uygulanan ve çocuklarda fazlaca yeri olmayan bir yöntemdir.

Appendiks testis torsiyonunda tedavide antienflamatur tedavi ve skrotal elevasyon uygulanır. Testis torsiyonundan ayırımı yapılamadığında eksplorasyon yapılmalıdır ve appendiksin eksizyonu yeterlidir.

Epididimite tedavide oral antibiyotik ve analjezikler kullanılır. Küçük çocuklarda parenteral antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Ağrı ve hassasiyet 3 gün, skrotal şişlik ve ödem birkaç hafta sürebilmektedir.

Travmatik hematosel ise kendiliğinden rezorbe olmaktadır ve bu nedenle semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Testis kan akımını bozacak kadar kompartman sendromuna neden olduğunda drenaj gerekmektedir. Testiküler rüptürün eşlik ettiği durumlarda erken dönemde (ilk 72 saat) yapılan operasyonlarda testisin kurtarılabilme oranı %90'dır.

Kaynaklar

1. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. 2015
2. Kılıç N, Balkan E. Çocuklarda Akut Skrotum Patolojileri. Güncel Pediatri 2004; 2: 122-5
3. Çaman Ş, Cici İ, Pelin AK ve ark. Akut Skrotum; Çocuk Ürolojisinin Önemli Bir Acil Durumu. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2014;1: 50-5.
4. Ciftçi AO, Senocak ME, Tanyel FC ve ark. Clinical predictors for differential diagnosis of acute scrotum. Eur J Pediatr Surg. 2004; 14: 333-38.
5. Somekh E, Gorenstein A, Serour F. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology. J Urol 2004; 171: 391-94.

16-12 İnmemiş Testis (Kriptoşidizm)

Testislerden birinin veya her ikisinin birden skrotumda bulunamamasıdır. Yani bir veya her iki skrotumun boş olması durumudur. Yenidoğan erkek bebeklerin konjenital genital anomalileri arasında en sık görülenidir. 1 yaşındaki normal gününde doğmuş bebeklerin neredeyse %1'ini etkiler. Testislerin konumunun bilinmesi klinik tedaviyi direk olarak etkilediği için, palpe edilebilen ve palpe edilemeyen testis olarak sınıflandırılması uygundur. Retraktif testisler, gözlem dışında herhangi bir tedaviye gerek duymazlar. Retraktif testisler inişini tamamlamıştır ama güçlü kremasterik refleksten dolayı kasıkta bulunabilir.

Tanı

Palpe edilebilen ve edilemeyen testisler arasında ayırım yapmanın tek yöntemi, fizik muayenedir. Ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da anjiyografi uygulanmasının sağlayabileceği ek bir fayda yoktur. Skrotumun görsel olarak tanımlanması ve çocuk yatarken bacaklarını çapraz yapıp sakın ve sıcak bir ortamda muayene edilmesi önemlidir. Muayeneyi yapan hekim, skrotuma dokunmadan önce, serbest durumda olan elini kasık bölgesinde symfizinden hemen üstünde tutarak kremasterik refleksi engellemelidir. Testisin skrotuma girmesini sağlamak için kasık bölgesi skrotum yönünde "sağılabilir". Bu manevra, inmemiş testis izlenimi verebilen lenf düğümleri ile inguinal testis arasında ayırım yapılmasına da olanak sağlar. Inguinal bölgede testisin palpe edilememesi durumunda, ektopik testis ihtimalini dışlamak için, femoral, penil ve perineal bölgeye bakılmasında fayda vardır. İntraabdominal testisin, inguinal testisin ve testis yokluğunun doğrulanması ve dışlanması için

diagnostik laparoskopi dışında hiçbir güvenilir muayene yoktur. Laparoskopik değerlendirmeyi teşvik etmeden önce, genel anestezi altında bir muayene yapılması önerilir, çünkü başlangıçta palpe edilebilir olmayan bazı testisler anestezi koşulları altında palpe edilebilmektedir.

Tedavi

Eğer çocuk 1 yaşına bastığı halde bir testis inmemiş ise, kendiliğinden inmesini beklemenin hiçbir yararı yoktur. Histolojik bozulmayı önlemek için, bir yaşında tedavi uygulanmalı ve tamamlanmalıdır. İnsan koriyonik gonadotropin (hCG) ya da gonadotropin releasing hormon (GnRH) kullanılarak yapılan tıbbi tedavi, testislerin inmesinin hormona bağımlılığını esas alır ve en yüksek başarı oranı %20'dir.

Palpabl testis: Palpe edilebilen testis için uygulanan cerrahi, inguinal yaklaşımla orşidopeksiyi kapsar; %92'ye varan başarı oranlarına sahiptir. Açık prosessus vaginalis gibi ilişkili problemler, dikkatli bir biçimde disseke edilmesi ve kapatılmalıdır.

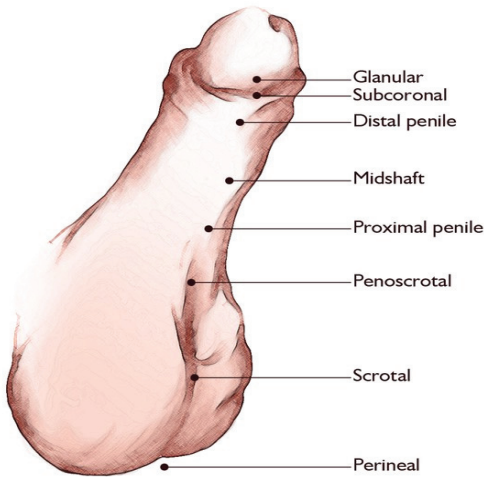
Nonpalpe testis: Testisin palpe edilememesi durumunda, laparoskopi uygulanması olasılığını da kapsayan inguinal cerrahi araştırma girişiminde bulunulmalıdır. Laparoskopi, karın bölgesini testis yerini belirlemek ve tedavi için en uygun yöntemdir. Ek olarak, laparoskopik erişim yoluyla gerek çıkarma, gerekse orşidolizis ve orşidopeksi de yapılabilir. Laparoskopik değerlendirmeyi teşvik etmeden önce, genel anestezi altında bir muayene yapılması önerilir, çünkü başlangıçta palpe edilebilir olmayan bazı testisler anestezi koşulları altında palpe edilebilmektedir.

Kaynaklar

1. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92: 44-49.
2. Caesar RE, Kaplan GW. The incidence of the cremasteric reflex in normal boys. *J Urol* 1994;152:779-80.
3. Rajfer J, Walsh PC. The incidence of intersexuality in patients with hypospadias and cryptorchidism. *J Urol* 1976;116:769-70.
4. Rabinowitz R, Hulbert WC Jr. Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent. *J Urol* 1997;157:1892-94.
5. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM 3rd, Blythe B, Duckett JW. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr* 1993;152 (Suppl):S11-S14.
6. Radmayr C, Oswald J, Schwenter C, Neururer R, Peschel R, Bartsch G. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. *J Urol* 2003;170:2409-2411.

16-13 Hipospadias

Hipospadias, corpus spongiosum ötesinde penisin ventral kısmını oluşturan dokuların hipoplazisi olarak tanımlanabilir. Çoğunlukla, proksimal olarak yanlış konumda bulunan üretral orifisin anatomik yerine göre sınıflandırılır. 125-300 canlı erkek doğumunda bir görülür. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve vasküler anomalilerden ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. En sık subkoronal, koronal ve distal penil tipler (%75) görülmektedir.



Tanı doğumda konulmalıdır (megameatus intakt prepusyum varyantı hariç). Üretral meanın konumu, şekli ve genişliği, corpus spongiosum bölümü ve atretik üretranın varlığı, prepusyal deri fazlalığının ve skrotumun görünümü, penis büyüklüğü, ereksiyonda penis eğriliği tanımlanmalıdır. Ayrıca hipospadias ile ilişkili anomaliler (%10 kriptorşidizm, %9-15 açık processus vaginalis-inguinal herni) değerlendirilmelidir.

Genital organ belirsizliğinin eşlik ettiği ağır hipospadiaslı olgular interseksüalite açısından araştırılmalıdır. İdrar damlatma ve üretranın balonlaşması, meatal stenoz olasılığının dışlanmasını gerektirir. Üst idrar yolu anomalilerinin insidansı, hipospadiasın çok ağır formları hariç, genel nüfustaki insidanstan farklı değildir. Cerrahinin işlevsel endikasyonları, proksimal olarak konumlanmış meatus, ventral sapma yapan idrar akımı, meatal stenoz ve eğri penistir. Ebeveynlerin ya da gelecekte hastanın psikolojisiyle çok yakından bağlantılı olan estetik endikasyonlar, anormal olarak konumlanmış meatus, yarık glans, anormal kutanöz rafeye sahip dönmüş penis, prepusyal deri fazlalığı, penoscrotal transpozisyon ve bölünmüş skrotumdur. Ektopik yerleşimli meatusun glans ucuna taşınması, hastanın düz ve ileriye doğru idrar yapmasının sağlanabilmesi ve peniste olan kordinin dü-

zaltılması hipospadias cerrahisinin ana amaçlarını oluşturmaktadır. Primer hipospadias için cerrahi girişim yaşı genellikle 6-18 aydır. Küçük penisli hastalar için operasyon öncesi lokal ya da parenteral yolla testosteron ile hormon tedavisi yararlı olabilir. Eğer varsa, penis eğriliği çoğunlukla penis deglove edilerek ve penisin ventral yüzündeki gerçek kordinin bağ dokusu kesilerek düzeltilir. İyi damarlanmış üretral plağın korunması ve üretral rekonstrüksiyon için kullanılması, hipospadias onarımının temel dayanağıdır.

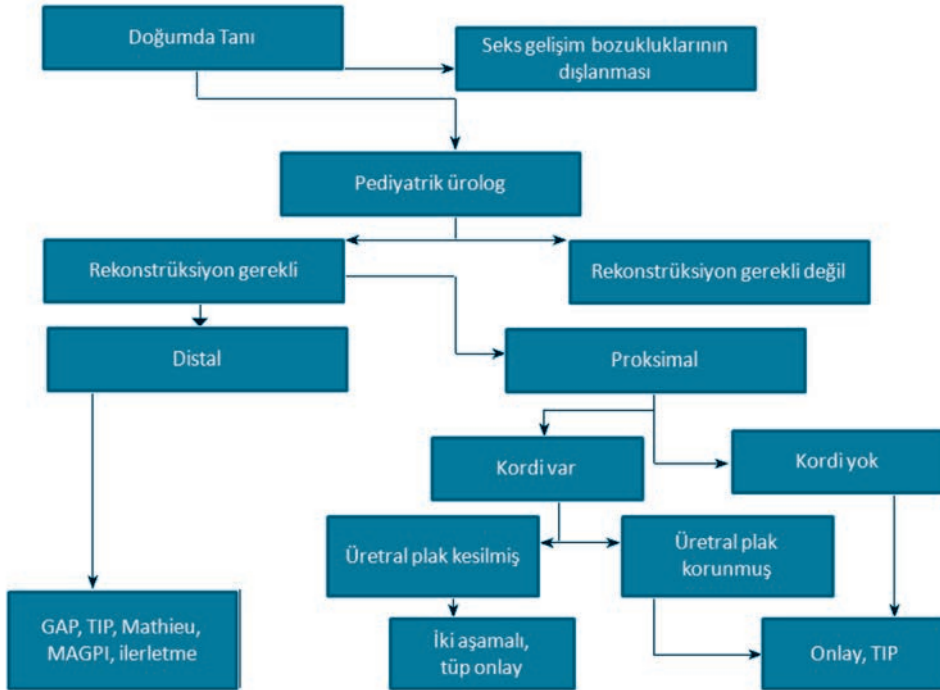
Tedavinin hedefleri, penis eğriliğini düzeltmek, yeterli büyüklükte bir yeni üretra oluşturmak, yeni meatusu mümkünse penisin ucuna getirmek ve erkek çocuğun cinsel organlarını

genel olarak kabul edilebilir bir görünümüne kavuşturaktır. Eğer varsa penis eğriliği çoğunlukla penis deglove edilerek ve penisin ventral yüzündeki gerçek kordinin bağ dokusu kesilerek düzeltilir.

Kaynaklar

1. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. 2015
2. Karavelioğlu A. Çocuklarda Distal Hipospadias Cerrahisi: Deneyimlerimiz. Kocatepe Tıp Dergisi. 2013; 14: 83-8.
3. Snodgrass WT, Lorenzo A. Tubularized incised-plate urethroplasty for proximal hypospadias. BJU Int 2002; 89: 90-3.
4. Belman AB. Hypospadias and chordee. In: Belman AB, King LR, Kramer SA, eds. *Clinical pediatric urology*. 4th edn. London: Martin Dunitz, 2002, pp. 1061-1092.

Hipospadiasa yaklaşım algoritma



GAP: glans yaklaştırma prosedürü, MAGPI: Meatal ilerletme ve glanüloplasti, TIP: tübülerize insize plak üretroplasti.

16-14 Konjenital Penis Eğriliği

Konjenital penil kurvatur prevalansı % 0,04 ile 0,6 arasında olup, hipospadiaslı ve hipospadiasız olabilir. Kordi çoğunlukla ventral ve lateral, nadiren de dorsal yönde olmaktadır. Çoğu kurvatur hafif derecede ve klinik olarak anlamsızdır. Bunların % 50'si ventral deviasyon, % 25'i lateral deviasyon, % 20'si ventral ve lateral birlikte ve % 5'i de dorsal deviasyon şeklindedir. Ventral eğriliklerin çoğu, kordiden ya da kavernöz cisimlerin ventral displazisinden dolayı hipospadias ile ilişkilidir. Benzer biçimde, dorsal eğriliklerin çoğu, epispadias ile ilişkilidir. Tanı yapay ereksiyondan yararlanılarak, hipospadias ya da epispadias onarımı sırasında konulur. İzole penis eğriliği sık görülmez insidansı %0,6'dır. Tanı genellikle ergenlik çağından sonra konur. Bu eğrilik, kavernöz cisimlerin asimetrik olması nedeniyle oluşur. 30 dereceden fazla eğrilik, klinik olarak anlamlı kabul edilir. 60 dereceden fazla eğrilik ise yetişkinlikte tatmin edici cinsel ilişkiyi güçleştirebilir.

Tedavide yöntemi cerrahidir. Tedavi öncesi psikolojik değerlendirme ve destek gerekebilir. Eğrilik derecesini belirlemek için ve onarımdan sonra simetriyi kontrol etmek için yapay erek-

siyondan yararlanır. Hipospadiasta ilk olarak spongiozal yapılar ve ventral deri gerginliğine bağlı oluşan kordi serbestleştirilir. Üretral plağın kısa olması ancak çok az sayıda olguda penis eğriliğine neden olur ve kesilmesi gerekir. İzole eğrilikte ya da hipospadiasla ilişkili eğrilikte korporeal angulasyonu onarmak için, kavernöz cismi içeren farklı plikasyon teknikleri kullanılır. Epispadiasta düzgün bir penis oluşturmak için, üreteral gövdenin korporadan tam olarak serbest bırakılmasını ve korporotomi içeren ya da içermeyen farklı bir korpoplasti çeşidini bir arada kullanan bir girişim çoğunlukla gereklidir.

Kaynaklar

1. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. 2015
2. Güler H, Ordu S. Konjenital penil kurvatur (kordi) tanı ve tedavisi ile ilgili son gelişmeler. Göztepe Tıp Dergisi. 2011; 4: 160-5.
3. Van Der Horst C, Martinez Portillo FJ, Seif C ve ark. Treatment of penile curvature with Essed-Schroder tunical plication: aspects of quality of life from the patients'perspective. BJU Int. 2004;93.105-8.

16-15 Çocuklarda ve Adölesanlarda Varikosel

Pleksus pampiniformis venlerinin venöz reflü nedeniyle anormal dilatasyonu varikosel olarak tanımlanır. 10 yaş altı erkek çocuklarda nadiren görülmekle birlikte adölesan çağın başlangıcında görülme sıklığı artar ve adölesanların %14-20'sinde saptanır. Olguların %78 ila %93'ünde sol tarafta ortaya çıkar. Sağ taraf varikoselleri düşük sıklıkla görülür ve çoğunlukla bilateral varikoseller mevcut olduğunda fark edilir. Türkiye kökenli bir çalışmada adöle-

san varikosel oranı %31 (%51,6 sol, %8,3 sağ, %39,9 bilateral) saptanmıştır.

Varikosel vücut gelişiminin hızlandığı bir dönemde henüz net olarak anlaşılmamış bir mekanizmayla gelişir. Varikosele bağlı ısı artışı, androjen yoksunluğundan ve toksik madde birikiminden dolayı apoptotik yollar harekete geçebilir. Bu durumdan etkilenmiş adölesanların %20'sinde ağır hasar saptanır. Yalnızca Valsalva manevrasında palpe edilebilir

varikozel Grade I, Valsalva manevrası olmadan palpe edilebilir varikozel Grade II, gözle görülebilir varikozel G III olarak derecelendirilir. Grade II ve grade III varikozel bulunan hastaların %70'inde sol testis hacminin azaldığı saptanır. Bazı araştırmacılar, adölesanlarda varikozelektomiden sonra testiküler gelişimin geri döndüğünü bildirmişlerdir. Adölesan varikozellilerin yaklaşık %20'sinde fertilitate problemleri ortaya çıkmaktadır. Varikozelin bu olumsuz etkisi zamanla artar. Adölesanlarda varikozelektomiden sonra sperm parametrelerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Varikozel çoğunlukla asemptomatiktir, bu yaşta nadiren ağrıya neden olur. Hastanın kendisi veya ebeveynleri tarafından fark edilebilir ya da rutin kontroller sırasında hekim tarafından saptanabilir.

Muayene esnasında iki testisin de büyüklüğü değerlendirilmelidir. Pleksus pampiniformise olan venöz reflü, yatarak ve dik pozisyonda renkli Doppler kullanılarak teşhis edilir. Yalnızca ultrasonografi tespit edilen venöz reflü subklinik varikozel olarak sınıflandırılır. Adölesanlarda bir testisin diğerine göre 2 mL'yi ya da %20 hacimsel farkı aşan düzeyde daha küçük olması hipoplazi olarak kabul edilir.

Cerrahi girişim, internal spermatic venlerin ligasyonunu ya da oklüzyonunu temel alır.

Inguinal ya da subinguinal mikroşirurjik ligasyon, açık ya da laparoskopik teknikler kullanılarak yapılan suprainguinal ligasyon temel cerrahi tekniklerdir. Inguinal ya da subinguinal yaklaşımın avantajı prosedürün daha az invaziv olmasıdır. Suprainguinal yaklaşımın avantajı ise oldukça daha az sayıda venin ligate edilmesi ve internal spermatic arterin suprainguinal düzeyde insidental bölünmesinin güvenli olmasıdır. Cerrahi ligasyon için bir optik büyütme tekniğinin kullanılması gerekir. Çünkü internal spermatic arterin çapı iç halka düzeyinde 0,5

mm'dir. Rekürrens oranı genellikle %10'dan düşüktür. Hidrosel oluşumu, testiküler ödem gelişimini önlemek ve daha iyi bir testiküler fonksiyon sağlamak için lenfatikler korunmalıdır. Internal spermatic venlerin anjiyografik oklüzyonu da bu gerekliliği karşılar. Ancak bu yöntem daha az invaziv olmasına karşın daha yüksek bir başarısızlık oranına sahiptir. Pediyatrik yaşta yapılan varikozel tedavisinin, daha sonra yapılan operasyona oranla daha iyi bir androlojik sonuç sağlayacağını gösteren hiçbir kanıt yoktur.

Çocuklarda ve adölesanlarda varikozelektomi endikasyonları

- Küçük testisle ilişkili varikozel
- Fertilitateyi etkileyen ilave testiküler durum
- Bilateral palpe edilebilir varikozel
- Patolojik sperm kalitesi (daha büyük yaşta adölesanlarda)
- LHRH stimülasyon testine verilen normallüstü yanıtla ilişkili varikozel
- Semptomatik varikozel

Fiziksel ve psikolojik olarak rahatsızlığa neden olan büyük bir varikozelin onarılması da düşünülebilir. Diğer varikozeller, güvenilir bir sperm analizi gerçekleştirilinceye kadar takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. 2015
2. Özkan S, Özbek E, Gürpınar T, ve ark. Adölesan Yaşta Varikozel Prevelansı ve Doppler USG Kullanımı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 1996;3: 210-12.
3. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP ve ark. Microsurgical inguinal varicocelelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol, 1992;148:1808-11.

16-16 Pediatrik Ürolojik Travma

Pediatrik Renal Travma

Travma çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir ve diğer tüm nedenlerin toplamından daha çok çocuk ölümlerine yol açmaktadır. Pediatrik travma merkezlerinde görülen çocukların yaklaşık % 3'ünde, genito-üriner trakt tutulumu vardır. Künt karın travmalarında ise yaklaşık %10 oranında en sık yaralanma riski olan organ böbrektir. Erişkinlere göre çocukların karın boşluğunda daha çok yer kaplayan böbreklerde karın travması sonrası parankimal hasar riski daha yüksektir.

Böbrek yaralanmaları Amerikan Travma Cerrahisi Derneği böbrek hasarı ölçeğine göre sınıflandırılır ve erişkindeki sınıflandırmanın aynısıdır.

Tanı

Künt karın travmasına maruz kalmış bir çocukta, böbrek yaralanması genellikle öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesiyle tahmin edilebilir. Böbrek tutulumu karın ağrısı veya flank bölgede hassasiyet, alt kosta kırıkları, kırık veya vertebral pediküllerinde ya da gövdede kontüzyon ve aşınma ve hematüri ile ilişkili olabilir. Renal travma için hematüri güvenilir bir bulgu olabilir. Makroskopik hematüri %65 oranında görülürken, mikroskopik hematüri %33 oranında saptanır. Çocuklarda yetişkinlerin aksine kan basıncı hipovolemi koşullarında dahi kardiyak kompanzasyon mekanizmaları nedeniyle normal sınırlarda tutulabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT), çocuklarda travmada böbrek tutulumunu gösteren en iyi görüntüleme yöntemidir. BT tarama oldukça hızlı ve genellikle kontrast madde enjeksiyonu ile gerçekleştirilerek idrar ekstravazasyonu değerlendirilir. Ultrason ise akut travmalarda bir tarama aracı olarak ve renal hasarın seyrini takip için kullanılabilir.

Tedavi

Künt renal travma tedavisinde yatak istirahati, sıvı desteği ile izlemi içeren cerrahi olmayan konservatif tedavi standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Cerrahi için mutlak endikasyon ise kendini sınırlandırmamış ya da genişleyen hematoma içine persistan kanama sayılabilir.

Pediatrik Üreteral Travma

Üreter travmaları oldukça nadir görülür. Üreterler küçük, esnek ve hareketli olması nedeniyle üreter yaralanmaları daha sık olarak penetran şekilde meydana gelir.

Tanı

Üreter travmasını düşündürecek klasik klinik bir semptom yoktur. Oldukça az sayıda hastada üreter travmasından birkaç gün sonra ürinom nedeniyle karın ağrısı, mide bulantısı ve ateş meydana geldiği bildirilmiştir. Görüntüleme olarak kontrast madde enjeksiyonundan 10 dk sonra yapılan BT taramasıyla üreter travması hakkındas bilgi alınabilir. En duyarlı tanı testi ise retrograd pyelogramdır.

Tedavi

Acil müdahalelerde batın eksplorasyon sırasında acil onarım nadirdir. Minimal invaziv yöntemler üreter yaralanmalarının çoğunda ilk tercih edilen yöntemlerdir. Perkütan nefrostomi ya da internal stentler ürinomun drenajı ve spontan onarımda önemlidir. Endoskopik yöntemler yetersiz ya da başarısız olduğunda üreteroüreterostomi, boari flap ya da psoas hitch vb açık cerrahi tekniklerine başvurulabilir.

Pediatrik Mesane Travması

Çocuklarda mesanenin erişkinlere göre travmadan etkilenme riski daha yüksektir. Bu du-

rumun nedenleri ise mesanenin çocuklarda erişkinlere göre kemik pelvisin üst kısmında ve karında daha yüksek yerleşimli, abdominal kas kitlesinin daha zayıf olması, travma esnasında darbeyi yumuşatmayı sağlayan karın ve pelvik yağ dokusunun az olmasıdır.

Tanı

Mesane yaralanmasının karakteristik belirtileri suprapubik ağrı, hassasiyet, idrar yapamama ve makroskopik hematüri varlığıdır. Pelvik fraktür ve makroskopik hematüri olan olguların % 45'inden fazlasında mesane rüptürü olduğu bildirilmiştir. Radyografik veya BT taramasıyla mesanenin tamamen dolu olduğu görüntülenmelidir. En iyi sonuç, bir kateter kullanılarak mesanenin retrograd doldurulması ile elde edilerek idrar ekstravazasyonu gözlenir.

Tedavi

Mesane kontuzyonu sonrası gelişen makroskopik hematüri yalnız kateter drenajı ile tedavi edilir. Intraperitoneal mesane rüptürü tespit edilmişse açık cerrahi ile eksplorasyon ve primer onarım uygun olan tedavi yöntemidir. Ekstraperitoneal mesane rüptürü var ise 7-10 gün süreyle kateter drenajı sağlanarak gerçekleştirilen konserve yaklaşım tercih edilir

Pediyatrik Üretral Travma

Pediyatrik üretra penil kısım hariç oldukça iyi korunmuştur. Ek olarak şekil ve elastikiyeti nedeniyle nadiren travmaya maruz kalmaktadır. Üretral yaralanma belirtileri işeme güçlüğü, üretral meada kan, makroskopik hematüri ve ağrıdır. Ayrıca skrotumu içeren perineal şişme ve hematoma olabilir.

Tanı

Üretranın radyolojik olarak değerlendirilmesi retrograd üretrografi ile olur. Mesane boynu dahil olmak üzere tüm üretral uzunluğu ortaya çıkarmak için önemlidir. Bir kateter daha önce başkası tarafından konulmuş ve üretral travma-

dan şüpheleniliyorsa, kateter yerinde bırakılmamalıdır ve çıkarılmamalıdır

Tedavi

Travmatik olaydan sonra işeme öyküsü varsa ince bir transüretral kateter hafifçe girilmelidir. Eğer kateter kolayca geçmiyorsa acil retrograd üretrogram çekilerek bütünlük değerlendirilmelidir. Diğer organ yaralanmaları nedeniyle eksplorasyon planlanıyorsa öncesinden veya operasyon esnasında perkutan sistostomi kateteri yerleştirilmesi gerekir. Suprapubik drenaj ve geç üretral rekonstrüksiyon acil cerrahi yaklaşıma göre komplikasyon riskinin daha az olması nedeniyle önerilmektedir. Gelişebilecek en önemli komplikasyonlar striktür, inkontinans ve impotanstır.

Kaynaklar

1. Miller RC, et al. The incidental discovery of occult abdominal tumors in children following blunt abdominal trauma. *J Trauma*, 1966. 6(1): 99-106.
2. Moore EE, et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma*, 1989. 29(12): 1664-66.
3. Stalker HP, et al. The significance of hematuria in children after blunt abdominal trauma. *AJR Am J Roentgenol*, 1990. 154(3): 569-71.
4. Radmayr C, et al. Blunt renal trauma in children: 26 years clinical experience in an alpine region. *Eur Urol*, 2002. 42(3): 297-300.
5. Presti JC, Jr., et al. Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: diagnosis and management. *J Trauma*, 1989. 29(3): 370-4
6. Fernandez A, et al. Blunt traumatic rupture of the high right ureter, repaired with appendix interposition. *Urol Int*, 1994. 53(2): 97-8.
7. Sivit CJ, et al. CT diagnosis and localization of rupture of the bladder in children with blunt abdominal trauma: significance of contrast material extravasation in the pelvis. *AJR Am J Roentgenol*, 1995. 164(5): 1243-6.
8. Volpe MA, et al. Is there a difference in outcome when treating traumatic intraperitoneal bladder rupture with or without a suprapubic tube? *J Urol*, 1999. 161(4): 1103-5.
9. Cass AS, et al. Urethral injury due to external trauma. *Urology*, 1978. 11(6): 607-11
10. Elliott DS, et al. Long-term followup and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. *J Urol*, 1997. 157(3): 814-16.
11. Boone TB, et al. Postpubertal genitourinary function following posterior urethral disruptions in children. *J Urol*, 1992. 148(4): 1232-34.

SORULAR

1. **Fetüs ne zaman idrar oluşturmaya başlar?**
 - a. 4 ila 5. Haftalarda
 - b. 6 ila 8. Haftalarda
 - c. 10 ila 12. Haftalarda
 - d. 16 ila 18. Haftalarda
 - e. 20 ila 22. Haftalarda
2. **Hipertansiyonu olan ve sık tekrarlayan üriner enfeksiyon öyküsü olan çocukta en olası tanı hangisidir?**
 - a. Reflünefropatisi
 - b. nöroblastom
 - c. posteriorüretretralvalv
 - d. renal arter stenozu
 - e. üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu
3. **Pyelonefrit ve renal skar tanısı için en iyi tanı yöntemi hangisidir?**
 - a. Dimerkaptosüksinik asit (DMSA)
 - b. Dimetilentriaminpentaasetik asit (DTPA)
 - c. Retrogradpyelografi
 - d. Renal ultrasonografi
 - e. Merkaptoasetiltrigliserin (MAG-3)
4. **Weigert- Meyer kuralına göre duplike üreter ile ilgili hangisi doğrudur?**
 - a. Alt pol mesaneye proksimal-lateralinden, üstpoldistal-medialden girer
 - b. Alt pol mesaneye distal-lateralinden, üstpolproksimal-medialden girer
 - c. Üst pol alt pole göre daha yukarıdan girer
 - d. Alt pol mesaneye distal-medialinden, üst polproksimal-lateralinden girer
 - e. Alt pol mesaneye proksimal-medialinden, üst poldistal-lateralinden girer
5. **Vanishing abdominal testisin tanımı nedir?**
 - a. Atrezikvasdeferens, spermatik damarların yokluğu
 - b. Vaz deferens olmaksızın atrezikspermatik damarlar
 - c. Hem spermatik damarların hem de vaz deferensin var olup kör olarak sonlanması
 - d. Hem vaz deferens hem de spermatik damarların yokluğu
 - e. İnternalinguinal ringde fibröz doku parçası
6. **Non -palpabl testis için yapılan diagnostik laparoskopinin temel amacı nedir?**
 - a. Testis yokluğunun doğrulanması
 - b. İlk aşama orşiopeksi için hazırlık yapılması
 - c. Testis varlığının ve yerleşiminin belirlenmesi
 - d. Tek aşamalı orşiopeksi için hazırlık yapılması
 - e. Testisin internalinguinal kanaldan geçtiğinin gösterilmesi
7. **Soliter böbreği olan bir çocukta kompensatuvar böbrek büyümesi ne zaman başlar?**
 - a. İn utero
 - b. Doğumda
 - c. 2 haftalıkken
 - d. 1 aylıkken
 - e. 3 aylıkken
8. **İdrar analizinde hangilerinin pozitif bulunması üriner enfeksiyon açısından en kuvvetli bulgudur?**

- a. Pyüri, lökosit esteraz ve katalaz
 b. Gram boyası ve nitrit
 c. Mikroskopik bakteriüri, lökosit esteraz ve nitrit
 d. Nitrit ve mikroskopik kırmızı ve beyaz kan hücre parçaları
 e. Mikroskopik lökosit ve eritrosit bulunması
- 9. Vezikoüreteral reflü ve ateşli idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan bir çocukta hangisi renal skar varlığı açısından diğerlerinden daha değerli bir bulgudur?**
- a. Persistan mikroskopik hematüri
 b. Geçici mikroskopik hematüri
 c. Persistan proteinüri
 d. Geçici proteinüri
 e. Hipertansiyon
- 10. İnmemiş testis ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?**
- a. Palpe edilemeyen testistlerin %50 si anestezi altında muayenede palpe edilebilir hale gelir
 b. Tek taraflı inmemiş testislerde babalık oranları normalin %33-65'i kadardır
 c. Cerrahi ile indirilmiş testislerde en sık embriyonel karsinom gelişir
 d. Laparoskopik eksplorasyonda inguinal kanal kapalı, vas deferens mevcut ve testiküler damarlar kör sonlanıyorsa inguinal eksplorasyon yapılmalıdır
 e. Patent prosesus vaginalisi olanlarda HCG tedavisi sonrası testiküler desensus oranı % 0' dır
- 11. Hipospadias onarımı için önerilen ideal yaş aşağıdakilerden hangisidir?**
- a. 3-6 aylık
 b. 6-12 aylık
 c. 18-24 aylık
 d. 24-36 aylık
 e. >3 yaş
- 12. Testisin en sık görülen ektopik lokalizasyonu aşağıdakilerden hangisidir?**
- a. Prepenil
 b. Perineal
 c. Transvers skrotal
 d. Eksternal oblik fasya üzerinde süperfisyal poş
 e. Femoral
- 13. ESWL'ye en dirençli taş bileşimi aşağıdakilerden hangisidir?**
- a. Struvit
 b. Sistin
 c. Ürik asit
 d. Kalsiyum oksalat dihidrat
 e. Kalsiyum oksalat monohidrat
- 14. Aşağıdakilerden hangisi primer vezikoüreteral reflü nedeni değildir?**
- a. Trigonal zayıflık
 b. Prune-Belly sendromu
 c. Ektopik ureter orifisi
 d. Üreterosel
 e. Posterior üretral valv
- 15. Nörojenik mesanesi olan çocuklarda üst üriner sistem fonksiyonlarında bozulma hangi detrusör basıncında beklenebilir?**
- a. 20cm H2O
 b. 30cm H2O
 c. 40cm H2O
 d. 50cm H2O
 e. 60cm H2O
- 16. Monosemptomatik enürezis patofizyolojisinde hangi faktörler rol oynar?**
- a. Gece mesane kapasitesinin düşük olması
 b. Uyanma bozukluğunun olması
 c. Gece idrar üretiminin yüksek olması
 d. Hiçbiri
 e. Hepsi

17. Bebeklerde en sık görülen abdominal kitle nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

- Medüller sünger böbrek
- Meduller kistik hastalık
- Wilms tümörü
- Multikistik displazik böbrek
- Parapelvik ve renal sinüs kistleri

18. Reflünün böbrek gelişimine etkisi neye bağlıdır?

- Sıklıkla reflü ile birlikte olan fakat reflü tarafından oluşturulmayan konjenital dimorfizm
- İdrar yolu enfeksiyonunun sayısı, tipi ve sebep olduğu nefropati
- Karşı taraf böbreğin kalitesi ve kompan-satuvar hipertrofiye etkisi
- Etkilenmiş böbreğin reflü derecesi
- Hepsi

19. Posterior üretral valvi olan okul çağıında bir erkek çocuğun en sık karşılaşılan klinik sunumu nedir?

- Sepsis
- Gelişme bozukluğu
- Hipertansiyon
- İdrarını tutamama
- Zayıf idrar akımı

20. Enurezis nokturnal çocuklar için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- Spontan düzelme oranı %15
- Kız çocuklarında erkek çocuklardan daha sık görülür
- Enüretiklerin çoğu hem gündüz hem gece altlarını ıslatır
- 9 yaşına kadar enüretiklerde irade dışı defekasyon çok sık görülür
- 12 yaşına kadar geçen enurezis nüksetmez

21. Primer obstruktif megaüreter sıklıkla aşağıdakilerden hangisine bağlı gelişir?

- Nörojen mesane
- Posterior üretral valv
- Disfonksiyonel işeme
- Distal üreterde aperistaltik segment
- Üreteresel

22. Aşağıdakilerden hangisi günümüzde PUV'a bağlı yenidoğan ölümlerinin en sık sebebidir?

- Renal yetmezlik
- Ürosepsis
- Dehidratasyon
- Pulmoner yetersizlik
- Hematüri

23. Erişkinde mesane apeksi ile umblikusu birbirine bağlayan median umbilikal ligament, embriyonel gelişim sürecinde hang yapının artığıdır?

- Urakus
- Ürogenital sinüs (caudal bölüm)
- Ürorektal septum
- Anorektal kanal
- Müller tüberkülü

24. Aşağıdakilerden hangisi çocuklarda en sık hidronefroz sebebi olan konjenital anomalidir?

- Megaüreter
- Ektopik üreter
- Prune-Belly Sendromu
- Multikistik Displastik Böbrek
- Üreteropelvik darlık

CEVAPLAR

- | | | | |
|-------|-------|-------|-------|
| 1) C | 2) A | 3) A | 4) A |
| 5) C | 6) C | 7) A | 8) C |
| 9) E | 10) E | 11) B | 12) D |
| 13) B | 14) E | 15) C | 16) E |
| 17) D | 18) E | 19) D | 20) A |
| 21) D | 22) D | 23) A | 24) E |

Nörojenik Mesane Hastalıkları ve Pelvik Organ Prolapsusu

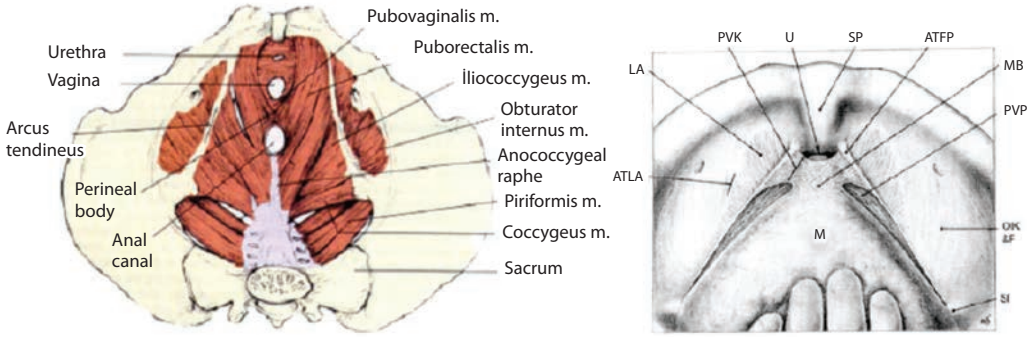
17

Numan Baydilli • Abdullah Demirtaş

.Vücutumuzdaki tüm organlarda olduğu gibi, işeme fonksiyonunun da kontrolü sinir sistemimizdedir. Beyin, omurilik ve periferik sinirler alt üriner sistemin fonksiyonunda esas rol oynamaktadırlar. Bu sinir iletiminde oluşacak aksaklıklara veya bu sinirlerin innervasyonları ile hareket kazanan kasların fonksiyonlarındaki bozulmalara bağlı olarak, bir takım işeme problemleri oluşması da doğaldır. Nörolojik hastalıklarda özellikle bireylerin yaşam kalitesini ve hayat süresini ciddi oranda etkileyen, idrar yapamama, idrar kaçırma, sık idrara çıkma ve gece idrara çıkma sorunları ile sık karşılaşılmaktadır. Alt üriner sistemin fizyolojisi ve kontinans mekanizmalarının sağlam çalışması sağlıklı bir pelvik taban gerektirmektedir. Pelvik anatomiye tekrar gözden geçirmek pelvik taban yetmezliği, pelvik organ prolapsusları gibi pelvik taban disfonksiyonlarını daha rahat anlamamızı sağlayacaktır. Kontinans mesane, üretra ve pelvik tabanın normal anatomik ve nörofizyolojik fonksiyonlarının karmaşık mekanizması sayesinde gerçekleşir.

1. Pelvik Taban

Pelvik taban ön tarafta simfisis pubis, arkada sakrum ve yanlarda spina iskiadikaların sınırladığı dörtgen şeklinde bir yapıdır. Sakrum, coccyx, iskiyum ve bağ dokular (parietal fasiya, arkus tendineus levatoris ani (ATLA), arkus tendineus fasciae pelvis (ATFP), viseral fasiya) pelvik taban yapısında pasif rol oynarken, levator ani kas grubu (Pubokoksigeus, puboviseralis ve ileokoksigeus) ile sakral S2-S4 sinirler dinamik rol oynamaktadır. Pelvis yan duvarında, ATLA ve ATFP levator ani fasyası ve obturator fasyanın yoğunlaşması ile meydana gelirler. İkisi de iyi organize olmuş kollajenden oluşur ve histolojik olarak kas ve iskelet sisteminin distal ekstremitelerdeki ligament ve tendonlarının yapısını andırır. ATLA ön kısmı ramus pubise bilateral olarak tutunurken arka kısmı spina ischiadikanın üzerine veya yakınına tutunur. ATFP ön kısmı ATLA'nın medialindedir ve ramus pubisin önüne tutunur, arka kısmı ise ATLA ile birleşerek spina ischiadikaya veya hemen üzerine tutunur. ATLA, levator ani kaslarının aktif deste-

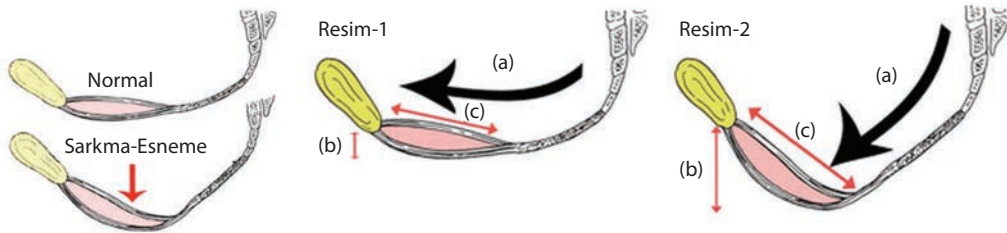


Şekil 1. Pelvik taban anatomisi. Pubovisseralis (PV), iliokoksigeus (IK), koksigeus (K), obturator internus (OI) kasları ve arkus tendineus (AT).

ği için tutunma alanları oluştururken, ATRP ise vajinanın ön duvarı için lateral tutunma alanı oluşturur. Bu yapılar öne doğru bir hiatus oluşturarak erkekte üretra ve rektumun kadında ek olarak vajinanın çıkışına izin verirler (Şekil 1). Pelvik taban kasları sahip oldukları yavaş kasılan lifleri sayesinde bazal tonusu sağlaması yanında, öksürme hapşırma gibi ani intraabdominal basınç artışlarına karşı hızlı kasılan lifleri ile pelvik organların stabilizasyonu sağlarlar¹.

Batın boşluğu ile cilt arasında kalan yapıları içten dışa doğru sıralayacak olursak; pelvis visseral peritonu, pelvik organlar ve aralarındaki özel bağ dokusu (Endopelvik faysa), pelvik diyafram, ürogenital diyafram, yüzeysel perineal kaslar, cilt altı ve cilt olarak sıralanır.

Pelvis tabanın en önemli yapısını oluşturan levator ani, lateralde ince tabaka halinde iliococcygeus, kalın pubococcygeus ve ürogenital hiatus etrafında U şeklinde bulunan pubovisseralis (puborektalis) kas gruplarından oluşan çizgili bir kastır. Pelvik organları ve karın içi basıncını karşılar, ligamanlar ve fasyalar üzerine devamlı bir yükün gelmesi halinde esneme ve kırılmaları önler. Levator ani pelvis tabanı kapalı tuttuğu sürece ligaman ve fasyaların herhangi bir yük altında kalması söz konusu değildir. Eğer kaslarda hasar veya gevşeme olacak olursa artan intraabdominal basıncı ligamanlar kısa bir süre taşıyabilecek ve bir süre sonra bu yük taşınamayarak pelvik organ prolapsusuları gelişecektir¹ (Şekil 2).



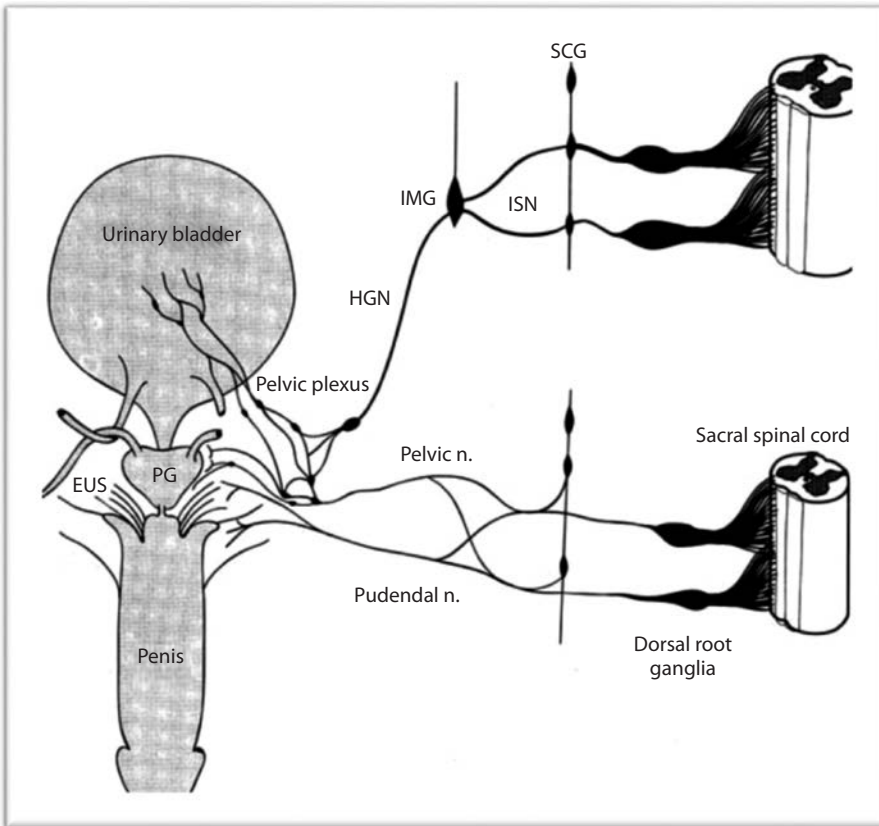
Şekil 2. Pelvik taban yetmezliğine bağlı basınç dalgasının (a) yön değiştirerek vajinal açıklığa (c) basınç yansımaları ve pelvik taban sarkması (b).

Kontinansın sağlanmasında bayanlarda üretra ve mesane boynu motilitesi ve pozisyonu önemlidir. İstirahat halinde levator ani kasının devamlı olan tonusu ile proksimal üretra, yukarıda pelvis içerisinde yer almaktadır. İşemenin başlaması ile levator ani gevşer üretra aşağı gelir posterior üreterovesikal açığı kapanır. Kontinans mekanizmasında üretranın hangi seviyede olduğundan ziyade ne kadar desteklendiği önemlidir. Artan abdominal basınç ile pelvik diyafragma üzerine yaslanarak kapanan üretra eğer sağlam bir dayanak bulamazsa gevşek bir zemin üzerinde sabit olamayacaktır ve sonuç olarak tıpkı içerisinden su akan hortumun üzerine gevşek bir

zeminde basıldığında suyun kesilmediği gibi, stresle idrar kaçığı gözlenecektir².

2. Alt üriner sistemin nörofizyolojisi

Alt üriner sistem idrarı düşük basınçta depolamak ve periyodik olarak boşaltmak için görevli olan mesane ve üretradan oluşur. Sağlıklı olarak bu işlevin yapılabilmesi periferik otonomik, somatik ve santral sinir sisteminin birlikte uyum içerisinde çalışması ile gerçekleşir. Alt üriner sistemin periferik innervasyonu parasempatik, sempatik ve somatik sinir sistemini tarafından gerçekleşir (Şekil 3)³.



Şekil 3. Ürogenital yolların sempatik parasempatik ve somatik innervasyonu SCG: Sempatik gangliyon zinciri ISN: İnförior splanik sinir IMG: İnförior mesenterik angliyon HGN: Hipogastrik sinir IC: İskiokavernöz BC: Bulbokavernöz EUS: Eksterna üretral sfinkter PG: Prostat bezi U: Üretra VD: Vaz deferens

2.1. Parasempatik Yollar

Sakral seviyede S2-S4 arasında yer alırlar ve sakral parasempatik çekirdekten köken alır. Pelvik sinirden geçerek pelvik pleksustaki gangliyon hücrelerine ve organlardaki distal gangliyonlara ulaşırlar. Nörotansmitter olarak asetilkolin görev alır. Postgangliyonik sinirlerle mesaneyi kasarlar ve üretrayı gevşetirler. Üretral relaksasyonu üretral düz kaslarda inhibitör uyarıyı sağlayan nitrik oksit üzerinden gerçekleştirirler³.

2.2. Sempatik Yollar

T10-L2 arasındaki intermiolateral kolondan ve interkalatus çekirdeğinden başlayan sempatik pregangliyonik lifler, sempatik gangliyon zincirine geçerler ve inferior splanik sinirler ile inferior mesenterik gangliyona giderler. Pregangliyonik ve postgangliyonik sempatik aksonlar hipogastrik sinir içinde pelvik pleksusa ve ürogenital organlara ulaşırlar. Mesane ve üretraya noradrenerjik uyarıcı ve inhibe edici uyanlar sağlar. Mesane gövdesinde gevşeme ve idrar depolanmasını sağlayacak şekilde mesane çıkımında, üretra ve prostat düz kas yapılarında kasılmalara neden olur³.

2.3. Somatik Yollar

S2-S4 seviyesinde Onuf çekirdeğinden başlayan nöronlar pudental sinir içerisinde seyrederler. Pudental sinir önce foramen iskaidikumdan sonra pudental kanaldan (Allock) geçerek penil, klitoral, rektal ve perineal dallar verir. Pelvik taban kaslarını, iskiokavernöz, bulbokavernöz ve eksternal üretral çizgili kas innervasyonunu sağlar. Somatik sinirler nörotansmitter olarak asetilkolin kullanırlar^{4,5}.

2.4. Afferent Yollar

Hipogastrik pelvik ve pudental sinirlerdeki afferent aksonlar bilgileri alt üriner sistemden lumbal ve sakral spinal kök dorsal ganglionla-

rına ulaştırır. Pelvik taban ve üretral çizgili kas sfinkterin duyarlarını ise pudental sinir taşımaktadır. Mesane hacmi ve mesane kasılmasının büyüklüğünü ölçen pelvik sinir lifleri miyelinize (Aδ) ve miyelinsiz (C) aksonları içerir. Aδ lifleri düz kaslarda lokalize iken, C lifleri mukozada bulunur ve mesane aşırı dolduğunda duyarlı hale gelir. C lifleri normal distansiyonda duyarlıdır fakat aşırı distansiyonda veya kimyasal araçların aktif olmasından sonra mekanik duyarlılık kazanabilirler. Nöropatik ve olası inşamatuvur durumlarda, C liflerinin yeniden yapılanması yeni fonksiyonel afferent yollar oluşturarak mesane ağrısı ve sıkışma inkontinansına sebep olabirler^{3,6}.

2.5. Yüksek Merkezler

Afferent ve efferent iletiler üst merkezlerin kontrolü altındadır. Sosyal olarak işemenin uygun olduğu zamana kadar frontal korteks, limbik sistem, hipotalamus ve talamus, pons işeme merkezi üzerinde inhibisyon yaparak detrusör kasılmasını engeller^{7,8}. Pelvik ve pudental sinirlerin kaynağı sakral S2-S4 segmentleri sakral işeme merkezi olarak adlandırılır. Detrusör ve external sfinkter arasındaki uyumdan sorumlu yapıları pons dorsolateralinde medial ve lateral yerleşimli pontin işeme merkezi (Barrington çekirdeği), pontin dolum merkezi, sakral onuf çekirdeğini etkileyerek detrusör ve sfinkter fonksiyonlarını düzenler. Bazı reşeksler depolamayı uyarırken bazı reşeksler idrar yapmayı uyarır. Basit olarak açma kapama devresi olarak çalışırlar. Depolama evresi açıldığında miksiyon evresi kapanır, miksiyon başladığında depolama devresi kapanır. Otomonik sinir lifleri somatik sinirlerin efferent ve afferent lifleri ile bağlantı halindedir. Eksternal üretral sfinkterden pudental sinir ile alınan iletiler detrusör fonksiyonlarını düzenleyici etki gösterir. Mesane disfonksiyonun tedavisinde nöral stimülasyonlar ve sakral spinal köklerin direk elektriksel stimülasyonla uyarılması ile bu reşekslerin direk aktivasyonu-

nu olmakta bu da sakral nöromodülasyonunun temelini oluşturmaktadır.

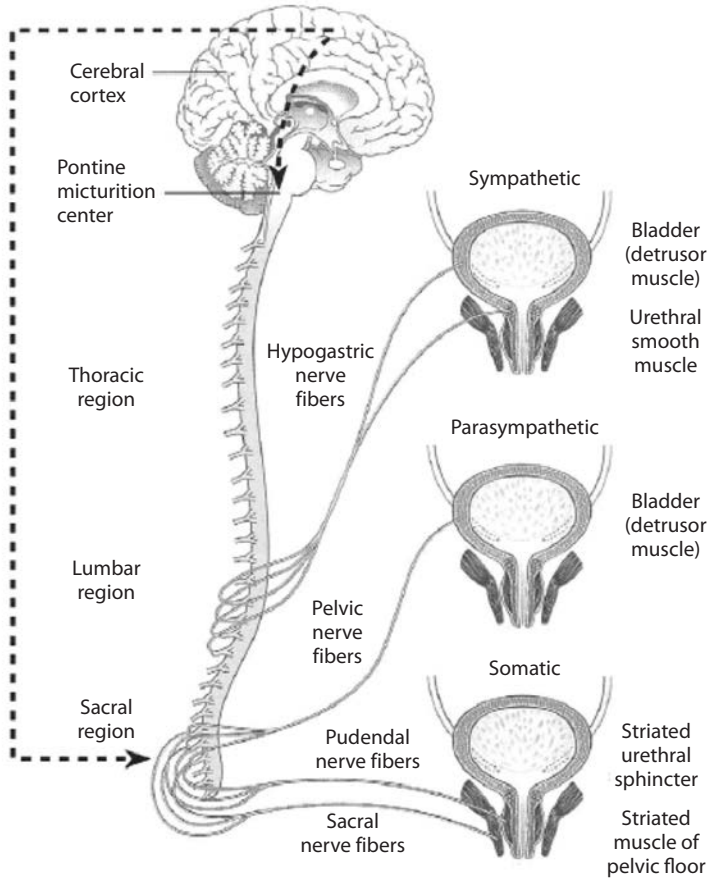
Miksiyon siklusunda glutamat (uyarıcı), serotonin (uyarıcı), noradrenalin (uyarıcı), asetilkolin (uyarıcı), nitrik oksit (inhibe edici) sinir iletiminde rol alan başlıca nörotransmitter ajanlardır. Noradrenalin, asetilkolin ve nitrik oksit diğerlerinden farklı olarak periferik iletimde görev almaktadır. Asetilkolin çizgili kaslarda nikotinik reseptörleri uyararak, düz kasta muskarinik reseptörleri uyararak kasılma oluşturur. Tanımlanan beş muskarinik reseptörden M2 (%80) ve M3 (%20) mesanede bulunur. Detrüsr kasılmalarından sorumlu tip M3 dür. β adre-

noreseptörler mesane gövdesinde yoğunluğu az olarak bulunur ve α reseptörler mesane boynu ve prostatik üretrada yoğun olarak bulunurlar. Noradrenalin β reseptörlerde gevşeme, α reseptörlerde kasılma oluşturur^{9,10} (Şekil 4)¹¹.

3. İşeme siklusu

3.1. Mesane depolama fazı

Dolum evresinde periferik olarak hem asetilkolin hem noradrenalin etkisi ile başlatılır. Parasempatik efferent inhibisyonu ile sempatik ve somatik efferent aktivasyonu bu evrede mesanenin dolması için gereken düşük basın-



Şekil 4. Sempatik, parasempatik, somatik sinirler

cı sağlar. Detrusör düz kası gevşek, kontinansın sağlanması için mesane boynu, üretra düz ve çizgili kasları kasılı halde bulunur. Mesane dolumu ile sempatik reşeks aktivasyonu daha da tetiklenerek kontinansa yardımcı dışa çıkım direncini artırır. Bu süreç tepe üretral basınca ulaşıncaya kadar, yani idrar yapmayı sağlayan eşik değere ulaşıncaya kadar devam eder¹². External üretral sfinkterin ve diğer pelvik taban çizgili kaslarının kasılmaları idrar yapma reşeksini baskılayan santral inhibisyon mekanizmalarını da aktive eder¹³.

3.2. Mesane boşaltım fazı

Afferent dolum reseptörlerinden gelen uyarılar eşik değeri geçtiği zaman sakral parasempatik yolları uyarmakta, sempatik ve somatik yollar inhibe olmaktadır. Atılım fazı ilk olarak eksternal üretral sfinkterin gevşemesi ile başlar ve bunu kısa bir süre sonra mesane kasılması, mesane iç basıncındaki artış ve idrar akımı takip eder. Üretral düz kas relaksasyonu üretraya gelen parasempatik işlerin nitrik oksit gibi inhibitör nörotransmitter kullanması sonucu olur¹⁴. Detrusör ve üretraya gelen akım, ponsdaki işeme merkezi ile karmaşık bir organizasyona sahiptir. Üst mer-

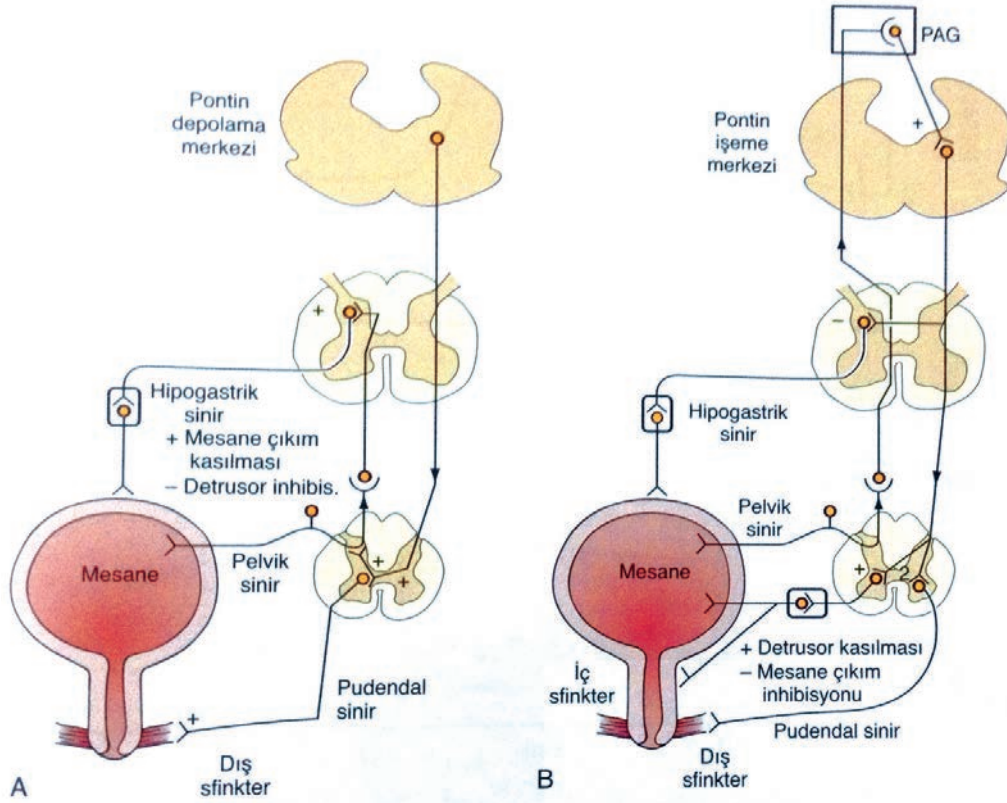
kezlerin uyarılması uygun bir ortam olduğu zaman pons miksiyon merkezinin de aktivasyonu ile istemli işeme fazı başlatılırken, çocuklarda ya da nöropatik mesaneli hastalarda olduğu gibi reşeks olarak da başlayabilir. Üst merkezler gerektiğinde idrar depolama kapasitemizi neredeyse iki katına çıkarabilirken, reşeks işemede bu söz konusu olamaz, mesane dolumu eşik değeri geçtiğinde işeme başlatılır¹⁴ (Tablo 1).

Dolum ve işeme fazları şematik olarak Şekil 5'de gösterilmiştir.

Özet olarak idrarın mesanede düşük basınçta depolanabilmesi sağlıklı bir mesane boynu, etkin bir eksternal üretral sfinkter ve yeterli desteği sağlayan pelvik taban kaslarına bağlıdır. İşeme sırasında erkeklerde mesane içi basınç 40-50 cm H₂O, kadınlarda 30-40 cm H₂O ya kadar çıkabilir. Arasındaki basınç farkı erkek üretrasının uzunluğu nedeni ile artan çıkım direncine bağlıdır. Mesane boynu kadınlarda erkeklere nazaran daha zayıf bir yapıdadır ve etkinliğini kaybetmesi daha kolaydır. Bu yüzden çizgili üretral sfinkter kontinansın esas kısmını oluşturur. Erkeklerde prostatektomi veya mesane boynu insizyonu gibi durumlarda mesane boynu yapısı etkinliğini kaybeder ve kontinans tek başına çizgili üretral sfinkter üstlenir¹³.

TABLO 1. Alt üriner sistem refleksleri³

Afferent yol	Efferent yol	Santral yol
İdrar depolama <ul style="list-style-type: none"> Düşük miktarda detrusör afferent aktivitesi (pelvik sinir) 	<ul style="list-style-type: none"> Eksternal sfinkter kasılması (somatik sinirler) İnternal sfinkter kasılması (sempatik sinir) Detrisör inhibisyonu (sempatik sinirler) Gangliyonik inhibisyon (sempatik sinirler) Sakral parasempatik çıkış inaktivitesi 	Spinal refleksler
İşeme <ul style="list-style-type: none"> Yüksek miktarda detrusör afferent aktivitesi (pelvik sinir) 	<ul style="list-style-type: none"> Eksternal sfinkter inhibisyonu (somatik sinirler) Sempatik çıkışın inhibisyonu Mesane parasempatik çıkış aktivitesi Üretraya parasempatik çıkış aktivitesi 	Spinobulbospinal



Şekil 5. Depolama ve işeme refleksi mekanizmaları.³ A: Depolama refleksi B: İşeme refleksi

4. Alt üriner sistem disfonksiyonu, patofizyoloji ve sınıflaması

İşeme döngüsü tanımlama olarak mesane dolumu/idrar depolanması ile mesane boşaltılması olarak iki sürece ayrılır. Bu kavramsal durumu basit olarak Tablo 2'de ki gibi tanımlayabiliriz.

4.1 Dolu/Depolama Bozuklukları

Yetişkin bir kişide idrarın yeterli dolumu veya depolanmadaki yetersizlik mesaneye, çıkıma veya her ikisi ile ilişkili nedenlere bağlı gelişebilir¹⁵. Mesane aşırı aktivitesi (istemsiz kasılma veya azalmış kompliyans), azalmış çıkım direnci, yükselmiş veya değişmiş duyumsama

TABLE 2. Mesane dolumu ve boşaltımı için gereken süreçler

Mesane dolumu ve idrar depolanması gerekleri	Mesane boşaltılmasının gerekleri
1. Mesanenin artan idrar hacmine uyum amacı ile düşük basınçta tutulması	1. Mesane düz kaslarının koordineli olarak uygun şiddet ve sürede kasılması
2. Mesane çıkımının dinlenme esnasında kapalı kalması ve artan karın içi basınç artışlarında bile bu durumunu koruması	2. Mesane boynu, proksimal üretra düz kasları (fizyolojik sfinkter) ile üretra çizgili kas sfinkter seviyesinde eş zamanlı gevşeme
3. İstemsiz mesane kasılmalarının olmaması	3. Anatomik obstruksiyonun olmaması

veya bunların kombinasyonları olarak sıralanabilir.

4.1.1 Aşırı aktif mesane

Bu klinik durum fazık istemsiz kasılmalar, düşük kompliyans ya da bunların kombinasyonu olarak ifade edilebilir. İstemsiz kasılmalar genelde nörolojik hastalıklar veya yaralanmalar, mesane çıkım obstruksiyonu, stres tipi üriner inkontinans, yaşlanma ile ilişkili olabildiği gibi tamamen idiyopatik olarak da bulunabilir. İdrarının üretraya teması sırasında veya mesane yada üretra duvarı inşamasyonu ile artmış afferent uyarı ile oluşan ikincil reşeksler, mesane boşaltılmasını kolaylaştırıcı etkiye neden olur. Stres inkontinans ve urge inkontinansın temelinde yatan mekanizmanın bu olduğu yönde görüşler vardır¹⁶. Eğer bir kişide sıkışma tipi üriner inkontinans oluyorsa bunun istemsiz mesane kontraksiyonlarından kaynaklanabildiği düşünülebilir. Fakat şu unutulmamalıdır ki inkontinans olmadan oluşan sıkışma belirtileri istemsiz kasılmaları düşündürse de durum ürodinamik olarak her zaman ortaya konulamayabilir. Yine aynı şekilde ürodinamik olarak gösterilen her istemsiz mesane kontraksiyonları klinik olarak sıkıntılı dolum/depolama semptomları ile ilgili olmayabilir.

4.1.2 Değişmiş duyumsamaya bağlı dolum/depolama bozukluğu

Kimyasal psikolojik ve idiyopatik nedenlerden veya artmış duyarlılıktan dolayı erken doluluk ve distansiyon hissinden kaynaklanan bir durumdur. Ağrılı mesane sendromu olarak da adlandırılan interstisyel sistit buna örnek olarak verilebilir. Bu durum, aşırı aktif mesane sendromunda olan istemsiz detrusör kasılmalar olmadan, gerçek sıkışma hissinden kaynaklanır. Bu sıkışmayı ağrı, inşamasyon veya irritasyon tetikleyebilir³.

4.1.3 Azalmış çıkım direnci

Üretra düz kas, çizgili kas sfinkterinin veya her ikisinin birden innervasyonu ile oluşabilecek sıkıntı mesane çıkım drencini zayıfatan bir durum olarak karşımıza çıkabilir. Altta yatan sebep nörolojik, yaralanma, geçirilmiş cerrahi veya yaşlanma ile beraber gelişebilir. Stres veya eforla ilişkili inkontinans pelvik taban içindeki kaslar, sinirler ve bağ dokusunun hasarından kaynaklanan bir semptomdur¹⁷.

4.2 Boşaltım ve işeme bozuklukları

Mesaneyi boşaltmada tam veya kısmi başarısızlık azalan mesane kontraktilesinden, artmış çıkım drencinden veya her ikisinin kombinasyonundan kaynaklanır. Mesane kası kasılma patolojileri nöroloji, aşırı distansiyona maruziyet, çeşitli ilaçlar, şiddetli enfeksiyon yada fibrozis gibi nörolojik olmayan nedenlerle de olabilir. Artmış çıkım drenci erkeklerde anatomik obstruksiyone sekonder kadınlardan daha fazladır. Çizgili üretra sfinkterinin dissinerjisi nörolojik rahatsızlıklar veya yaralanmalar sonucu oluşabilir ve anatomik olmayan obstruksiyonun en sık nedenidir. Erkeklerde anatomik obstruksiyonun temel nedeni prostat büyümesi, mesane boynu ve üretra darlığı iken kadınlarda genelde inkontinans için yapılan cerrahi prosedürlerin neden olduğu kompresyon veya fibrozisdir.

4.3 Sınıflama sistemleri

Sınıfamanın amacı işeme bozukluğunu tipini daha rahat tanıyabilmemizi sağlamasıdır. Nörolojik değerlendirmeden elde edilen bilgilerle işeme bozukluğunu tanımlayan birçok sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Fakat tek başına hiçbir sistem mükemmel değildir. İdeal sistem tüm işeme bozukluk tipini içerebilmelidir. Patofizyolojinin tam olarak ortaya konması tedavi şansını daha kolay göz önüne koyabilir.

1. Fonksiyonel sınıflama; Bozukluğun olduğu işeme fazı göz önünde bulundurularak depolama yetmezliği (mesane veya çıkım nedeni ile) ve boşaltım yetmezliği (mesane veya çıkım nedeni ile) gibi kategorize edilmiştir. Fakat işeme disfonksiyonlarının bazıları her hasta için gerçekten saf depolama veya saf boşaltım yetmezliğine bağlı olamayabilir. Bunların kombinasyonu şeklinde de bulunabilir. Ürodinamik değerlendirme aslında işemenin tüm yönlerini (dolum/depolama, ya da boşaltım/işeme sırasındaki mesane veya çıkım aktivitesi) kavramsallaştırmaktadır. Uluslararası kontinans derneği (ICS) ürodinamik (fonksiyonel) sınışıama esaslı bir sistemi oluşturmuştur. Bu sınışıama depolama ve işeme fazlarını ayrı ayrı tanımlayarak esasen ürodinamik sınışıamanın genişletilmiş şeklidir¹⁸.

2. Ürodinamik sınışıama; detrüör hiperrefleksinormofeksi, Detrüör arefeksi

3. Lapedes sınışıaması;

- Sensöryal nörojenik mesane; Mesane, spinal kord yada beyin afferent duyuşal işerinin selektif olarak kesilmesi sonucu oluşur. Diyabetes mellitus, tabes dorsalis, persnisiyöz anemi başlıca en sık nedenleridir.
- Motor paralitık mesane; mesanenin parasempatik motor innervasyonunu bozan hastalılar sonucu ortaya çıkar. Geniş pelvik cerrahi, travma örnek verilebilir.
- İnhibe edilemeyen nörojenik mesane; merkezi düzenleyici yol, sakral spinal kord (işeme merkezi) üzerinde inhibe edici rolü vardır. Bu yoldaki lezyon mikşiyonun aşırı aktivasyonu ile sonuçlanır. Serebrovasküler olaylar, beyin ya da spinal kord tümörü, parkinson hastalığı ve demiyelinizan hastalıklar örnek verilebilir.
- Reşeks nörojenik mesane; sakral spinal kord ile beyin arasındaki duyuşal ve motor nöronların komplet kesilmeleri sonucu oluşun

post-spinal şok dönemini tanımlar. Transfers myelit de bu gruba alınabilir.

- Otonomik nörojenik mesane; mesanenin motor ve duyuşal işerinin sakral spinal kordan komplet olarak ayrılması sonucu oluşur. Bu durum da sakral köklere-pelvik siniri hasarlayan bazı hastalıklarda oluşur. Burda ne istemli mesane işemesi başlatılabilir, ne mesane reşeks aktivitesi nede spesifik mesane sensitivasyonu vardır. Komplet alt moron lezyonu ile eşdeğerdır.

4. Hard-Bradley sınışıaması; suprasakral lezyon, suprasakral spinal lezyon, infrasakral lezyon, periferel otonomik nöropati, musküler lezyon şeklinde nörotopografik bir sınışıama sunulmuştur.

TABLO 3. Uluslar arası kontinans derneği sınıflaması¹⁸

Dolum Fazı Mesane Fonksiyonu	İşeme Fazı Mesane Fonksiyonu
Detrüör aktivitesi <ul style="list-style-type: none"> • Normal veya stabil • Aşırı aktivite 1. Nörojenik 2. idiyopatık 	Detrüör aktivitesi <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Azalmış aktivite • Aktivite yok • Areşeksiv
Mesane duyumunu <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Azalmış veya hipersensitif • Azalmış veya hiposensitif • Yok 	Üretral fonksiyon <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Anormal 1. Mekanik obstruksiyon 2. Aşırı aktivite 3. Disfonksiyonel işeme 4. Detrüör sfinkter dissinerjisi 5. Gevşemeyen üretral sfinkter disfonksiyonu
Mesane kapasitesi <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Artmış • Azalmış 	
Üretral fonksiyon <ul style="list-style-type: none"> • Normal kapanma mekanizması • Yetersiz kapanma mekanizması 	

5. Bradley sınışaması; temelde nörolojik bir sınışamadır. Alt üriner sistemi kontrol eden santral sinir sistemini 4 'loop' kategoride inceler. Loop 1; İstemli detrüör reşeksini kontrol eden serebral korteks ve pontin-mezensefalik işeme merkezi arasındaki nöronal bağlantıları içerir. Loop 1 lezyonları beyin tümörü, serebrovasküler hastalıklar, demans ile seyreden serebral korteks atrofi gibi durumlarda ortaya çıkmakta ve karakteristik olarak istemsiz mesane kasılmaları ile sonuçlanmaktadır. Loop 2; beyin işeme merkezine ulaşan afferent detrüör impulsları ve merkezden sakral spinal korda motor impulsları ileten intraspinal yolları içerir. Bu yolların spinal kord seviyesinde kesilmesi ile akut detrüör areşeksi ve idrar retansiyonu ile karakterize spinal şok dönemi oluşur. Bu dönemden sonra istemsiz detrüör kasılmaları gelişir. Loop 3; detrüör sfinkter dissinerjisi ve istemsiz sfinkter relaksasyonundan sorumludur. Loop 4; çizgili sfinkterin istemli kontrolünü sağlar.

5. Alt üriner sistemin ürodinamik değerlendirilmesi

Bildiğimiz gibi alt üriner sistemin ana görevi idrarın düşük basınçta depolanması ve istemli olarak boşaltılmasıdır. Düşük basınçta depolama kontinans be böbreklerin korunması için esas teşkil etmektedir. İstemli boşaltma ise kaçırma veya aşırı sıkışma korkusu olmadan uygun ortam oluştuğunda idrarın boşaltılmasını sağlamalıdır. Alt üriner sistemi etkileyen hastalıklar idrarın depolanmasını, boşaltılmasını veya her ikisini birden etkilediği görülmektedir. Bu hastalıkları uygun tedavi edilebilmek için depolama ve boşaltım fonksiyonlarının kusursuz bir şekilde araştırılması gerekmektedir. Ürodinami idrarın taşınma depolanma ve boşaltılmasının dinamik incelenmesi olarak adlandırılır. Pratik anlamda en çok öykü, fizik muayene ve basit testlerin tanıyı koymada yetersiz kaldığı zamanlarda yararlı olmaktadır. Ürodinamik inceleme alt üriner sistem (dis) fonksiyonunu bel-

gelemek için EAU klavuzlarında öneri dereci A olarak belirtilmiřtir¹⁹. Otonomik disreşeksi riski taşıyan hastalarda ürodinamik çalışma sırasında kan basıncı değerlendirilmelidir. İncelemeye başlamadan önce rektal ampulladan gaita boşaltılmalıdır. Alt üriner sistemi etkileyen ilaçlar incelemeden en az önce 48 saat önce kesilmelidir. Tüm ürodinamik bulgular detaylı olarak raporlanmalı ve ICS'nin teknik önerileri ve standartlarına göre uygulanmalıdır²⁰.

5.1 Ürodinaminin bileşenleri

Mesane günlüğü: Bu yarı objektif alt üriner sistem değerlendirmesi önemli derecede tavsiye edilen bir tanı aracıdır. Güvenilir bir yorum için en az 2-3 gün süresince kaydedilmelidir²¹. Artmış işeme sıklığı, çok düşük veya çok yüksek işenen hacimler, noktürnal işemeler, sıkışma, idrar kaçırma bu sayede belirlenebilir.

PVR (post voiding residue): Mesane boşaltmasını değerlendiren değerli bir bulgudur. Ultrason veya mesanenin bir kateter yardımı ile boşaltılması ile de ölçülebilir. PVR yüksek ise boşaltım ile ilgili bir sorun olduğunu gösterir fakar nedeni açıklamaz.

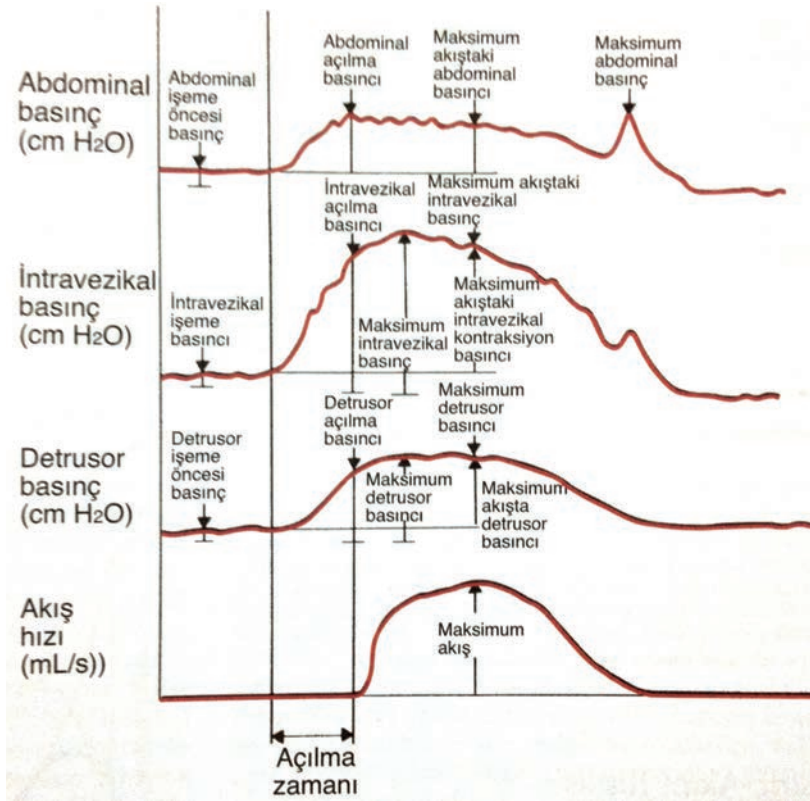
Üroflowmetri: İşemenin zamana göre değişimini ifade eder. Mesane boşaltımını değerlendirir. Çan eğrisine benzer. Azalmış akım mesane aktivitesinde azalma veya mesane çıkımında tıkanıklık ile ilgili bozukluğu akla getirir. Akım hızı işenen miktara da bağlı olduğundan yazarlar akımı doğru değerlendirebilmek için işenen idrar miktarının minimum 150 ml olması gerektiğini tavsiye ederler²². Fakat bazı hastalar bu kadar da idrar yapamaz bu tip hastalarda Q max 'ın işenen idrar hacminin kara köküne bölünmesi ile elde edilen düzeltilmiş Q max değeri değerlendirmede daha doğru bildi saęlayabilir²³. İşenen miktar için doğru olacak normal akım hızını belirlemek için birkaç nomogram geliştirilmiştir. Erkekler için Siroky, hem erkek

hem kadınlar için Liverpool nomogramı örnek gösterilebilir^{24,25}. İnvaziv ürodinamiye geçmeden önce güvenilir bilgi için PVR ile birlikte birkaç kez üroflowmerti değerlendirilmesi önerilir²¹.

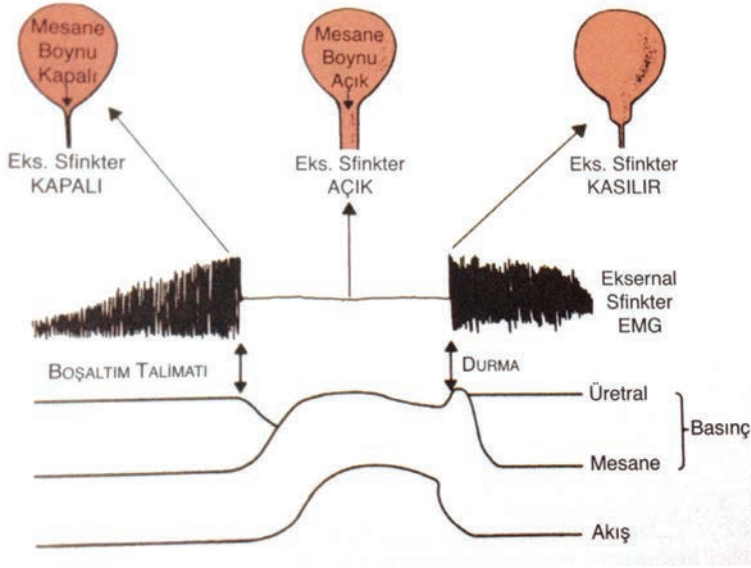
Sistometrogram: Dolum sistometrisi olarak da adlandırılır. Mesane dolumu sırasında mesanenin basınç/hacim ilişkisini gösterir. Ölçüm kateteri mesaneye üretradan veya suprapubik olarak yerleştirilebilir. Fakat mesane içerisine yansıyan (P ves) basınç aslında hem detrüsrör basıncı (P det) hemde detrüsrörün dışında abdominal basıncın (P abd) toplamıdır. Bu nedenle $P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$ olarak hesaplanır. P abd ise rektuma veya vajene yerleştirilen ölçüm prubu ile elde edilir. Rektuma yerleşti-

riyecekse incelemeye başlamadan önce rektal ampulladan gaita boşaltılmalıdır. Fizyolojik dolum hızı öngörülen maksimumdan daha düşük olmakla birlikte pratik olarak şu şekilde hesaplanabilir. $Vücut\ ağırlığı/4 = Dolum\ hızı\ (ml/dk)$ Dolumun başlangıcında mesane boş olmalıdır. Vücut sıcaklığındaki serum fizyolojik fizyolojik dolum hızında uygulanmalıdır, çünkü hızlı dolum ve oda sıcaklığında serum fizyolojik tetikleyici olabilir²¹. Şekil 7'da işeme fizyolojisi özetlenmiştir.

Dolum sistometrisi sırasında; normal mesane algısı, mesane dolumunun ilk algısı, ilk işeme isteği, güçlü işeme isteği, azalmış mesane algısı, mesane algısının yokluğu durumları sorgulanarak sistometrik kapasite değerleri ayrı ayrı not edilebilir.



Şekil 6. Önerilen terminoloji ile işaretlenmiş şematik basınç akım çalışması.



Şekil 7. İşeme fiziolojisi³⁰

Elektromyografi (EMG): Ürodinami sırasında eksternal üretral sfinkterin, peri-üretral çizgili kas sisteminin, anal sfinkterin veya çizgili pelvik taban kaslarının aktivitesini ölçer. Hem depolama hem boşaltım sırasında ölçülür. EMG aktivitesi ölçülecek kasın üstüne veya yakınına yerleştirilen elektrodlar ile elde edilir.

Üretral basınç profili: Üretral basınç kapalı bir üretrayı açmak için gereken sıvı basıncı olarak tanımlanır. Üretra uzunluğu boyunca basınç değişimini gösterir. Üretra boyunca yerleştirilen basınç kateterinin geri çekilmesi ile elde edilir. Bu incelemenin çok sınırlı bir yeri vardır. Patolojik bulguları gösteren parametrelerde görüş birliği sağlanamamıştır²⁶.

Basınç-akım çalışması: Mesane boşalırken mesane içi basınç ile akım hızı arasındaki ilişkinin ölçülme yöntemidir. Kısaca üroşowmetre ile idrar akım hızı ölçümü yapılırken aynı anda mesane içi basıncın ölçülmesidir. Açılma basıncı, minimum işeme basıncı, maksimum işeme basıncı değerleri not edilebilir. Detrüsör kaçırma ba-

sıncı > 40 cm H₂O olduğunda üst üriner sistem tehlike altına girer²⁷. Kadınlarda 12ml/sn den az Q max ve 25 cm H₂O dan fazla Pdet mesane çıkım tıkanıklığını düşündürür²⁸. Erkeklerde Pdet 40'dan büyük ise mesane çıkım tıkanıklığı (BPH) 20'den az ise tıkanıklık yok olarak değerlendirilir. 20-40 arası şüpheli olarak ele alınır²⁹.

Ayaktan ürodinami: doğal biçimde mesane dolumunu kullanarak ve bireyin günlük aktivitelerini tekrarlayarak yapılan üriner sistemin işlevsel incelenmesidir³¹. Bu çalışma sırasında gerçek mesane hacmi bilinmemektedir ve bu nokta göz önünde bulundurulmalıdır.

Son yıllarda basınç ölçümlerinde sıvı dolu basınçlı boru sistemleri yerini hava şarjlı ölçüm yapan tek kullanımlık kateterlere bırakmıştır. Basınçlı sistemlerde sisteme doldurulan suyun iletildiği basıncın ölçülmesinden dolayı hava kabarcıkları olmaması gerekir ve dönüştürücüler simpsiz pubis hizasına yerleştirilmelidir. Hava şarjlı olanlarda böyle bir gereksinim yoktur kullanımı daha kolaydır. Fakat birbirlerine üstünlükleri yoktur.

Benekol aşırı duyarlılık testi: Az aktif olan detrüsrörün altında yatan nedenin myojenik mi yoksa nörojenik mi olduğunu ayırmada kullanılır. Denerve yapıların kimyasal stimülasyonlara aşırı duyarlılık oluşturacağını ifade eden Cannon denervasyon teorisine dayanır³². Duyusal veya motor paralizde P det en az 15 cm H₂O olmalıdır. Daha sonra yapılan çalışmalar testin fazla güvenilir olmadığı sonucuna varmışlardır. Aslında her iki durumda da tedavi genelde aynıdır (Örn, temiz aralıklı kateterizasyon).

Buzlu su testi: Soğutulmuş serum fizyolojikle gerçekleştirilen hızlı dolun sistometri üst motor nöron lezyonuyla alt motor nöron lezyonu arasında ayırım sağlayan bir testtir. Üst motor nöron lezyonu olan hastalarda detrüsrör kasının bütünlüğü bozulmamışsa bir detrüsrör kasılması gelişir, ama alt lezyonları olan hastalarda bu durum gözlenmez. Küçük çocuklarda yalancı pozitif sonuç verir ve diğer hastalarda tam olarak ayırıcı tanı sağlamaz³³.

5.2. Video ürodinami

Dolum sistometrisinde kontrastlı ajanlar kullanılarak ürodinaminin C kollu floroskopi altında yapıma işlemi olarak adlandırılabilir. Ürodinamiye ek olarak alt üriner sistemin görüntülenmesini de sağlamaktadır. İşeme işlevi bozukluklarında anatomik yapıyı daha iyi gösterdiğinden dolayı en kesin değerlendirme sağlar. Tıkanıklığın yerinin görülmesi, fiziksel incelemede görülmeyen idrar kaçığının ortaya çıkarılması, işeme veya depolama fazında veziköreteral reflü tespitini değerlendirmeyi sağlar. Erkek ve kadında mesane boynu işlev bozukluğunu değerlendirmede seçkin bir yöntemdir. Mesane çıkım tıkanıklığında son derece yararlıdır. Disfonksiyonel işeme ile primer mesane boynu tıkanıklığını ayırmada önemlidir³⁴.

6. Alt üriner sistem semptomları olan erkeğin değerlendirilmesi

Erkeklerde alt üriner sistem semptomları (AÜSS) özellikle 50 yaş üstünde sık gözlenir. Geçmişte bunun nedeninin prostattan kaynaklandığı ifade edilerek semptomlara genel olarak prostatizm semptomları adı verilir. Fakat işin temelinde mesane çıkım tıkanıklığı (BPH), bozulmuş kasılabilirlik, detrüsrör aşırı aktivitesi, duysal sıkışma gibi 4 ana etmenin rol aldığı görüldü. Aslında bu ana unsurlar etrafında bakıldığında AÜSS; detrüsrör aşırı aktivitesi, BPH, üretral darlık, prostatit, idrar yolu enfeksiyonları, nörojenik mesane, nokturnal poliüri, distal üreter taşları, mesane tümörü, gibi durumların ayrı ayrı veya birlikteliği ile de oluşabilmektedir. Avrupa üroloji 2014 klavuzunda AÜSS olan erkeklerin temel değerlendirilmesinde önerilen değerlendirme basamakları şu şekilde özetlenmiştir³⁵.

1. Tıbbi öykü; AÜSS nedenlerini saptamak için her zaman alınması (öneri derecesi A) önemle vurgulanmaktadır. Öyküde; diyabet, hipertansiyon, böbrek ve kalp yetmezlikleri gibi komorbidite durumları, nörolojik rahatsızlıklar (parkinson, multipl skleroz, serebrovasküler olaylar, spinal kord yaralanmaları, disk hernileri), somatik veya duysal nörolojik semptomlar (başlangıçları, seyirleri ve varsa tedavileri), mental durum, geçirdiği ameliyatlar, hareket yeteneği ve el fonksiyonları, sosyoekonomik durum ve kullandığı ilaçlar da sorgulanmalıdır³⁵.

2. Semptom skorları; Tedaviyi belirlemede ve yanıtı değerlendirmede artık standart bir değerlendirme metodudur (öneri derecesi B). Uluslar arası prostat semptom skoru (IPSS) dünya çapında genel kabul görmüştür. Ayrıca (ICIQ-MLUTS)-The International Consultation on Incontinence Questionnaire, (DAN-PSS)-Danish Prostate Symptom Score skorlamaları da bulunmaktadır.

3. İşeme günlüğü: 3-4 gün yapılması önerilmektedir³⁶. Bu sayede işeme sıklığı, total işenen hacim, gece yapılan idrar hacmi belirlenerek özellikle noktürinin saptanmasında önemli rolü vardır (öneri derecesi B).

4. Fizik muayene: Suprapubik bölgenin elle muayesi, eksternal genital bölge muayenesi ve perine ve alt ekstremitelerin nörolojik muayenesini (motor ve duysal) içermelidir (Şekil 8). Ayrıca parmakla rektal muayene ile prostat boyutu, kıvamı, anal sfinkter tonusu hakkında önemli bilgiler verir (öneri derecesi B).

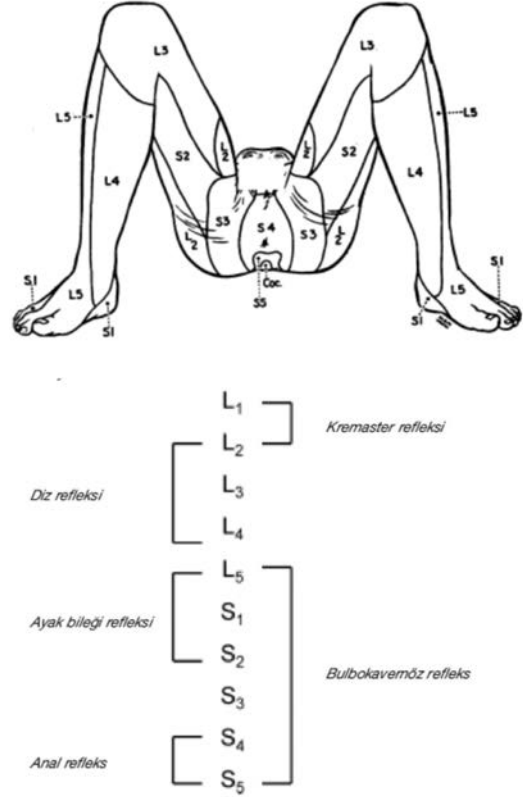
5. İdrar analizi: Basit ucuz bir testtir. Dipsitik veya idrar sediment incelenmesi ile yapılır. AÜSS şikâyeti ile başvuran bütün hastalarda (öneri derecesi A) mutlaka uygulanmalıdır. Hematüri, proteinüri, piyüri, glikozüri, ketonüri, pozitif nitrit testi gibi anormal durumları kolaylıkla tespit eder.

6. Prostata-spesifik antijen (PSA): Prostat kanseri tanısı yanı sıra, cerrahi gereksinimini, prostat boyutunu tespit etmede önemlidir (öneri derecesi A).

7. Böbrek fonksiyon testleri: AÜSS hidronefroz, renal yetmezlik, üriner retansiyon sebebi olabildiğinden kreatin ölçümü yapılmaz. Üst üriner sistemin ultrasonla değerlendirilmesi az da olsa gerekebilir (öneri derecesi A).

8. Üroflowmetri ve PVR: İdeal işemenin değerlendirilmesi için yapılan idrarın 150 ml'den fazla olması gerekir. Maksimum işeme hızı ve işeme paterni anahtar parametrelerdir. İki yada daha fazla ölçüm yapılması önerilmektedir (öneri derecesi B).

9. Ürodinami: Mesane çıkım obstruksiyonu olan erkeklerde TUR-P semptomları rahatlatmaktadır fakat sıkışma, sık idrara çıkma gibi doluluk fazı semptomları bireylerin hemen hemen 1/3 'ünde devam edecektir. Depolama semptomları, detrüsrör aşısı aktivitesi ve mesane çıkım obstrüksiyonu ile beraber bulunduğu



Şekil 8. Lumbal ve sakral dermatomlar ile ürolojik muayenede kullanılan refleksler.

ürodinami bu semptomları öngörmeye faydalı olabilir. Klavuzda ürodinami için önerilen durumlar şu şekilde sıralanmıştır.

- AÜSS başarısız tedavi edilen (invasif tedavi) hastalarda
- 150 ml'den az idrar yapan hastalarda
- 300 ml'den fazla rezidü idrarı bulunan hastalarda
- 50 yaş altı veya 80 yaş üzeri olan hastalarda

7. İdrar kaçırma ve pelvik organ prolapsusu

2001-2004 yılında yapılan bir çalışmada 20 yaş üzerindeki inkontinans prevalansının % 49,6 olduğu ve bu kadınların % 49,8'inde sadece stres

inkontinans %15,9'u sadece sıkışma inkontinans, % 34,3'ünde karışık tip inkontinans olduğu belirtilmiştir³⁷. Saf stres üriner inkontinans Meksikalı ve Amerikalı bayanlarda, siyahlara göre 2,5 kat daha fazla görülmektedir³⁸. Ayrıca kadınların % 23,7'sinde en az bir pelvik taban bozukluğu olduğu ve bu oranında beden kitle indeksi ve yaş ile arttığı belirtilmiştir³⁹. Toplumda erkeklerde inkontinans prevalansı %17 dir ve bu oran yaş, ırk ve sosyoekonomik duruma göre değişmektedir⁴⁰. Kadınların aksine erkeklerde sıkışma inkontinansı %40-80, karışık tip inkontinans %10-30, saf stres inkontinans %10'dan az görülmektedir.

Pelvik organ prolapsusu için tanımlanan risk faktörleri; yaşlanma ve menapoz, artmış vajinal doğum, obezite, kronik öksürük-konstipasyon, genetik yatkınlık (marfan ya da Ehler danlos sendromu vs.), östrojen yetersizliği, yetersiz pelvik taban kas gücü, eksojen hormon kullanımı (hormon replasman tedavisi veya oral kontrasepsiyon için) ve sigaradır⁴¹. Erkeklerde ise; komorbiditeler (diyabetin her tipi), zayıf sağlık durumu, kavrama bozukluğu, inme, radyasyon, idrar yolu enfeksiyonları, prostat hastalıkları inkontinansla ilişkilidir⁴².

7.1. Öykü

İnkontinansı değerlendirmede eksiksiz bir anamenez zorunludur. İlk olarak kontinans tipi fiziksel hareketle kaçırma oluyormu?, kaçırma aciliyet hissi ile beraber mi?, farkında olmadan

mı oluyor?, inkontinans tipi miks ise hangi unsuru daha fazla rahatsız ediyor? Gibi subjektif sorularla değerlendirilmelidir. Daha sonra eğer mümkün ise kaçığın miktarı (derecesi) belirlenmelidir. Çünkü tedavi sonrası etkinliği değerlendirmede önemlidir. Rutin değerlendirmede kaçığın derecesi ölçmede günlük kullanılan ped sayısı, idrar kaçırmaya bağlı değiştirilen elbise sayısı pratik olarak esas alınabilir. Daha sonra gündüz-gece işeme sıklığı nedir? idrar kesesini yeterince boşaltamama hissi oluyor mu? kuvvetli yada damla damla idrar yapma varmı? işlemek için zorlanma gerekiyor mu? soruları ile işeme şekli tanımlanmalıdır. Son olarak semptomların süresi ve idrar kaçığının başlangıcına katkıda bulunan durumların belirlenmesi gerekmektedir (kaçırma doğumdan sonra mı oldu?, gebelikte mi başladı?, ne zamandır var?, düşme zorlama veya travmadan sonra mı başladı?, pelvis veya bilinen cerrahi operasyon geçirdi mi?, erkekler için benign veya malign hasatalık için herhangi bir prostat veya üretra cerrahisi geçirdi mi?, idrar yollarına bir girişim oldu mu?, eşlik eden nörolojik semptomlar -myelodisplazi, bel cerrahisi, spinal kodr hasarı, multipl skleroz, Parkinson, diyabet, demans- var mı?).

Özellikle yaşlı insan popülasyonunda kullanılan ilaçlardan dolayı doğru tedavi yönetiminin belirlenmesi için bu ilaçların alt üriner sistem fonksiyonlarını nasıl etkilediği kabaca bilinmelidir. Tablo 4'de ilaç sınıflarına göre alt üriner sistem etki potansiyelleri belirtilmiştir.

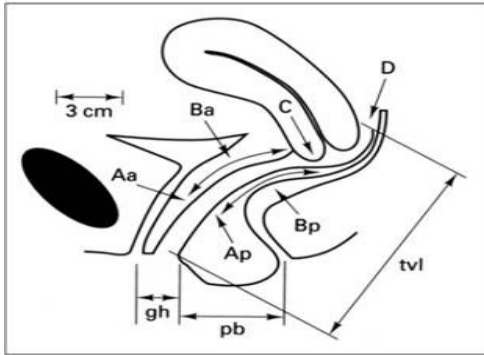
TABLO 4. Alt üriner sistemi etkileyen ajanlar

• Sempatomimetikler	• Mesane çıkım direncini attırır. • Retansiyonu hızlandırır. • Obstruktif semptomları siddetlendirir.
• Sempatolitikler	• Mesane çıkım direncini azaltır. • Stres inkontinansı siddetlendirir.
• Antikolinergikler	• Çıkım obstruksiyonu bulunan hastalarda retansiyona katkıda bulunur.
• Diüretikler	• Direkt olarak mesaneye etkisi yoktur artan idrar üretimi nedeni ile inkontinans semptomlarını şiddetlendirebilir.

7.2. Fizik muayene

Yaş, yürüyüş tarzı, kilosu, performansı, genel nörolojik durumu ilk bakışta dikkat edilmesi gereken özelliklerdendir. Genel olarak abdominal (operasyon skarları, kitle, herni, suprapubik mesane değerlendirilmesi), perineal ve rektal (prostat) /vajinal değerlendirme yapılmalıdır. Perineal değerlendirmede östrojen durumu önemlidir. İyi östrojenize olan sağlıklı dokular, rugalı, pembe renkli iken hormon eksikliğinde ruga olmaksızın soluk renkli, düz kuru bir dış genitalya dikkati çeker.

Üretra pozisyonu ve hareketliliği Q tip testi ile değerlendirilir⁴³. Test çubuğu üretradan mesaneye sokularak valsalva manevrası yaptırılır. Bir açı ölçer ile maksimum açı değişikliği ölçülür. Yatay düzlemde 30 dereceden büyük olan açı değişimi hipermobilité olarak değerlendirilir. Pelvik organ prolapsusunu değerlendirmede en sık kullanılan sınıflama Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) ve Baden-Walker sınıflamalarıdır⁴⁴(Şekil 8). POP-Q sınıflamasında himen ile ilişkili 9 spesifik ölçüm noktası ile 6 vajinal nokta belirlenmiştir (Şekil 9)⁴⁵.

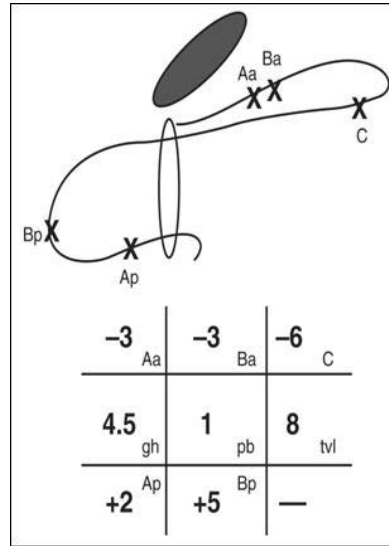


Şekil 9. POP-Q sınıflamasının referans verileri
Aa; proksimal anterior vajen duvarı Ap; proksimal posterior vajen duvarı
Ba; üst anterior vajen duvarı Bp; üst posterior vajen duvarı
C; serviks veya vajen kafi D; posterior forniks
gh; genital açıklık pb; perineal kısım tvl; total vajen uzunluğu

Bu 6 nokta valsalva manevrası ile ölçülerek himenin üzerinde kalan noktalar negatif, altındaki noktalar pozitif olarak belirlenir. İdeal olarak ayakta ve sırt üstü pozisyonda tekrarlanmalıdır. Şekil 10'da arka destek defektinde verilen bir örnek sunulmuştur. Özetlendiği gibi prolapsusun başlıca noktası olan Bp himenden 5 cm distalde, C noktası 6 cm de bulunmaktadır. Proksimalde posterior vajen duvarı 2 cm açılmış olduğu görülmektedir.

Tablo 5'de POP-Q evreleme kriterleri verilmiştir⁴⁵.

Fizik muayenede bir önemli nokta da nörolojik incelemedir. Yürüyüş, konuşma, yüz simetrisi, perianal ve perine his duyusu, motor gücü, vajinal ve pelvik taban gücü faydalı bilgiler verir. Sakral sinir kökü S2-S4 değerlendirmesinde kullanılan bulbokavernöz refleks kadınların %70'inde erkeklerin %100'ünde görülür. yol göstericidir. Penis başı veya klitoris sıkıldığında anal veya pelvik taban kontraksiyonu olarak tanımlanır. Parmakla rektal/vajinal muayene ile rektosel, anal sfinkter tonusu değerlendirilir.



Şekil 10. POP-Q sınıflamasında çizgi yöntemi ile örnekleme⁴⁴

TABLO 5. POP-Q evreleme kriterleri

Evre	Kriter
0	Aa, Ap, Ba, Bp -3 cm'de C veya D \leq (tv1-2 cm)
1	Prolapsusun en distal kısmı hymenin 1 cm yukarisındadır. (<-1) cm.
2	Prolapsusun en distal kısmı hymenin 1 cm yukarisındaki veya aşığısındaki aralıkta bulunmaktadır. (\leq +1cm veya \geq -1 cm)
3	Prolapsusun en distal noktası hymenin 1 cm aşığısındadır. Fakat total vaginal uzunluk-2 cm den daha fazla prolabe değıildir. (+1 cm ve tv1-2)
4	Prolapsusun en distal noktası tv1-2'den daha fazla prolabe olmuştur.(\geq tv1-2)

7.3. Semptom ölçme araçları

- **İşeme günlükleri;**
İşeme günlükleri, anketler, ped testleri idrar kaybını hacimsel ve semptomatik olarak ölçmeye yardımcı olur. Bu şekilde hastalar kendi işeme durumların farkında olur. EAU klavuzunda işeme günlüğü öneri derecesi A olmakla beraber 3-7 gün süresince tutulması gerektiği ifade edilmektedir.
- **Anketler ve yaşam kalitesi araçları;**
İnkontinans ve pelvik taban rahatsızlığı olan hastaların semptomlarını, rahatsızlık derecelerini, değerlendirmek amacı ile valide edilmiş bir çok araç bulunmaktadır. Uluslararası inkontinans danışma kurulu (ICI) tarafından

Birçok kişi bazı zamanlarda idrar kaçıır. Kaç kişinin idrar kaçırdığını ve bunun onları ne kadar rahatsız ettiğini öğrenmeye çalışıyoruz. Aşağıdaki soruları SON DÖRT HAFTA BOYUNCA ortalama olarak nasıl olduğunuzu düşünerek yanıtlayabilirsiniz minnetar oluruz.

1) Lütfen doğum tarihinizi yazınız: GÜN/ AY/ YIL (...../...../.....)

2) Cinsiyet Kadın Erkek

3) Ne sıklıkla idrar kaçıyorsunuz? (Bir kutuyu işaretleyin)

hiçbir zaman	0
haftada bir veya daha seyrek gibi	1
haftada iki veya üç kez	2
günde bir kez gibi	3
günde birkaç kez	4
her zaman	5

4) Size göre ne kadar idrar kaçıyorsunuz bilmek istiyoruz?
Genelde ne kadar idrar kaçıyorsunuz? (ped (koruyucu bez) kullanın veya kullanmayın)
(Bir kutuyu işaretleyin)

hiç	0
az miktarda	2
orta derecede	4
çok miktarda	6

5) **Tümüyle bakıldığında, idrar kaçırmaya günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor?**
Lütfen 0 (hiç bir şekilde) ile 10 (çok fazla) arasındaki bir sayıyı yuvarlak içine alınız

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

hiç bir şekilde çok fazla

ICI-Q skoru: toplam skor 3+4+5.....

6) **Hangi durumlarda idrar kaçıyorsunuz? (lütfen size uyanları tümünü işaretleyiniz)**

- hiçbir zaman-idrar kaçırmıyorum....
- tuvalete yetişmeden idrar kaçıyorum....
- öksürürken veya hapsürürken kaçıyorum....
- uyurken kaçıyorum....
- hareket halinde iken ya da spor yaparken kaçıyorum....
- işemeyi bitirip giyinirken idrar kaçıyorum....
- belirgin bir neden olmadan kaçıyorum....
- her zaman kaçıyorum....

Şekil 11. ICIQ-SF Türkçe sürüm⁴⁷

tavsiye edilen bir çok anketler gösterilmiştir. Bunlardan ICIQ, ICI tarafından oluşturulmuş gerek klinik uygulama, gerek araştırma düzenlenmesinde inkontinans ve pelvik taban fonksiyonunu değerlendirmede uluslararası alanda kullanım için geliştirilmiştir. Anketin kısa hali ICIQ-SF olarak adlandırılır ve Türkçe validasyon çalışması yapılmıştır⁴⁶ (Şekil 11).

- **Ped testleri;**

Genelde akademik çalışmalar için idrar kaçırılan idrar miktarını kullanılan pedin ıslak ağırlığını ölçerek değerlendirilir. ICI 24 saatte 1,3 gramdan daha fazla kaçağı pozitif kabul etmesine rağmen 8 grama kadar 24 saatlik idrar kaçağını normal kabul eden çalışmalar da vardır⁴⁸.

- **Boyama testi**

Vajinal akıntı veya peritoneal sıvı gibi diğer sıvılara karşı idrarı doğrulamada, üriner fistül tanısında yardımcı olabilir. Oral olarak alınan 200 mg fenazopiridin idrarı turuncuya boyar. Vezikovajinal veya üretravajinal fistül tanılarında steril suda veya serum fizyolojik çözünen metilen mavisi veya fenazopiridin intravesikal uygulanmasını takiben intravajinal tamponun mavi veya turuncu boyanması ile tanı konulabilir. Üreterovajinal fistül tanısında ise oral alınan fenazopiridin ile intravezikal verilen metilen mavisi ile vajinal tamponun boyanma şekline göre fistülün ureterden mi yoksa mesaneden mi kaynaklandığı tespit edilebilir⁴⁹.

- **İdrar analizi;**

İdrar yolu enfeksiyonu ile inkontinansın birlikte olduğu bilinmektedir. Özellikle enfeksiyonun ilk dönemlerinde bu daha sık olduğu görülür. Basit dipsitik idrar analizi ile sekonder inkontinansa neden olabilecek durumları proteinüri (enfeksiyon ve/veya renal hastalık), hematüri (malignensi veya enfeksiyon), glikozüri (diya-

bet), nitrit ve lokosit esteraz (enfeksiyon) ile kolaylıkla tespit edilebilir⁵⁰. EAU klavuzu inkontinans değerlendirmesinde idrar analizini öneri derecesi A olarak sunmakta ve tespit edilen idrar yolu enfeksiyonunun uygun bir şekilde tedavisini önermektedir. Yaşlı hastalarda inkontinans tedavi edilmesine asemptomatik bakteriyüri tedavisinin gerekli olmadığı öneri derecesi B olarak vurgulanmıştır⁵⁰

- **İşeme sonrası rezidü (PVR);**

Rutin olarak tüm inkontinans hastalarında değerlendirilmesi EAU klavuzunda öneri derecesi A olarak belirtiliyor ve sürekli 100 ml 'den fazla PVR'si bulunan hastaların işeme disfonksiyonu yönünden ele alınması gerektiği vurgulanıyor.

- **Ürodinami;**

İnkontinans hastasının değerlendirmesinde problemin depolama sorununu mu yoksa boşaltım sorunu mu olduğu tespit edildikten sonra detrusörden mi yoksa çıkımdan mı kaynaklandığının bilinmesi önemlidir. Rutin kullanımı yoktur fakat konservatif yöntemlerin başarısız olduğu, tanının net olmadığı, önceki tedavilerden sonuç alınamaması, nörolojik hastalıklar durumlarında kullanılabilir.

- **Görüntüleme;**

Standart görüntüleme komplike olmayan inkontinanslı hastalarda gerekli değildir. Ancak renal hasar ve pelvik patolojiden düşünülen hastalarda üst ve alt üriner sistemin görüntülenmesi yapılmalıdır³. Pelvik organ prolapsuslarına sekonder olarak üreteral kingleşme veya nörojenik detrusör disfonksiyonu olan hastalarda üst üriner sistem obstruksiyonu ve hidronefroz ultrason ile basit olarak tespit edilebilir. MR mesane boynu, uretra ve pelvik tabanın değerlendirilmesinde (özellikle pelvik muayenenin zor olduğu) önemli bilgiler verir. VCUG uretra diveritikülü, sık idrar yolu enfeksiyonu

olanlarda vezikoureteral reflü tansında, işeme sırasında mesane boynunun pozisyonu hakkında bilgiler verir.

8. Alt üriner sistemin nöromüsküler disfonksiyonu

Nöromüsküler hastalıklar veya yaralanmalar sonucu oluşan nörolojik problemler bir takım işeme problemleri oluşturmaktadır. Patolojinin tipine, yerleşim yerine göre oluşabilecek işeme disfonksiyonu da farklılık gösterecektir. Farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan akut disfonksiyon kliniği, kronik disfonksiyon kliniğinden daha farklı olabilir. Tablo 6'da nörolojik ya da yaralanma sonucu oluşan hastalık sonucu işeme disfonksiyonu tipi özetlenmiştir³.

8.1. Beyin sapı ya da üst seviyedeki hastalıklar

Nadir istisnaları olmakla birlikte beyin sapı ve üstü lezyonları işeme sürecini uyumlu sfinkter fonksiyonu (düz ve çizgili sfinkter sinerjisi) ve istemsiz mesane kasılmaları olarak etkilerler. İstemli çizgili sfinkter fonksiyonu genellikle korunur fakat duyu azalır yada gecikir. Bununla beraber akut epizot başlangıcı sırasında detrü-sör arefleksisine bağlı olarak üriner retansiyon gelişebilir. Bu grupta serebrovasküler hastalık, beyin sapı atakları, demans, travmatik beyin yaralanmaları, beyin tümörü, serebellar ataksi, normal basınçlı hidrosefali, serebral palsi, parkinson hastalığı, multipl sistem atrofi olarak sıralanabilir.

8.2. Primer olarak spinal kord tutan hastalıklar

T6 ve S2 arasındaki tam spinal kord lezyonları bulunan hastalar spinal şok dönemini atlattıktan sonra genellikle düz sfinkter sinerjisi ve duyu olmaksızın istemsiz mesane kasılmaları

gösterirler fakat, çizgili sfinkter dissinerjisi de vardır. T6 seviyesinin üzerindeki lezyonlarda düz sfinkter dissinerjisi ve otonomik hiperrefleksi görülebilir. Multipl skleroz, spinal kord yaralanmaları, servikal myelopati, akut transvers myelit, nörospinal disrafizm, tabes dorsalis, pennisyöz anemi, poliomiyelit bu bölümde örnek verilebilir.

8.3. Spinal kord distalindeki hastalıklar

Kendiliğinden istemsiz mesane kasılmaları göstermezler. Detrü-sör arefleksisi spinal şok döneminden sonra başlangıçta görülür. Çizgili sfinkter disfonksiyonunun değişik tipleri oluşabilir fakat yaygın olarak istirahat sfinkter tonusunu korur fakat istemli kontrol altında değildir. Disk hastalığı, spinal stenoz, radikal pelvik cerrahi, herpes vizüs enfeksiyonları, diyabetes mellitus, guillain-barre sendromu bu grupta örnek verilebilir.

Diyabetik hatalarda alt üriner sistem semptomlarına diyabetik sistopati terimi kullanılmaktadır. Duyu afferentlerinin etkilenmesi ile mesane duyusu giderek bozulur, işeme epizodları arasındaki süre böylece uzar ve hasta tam bir sıkışma hissi olmadan ginde bir yada iki kez idrar yapmaya başlar. Bu durum devamında detrü-sör giderek artan gerilmeye karşı kmpanze olamaz ve detrü-sör kas kontraksiyonu son dönem diyabetik hastalarda azalmış olarak görülür⁵¹.

8.4. İşeme disfonksiyonu yapan diğer nörolojik hastalıklar

Lyme hastalığı, herediter spastik parapleji, tropikal spastik paraparazi, AIDS, akut dissemine ensefalomyelit, sringomyeli, şistozomal myelopati, sistemik lupus eritematosus, refleks sempatik distrofi.

TABLO 6. Nörolojik hastalık ya da yaralanma sonucu oluşan sık rastlanılan işeme disfonksiyon tipleri³

Bozukluk	Detrüsör aktivitesi	Kompliyans	Düz sfinkter	Çizgili sfinkter	Diğer
Serebrovasküler hastalık	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik	Akut dönemde sonra detrüsör arefleksisine bağlı retansiyon izlenir. Daha sonra tablo oturur. Ani sıkışma hissi ve sık idrara gitme ve zaman zaman inkontinans la beraberdir. Alt üriner sistem duyusu azalabilir fakat genelde sağlamdır.
Beyin tm, serebellar ataksi, normal basınçlı hidrosetali	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik	İşeme disfonksiyonu yapanlar böbrek tümörleri genelde frontal lobun üst kısmında olanlardır. Alt üriner sistem duyusu azalabilir
Serebral palsi	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik	Çizgili kasta istemli kontrolin kaybı olabilir. %25 hastada çizgili kas disinerjik olanılır.
Parkinson hastalığı	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik	Nigrostriatal yoldaki dopamin eksikliği sonucu parkinsonizm semptomları oluşur. İstemli işeme sırasında çizgili sfinkterin gevşemesi sırasında yavaşlama (bradikinezi) olabilir.
Multipl sistem atrofisi	Aşırı aktif	Normal	Aşırı aktif	Sinerjik	%30-65 oranında çizgili sfinkter disinerjisi görülebilir.
Spinal kord yaralanmaları					
• Suprasakral	Aşırı Aktif	Normal	Sinerjik	Dissinerjik	T7 üzerindeki lezyonlarda düz sfinkter disinerjik olabilir. Spinal şok döneminde (6-12 hafta) somatik refleks aktivite bozulmuş ve flask kas paralizisi gelişmiştir. Hem otonomik hemde somatik hemde somatik aktivite baskılanmış, mesane akontraktıl arefleksif hale gelmiştir. T6-8 sempatik çıkım üstü lezyonlardamesane ve rektum distansiyonunun tetiklediği ölümcül olabilen spesifik uyarılara karşı ortaya çıkabilen akut otonomik bozukluğa otonom hiperrefleksi denir. Bradikardi, baş ağrısı, hipertansiyon, terleme, kızarma belirtileri olabilir. 10-20 mg nifedipin sendromu önler. Ürodinami veya sistoskopi sırasında dikkat edilmesi gerekir.

TABLO 6. Nörolojik hastalık ya da yaralanma sonucu oluşan sık rastlanılan işeme disfonksiyon tipleri³ —devamı

Bozukluk	Detrüsör aktivitesi	Kompliyans	Düz sfinkter	Çizgili sfinkter	Diğer
• Sakral	Arefleksi	Normal veya artmış	Kompelan ama yeterli gevşemeyen	Fiske tonus ama istemli kontrolden çıkmış	
Otonomik hiperrefleksi	Aşırı aktif	Normal	Dissinerjik	Dissinerjik	
Myelodisplazi	Arefleksi	Normal	Açık istirahatte yetersiz	Fiske tonus	Bulgular darklı serilerde farklı olmakla birlikte çizgili sfinkterde sıkça denervasyon kusuru vardır.
Tabes dorsalis, pernisiyöz anemi	Bozulmuş	Normal	Sinerjik	Sinerjik	Esas sorun duyu kaybıdır. Distansiyon sonucu detrüsör dekompanze olabilir.
Disk hastalığı	Arefleksi	Normal	Kompedan nanrelakse	Sinerjik	Çoğunlukla L4-L5, L5-S1 arasındaki fıtıklar spinal köklere baskı yaparlar. FM'de preineede S2-S4 dermatomu ayak laterali (S1-S2) dermatomunda duyu kaybı olur. Çizgili sfinkterde fiske tonus ve denervasyon vardır.
Radikal pelvik cerrahi	Bozulmuş yada arefleksi	Artmış yada normal	Açık istirahatte yetersiz	Fiske tonus	
Diyabet	Bozulmuş	Normal	Sinerjik	Sinerjik	Duyu kaybı vardır fakat motor nöropati de görülebilir.

8.5. Nöromusküler disfonksiyon sonucu gelişen durumlar

8.5.1. Detrüsör sfinkter dissinerjisi (DSD)

Dissinerji belirli bir uyum içinde çalışan iki kas grubu arasındaki koordinasyonun bozulması olarak tanımlanır. Mesane çıkımında çizgili ve düz kas sfinkterleri mevcuttur. DSD veya DESD başka türlü belirtilmediği zaman detrüsör ile çizgili sfinkter arasındaki dissinerjiyi ifade etmektedir. Gerçek DESD sadece sakral spinal kord ile pons miksiyon merkezi arasındaki yollarda bozukluk olduğu zaman görülmektedir. Bu alanda nörolojik lezyonu olanlarda DESD'den şüphelenilmelidir. En sık nedenler spinal kord yaralanmaları, multipl skleroz, farklı transfers myelit tipleri dir⁵². Üç tipi tanımlanmıştır. Tip 1'de en kuvvetli detrüsör kontraksiyonundan sonra çizgili sfinkter aniden gevşer ve obstruktif olmayan işeme görülür. Tip 2'de detrüsör kontraksiyonları sırasında sporadik çizgili kas kontraksiyonları olur. Tip 3'de detrüsör kontraksiyonları sıranda artıp azalan tarzda sfinkter kontraksiyonu ve çıkım obstrüksiyonu görülmektedir. Mesane basıncı ile artan sfinkter EMG aktivitesi her zaman gerçek DESD olarak adlandırılmaz. Hastanın mesane kontraksiyonlarını başlatabilmesi için karın kaslarını kullanması, yada mesane kontraksiyonunu inhibe etmeye çalışması durumlarında psödo-dissinerji olarak ifade edilir. Çizgili sfinkter sorununa yönelik medikal tedaviler önermeli başarı sağlayamamıştır. Günümüzde TAK, sfinkteretomi, sfinktere stent yerleştirilmesi, sfinktere botulinum toksin enjeksiyonu, devamlı kateterizasyon veya üriner diversiyon tedavi metodu olarak kullanılmaktadır³.

8.5.2. Disfonksiyonel işeme

Nörolojik bir hastalık olmadan Hinman sendromu olarak da tanımlanan ürodinamik olarak çizgili sfinkter seviyesinde istemsiz bir obstrüksiyon olması olarak ifade edilen durumdur⁵³.

İşeme kontrolü gelişim döneminde geçici bir evre olabilir veya alt üriner sistemde işeme sırasındaki rahatsızlık veren ve daha sonra ortadan kalkmış durumun ortaya çıkarmış olduğu çizgili sfinkter kontraksiyonu olabilir⁵⁴.

8.5.3. Mesane boynu disfonksiyonu

Mesane boyununun istemli veya istemsiz boşaltım sırasında yetersiz açılmasıdır. Düz sfinkter dissinerjisi, proksimal üretra obstrüksiyonu, disfonksiyonel mesane boynu olarak da adlandırılır. Bu hastalar genellikle genç-orta yaşta erkek hastalardır, idrar boşaltım süresi obstruktif ve uzundur aynı zamanda dolmuş evresinde irritasyon bulguları mevcuttur. Birçok ürolog tarafından değerlendirilmişlerdir normal prostat muayene bulguları, belirgin PVR olmaması, mesanenin endoskopi görüntüsü normal olması nedeni ile psikojenik olarak adlandırılmışlardır. Mesane kontraksiyonu esnasında VSUG ile obstrüksiyonun yeri saptanabilir. Bu hastalarda prostat büyümesi de olaya eklendiğinde çift obstrüksiyon durumu ortaya çıkar (trapped prostate- tuzağa düşmüş prostat) olarak adlandırılırlar⁵⁵. Prostat dokusu mesane boynunu itemez ve üretra içine uzanım gösterir. Bu kişiler gelende genç, anksiyeteli, sinirli kişilerdir. Alfa blokerlerden kısmi fayda sağlasalar da kesin çözüm mesane boynu insizyonudur. BPH ile birlikte olgularda prostat rezeksiyonu ile kısmi mesane boynu çıkarılması bu hastalarda büyük fayda sağlar.

8.5.4. Kadınlarda mesane çıkım obstrüksiyonu

Kadınlarda erkeklere oranla sık görülmez. Non-nörojenik mesane boynu disfonksiyonu kadınlarda obstrüksiyonu tanımlanırken maksimal akım hızı 12ml/sn'dan az, detrüsör basıncı maksimum akım hızında en çok 20 cm su olması kriter olarak alınmıştır. Bu hastalarda cerrahi tedi-

vi yapılacaksa oldukça dikkateli olması gerekir sfinkterik inkontinans ciddi bir risktir⁵⁶.

8.5.5. Genç erkeklerde düşük basınç düşük akımlı işeme (Utangaç mesane)

Bu durum genelde mesane çıkım obstruksiyonuna sekonder gelişen dekompanze detrusöre bağlı ortaya çıkar. Genç bir erkekte bu durum sık idrara çıkma idrar boşaltmada bekleme ve zayıf idrar akımı ile karakterizedir. Ürodinamik inceleme sırasında veya başkalarının yanında işemeyi başlatmada zorlanırlar. Bu kişiler hayati boyunca işeme işlemini aşırı kontrol altında tutma eğilimindedirler ve stres anında bu semptomları ortaya çıkar. Genç yaşta obstruksiyon olmayan bu hasta grubunda ne ampirik farmakoterapi ne de transüretal cerrahi belirli bir yarar sağlamamaktadır. Davranış tedavisi programları uygulanması önerilmektedir⁵⁷.

8.5.6. Genç kadınlarda üriner retansiyon; Fowler sendromu

Erkek hastalarda üriner retansiyon BPH ya bağlı anatomik obstruksiyon sonucu gelişen sık karşılaşılan bir durumdur. Kadınlarda retansiyon nedenleri çok olağan değilse de nadir değildir. Erkeklerde olduğu gibi nörolojik, farmakolojik, anatomik, fonksiyonel myopatik ve psikolojik nedenler sayılabilir⁵⁸. Fowler sendromu nörolojik hastalık olmadan üriner retansiyon ile seyreden bir durumdur. Alt batin rahatsızlığı ile beraber bir gün veya daha fazla süre işeyemediklerini fark eden 30 yaşlarındaki genç kadın tipik hikâyesidir. Sıkışma hissi olmadan 1 litre den fazla mesane kapasitesi tanı için gereklidir⁵⁹.

8.5.7. Postoperatif üriner retansiyon

Alt üriner sistem, perineal, jinekolojik ve anorektal cerrahilerinden sonra sık fakat iyi an-

laşılmamış bir durumdur. Anestezi mesane duyunu algılamada azalma, mesane kontraktilesinde azalma, işeme refleksi aktivitesinde azalma yaparak, ağrı ve rahatsızlık hissi sempatik efferent yol ile mesane çıkım direncinde artma oluşturarak retansiyon kliniği oluşturabilmektedir. Bu tip cerrahilerden sonra profilaksik olarak 10 mg fenoksibenzamin (alfa blokör) kullanımının retansiyon riskini azalttığı bulunmuştur.⁶⁰

8.5.8. Hipertrodizm

Bu hastalarda artmış beta adrenerjik sempatik aktivitenin artmasından dolayı obstruktif işeme semptomları, artmış mesane kapasitesi ve işeme sırasında artmış EMG aktivitesi ile karakterizedir. Tirotoksikozun düzelmesi semptomlarda da düzelme sağlar⁶¹.

Nörümusküler disfonksiyona bağlı diğer durumlar diğer klinik durumlar Tablo 7'de özetlenmiştir.

8.6. Nörolojik alt üriner sistem disfonksiyonunun tedavisi

Tedavide öncelikli hedefler üst üriner sistemi korumak, idrar kontinansını iyileştirmek, yaşam kalitesini yükseltmek, alt üriner sistem fonksiyonlarının korunmasını sağlamak olarak sıralanmaktadır. Hem dolum sırasında ve hem de boşaltım sırasında detrusör basıncının güvenli limitlerde tutulması ürolojik nedenlerden kaynaklanan mortalitenin önemli oranda azalmasını sağlamaktadır. Fakat tedavi seçminde yaşam kalitesinin de mutlaka gözden geçirilmesi gerekmektedir.

8.6.1. Konservatif tedavi

Yardımlı mesane boşaltımı; Alt batinın suprapubik olarak aşağı doğru bastırılması (crede maverası), abdominal ıkınma (Valsalva manevrası) ve tetiklenmiş refleksi işeme (sakral veya lumbal

TABLO 7. Nörümusküler disfonksiyona bağlı diğer durumlar	
Şizofreni	İstemsiz detrüsrör kontraksiyonları, acil işeme hissi
Gastroparazi	Genelde diyabete bağlı, diyabetin eşlik etmediği durumlarda idrar boşaltmada zorluk, diyabetle birlikte olanlarda sık idrara çıkma
Myastenia Gravis	Asetilkolin nikotinik reseptörlere karşı otoantikordardan dolayı çizgili kas gruplarında zayıflık vardır. İntrensek sfinkter yetersizliği, azalmış pelvik taban kontraksilitesi vardır. Prostektomi sonrası inkontinans riski çok atmıştır.
Isaacs sendromu	Adele fasikülasyonları aşırı terleme, kreatin yüksekliği ile karakterize nadir görülen klinik durumdur. Priüretal çizgili kas spazmına bağlı idrar retansiyonu ve rektal sfinkter spazmı görülebilir.
Wernicke ensefalopatisi	Thiamin (B1) vitamini eksikliğine bağlı olarak periventriküler yerleşen lezyonlarla karakterizedir. Periferik nöropati olmaktadır. İstemsiz mesane kontraksiyonu, mesane hacminde azalma olmaktadır. B1 vitamini takviyesi ile semptomlar iyileşme gösterir.
Skleroderma	Ciltte fibrozis ve kalınlaşma, küçük arteryal bozukluk, kalp, akciğer, böbrek tutulumu yapan bağ foku hastalığıdır. Semptomlar mesane düz kasında gelişen fibrosize bağlıdır.
Ehler-Danlos sendromu	Destek bağ dokusunun kalıtsal bozukluğu ile seyreden sorunların görüldüğü sendromdur. Ciltte zayıflık incelleme aşırı uzama eklemlerde hareket artışı vardır. Mesane divertikülleri sık ratlanır.
Radyasyon	Ağırlıklı olarak dolum/depolama evresi ile ilgili semptomlar vardır. Mesane hacminde ve kompliansta azalma vardır. 6 ayda bu parametreler geri dönebilir.
Yaşlanma	Nörojenik problemler mesane çıkım obstruksiyonuna bağlı semptomları makeleyebilir.

dermatomların stümülasyonu ile refleks detrüsrör kontraksiyonu) ürodinamide intravezikal basınçların güvenli olduğu gösterilmedikçe uygulamak kontrendikedir. Çünkü kompresyon mevcut mesane içi daha da arttırarak üst üriner sistem için olumsuz sonuçlar doğurur. Zaten zayıf olan pelvik taban liflerini daha da kötüleştirerek inkontinansı şiddetlendirebilir⁶².

Alt üriner sistem rehabilitasyonu; zamanlı işeme, yaşam şeklinin değiştirilmesi, pelvik taban kas egzersizleri, pelvik taban elektrostümülasyonu, geribildirim (biofeedback) kullanılabilir. Pudandal sinir afferent liflerinin elektriksel stümülasyonu işeme refleksini ve detrüsrör kasılmasını büyük ölçüde inhibe etmektedir. Periferik tibial sinir, penis ve klitorisin geçici elektrik stümülasyonu nörojenik detrüsrör aşırı aktivitesinde (3 ay-1 yıl süre ile) baskılanma oluşturabilmektedir⁶².

İlaç tedavisi; tek optimum medikal tedavi henüz yoktur. Kullanılan ilaçlar problemlerin

bir kısmını çözmek ve diğer tedbirleri almak için kullanılır. Aşırı aktif detrüsrör olan nörojenik hastalarda antikolinergik ilaçlar ilk basamak tedavisi olarak kullanılmaktadır (öneri derecesi A). Oksibutin, tolterodin, trospium, propiverin bunlardan en iyi bilinenleridir. Darifenasin, solifenasin, fesoterodin (aktif metaboliti tolterodin) son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Yaşam süresince gerekli olan tedavide ilaç toleransının artması ve istenmeyen etkilerin oluşması bu hastalarda önemli bir konudur. Bu hastalar diğer aşırı aktif detrüsrörü olanlara göre daha yüksek dozlara gereksinim duyarlar bu da istenmeyen etkilerden dolayı tedavinin erkenin bırakılmasını gerektirebilir. Çocuklarda sadece toleridin çalışmaları bulunmaktadır. Detrüsrör kas aktivitesinde azalma ile seyreden hastalıklarda detrüsrör kasılmasını arttıran ilaçlarla (betanekol, distigmin) yeteri kadar başarı sağlanamamıştır. Bu hastalarda parasempatometikler reçete edilmemelidir (öneri derece-

si A). Son zamanlarda yapılan prelinik çalışmalarda kannaboid agonistlerinin intavesikal uygulanmasında detrusör kontraktilesinde artma oluşturduğuna dair bilgiler sunulmaktadır⁶³. Alfa blokörler mesane çıkım direncini azaltmada oldukça faydalıdır (öneri derecesi A). Alfa blokör ile antikolinerjik ilaçların kombinasyonu monoterapiye göre daha kullanışlı görünmektedir⁶⁴. Hafif stres inkontinanslı hastarda mesane çıkım direncini arttıran ilaçlar ilaçlar gösterilmiş fakat nörolojik disfonksiyonu olan hastalarda bu konuda çalışma bulunmamaktadır⁶².

8.6.1.1. Minimal invaziv tedavi

Kateterizasyon; Detrüsör aktivitesi yok veya çok az olan hastalar ile detrüsör aşırı aktivitesinin antikolinerjikle tedavi edilen hastaların standart tedavi metotudur (öneri derecesi A). Tedavinin riskleri ve tekniği ile ilgili bilgiler hastalara iyi anlatılmalıdır (öneri derecesi A). Kateter boyutları 12-16 Fr olarak (öneri derecesi B) kullanılmalı, günde ortalama 4-6 kere uygulanmalıdır. Mesane hacmi 400 ml'den az olmalı ve rezidü idrar kalmamalıdır. Aseptik aralıklı kateterizasyon tercih edilmelidir. Transüretral veya suprapubik kalıcı kateterizasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (öneri derecesi A)⁶².

Intravezikal ilaç tedavisi; intravezikal yolla ilaç uygulaması yapılabilmektedir. Bu şekilde daha fazla dozajda ilaç ile daha az yan etki elde edilebilmektedir. Vanilloidler kapsaisin ve resiniferatoksin C-liflerini duyarsızlaştırarak liflerin birkaç ay süresinde tekrar duyu kazanana kadar detrüsör aşırı aktivitesini azaltır. Doz olarak, 30 dakika süresince 100 ml %30 alkol içinde 1-2 mMol kapsaisin veya 100 ml %10 alkol içinde 10-100 nMol resiniferatoksin uygulanabilir. Resiniferatoksinin gücü kapsaisinden 1000-kat yüksektir, uygulama sırasında daha az ağrı verir ve kapsaisine karşı duyarsız olan hastalarda

etkin omluğu görülmüştür. Klinik çalışmalarda resiniferatoksinin, botulinum A enjeksiyonuna göre etkisinin daha sınırlı olduğu görülmüştür⁶⁵

Intravezikal elektrostimülasyon; Mesane dolumu duyusunu ve işeme için sıkışma duyusunu artırarak istemli detrüsör kontrolünü yeniden kazandırabilir. 20 Hz frekansında 2 ms süreçli 10 mA'lık sinyallerle günlük 90 dakikalık uyarı seanslarında en az bir hafta uygulanır. Yayınlarında olumlu ve olumsuz sonuç bildirildiğinden tedavideki yeri net değildir.

Mesaneye botulinum toksin enjeksiyonu;

Botulinum toksin A uzun süreli (yaklaşık 9 ay), geri dönebilen bir kimyasal denervasyona neden olmaktadır. Piyasada Botulinum toksininin farklı alt tiplerini içeren (Botox®, Dysport®, Myobloc®, Xeomin®, Prosigne®, PurTox®) preparatlar bulunmaktadır⁶⁶. Ülkemizde botulinum toksininin Botox® ve Dysport® formları mevcut olmakla birlikte Xeomin® 'inde yakın zamanda piyasada olması beklenmektedir. Mesanede trigon hariç tutularak mukoza altına sistoskopik olarak özel iğnelerle uygulanan enjeksiyon sayısının çoğunlukla 30 olduğu ve 200-400 ünite botox kullanıldığı bildirilmiştir. Tam kontinan olan hasta %80'ler civarındadır. Maksimum detrusor basıncında anlamlı azalma olduğu ve sistometrik kapasitede anlamlı artış olduğu bütün çalışmalarda görülmüştür. Botulinum toksininin etkisinin hızlı olarak 1-2 haftada başladığı ve her enjeksiyonda 8-9 ay etkinliğinin devam ettiği ve göz önünde bulundurulduğunda antikolinerjik tedaviye yanıt vermeyen veya dirençli olgularda botulinum enjeksiyonu sistemik yan etkisi az olan minimal invazif tedavi metodu olarak kullanılabilir⁶⁷. Yaygın kas zayıflığı nadiren istenmeyen etki olarak görülmektedir. Detrüsör aşırı aktivitesini azaltan en umut verici tedavi metodu olarak klavuzlarda yer almaktadır (öneri derecesi A)⁶².

Mesane boynu ve üretra işlemleri; Üst üriner sistemi korumak için mesane çıkım direncinin azaltılması sfinkterektomi veya botulinum toksin A (kimyasal denervasyon) ile sağlanır. (Lazer) sfinkterotomi DESD veya sfinkter bölgesinde diğer mesane çıkım direnci artışlarında uygulanan standart tedavi biçimidir (öneri derecesi A). Botulinum enjeksiyonları, girişimsel cerrahi için elverişli olmayan hastalarda birinci seçenektir. Mesane boynu insizyonu fibrotik mesane boynunda etkilidir (öneri derecesi B). Hacim oluşturan ajanlar ile üretra stentleri veya alternatif cihazlar kullanarak mesane çıkım direncinin artırılması, uzun süreli tedavi olarak önerilmemektedir⁶².

8.6.1.2. Cerrahi tedavi

Konservatif tedavilerin başarısız olduğu durumlarda aşırı aktif mesane için;

- Mesane augmentasyonu (clam sistoplastisi),
- Otoaugmentasyon (detrüsör myemektomi),
- Sakral anterior kök stimülasyonu-sacral anterior root stimulation (SARS),
- Dorsal rizotomi,
- Nöromodülasyon
- Küçük kontrakte kompliyansı olmayan mesaneler için kontinan veya inkontinan diversionlar uygun bir tedavi olarak sıralanabilir (Şekil 12)⁶².

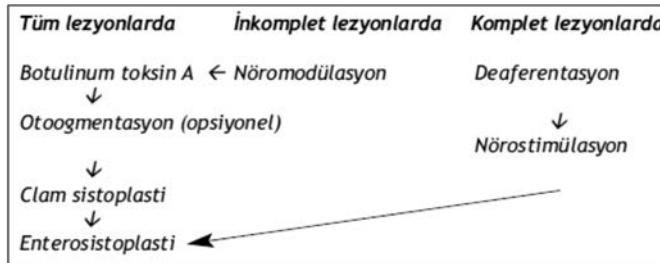
TABLO 8. EAU klavuzunda nörojenik alt üriner sistem semptomları olan hastalarda takip protokolü öneri derecesi⁶²

Üst üriner sistem değerlendirilmesi en az 6 ayda bir yapılmalıdır.	A
Fizik muayene, kan biyokimya ve idrar tetkikleri yılda bir kez yapılmalıdır.	A
Klinikte herhangi önemli bir değişim daha ileri ve özellikli tetkikleri aklımıza getirmeli	A
Temel tanıda ürodinamik değerlendirme zorunludur ve düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır.	A

Detrusör aktivitesinin azaldığı durumlarda SARS (tam lezyonlar) ve sakral nöromodülasyon (incomplete lezyonlar) seçilmiş hastalarda fayda sağlayabilmektedir.

Aktivitesi azalan üretra gibi sfinkter yetersizliğini ilgilendiren durumlarda artifisyonel üriner sfinkter, mesane boynu askısı, orta üretra askısı alternatif tedavileri oluşturmaktadır. Bu yöntemler ancak detrüsör aktivitesi kontrol altında veya kontrol edilebilir ise ve belirgin bir veziko-üreteral reflü eşlik etmiyorsa uygulanabilir. Nörojenik bozukluğu olan hastalarda eş zamanlı olarak mesane augmentasyonu ve artifisyonel üriner sfinkter implantasyonu da bir seçenek olabilir.

Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu bulunan hastaların takip programı Tablo 8'de özetlenmiştir.



Şekil 12. Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesinde cerrahi tedavi.

9. Pelvik organ prolapsusu tedavisi

Kadınların yaklaşık yarısında pelvik taban kas zayıflığı oluşmaktadır ve bunların %10-20 kadarı tıbbi yardım gerektirmektedir. POP az yada semptom vermeyen durumdan, pelvik organların belirgin bir biçimde vajenden dışarıya sarkmasına kadar değişen spektrumda ortaya çıkabilir. Mesanenin vajene doğru sakması sistosel, üretra tabanının vajene doğru sarkması üretrosel, benzer olarak rektumun sarkması rektosel, enrerosele (douglas ve bağırsaklar) olarak adlandırılır. Uterus sarkmasına uterin prolapsus, histerektomi sonrası vajen kafının sarkmasına vajinal kaf prolapsusu adı verilmektedir.

9.1. Ön kompartman

POP'un en sık görülen tipi vajen ön duvar prolapsusudur. Üretra ve mesanenin vajene doğru çökmesi ile sonuçlanır. Ön kompartman mesane, üretra, vajen ön duvarı ve bunların destek dokularından oluşmaktadır. Genelde ön kompartman defektleri ile alt üriner sistem disfonksiyonları bu nedenle birliktelik gösterir⁶⁸. Ön kompartman defektlerinde stres inkontinansa sık rastlanmaktadır⁶⁹. Bu nedenle bu defektlerin tedavisi gerçek stres inkontinans cerrahi tedavisi ile içi içindedir. Pelvik taban defektleri herni onarımı gibi düşünülerek tedavi edilmelidir⁷⁰. Kullanılan cerrahi yöntemler;

- Anterior kolpografi,
- Retropubik kolposüspansiyon (açık veya laparoskopik),
- iğne askı cerrahisi
- Vajinal-paravajinal onarım,
- Greft kullanılarak yapılan onarımlar (meş, kadavra fasyası, domuz dermisi)
- Subüretral sling onarımı olarak sıralanabilir.

Yüksek dereceli ön kompartman prolapsusu olan hastalarda stres inkontinans varlığı açısından prolapsusu redükte edildikten sonra

tar, gizli anması ve bu hastalara aynı seansta anti,inkontinans girişiminin gözden geçirilmesi kesin bir gerekliliktir. Preoperatif stres inkontinans semptomları olan, gizli stres inkontinans semptomları olan veya ürodinamik stres inkontinans semptomları olan hastalarda aynı seansta stres inkontinans cerrahisi de yapılmalıdır.

9.2. Orta kompartman

Uterus endopelvik faysa ve bu fasyanın yoğunlaşması ile oluşan kardinal ve uterosakral ligament yapıları tarafından desteklenir (Şekil). Bu yapıların zayıflaması sonucu uterus veya vajinal kaf (histerektomi yapılmışsa), yerçekimi ve intraabdominal basıncı etkisi ile aşağı doğru yer değiştirir. Vajenide beraberinde sürükler fakat vajen destek dokuları buna direnemiyorsa beraberce inerler ve uterovajinal prolapsusu meydana gelir (orta kompartman defekti). Abdominal sakrokolpopeksi, uterosakral ligaman süspansiyonu (abdominal veya vajinal), uterin süspansiyon (abdominal), kuldoplasti (abdominal veya vajinal), histerektomi (abdominal veya vajinal), sakrospinöz ligament fiksasyonu (vajinal) uygulanan tekniklerdir⁷¹.

9.3. Arka kompartman

Endopelvik fasyanın vajen arka duvarını saran fibröz tabakası Denoviller fasyası veya rektovajinal faysa olarak bilinmektedir. Rektovajinal fasyada oluşan zayıflama vajen arka duvar prolapsusu ve buna eşlik eden enterosel, rektosel gibi anatomik bozukluklara sebep olmaktadır. Yetersiz boşaltım hissi, el yardımı ile defekasyon, tenesmus, konstipasyon gibi defekasyon semptomları olabilir. Transvajinal vajen arka duvar onarımı (posterior kolografi), defekte yönelik olarak sentetik ve biyolojik greftler ile arka kompartman onarımı prosedürleri kullanılmaktadır. Kullanılan materyaller ve cerrahi teknikler farklılık göstermektedir⁷².

TABLO 9. POP-Q bölgeleri ve etkilenen organlar

Kompartman	POP-Q bölgesi	Prolabe olan organ	Vajina duvarındaki yerleşimi
Ön	Aa	Üretra (üretrosel) Mesane (sistosel)	Vajina ön duvarı distali Distali ve proksimali
Orta	C	Serviks	Serviks
	D	İnce bağırsak (enterosel)	Uterosakral skar dokusu
Arka	Ap	Rektum (rektosel)	Vajinal arka duvarı distali ve proksimali
	Bb	Preine cismi	Perine cismi

POP-Q bölgeleri ve etkilenen organlar Tablo 9'da özetlenmiştir³.

Kaynaklar

- Fischer M, Padmanabhan P and Rosenblum N: Anatomy of Pelvic Support, in Goldman H, and Vasavada S (Eds): *Female Urology*, Humana Press, 2007, pp 3-18.
- Yalçın Ö: *Temel ürojenekoloji*, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009.
- Bultitude MF: Campbell-Walsh Urology Tenth Edition. BJU International 2012; 109: E10-E10.
- Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, et al.: Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. The Journal of comparative neurology 1989; 288: 263-279.
- Juenemann KP, Lue TF, Schmidt RA, et al.: Clinical significance of sacral and pudendal nerve anatomy. J Urol 1988; 139: 74-80.
- Yoshimura N and de Groat WC: Neural control of the lower urinary tract. Int J Urol 1997; 4: 111-125.
- Blok BF, Willemsen AT and Holstege G: A PET study on brain control of micturition in humans. Brain : a journal of neurology 1997; 120 (Pt 1): 111-121.
- Fukuyama H, Matsuzaki S, Ouchi Y, et al.: Neural control of micturition in man examined with single photon emission computed tomography using 99mTc-HMPAO. Neuroreport 1996; 7: 3009-3012.
- Hegde SS, Choppin A, Bonhaus D, et al.: Functional role of M2 and M3 muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. British journal of pharmacology 1997; 120: 1409-1418.
- Morita T, Ando M, Kihara K, et al.: Species differences in cAMP production and contractile response induced by beta-adrenoceptor subtypes in urinary bladder smooth muscle. NeuroUrol Urodyn 1993; 12: 185-190.
- Viktrup L and Bump RC: Simplified neurophysiology of the lower urinary tract. Primary Care Update for OB/GYNS 2003; 10: 261-264.
- Vaughan CW and Satchell PM: Urine storage mechanisms. Progress in neurobiology 1995; 46: 215-237.
- de Groat WC, Fraser MO, Yoshiyama M, et al.: Neural control of the urethra. Scand J Urol Nephrol Suppl 2001: 35-43; discussion 106-125.
- Anderson KE: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. Pharmacol Rev 1993; 45: 253-308.
- Wein AJ: Classification of neurogenic voiding dysfunction. J Urol 1981; 125: 605-609.
- Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG, et al.: Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. American journal of physiology Renal physiology 2000; 278: F540-553.
- Delancey JO: Fascial and muscular abnormalities in women with urethral hypermobility and anterior vaginal wall prolapse. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 93-98.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. NeuroUrol Urodyn 2002; 21: 167-178.
- Bemelmans BL, Hommes OR, Van Kerrebroeck PE, et al.: Evidence for early lower urinary tract dysfunction in clinically silent multiple sclerosis. J Urol 1991; 145: 1219-1224.
- Schafer W, Abrams P, Liao L, et al.: Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. NeuroUrol Urodyn 2002; 21: 261-274.
- Stohrer M, Goepel M, Kondo A, et al.: The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee. NeuroUrol Urodyn 1999; 18: 139-158.
- Drach GW, Layton TN and Binard WJ: Male peak urinary flow rate: relationships to volume voided and age. J Urol 1979; 122: 210-214.
- Hassouna M: Practical Urodynamics is edited by Victor Nitti. Geriatric Nephrology and Urology 1999; 9: 65-66.

24. Haylen BT, Ashby D, Sutherst JR, et al.: Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations--the Liverpool nomograms. *Br J Urol* 1989; 64: 30-38.
25. Siroky MB, Olsson CA and Krane RJ: The flow rate nomogram: II. Clinical correlation. *J Urol* 1980; 123: 208-210.
26. Lose G, Griffiths D, Hosker G, et al.: Standardisation of urethral pressure measurement: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 258-260.
27. McGuire EJ, Cespedes RD and O'Connell HE: Leak-point pressures. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 253-262.
28. Defreitas GA, Zimmern PE, Lemack GE, et al.: Refining diagnosis of anatomic female bladder outlet obstruction: comparison of pressure-flow study parameters in clinically obstructed women with those of normal controls. *Urology* 2004; 64: 675-679; discussion 679-681.
29. Abrams P: Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int* 1999; 84: 14-15.
30. Blaivas JG: Pathophysiology of lower urinary tract dysfunction. *Clinics in obstetrics and gynaecology* 1985; 12: 295-309.
31. van Waalwijk van Doorn E, Anders K, Khullar V, et al.: Standardisation of ambulatory urodynamic monitoring: Report of the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society for Ambulatory Urodynamic Studies. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 113-125.
32. Lapedes J, Friend CR, Ajemian EP, et al.: A new method for diagnosing the neurogenic bladder. *Medical bulletin* 1962; 28: 166-180.
33. Geirsson G, Fall M and Lindstrom S: The ice-water test--a simple and valuable supplement to routine cystometry. *Br J Urol* 1993; 71: 681-685.
34. Nitti VW, Tu LM and Gitlin J: Diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol* 1999; 161: 1535-1540.
35. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al.: EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013; 64: 118-140.
36. Yap TL, Cromwell DC and 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.
37. Dooley Y, Kenton K, Cao G, et al.: Urinary incontinence prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol* 2008; 179: 656-661.
38. Fenner DE, Trowbridge ER, Patel DA, et al.: Establishing the prevalence of incontinence study: racial differences in women's patterns of urinary incontinence. *J Urol* 2008; 179: 1455-1460.
39. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, et al.: Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 2008; 300: 1311-1316.
40. Anger JT, Saigal CS, Stothers L, et al.: The prevalence of urinary incontinence among community dwelling men: results from the National Health and Nutrition Examination survey. *J Urol* 2006; 176: 2103-2108; discussion 2108.
41. !!! INVALID CITATION !!!
42. Shamlilyan TA, Wyman JF, Ping R, et al.: Male urinary incontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions. *Reviews in urology* 2009; 11: 145-165.
43. Bergman A and Bhatia NN: Urodynamic appraisal of the Marshall-Marchetti test in women with stress urinary incontinence. *Urology* 1987; 29: 458-462.
44. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, et al.: The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 10-17.
45. Persu C, Chapple CR, Cauni V, et al.: Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) - a new era in pelvic prolapse staging. *J Med Life* 2011; 4: 75-81.
46. Abrams P, Avery K, Gardener N, et al.: The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire: www.icicq.net. *J Urol* 2006; 175: 1063-1066; discussion 1066.
47. Cetinel B, Ozkan B and Can G: The validation study of ICIQ-SF Turkish version. *Turkish J Urol* 2004; 30: 332-338.
48. Lose G, Jorgensen L and Thunedborg P: 24-hour home pad weighing test versus 1-hour ward test in the assessment of mild stress incontinence. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1989; 68: 211-215.
49. O'Brien WM and Lynch JH: Simplification of double-dye test to diagnose various types of vaginal fistulas. *Urology*; 36: 456.
50. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, et al.: EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol* 2012; 62: 1130-1142.
51. Frimodt-Moller C: Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 1980; 92: 318-321.
52. Blaivas JG, Sinha HP, Zayed AA, et al.: Detrusor-external sphincter dyssynergia. *J Urol* 1981; 125: 542-544.
53. Hinman F, Jr.: Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome)--15 years later. *J Urol* 1986; 136: 769-777.
54. Jorgensen TM, Djurhuus JC and Schroder HD: Idiopathic detrusor sphincter dyssynergia in neurologically normal patients with voiding abnormalities. *Eur Urol* 1982; 8: 107-110.

55. Turner-Warwick R: Bladder Outflow Obstruction in the Male: *Prostatic Obstruction*, Springer London, 1994, pp 79-102.
56. Smith PP and Appell RA: Functional obstructed voiding in the neurologically normal patient. *Curr Urol Rep* 2006; 7: 346-353.
57. Rosario DJ, Chapple CR, Tophill PR, et al.: Urodynamic assessment of the bashful bladder. *J Urol* 2000; 163: 215-220.
58. Basson J, van der Walt CLE and Heyns CF: *Urinary retention in women*, 2012.
59. Swinn MJ and Fowler CJ: Isolated urinary retention in young women, or Fowler's syndrome. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2001; 11: 309-311.
60. Goldman G, Kahn PJ, Kashtan H, et al.: Prevention and treatment of urinary retention and infection after surgical treatment of the colon and rectum with alpha adrenergic blockers. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1988; 166: 447-450.
61. Goswami R, Seth A, Goswami AK, et al.: Prevalence of enuresis and other bladder symptoms in patients with active Graves' disease. *Br J Urol* 1997; 80: 563-566.
62. Pannek J, Blok B, Castro-Diaz D, et al.: *Neuro-Urology*. 2014.
63. Apostolidis A: Taming the cannabinoids: new potential in the pharmacologic control of lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2012; 61: 107-109; discussion 109-111.
64. Takeda M, Homma Y, Araki I, et al.: Predictive factors for the effect of the alpha1-D/A adrenoceptor antagonist naftopidil on subjective and objective criteria in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 2011; 108: 100-107.
65. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, et al.: Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol* 2004; 172: 240-243.
66. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, et al.: Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1439-1446.
67. Karsenty G, Denys P, Amarengo G, et al.: Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008; 53: 275-287.
68. Nichols DH, Randall CL and Diedrick MD: *Vaginal surgery*, Williams & Wilkins Baltimore, 1989.
69. Tarnay C and Dorr C: *Relaxation of pelvic supports. Current Obstetric and Gynecology Diagnosis and Treatment* New York, Lange Medical/McGraw-Hill 2003: 789-792.
70. Weber AM and Walters MD: Anterior vaginal prolapse: review of anatomy and techniques of surgical repair. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 311-318.
71. Strohbehn K, Jakary JA and Delancey JO: Pelvic organ prolapse in young women. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 33-36.
72. Richardson AC: *The Anatomic Defects in Rectocele Techniques and Enterocoele. Female pelvic medicine & reconstructive surgery* 1995; 1: 214-221.

Üriner İnkontinans

18

Burhan Coşkun • Rahmi Onur

Giriş:

Üriner inkontinans, hayat kalitesi üzerine olumsuz etkileri olan önemli bir hijyenik sorundur. Bu semptom, erkek ve kadınlar için sosyal hayatı önemli ölçüde kısıtlayan ve başa çıkılması zor bir durumdur. Bu bölümde kadın ve erkekte görülen farklı tipte inkontinanslar, genel tanım, üriner inkontinans etyopatogenezi, prevalans ve risk faktörleri ile tanı ve tedavi yöntemleri tartışılacaktır.

Tanım

Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society-ICS), üriner inkontinansı, 'sosyal ve hijyenik sorunlara yol açan, ve hastanın hayat kalitesini etkileyen, istemsiz idrar kaçırma' olarak tanımlamıştır (1). ICS tarafından yapılan en son standardizasyon raporunda ise üriner inkontinans, her türlü istemsiz idrar kaçırma şikayeti olarak tarif edilmiştir (2).

Üriner inkontinans nedenleri açısından geçici veya sürekli olarak sınıflandırılabilir. Deliryum, enfeksiyon, atrofik vajinit veya üretrit, farmakolojik ajanlar, psikolojik sorunlar, aşırı idrar çıkarma, kısıtlı mobilite ve kabızlık gibi ne-

denler "geçici üriner inkontinansa" neden olabilir (3-5). Altta yatan bu problemlerin çözülmesi ile inkontinans ortadan kalkabilir.

Sürekli üriner inkontinans ise, stres, sıkışma, karışık, taşma, fonksiyonel tip ve yapısal inkontinans başlıkları altında incelenebilir (6-8).

ÜRİNER İNKONTİNANS TİPLERİ

Stres tip üriner inkontinans (SUI)

Karın içi basıncının artmasına neden olan öksürme, gülme, hapsirme, ıkınma, efor, egzersiz, gibi aktiviteler sırasında istemsiz olarak idrar kaçırmasıdır (9). SUI, kadınlarda üretral hiper-mobilite veya üretral sfinkter yetmezliğinden kaynaklanmakta olup, genç bayanlarda en sık üriner inkontinans nedenidir (10). Erkek inkontinansının en sık nedeni radikal prostatektomi cerrahisidir. Post operatif dönemde hastaların %8-12 si idrar kaçırılmaktadır. (11)

Sıkışma tipi üriner inkontinansı (UII)

Tuvalete gitme ihtiyacı hissedildiği anda tuvalete ulaşmadan idrar kaçırma olarak tanımlan-

maktadır (12). Allta yatan nörojenik bir sebebe bağlı olabileceği gibi bu durumun eşlik etmediği, detrusorun idiyopatik aşırı aktivitesinde ya da mesanenin infeksiyon ve inflamasyonlarında ortaya çıkabilir (13).

Karışık tip üriner inkontinans (MUI)

Hastada hem SUI hem UUI'nın birlikte olmasıdır. Kadınlarda ilerleyen yaşla birlikte %33 oranında MUI saptanmaktadır (13, 14).

Her 3 inkontinans tipi (SUI, UUI, MUI) de mesanenin depolama fazında meydana gelen şikayetlerdir (2). Üriner inkontinans şikayetleri olan kadınlarda; SUI, UUI ve MUI oranları sırasıyla %49.8%, %15.9, ve %34.3 olarak rapor edilmektedir (15).

Taşma tipi inkontinans

Özellikle erkek hastalarda görülen taşma tipi inkontinans, mesane çıkım obstruksiyonuna ya da diyabetik nöropati örneğinde olduğu gibi mesanenin yeteri kadar kasılmaması sonucu ortaya çıkar. Kadınlarda çok sık görülmemekle birlikte ileri evre pelvik organ prolapsusları bu inkontinans türünü ortaya çıkarabilir. (7, 16, 17)

Fonksiyonel tipte inkontinans

Yatağa bağımlı, hareket kısıtlılığı olan veya kognitif kapasitesi yeterli olmayan hastaların bu durumları nedeniyle idrar kaçırılmaları fonksiyonel tipte inkontinans olarak tanımlanır. Bu hastalarda mesane, mesane çıkımı ve sinirsel iletim normaldir.

Taşma ve fonksiyonel tip üriner inkontinans mesanenin boşaltım fazında meydana gelen patolojilerden kaynaklanmaktadır (7, 18).

Ektopik ureterler, vezikovajinal ve ureterovezikal fistüller yapısal inkontinans olarak değerlendirilir.

ÜRİNER İNKONTİNANS PREVALANSI, RİSK FAKTÖRLERİ, KONTİNANS MEKANİZMALARI VE İNKONTİNANS ETYOPATOGENEZİ

Prevalans, Risk Faktörleri

Üriner inkontinansla başvuran kadınlarda en sık görülen inkontinans türü SUI olup bunu MUI ve UUI takip etmektedir (15). Kadınlarda yaşlanma ile birlikte inkontinans artmaktadır. (19) Yapılan çalışmalarda kadınlarda görülen inkontinans oranının %12 ile %48 arasında değiştiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda inkontinans değişik şekillerde tanımlandığı için net bir oran vermek mümkün değildir. Türkiye'de kadınlarda idrar kaçırma prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda Ege Bölgesi'nde kadınlarda idrar kaçırma %23.9 iken Doğu Anadolu'da bu oran %46.3 olarak bulunmuştur (20, 21). Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmaların bir derlemesinde değişik inkontinans türlerinde oranın %10-70 arasında değiştiği bildirilmiştir (22). Kadınlarda SUI için en önemli risk faktörleri arasında; gebelik ve vajinal doğum yer alır. Ancak, yaşla beraber bu risk faktörleri önemini yitirir. Menapozun ve histerektominin bilinen aksine, günümüzde SUI oluşumunda anlamlı risk oluşturmadıkları bildirilmektedir. Obezite, geçirilmiş pelvik bölge cerrahisi, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik pelvik ağrı, konstipasyon da risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Östrojen yetmezliği ve vücut kitle indeksi ise değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alır. Risk faktörlerinin etnik köken ve coğrafi alanlara göre değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir (23, 24).

Erkek üriner inkontinansı ile ilgili prevalans çalışmaları kadınlarda olduğu kadar yeterli değildir. Uluslararası idrar kaçırma konsültasyonu raporuna göre erkeklerde idrar kaçırma prevalans oranları çeşitli hasta populasyonlarında, değişik ölçeklere göre değerlendirildiğinde %1 - %39 arasında bulunmuştur. (25, 26)

Erkeklerde üriner inkontinans ile ilgili başlıca risk faktörleri: ileri yaş, prostat hastalığı, prostat cerrahisi veya radyoterapi, idrar yolu enfeksiyonu, günlük yaşamı kısıtlayan fiziksel hastalıklar, nörolojik hastalıklar, konstipasyon, depresyon, diyabet ve uyku apnesidir (27).

Kontinans Mekanizmaları ve Etyopatogenez

Kontinansın sağlanabilmesi öncelikli olarak mesanenin yapısal olarak sağlıklı olmasına ve mesane ile mesane çıkımının koordineli çalışmasına bağlıdır. Üriner kontinans üzerine etki eden faktörler: santral ve periferik sinir sistemi, mesanenin yapısal ve dinamik özellikleri, üretra, mesane çıkımı, sfinkter, peri üretral doku ve pelvik taban kaslarıdır (28).

Basitçe, kontinansın sağlanabilmesi için dinlenme ve stres durumlarında intra üretral basıncın intra vezikal basınçtan yüksek olması gerekmektedir (29). Kadınlarda SUI ile ilgili bir çok teori ortaya atılmıştır. Bu teoriler vajinal desteğin ya da üretral sfinkterin disfonksiyonu tarif ederler. Kabul gören iki teoriden biri olan "Integral Teorisine" göre üretral kapanma mekanizması puboüretral ligaman, subüretral hamak ve pelvik taban kaslarının kontrolündedir (30). 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 (31). Günümüzde, tek bir neden ya da teori yerine SUI'nin tüm olası nedenlerin bir sonucu ya da toplamı ile oluştuğu düşünülmektedir (32).

Erkeklerde inkontinans genellikle mesane disfonksiyonu, sfinkter hasarı ya da her ikisine bağlı olarak gelişmektedir (33-35). Sfinkterik yetmezlik, çoğunlukla travma ya da prostatektomi gibi bir iyatrojenik nedenle ortaya çıkmaktadır. Post prostatektomi inkontinansında sfinkterik yetmezlik %40-%88 olguda tek başına ya da

mesane disfonksiyonu ile en yaygın oluşturmaktadır. Mesane çıkım tıkanıklığı ise %1-%2 olguda idrar kaçırma nedeni olabilir (36, 37)

KADIN İNKONTİNANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Anamnez

Kadın inkontinansının değerlendirilmesinde anamnez önemli bir yer teşkil etmektedir. Hastaların önemli bir kısmı inkontinansa ait semptomları konuşmaktan çekince duyabilirler. Bununla birlikte iyi alınan bir anamnez ile SUI, UUI veya MUI 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 SUI ile ilgili iken, aniden gelen idrara çıkma hissi ile birlikte olan bir kaçırma UUI 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 (38).

İşeme Günlüğü

İşeme günlükleri sadece işeme zamanlarının gece ve gündüz kaydedilmesinden oluşan "işeme çizelgeleri" veya buna ek olarak işeme miktarının da kaydedildiği "sıklık/hacim çizelgeleri" ya da bütün bunlara ilaveten idrar kaçırma atakları, pet kullanımı, sıvı alımı ve sıkışma

ataklarının kaydedildiği “mesane günlükleri”nden oluşur (2). İşeme günlüklerinin en 3 gün boyunca doldurulması gerekmektedir (39). İşeme günlükleri hastalar hakkında daha detaylı ve doğru bilgi edinilmesinin yanında işeme ve sıvı alımı hakkında farkındalıklarının artmasına neden olup mesane eğitime olumlu katkı sağlayabilir.

Sorgulama formları

Sorgulama formlarının rutin pratikte kullanılması hastaların mevcut durumdan değişik boyutlarda ne kadar etkilendiği hakkında bilgiler sunar (40). Sorgulama formlarını kullanmaktaki amaç direkt olarak bir tanı elde etmekten çok, uygun tedavi yöntemini seçmek ve tedavinin sonuçlarını daha iyi değerlendirmektir. (2) Üriner inkontinans ile ilgili birçok sorgulama formu geliştirilmiştir. Urogenital Distress Inventory 6 (UDI-6), Türkçe geçerliliği olan alt üriner sistem semptomlarının varlığını ve sıkıntı derecesini ölçmek için kullanılan popüler bir sorgulama formudur (41, 42). Bu sorgulama formu ile birlikte üriner inkontinansın etkilerini değerlendirmek için Incontinence Impact Questionnaire -7 (IIQ-7) kullanılır (43). Overactive bladder awareness tool (OAB-V8), aşırı aktif mesane semptomları olan hastalar için farkındalığı artırmak için hazırlanmış bir sorgulama formudur. Türkçe geçerlilik çalışması yapılmıştır (Aşırı aktif mesane değerlendirme formu). (44, 45) Uluslararası İdrar Kaçırma Konsültasyon Sorgulaması-Kısa Form (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF)) (46, 47) Üriner İnkontinanslı Hasta Yaşam Kalitesi Anketi (Incontinence Quality of Life Questionnaire (I-QOL)) (48, 49). Pelvik Organ Prolapsusu/İdrar İnkontinansı Cinsel Fonksiyon Sorgulaması, (Pelvic Organ Prolapse/Incontinence Sexual Questionnaire-12 (PISQ-12)) (50, 51) inkontinans ile ilgili Türkçe’ye çevrilmiş diğer sorgulama formlarıdır.

Fizik Muayene

İnkontinans değerlendirilmesinde fizik muayene önemli kanıtlar sağlar. SUI tanısında mesane stres testinde tam dolu ve boş mesane ile hastanın supin pozisyonunda ve ayaktaiken bir kez güçlü bir şekilde öksürmesi istenir ve üretradan idrar kaçığı değerlendirilir. Pelvik prolapsus, atrofi, üretra ve komşulukları incelenmelidir. 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 hipermobiliteden şüphelenilir, ve SUI lehine değerlendirilir (52).

İleri derecede pelvik organ sarkması olan kadınlarda kaçırma kontrolü, normal ve prolapsus redükte edildikten sonra iki kez yapılmalıdır. Ped testi üriner inkontinansın mevcudiyetini 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 basıncını 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 (53).

Laboratuvar tetkikleri

İdrar yolu enfeksiyonu, mesane tümörü, diabet inkontinans ile ilgili olabileceğinden bu hastalıklara ait hematüri, lökositüri, glukozüri gibi bulgular tam idrar tetkiki değerlendirilmelidir (54). Biyokimyasal tetkiklerden serum üre, kreatinin ve glukoz, inkontinans değerlendirilmesinde önemlidir (3).

Post miksiyonel rezidü (PMR) ölçümü

İnvazif olmaması nedeniyle PMR nin USG ile değerlendirilmesi önerilir. Anlamı PMR yüksekliği (genellikle 200 ml üzeri olarak kabul edilir) taşma inkontinansı değerlendirmesinde önemlidir. Ayrıca üst üriner sistem hasarı riski taşıyan hastaların belirlenmesinde faydalıdır (38).

Ürodinamik İnceleme

Gerek aşırı aktif mesane gerekse SUI tansında ürodinamik inceleme her kadında standart olarak yapılması gereken bir test değildir. Kadınlarda SUI değerlendirilmesinde her hastaya ürodinami yapıp yapılmaması (özellikle saf stres üriner inkontinans şikayetleri olan hastalar için) tartışmalıdır (55, 56).

Ürodinamik incelemelerin şu durumlarda yapılması yararlıdır :

- Basit tanılal testler yeterli değil ya da hasta öyküsü ve bulgular arasında uyumsuzluk varsa,
- Konzervatif yöntemler tanıda yeterli değilse,
- Hasta şikayetine rağmen klinik olarak inkontinans gösterilemiyorsa,
- Karışık tipte inkontinans
- Önceki cerrahi tedavi ile başarısızlık durumunda,
- Radikal pelvik cerrahi geçirenlerde ya da radyoterapi uygulamasında,
- Nörojenik alt üriner sistem şikayetlerinde (mesane ve sfinkter etkilenmesi)
- Belirgin işeme bozukluğu (dolum ve boşaltım fazı semptomları varlığı, artmış rezidü idrar). (38, 57)

Yukarıda bahsi geçen incelemeler sonrasında hastalarda ağrı, hematüri, sık enfeksiyon öyküsü, işeme bozukluğu, belirgin pelvik prolapsus, önceden geçirilmiş inkontinansa yönelik cerrahi, pelvik radyoterapi öyküsü, pelvik

cerrahi öyküsü ve fistül şüphesi söz konusu ise; bu hastalar "komplike inkontinan" hastalar olarak kabul edilmeli ve tedavi yaklaşımları buna göre şekillendirilmelidir. Komplike olan hastalarda pelvik taban yapısı, kas tonusu, vajinal inceleme ve anal sfinkter tonusu değerlendirilmelidir. İşeme bozukluğu düşünülen hastalarda idrar akımı ölçümü, işeme sonrası rezidü idrar ölçümü araştırılmalıdır. Yine alt ya da üst üriner sisteme ait bir patoloji şüphesi söz konusu olduğunda görüntüleme yöntemleri, sitolojik inceleme ve/veya endoskopik incelemelere başvurulmalıdır.

KADIN ÜRİNER İNKONTİNANSINDA TEDAVİ

Konservatif Tedaviler

Üriner inkontinans tedavisinde öncelikle bir takım hayat tarzı değişiklikleri, mesane ve pelvik taban eğitiminini içeren konservatif tedavi alternatiflerinin sunulması önerilmektedir.

Hayat tarzı değişiklikleri kilo verme, konstipasyonun önlenmesi ve sıvı alımının düzenlenmesi, kafein alımının azaltılması ve sigaranın bırakılmasını içerir. (58, 59)

UUI olan kadınlarda mesane eğitimi ile artan sürelerde sadece belirli zamanlarda işeme alışkanlığının elde edilmesi amaçlanır. İdrar yapma isteğini baskılanarak günde 3-4 saat aralıklarla işeyecek frekansta işeme sıklığının azaltılmasıyla mesane kapasitesinin dereceli olarak artırılması ve aşırı aktif detrusor kasılmalarının önlenmesi hedeflenir. (60) Bu yönetmede mesane günlüğünden elde edilen mesane kapasitesi hasta 3 gün boyunca rahat olduğu sürece 30 dakika aralıklarla artırılabilir. Alternatif olarak günde 5 den az işeme sıklığı olan hastalarda muhtemel bir inkontinans atağının daha düşük bir hacimde karşılamak için işeme sıklığı artırılabilir. (60)

Günümüzde pelvik taban kas eğitimi (PTKE) olarak tanımlanan ve Kegel Egzersizleri ola-

rak bilinen egzersizler, pelvik taban kaslarını güçlendirerek üretral sfinkter fonksiyonunun iyileşmesini sağlar. (61) 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. SUI, UUI ve MUI türlerinde %70-%84 başarı bildirilmekle birlikte uzun dönemde etki devam etmemektedir. (61-64)

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. (65) Biyofeedback yöntemleri tedaviye yardımcı olarak kullanılabilir. Tek başına elektriksel stimülasyon tedavisi önerilmemektedir. Magnetik stimülasyon inkontinans ya da aşırı aktif mesane için faydalı bulunmamıştır.

İlaç Tedavisi: Duloksetin

Duloksetin, santral sinir sisteminde serotonin ve norepinefrinin presinaptik geri emilimini engelliyerek etkisini gösteren bir antidepresandır. SUI üzerine olan etkilerini Onuf nükleusu üzerinden, üretral sfinkter çizgili kasının sinir stimülasyonunu artırarak gerçekleştirir. (66). SUI hastalarının yarısında en az %50 semptom

iyileşmesi sağlamakla birlikte bulantı ve halsizlik gibi yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır (67). Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımı için onayı bulunmamaktadır ve Avrupa Üroloji Derneği inkontinans klavuzunda bu ilacın inkontinans için kalıcı çözüm arayan hastalara önerilmemesi gerektiği bildirilmiştir. (38)

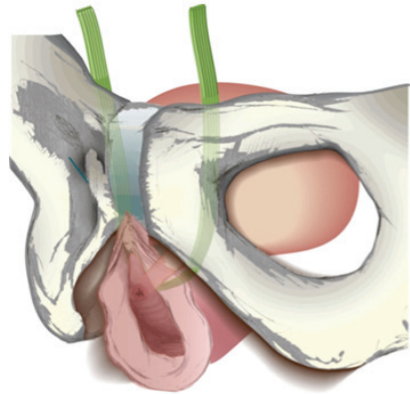
Cerrahi tedavi

Geçen yüzyıl içinde, stres inkontinans cerrahi tedavisinde birçok yöntem tanımlanmıştır. Doğal doku ya da sentetik maddelerin kullanıldığı, vajinal ya da abdominal yolun seçildiği bu yöntemler değişik başarı ve komplikasyon oranlarına sahiptir (68).

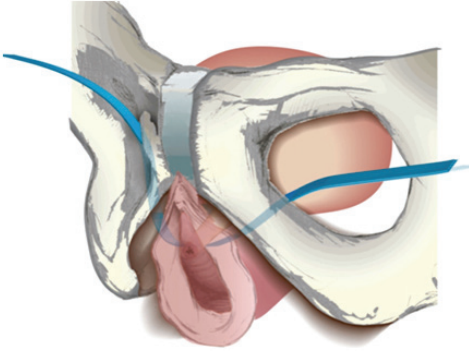
Günümüzde (gergisiz) orta üretra teyp cerrahisi SUI tedavisinde kolay uygulanabilen ve etkili bir yöntem olması nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedir (69).

Trans Vajinal Teyp (TVT)

TVT ilk nesil orta üretra teyp uygulamasıdır. Bu yöntemde, intraabdominal basınçta üretranın kapanmasına yardımcı olmak üzere yerleştirilen teyp materyali üretrovezikal bileşke için bir hamak görevi görür (70). (Resim 1) Teyp vajenden retropubik alana (asendan) yerleştirilebile-



Resim 1. TVT uygulaması



Resim 2. TOT uygulaması

ceği gibi retropubik alandan vajene doğru da (desendan) geçirilebilir. Polipropilen meş materyali "gevşek" yani gergin olmadan yerleştirilmelidir. İdeal meş; polipropilen yapıda, monofilaman, yüksek örgülü ve makropor olmalıdır. TVT uygulamasının uzun dönem başarısı %72-%88 olarak bildirilmiştir (71).

Bununla birlikte mesane yaralanması, işeme disfonksiyonu ve kanama komplikasyonları nedeniyle retropubik yolun yerine trans obturator yol ile teyp uygulaması fikri ortaya çıkmıştır.

Trans Obturator Teyp (TOT)

TOT uygulamasında farklı olarak teyp retro-pubik bölge yerine obturator kanal geçilerek

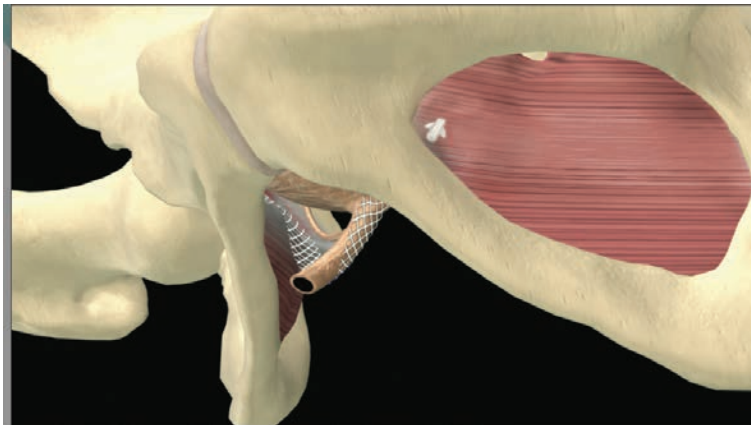
yerleştirilir (72). Bu teknikte meş, subüretral ve daha horizontal bir aksta uygulanır. (Resim 2). İçten dışa ya da dıştan içe uygulanabilir. TVT ve TOT un uzun dönem sonuçları benzer olmakla birlikte, TOT da daha az peri operatif komplikasyon ve işeme disfonksiyonu görülmektedir. Yapılan bir metaanalizde TOT sonrası subjektif kür oranı % 73 olarak bildirilmiştir (73).

İntrensik sfinkter yetmezliğinde TVT nin TOT a göre daha iyi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (74, 75).

TOT sonrası TVT de olduğu gibi işeme disfonksiyonu bildirilmekle birlikte özellikle kasık ağrısı ve disparoni ihtimali TVT ye göre daha fazladır (76). Meş ekstruzyonu, erozyonu ve enfeksiyonu diğer önemli komplikasyonlardır.

Mini Slingler

TOT ve TVT nin neden olabileceği komplikasyonları ne aza indirmek adına 3. nesil orta üretra gevşek slingleri olan mini slingler geliştirilmiştir. Bu askı türleri daha kısadır ve tek insizyon ile işlem gerçekleştirilir. Meşin "U" ya da "hamak" şeklinde iki değişik uygulama şekli mevcuttur. Erken dönemde başarı oranlarının diğer orta üretra teyp uygulamaları ile benzer olduğu bildirilmiştir (77, 78). Minimal invazif karakterlerine rağmen bu uygulamalar sonrası da benzer



Resim 3. Mini sling uygulaması

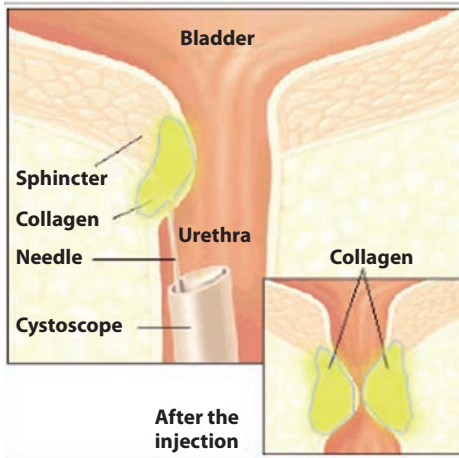
komplikasyonlar görülmek ile birlikte uzun dönem sonuçları belirsizdir (79). (Resim 3)

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.

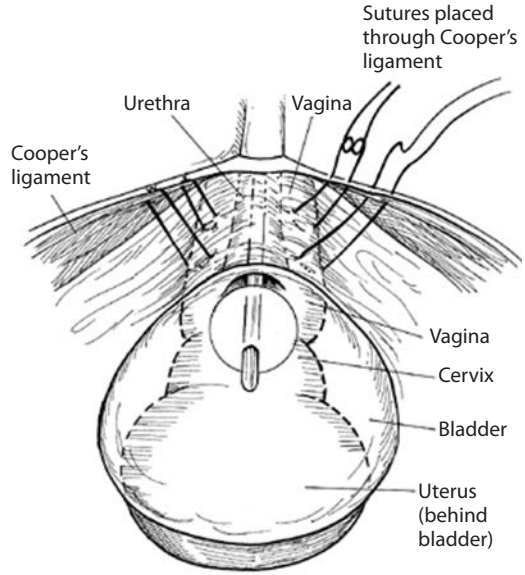
Enjeksiyon tedavileri

Mesane boynunda periüretral olarak dolgu malzemeleri enjekte edilerek mesane boyununun koaptasyonu hedeflenir. (Resim 4) Bu yöntem ileri derecede komorbiditeleri ile birlikte sfinkterik yetmezliği olan olgularda ya da daha önce geçirdiği anti inkontinans tedaviden fayda görmeyen olgularda uygulanabilir (80).

Minimal invazif karakteri ve düşük komplikasyon oranlarına karşın, etkisinin zamanla azalması ve tekrar enjeksiyon gerektirmesi en önemli dezavantajıdır. Avrupa Üroloji Birliği klavuzunda idrar kaçırma için kalıcı çözüm arayan hastalara dolgu maddeleri ile enjeksiyon önerilmemektedir (38).



Resim 4. Üretral enjeksiyon uygulaması



Resim 5. Burch kolposüspanسیون

Burch Kolposüspanسیون

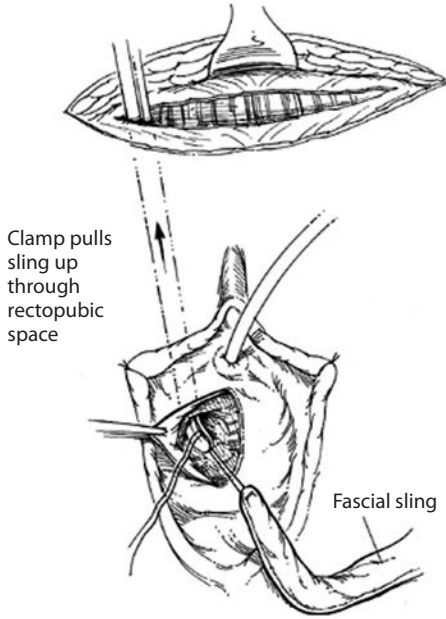
Orta üretra teyp uygulamalarından önce standart tedavi yöntemi olan Burch Kolposüspanسیون abdominal yolla uygulanan lateral periüretral dokuların elevasyonu ve desteğini içeren bir tedavi yöntemidir (81). Başarı oranları %69-88 arasında değiştiği bildirilmiştir (82).

Günümüzde özellikle eş zamanlı histerektomi, sakrokolpopeksi ya da prolaps cerrahileri ile birlikte açık, laparoskopik veya robot yardımı olarak uygulanabilir. (Resim 5)

Pubovajinal Sling

Bu yöntemde genellikle rektus fasyası ya da fasya lata kullanılarak mesane boynu askısı gerçekleştirilir. (Resim 6) Alternatif olarak allograft ya da xenograft materyaller de kullanılabilir. Böylelikle mesane boynu desteklenerek

Şiddetli SUI dışında daha önceden orta üretra askı cerrahisi geçirip başarısız olunan olgularda, gelecekte gebelik planlayan kadın



Resim 6. Rektus fasya sling uygulaması

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 (83, 84).

ERKEK İNKONTİNANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Anamnez

Erkek inkontinansı, sfinkterik yetmezlik, işeme disfonksiyonu, anastomoz darlığı, aşırı aktif mesane, taşma inkontinansı ya da mesane çıkım tıkanıklığına bağlı gelişmektedir (33-35). Anamnezde özellikle bunları ortaya çıkaracak sorulara yer verilmelidir. Örneğin inkontinans ile birliktelik gösteren alt üriner sistem semptomları taşma inkontinansı açısından anlamlı olabilirken prostatektomi sonrası gelişen inkontinans sfinkter yetmezliğine işaret edebilir.

İdrar kaçırmanın şiddeti ve hangi durumun tetiklediği sorgulanmalı, kullandığı ilaçlar, yandaş hastalıkları ve radyoterapi öyküsü irdelenmelidir (65, 85). İdrar kaçırma şiddeti günlük değiştirilen ped sayısı ile sorgulanabilir. Stres ve sıkışma tipinde inkontinansı ayırt etmek için 'Öksürme, gülme, ağır kaldırma yada herhangi bir fiziksel egzersizle idrar kaçırma oluyor mu?' ve 'birden bire idrara çıkma hissi oluyor mu?' soruları sorulabilir. (38, 65, 85)

İşeme günlükleri

Kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de önemli bilgiler sağlayan bir yöntem olup Avrupa Üroloji Birliği Klavuzu'nda 'A' öneri düzeyinde önerilmektedir. (38)

Sorgulama Formları

Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) alt üriner sistem semptomlarıyla başvuran erkek hastalarda sıklıkla kullanılan bir sorgulama ölçeği olmasına rağmen idrar kaçıran erkeklerde yeterli değildir (86). Bu amaçla İnkontinansta Uluslararası Konsültasyon Modüler Sorgulamaları'ndan International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire - Male Lower urinary Tract Symptoms (ICIQ-MLUTS) kullanılabilir.

Erkeklerde alt üriner sistem semptomlarını ve hayat kalitesini günlük pratikte ve klinik araştırmalarda değerlendirmek için oluşturulmuştur. Türkçe dahil 17 dile çevrilmiştir (87). UUI şikayetleri belirgin olanlarda ise Aşırı Aktif Mesane Sorgulama Formu (OAB Awareness Tool) (OAB-V8) kullanılabilir formlar arasındadır (88).

Fizik Muayene

Fizik muayenede detaylı bir ürolojik incelemenin yanında nörolojik inceleme de yapılmalıdır. Parmakla rektal muayene mesane çıkım obs-

truksiyonuan ait bilgiler sağlarken, glob vezikale saptanması taşma inkontinansını gösterebilir. Pelvik taban gücü, derin tendon refleksleri, anal sfinkter tonusu, perineal his ve bulbokavernoz refleks kontrol edilerek spinal kordun S2-S4 bölümü hakkında bilgi sağlayabilir. (89)

Günlük ped kullanım miktarı, tedavi seçiminde önemli bir faktördür. Erkeklerde günde 1-2 ped değişimi hafif kaçırma, 2-5 ped değişimi orta düzey, günde 5 pedden daha fazla değiştirme ise şiddetli kaçırma grubunda kabul edilir (90).

İdrar tetkiki

Tam idrar analizinin uygulanması ile idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, glukozüri gibi bulgular elde edilebilir (38, 91).

İdrar akış hızı ve PMR ölçülmesi

İnkontinans şikayeti ile başvurmuş erkekte idrar akım hızı ve işeme sonrası rezidüel hacmin belirlenmesi son derece önemlidir. Düşük idrar akım hızı genellikle obstrüksiyonun bir göstergesidir. Özellikle artmış işeme sonrası rezidüel hacim mesanenin yeteri kadar kasılmadığına işaret edebilir. Obstrüksiyon ya da detrüsor yetersizliği ayrımı ürodinamik basınç akım çalışmasıyla daha net ayrıt edilebilir (38, 92).

Ürodinami

Ürodinamik tetkikler erkek inkontinansına neden olan mesane ve sfinktere ait faktörleri göstermede faydalı bir tetkik olmak ile birlikte her hastada uygulanması gerekliliği tartışmalıdır (93). Özellikle şikayet ve bulguları uyuşmayan hastalarda, daha önce başarısız anti inkontinans cerrahisi geçirenlerde, nörojen mesaneli hastalarda, total inkontinansı olanlarda, refrakter aşırı aktif mesaneli olgularda ve artmış işeme sonrası hacim ile birlikte aşırı aktif mesane bulguları olanlarda ürodinamik tetkikler uygu-

lanmalıdır. Bununla birlikte şiddetli sfinkter yetmezliğine bağlı zaman içinde gelişmiş azalmış mesane kapasitesi ve buna bağlı ürodinamik bulgular, sfinkterik yetmezliğe yönelik cerrahi sonrası genellikle düzelmektedir (94, 95).

Sistoüretroskopi

Uygulanacak tedavi öncesi mesane ve üretranın görüntülenmesi tedavinin başarısı açısından önemlidir. Özellikle artifisyonel üriner sfinkter, üretral enjeksiyonlar, ya da üretral darlığa yönelik yapılacak girişimler öncesi sistoskopi uygulanmalıdır (33).

ERKEK İNKONTİNANSINDA TEDAVİ

Pelvik taban egzersizleri

Pelvik taban egzersizleri ile kas gücünde artış ve dolayısıyla üretral kapanma mekanizmasında güçlenme hedeflenir (96). Semptomları şiddetli olmayan seçilmiş olgularda erken dönemde olum sonuçlar vermekle birlikte geç dönemde başarı açısından farklı bulunmamıştır.

İlaç tedavisi: Duloksetin

Kadınlarda olduğu gibi erkeklerde duloksetin SUI tedavisinde henüz onaylanmamakla birlikte etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Prostatektomi sonrası hafif orta şiddetli olguların değerlendirildiği randomize prospektif bir çalışmada inkontinans ataklarında ve hayat kalitesinde anlamlı düzelmeye bildirilmiştir (97). Bununla birlikte duloksetin kullanan hastaların yarısında yan etki olarak halsizlik bildirilmiştir.

Cerrahi Tedavi

Bir yıl süreyle uygulanmış konservatif tedaviye rağmen şikayetler devam ediyorsa, cerrahi tedaviye geçilebilir (98). Cerrahi tedavi yöntemleri, üretral enjeksiyon, sling uygulamaları ve artifisyonel sfinkteri içerir.

Üretral injeksiyonlar

Periütretral yer kaplayıcı ajanlar mesane boynu ve üretra koaptasyonunu artırarak etki gösterirler. Uzun yıllardan buyan uygulanan bir tedavi yöntemi olmasına karşın, etkinliğinin zamanla kaybolması ve tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulması nedeniyle popülerliğini yitirmektedir. Şikayetleri hafif olan olgularda geçici faydalanma sağlamaktadır. (38) Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunda hafif şikayeti olan olgulara önerilirken, prostatektomi sonrası şiddetli inkontinansı olan hastalara önerilmemektedir (69).

Artifisyonel Üriner Sfinkter (AUS)

AUS (AMS 800), bulbar üretra ya da mesane boynu etrafına yerleştirilen sıvı dolu kaf, skrotal yerleşimli kontrol pompa ve periperitoneal ya da intraperitoneal olarak yerleştirilmiş basıncı dengeleyen balondan oluşur (Resim 7).

AUS implantasyonu uzun dönem kontinans oranları ve hasta memnuniyeti ile günü-

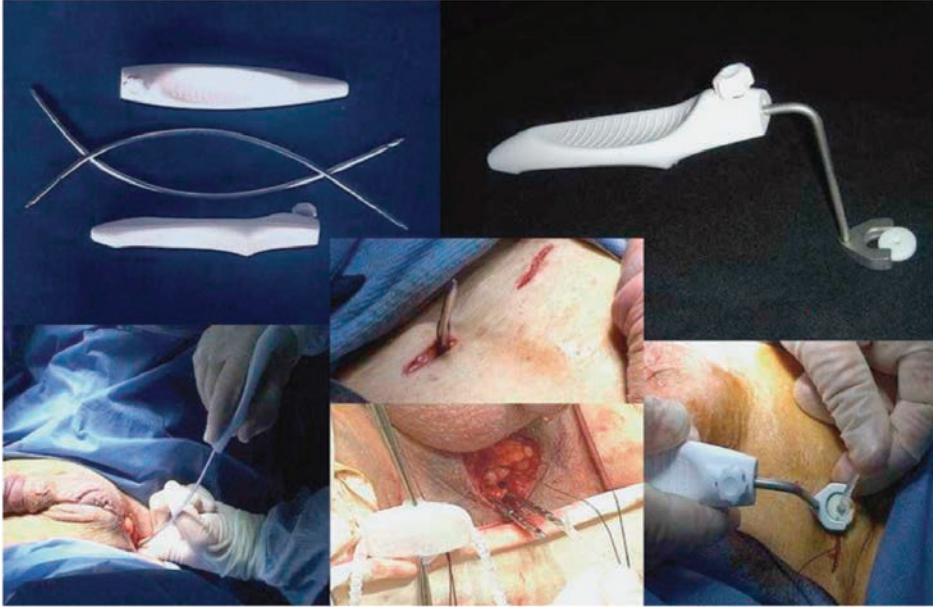


Resim 7. AUS uygulaması

müzde altın standart cerrahi tedavi yöntemidir (99, 100). Bu yöntemin uygulanabilmesi için hastanın skrotal pompayı sıkca el becerisine sahip olması ve kongnitif fonksiyonlarının yeterli olması gerekmektedir. AUS'un başarı oranı %60-80 arasında değişmektedir (101). Bununla birlikte yüksek maliyeti dezavantaj oluşturmaktadır. İlk serilerde revizyon oranları %8-45 arasında değişirken; mekanik problem, üretral atrofi, enfeksiyon ve erozyon nedeniyle eksplantasyon oranlarının %7-17 arasında olduğu bildirilmiştir (11). Daha yeni bir seride enfeksiyon oranı %5.5 kaf erozyonu oranı %6 ve atrofi oranı % 9.6 olarak raporlanmış, beş yıl içinde revizyon ihtimali % 25 olarak bildirilmiştir (102). Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunda orta ileri derece şikayeti olan olgulara AUS implantasyonu "B" dercesinde önerilmektedir (69).

Slingler

AUS'e alternatif bir yöntem olarak erkek slingleri kullanılabilir. Bu uygulamalarda en iyi sonuçlar, sfinkter fonksiyonu olan, radyoterapi öyküsü olmayan hafif orta şiddetli semptomu olan hastalarda elde edilir (103). Üretranın semisirküferansiyel kompresyonu sağlandığından üretral atrofi oluşma riski daha azdır (104). Bone anchored sling uygulamalarında başarı oranları %36-75 arasında bildirilmiştir. Bu uygulamalar, perineal ağrı, enfeksiyon artmış rezidüel idrar gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (103). Sling uygulamalarında en büyük dezavantajlardan biri üretra üzerine olan gerilimin azalmasıdır. Bunu ortadan kaldırmak için ayarlanabilir slingler geliştirilmiştir (Resim 8). Bu uygulamalar ile %65-79 arasında değişen kuruluk oranları bildirilmiştir. Benzer komplikasyonlara görülebilmekle birlikte sling gerginliği artırmak ya da azaltmak suretiyle ideal faydalanım sağlanabilir. Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunda hafif orta derece semptomu olan hastalara sling uygulaması "B" derecesinde önerilmektedir.



Resim 8. Ayarlanabilir sling olan "Argus" sling uygulaması

Radyoterapi, sling uygulamasının sonuçlarını kötüleştirebileceğinden, bu hastalarda önerilmemektedir (69).

KAYNAKLAR

1. Seventh report on the standardisation of terminology of lower urinary tract function: lower urinary tract rehabilitation techniques. International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1992;26(2):99-106. PubMed PMID: 1626216.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and urodynamics*. 2002;21(2):167-78. PubMed PMID: 11857671.
3. Weiss BD. Diagnostic evaluation of urinary incontinence in geriatric patients. *American family physician*. 1998 Jun;57(11):2675-84, 88-90. PubMed PMID: 9636332.
4. Imam KA. The role of the primary care physician in the management of bladder dysfunction. *Reviews in urology*. 2004;6 Suppl 1:S38-44. PubMed PMID: 16985854. Pubmed Central PMCID: 1472846.
5. Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. *The New England journal of medicine*. 1985 Sep 26;313(13):800-5. PubMed PMID: 2863753.
6. Khandelwal C, Kistler C. Diagnosis of urinary incontinence. *American family physician*. 2013 Apr 15;87(8):543-50. PubMed PMID: 23668444.
7. Holroyd-Leduc JM, Tannenbaum C, Thorpe KE, Stratus SE. What type of urinary incontinence does this woman have? *Jama*. 2008 Mar 26;299(12):1446-56. PubMed PMID: 18364487.
8. Frank C, Szlanta A. Office management of urinary incontinence among older patients. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2010 Nov;56(11):1115-20. PubMed PMID: 21075990. PubMed Central PMCID: 2980426.
9. Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology*. 2002 Nov;60(5 Suppl 1):7-12; discussion PubMed PMID: 12493342.
10. Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersmann C, Thuroff JW. Prevalence and natural history of female incontinence. *European urology*. 1997;32 Suppl 2:3-12. PubMed PMID: 9248806.
11. Comiter CV. Male incontinence surgery in the 21st century: past, present, and future. *Current opinion in urology*. 2010 Jul;20(4):302-8. PubMed PMID: 20531090.
12. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World*

- journal of urology. 2003 May;20(6):327-36. PubMed PMID: 12811491.
13. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *The New England journal of medicine*. 2004 Feb 19;350(8):786-99. PubMed PMID: 14973214.
 14. Sandvik H, Hunskaar S, Vanvik A, Bratt H, Seim A, Hermstad R. Diagnostic classification of female urinary incontinence: an epidemiological survey corrected for validity. *Journal of clinical epidemiology*. 1995 Mar;48(3):339-43. PubMed PMID: 7897455.
 15. 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.
 16. DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T, 2nd, Palmer MH, Wagg A, Fourth International Consultation on I. Incontinence in the frail elderly: report from the 4th International Consultation on Incontinence. *Neurourology and urodynamics*. 2010;29(1):165-78. PubMed PMID: 20025027.
 17. Marinkovic SP, Stanton SL. Incontinence and voiding difficulties associated with prolapse. *The Journal of urology*. 2004 Mar;171(3):1021-8. PubMed PMID: 14767263.
 18. Yap P, Tan D. Urinary incontinence in dementia - a practical approach. *Australian family physician*. 2006 Apr;35(4):237-41. PubMed PMID: 16642241.
 19. Faltin DL. [Epidemiology and definition of female urinary incontinence]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2009 Dec;38(8 Suppl):S146-52. PubMed PMID: 20141913. *Epidemiologie et definition de l'incontinence urinaire feminine*.
 20. Kocak I, Okyay P, Dundar M, Erol H, Beser E. Female urinary incontinence in the west of Turkey: prevalence, risk factors and impact on quality of life. *European urology*. 2005 Oct;48(4):634-41. PubMed PMID: 15963633.
 21. Onur R, Deveci SE, Rahman S, Sevindik F, Acik Y. Prevalence and risk factors of female urinary incontinence in eastern Turkey. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2009 Jun;16(6):566-9. PubMed PMID: 19456992.
 22. Zengin N. Kadınlarda idrar kaçırma prevalansı ve risk faktörleri. *Firat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2010; (5) 13: 45-60
 23. 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.
 24. 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.
 25. Poyhonen A, Hakkinen JT, Koskimaki J, Hakama M, Tammela TL, Auvinen A. Empirical evaluation of grouping of lower urinary tract symptoms: principal component analysis of Tampere Ageing Male Urological Study data. *BJU international*. 2013 Mar;111(3):467-73. PubMed PMID: 23106935.
 26. Milsom I, Altman D, Cartwright R. Epidemiology of urinary incontinence (UI) and other urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal incontinence (AI). In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein AJ, eds. *Incontinence*, 5th ed. Paris: International Consultation on Urological Diseases and European Association of Urology 2013; 17-107.
 27. Shamliyan TA, Wyman JF, Ping R, Wilt TJ, Kane RL. Male urinary incontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions. *Reviews in urology*. 2009 Summer;11(3):145-65. PubMed PMID: 19918340. PubMed Central PMCID: 2777062.
 28. 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.
 29. mekanizma k.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Carlson KV, Nitti VW. Prevention and management of incontinence following radical prostatectomy. *The Urologic clinics of North America*. 2001 Aug;28(3):595-612. PubMed PMID: 11590816.
 34. Myers RP. Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy. *The Urologic clinics of North America*. 1991 May;18(2):211-27. PubMed PMID: 2017805.
 35. Ficazzola MA, Nitti VW. The etiology of post-radical prostatectomy incontinence and correlation of symptoms with urodynamic findings. *The Journal of urology*. 1998 Oct;160(4):1317-20. PubMed PMID: 9751344.
 36. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP, Verhaaren M. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamic study. *The Journal of urology*. 2000 Jun;163(6):1767-70. PubMed PMID: 10799178.
 37. Mostwin JL. Urinary incontinence. *The Journal of urology*. 1995 Feb;153(2):352-3. PubMed PMID: 7815581.

38. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. [European Association of Urology guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence]. *Actas urológicas españolas*. 2013 Apr;37(4):199-213. PubMed PMID: 23452548. Guia clinica de la Asociacion Europea de Urologia sobre la evaluacion y el tratamiento no quirurgico de la incontinencia urinaria.
39. Schick E, Jolivet-Tremblay M, Dupont C, Bertrand PE, Tessier J. Frequency-volume chart: the minimum number of days required to obtain reliable results. *Neurourology and urodynamics*. 2003;22(2):92-6. PubMed PMID: 12579624.
40. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, Guyatt G, Ferrans CE, Halyard MY, et al. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res*. 2008 Mar;17(2):179-93. PubMed PMID: 18175207.
41. 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. *Neurourology and urodynamics*. 1995;14(2):131-9. PubMed PMID: 7780440.
42. Cam C, Sakalli M, Ay P, Cam M, Karateke A. Validation of the short forms of the incontinence impact questionnaire (IIQ-7) and the urogenital distress inventory (UDI-6) in a Turkish population. *Neurourology and urodynamics*. 2007;26(1):129-33. PubMed PMID: 17083117.
43. Blanc E, Hermieu JF, Ravery V, Moulinier F, Delmas V, Boccon-Gibod L. [Value of the use of a questionnaire in the evaluation of incontinence surgery]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 1999 Feb;9(1):88-94. PubMed PMID: 10212957. Interet de l'utilisation d'un questionnaire dans l'evaluation de la chirurgie de l'incontinence.
44. Tufan Tarcan NM, M Ozay Ozgur, Cem Akbal. OAB-V8 aşırı aktif mesane sorgulama formu validasyon çalışması *Üroloji Bülteni*. 2012;21:113-6.
45. Coyne KS, Zyczynski T, Margolis MK, Elinoff V, Roberts RG. Validation of an overactive bladder awareness tool for use in primary care settings. *Advances in therapy*. 2005 Jul-Aug;22(4):381-94. PubMed PMID: 16418145.
46. Cetinel B OB, Gunay C.. ICIQ-SF Türkçe versiyonu validasyon (geçerlilik) çalışması *Türk Üroloji Dergisi* 2004;30(3):332-8.
47. Avery K DJ, Abrams P, editor Validation of a new questionnaire for incontinence: the International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ). International Continence Society 31st annual meeting 2001; Seoul, Korea: Neurourol Urodynamics.
48. Eyigor S, Karapolat H, Akkoc Y, Yesil H, Ekmekci O. Quality of life in patients with multiple sclerosis and urinary disorders: reliability and validity of Turkish-language version of Incontinence Quality of Life Scale. *Journal of rehabilitation research and development*. 2010;47(1):67-71. PubMed PMID: 20437328.
49. Wagner TH, Patrick DL, Bavendam TG, Martin ML, Buesching DP. Quality of life of persons with urinary incontinence: development of a new measure. *Urology*. 1996 Jan;47(1):67-71; discussion -2. PubMed PMID: 8560665.
50. Rogers RG, Coates KW, Kammerer-Doak D, Khalsa S, Qualls C. A short form of the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12). *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2003 Aug;14(3):164-8; discussion 8. PubMed PMID: 12955337.
51. Bilgic Celik D, Beji NK, Yalcin O. Turkish adaptation of the short form of the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Function Questionnaire (PISQ-12): a validation and reliability study. *Neurourology and urodynamics*. 2013 Nov;32(8):1068-73. PubMed PMID: 23359251.
52. 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.
53. Jorgensen L, Lose G, Andersen JT. One-hour padweighing test for objective assessment of female urinary incontinence. *Obstetrics and gynecology*. 1987 Jan;69(1):39-42. PubMed PMID: 3796918.
54. 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.
55. Scarpero H. Urodynamics in the evaluation of female LUTS: when are they helpful and how do we use them? *The Urologic clinics of North America*. 2014 Aug;41(3):429-38, viii-ix. PubMed PMID: 25063599.
56. Campeau L. Urodynamics in stress incontinence: when are they necessary and how do we use them? *The Urologic clinics of North America*. 2014 Aug;41(3):393-8, viii. PubMed PMID: 25063595.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elsworth RK, Taylor JR, et al. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *Jama*. 1991 Feb 6;265(5):609-13. PubMed PMID: 1987410.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *European urology*. 2012 Dec;62(6):1130-42. PubMed PMID: 22985745.
 66. 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.
 67. 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.
 68. Revicky V, Tincello DG. New surgical approaches for urinary incontinence in women. *Maturitas*. 2014 Mar;77(3):239-42. PubMed PMID: 24461934.
 69. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Actas urologicas espanolas*. 2013 Sep;37(8):459-72. PubMed PMID: 23835037.
 70. 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.
 71. Nitti VW. Assessment and management of female stress urinary incontinence (SUI) AUU annual conference 2009 course handout.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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.
 76. 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.
 77. 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.
 78. 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.
 79. Coskun B, Lavelle RS, Alhalabi F, Lemack GE, Zimern PE. Mini-slings can cause complications. *International urogynecology journal*. 2014 Oct 23. PubMed PMID: 25338728.
 80. Zoorob D, Karram M. Bulking agents: a urogynecology perspective. *The Urologic clinics of North America*. 2012 Aug;39(3):273-7. PubMed PMID: 22877709.
 81. 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.
 82. 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.

83. 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.
84. 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.
85. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 1996 Nov;156(5):1707-13. PubMed PMID: 8863576.
86. Burden H, Warren K, Abrams P. Diagnosis of male incontinence. *Current opinion in urology*. 2013 Nov;23(6):509-14. PubMed PMID: 24080813.
87. Abrams P, Avery K, Gardener N, Donovan J, Board IA. The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire: <http://www.icicq.net>. *The Journal of urology*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):1063-6; discussion 6. PubMed PMID: 16469618.
88. Basra RK, Cortes E, Khullar V, Kelleher C. A comparison study of two lower urinary tract symptoms screening tools in clinical practice: the B-SAQ and OAB-V8 questionnaires. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2012 Oct;32(7):666-71. PubMed PMID: 22943714.
89. Haab F, Yamaguchi R, Leach GE. Postprostatectomy incontinence. *The Urologic clinics of North America*. 1996 Aug;23(3):447-57. PubMed PMID: 8701558.
90. Onur R, Orhan İ. Radikal prostatektomi sonrası oluşan idrar kaçırma patogenezi ve güncel tedavi yaklaşımları. *Fırat Tıp Dergisi* 2008;13(2):80-7
91. Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF, Uman G, Fingold S, Tuico E, et al. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? *Annals of internal medicine*. 1995 May 15;122(10):749-54. PubMed PMID: 7717597.
92. Jones C, Hill J, Chapple C, Guideline Development G. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2010;340:c2354. PubMed PMID: 20484350.
93. Onur R. Urodynamics in Overactive Bladder. 6th SEEM meeting, Istanbul, 1-2 October 2010. <http://seem2010.uroweb.org>
94. Twiss C, Fleischmann N, Nitti VW. Correlation of abdominal leak point pressure with objective incontinence severity in men with post-radical prostatectomy stress incontinence. *Neurourology and urodynamics*. 2005;24(3):207-10. PubMed PMID: 15791628.
95. Thiel DD, Young PR, Broderick GA, Heckman MG, Wehle MJ, Igel TC, et al. Do clinical or urodynamic parameters predict artificial urinary sphincter outcome in post-radical prostatectomy incontinence? *Urology*. 2007 Feb;69(2):315-9. PubMed PMID: 17320671.
96. Siegel AL. Pelvic floor muscle training in males: practical applications. *Urology*. 2014 Jul;84(1):1-7. PubMed PMID: 24821468.
97. Cornu JN, Merlet B, Ciofu C, Mouly S, Peyrat L, Sebe P, et al. Duloxetine for mild to moderate postprostatectomy incontinence: preliminary results of a randomised, placebo-controlled trial. *European urology*. 2011 Jan;59(1):148-54. PubMed PMID: 21030144.
98. Hunter KF, Glazener CM, Moore KN. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007 (2):CD001843. PubMed PMID: 17443512.
99. Hajivassiliou CA. A review of the complications and results of implantation of the AMS artificial urinary sphincter. *European urology*. 1999 Jan;35(1):36-44. PubMed PMID: 9933793.
100. Kumar A, Litt ER, Ballert KN, Nitti VW. Artificial urinary sphincter versus male sling for post-prostatectomy incontinence--what do patients choose? *The Journal of urology*. 2009 Mar;181(3):1231-5. PubMed PMID: 19152937.
101. Caremel R, Corcos J. Incontinence after radical prostatectomy: Anything new in its management? *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2014 May;8(5-6):202-12. PubMed PMID: 25024791. PubMed Central PMCID: 4081251.
102. Lai HH, Hsu EI, Teh BS, Butler EB, Boone TB. 13 years of experience with artificial urinary sphincter implantation at Baylor College of Medicine. *The Journal of urology*. 2007 Mar;177(3):1021-5. PubMed PMID: 17296403.
103. Adamakis I, Vasileiou I, Constantinides CA. The treatment of iatrogenic male incontinence: latest results and future perspectives. *Reviews on recent clinical trials*. 2013 Mar;8(1):36-41. PubMed PMID: 23259418.
104. Hampel C, Hohenfellner M, Melchior S, Thurhoff JW. [Sling-plasty in therapy of female urinary incontinence]. *Der Urologe Ausg A*. 2001 Jul;40(4):274-80. PubMed PMID: 11490860. Schlingenplastiken in der Therapie der weiblichen Harninkontinenz.

Üriner Sistem Taş Hastalığı

19

Akif Erbin • Abdulkadir Tepeler

Prevalans, Etyoloji, Risk faktörleri

Üriner sistem taş hastalığı insidansı coğrafik, iklimsel, etnik ve genetik faktörlerden etkilenmekle birlikte, prevalansı %1-20 arasında değişmektedir. Yüksek yaşam standartlarına sahip olan İsveç, Kanada ve Amerika gibi ülkelerde prevalansı %10'un üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bazı bölgelerde son 20 yılda %37'den fazla artış olduğu rapor edilmiştir. Ülkemizde taş hastalığı sıklığını araştıran 2010 yılında yayınlanan çalışmada prevalansın %11.1 olduğu bulunmuştur.

Üriner sistem taşları etyolojik olarak genetik kökenli olanlar, enfeksiyon taşları, enfeksiyonla ilgisi olmayanlar ve ilaç taşları şeklinde sınıflandırılabilir (tablo-1). Rekürrens riski altta yatan hastalığa bağlı olarak değişkenlik gösterir ve risk sınıflaması taş rekürrensi, büyümesi ve gerekli medikal tedavi için gereklidir. Hastaların yaklaşık %10'unda hastalık sık tekrarlar.

Risk faktörleri sınıflaması tablosu

Taşların sınıflaması

Üriner sistem taşları boyut, lokalizasyon, opasiteleri, etyoloji, kompozisyon ve risk gruplama-

TABLO 1. Etyolojisine göre taşların sınıflandırılması

Enfeksiyon dışı taşlar
• Kalsiyum okzalat
• Kalsiyum fostat
• Ürik asit
Enfeksiyon taşları
• Magnezyum amonyum fosfat (strüvit)
• Karbonat apatit
• Amonyum urat
Genetik nedenli taşlar
• Sistin
• Ksantin
• 2,8-dihidroksi adenin
İlaç taşları

sına göre sınıflandırılır. Boyutuna göre <5mm, 5-10mm, 10-20mm ve >20mm şeklinde, lokalizasyonuna göre bulunduğu kaliks, üst, orta ve distal üreter ve mesane taşı, direkt üriner sistem grafisinde görülme özelliğine göre opak, semi-opak ve radyolüsent veya non-opak şeklinde sınıflandırılır (Tablo-2). Tablo-3'te taşların kimyasal isimleri, mineral isimleri ve kimyasal formülleri belirtilmektedir.

TABLO 2. X-ray özelliklerine göre taşların sınıflandırılması

Radyoopak	Semi-opak	Radyolusen
Kalsiyum okzalit monohidrat	Strüvit	Ürik asit
Kalsiyum oksalat dihidrat	Apatit	Amonyum ürat
Kalsiyum fostat	Sistin	Ksantin
		2,8-dihidroksi adenin
		İlaç taşları

Taş hastalarının %10' dan fazlasında hasta-lık sık tekrarlar. Düşük ve yüksek rekürrens riskini taş tipi ve hastalık derecesi belirler. Tablo-4' te yüksek riskli taş hastalığına neden olan durumlar belirtilmektedir.

Tanısal değerlendirme

Hastaların değerlendirmesi tıbbi özgeçmiş alma ve fizik muayene ile başlar. Hastalar asemptomatik de olabilir. Üreter taşı olan hastalar genellikle yan ağrısı, bulantı ve kusma ile başvururlar. Soliter böbrekli veya ateş ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde acil görüntüleme yapılmalıdır.

Ultrason, radyasyona maruziyete sebep olmaması nedeniyle güvenli ve öncelikli görüntüleme yöntemi olmasına rağmen özellikle üreter taşları için duyarlılığı düşüktür. Toplayıcı sistemde dilatasyon varlığı ve derecesi hakkında bilgi verir ve tekrarlanabilir yöntemdir. Yapan kişinin tecrübesinden etkilenmesi en zayıf yönüdür. Diğer bir yöntem olan direkt üriner

TABLO 3. Taşların kimyasal isimleri, mineral isimleri ve kimyasal formülleri

Kimyasal Adı	Mineral Adı	Kimyasal Formül
Kalsiyum oksalat monohidrat	Whewellite (sert taş)	CaC ₂ O ₄ .H ₂ O
Kalsiyum oksalat dihidrat	Wheddelite (sert taş)	CaC ₂ O ₄ .2H ₂ O
Kalsiyum fosfat	Apatit	Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ .(OH) ₂
Kalsiyum hidroksil fosfat	Karbonit apatit	Ca ₅ (PO ₃) ₃ (OH)
b-trikalsiyum fosfat	Whitlockite	Ca ₃ (PO ₄) ₂
Karbonat apatit fosfat	Dahllite	Ca ₅ (PO ₄) ₃ OH
Kalsiyum hidrojen fosfat	Brushite	PO ₄ .2H ₂ O
Kalsiyum karbonat	Aragonite	CaCO ₃
Oktakalsiyum fosfat		Ca ₈ H ₂ (PO ₄) ₆ .5H ₂ O
Ürik asit	Uricite	C ₅ H ₄ N ₄ O ₃
Ürik asit dihidrat	Uricite	C ₅ H ₄ O ₃ .2H ₂ O
Amonyum ürat		NH ₄ C ₅ H ₃ N ₄ O ₃
Sodyum asit ürat monohidrat		NaC ₅ H ₃ N ₄ O ₃ .H ₂ O
Magnezyum amonyum fosfat	Struvit	MgNH ₄ PO ₄ .6H ₂ O
Magnezyum asit fosfat trihidrat	Newberyite	MgHPO ₄ .3H ₂ O
Magnezyum amonyum fosfat monohidrat	Dittmarite	MgNH ₄ (PO ₄).1H ₂ O
Sistin		[SCH ₂ CH(NH ₂)COOH] ₂
Gypsum (Alçı taşı)	Kalsiyum sülfat dihidrat	CaSO ₄ .2H ₂ O
	Çinko fosfat tetrahidrat	Zn ₃ (PO ₄) ₂ .4H ₂ O

TABLO 4. Yüksek riskli taş hastaları

Genel faktörler
Erken başlangıçlı taş öyküsü (özellikle çocuk ve ergenler)
Ailesel taş öyküsü
Brushite içerikli taşlar (CaHPO ₄ .2H ₂ O)
Ürik asit ve urat içerikli taşlar
Enfeksiyon taşları
Soliter böbrek (soliter böbrek aslında tek başına taş oluşum riskini arttırmaz, ancak tekrar taş oluşumunu engellemek bu hastalarda önemlidir)
Taş oluşumu ile ilişkili hastalıklar
Hiperparatiroidizm
Metabolik sendrom
Nefrokalsinozis
Polikistik böbrek hastalığı
Gastrointestinal hastalıklar (, jejuno-ileal bypass, barsak rezeksiyonu, Crohn hastalığı, malabsorbsiyon, üriner diverisyon sonrası enterik hiperokzalüri) ve bariatrik cerrahi
Sarkoidoz
Spinal kord hasarı, nörojenik mesane
Genetik nedenli taş oluşumu
Sistinüri (tip A, B ve AB)
Primer hiperoksalüri (PH)
Renal tübüler asidoz (RTA) tip I
2,8-Dihidroksiadeninüri
Ksantinüri
Lesch-Nyhan sendromu
Kistik fibrozis
İlaç ile ilişkili taş oluşumu
Anatomik bozukluklara bağlı taş oluşumu
Medüller sünger böbrek (tubuler ektazi)
Üreteropelvik bileşke (UPJ) darlığı
Kalisiyel divertikül, kalisiyel kist
Üreter darlığı
Vezikoüreteral reflü
Atnalı böbrek
Üreterosele

TABLO 5. Görüntüleme yöntemlerinin maruz bıraktığı radyasyon dozları

Metod	Radyasyon dozu (mSv)
Direk üriner sistem grafisi (DÜSG)	0.5-1
İntravenöz ürografi (İVÜ)	1.3-3.5
Standart doz kontrastsız BT	4.5-5
Düşük doz kontrastsız BT	0.97-1.9
Kontrastlı BT	25-35

sistem grafisi özellikle taşların opasitesinin değerlendirilmesinde ve opak taşların takibinde kullanılır.

Akut renal kolik tablosu ile başvuran hastaların tanı aşamasında kontrastsız tomografi kullanımı artık standart olarak kabul edilmektedir. Taş boyutu, dansitesi, lokalizasyonu, taş cilt mesafesi, hidronefroz derecesi ve üriner sistem dışı organların patolojileri hakkında bilgi vermektedir. İndinavir taşlarını saptayamaması, renal fonksiyonlar ve toplayıcı sistem anatomisi hakkında bilgi vermemesi ve radyasyona maruziyet en önemli dezavantajlarıdır. Günümüzde düşük doz ve çok düşük doz tomografi çekimleri ile radyasyon riski azalmıştır (Tablo-5). Obezlerde (BMI>30) ve <3mm üreter taşı olan hastalarda düşük doz BT'nin duyarlılığı düşmektedir. Taş için SWL veya cerrahi bir tedavinin düşünüldüğü hastalar için Avrupa Üroloji Klavuzları kontrastlı görüntüleme yöntemlerini önermektedir. Detaylı bilgi verdiği için 3 boyutlu tomografi özellikle kompleks olgularda tercih edilir.

Acile başvuran hastalarda görüntülemenin yanında idrar analizi ve serum biokimyası (üre, kreatinin, elektrolitler, hemogram, CRP) yapılır. Özellikle girişim düşülen hastalarda koagülasyon profili (PT, aPTT ve INR) de görülmelidir. Yüksek riskli hastalarda daha detaylı metabolik değerlendirme gerekmektedir.

Üriner sisteminde ilk defa taşı saptanan ve tedavi olan bütün hastalara taş analizi yapılması önerilir. Önleyici medikal tedaviye rağmen rekürrens olan, taşsızlık sağlanması sonrası erken dönemde rekürrensi olan ve uzun bir taşsızlık sonrası geç dönemde rekürrensi olan hastalarda taş analizi tekrarlanmalıdır. Taş analizi tekniği olarak X-ray difraksiyon ve infrared spektroskopisi özellikle önerilmektedir.

Özellikli hastalar

Gebe hastaların değerlendirilmesinde teratojenik X-ışını kullanmayan yöntem olan ultrason tercih edilmelidir. Toplayıcı sistemde obstrüksiyonun seviyesini saptamak ve taşları (dolum defekti şeklinde) tespit etmek için manyetik rezonans görüntüleme ikinci yöntem olarak kullanılır. Düşük doz radyasyona maruz bırakan tomografi protokolleri en son önerilen görüntüleme tekniğidir.

Bir diğer özel hasta grubu çocuk hastalar olup yüksek riskli hastalar olarak kabul edilirler ve metabolik değerlendirme ve taş analizi yapılması elzemdir. Veziköureteral reflü, üreteropelvik bileşke darlığı, nörojen mesane ve işeme sorunları metabolik kaynaklı olmayan başlıca sebeplerdir.

Çocuk hastalarda görüntüleme yöntemleri tercih edilirken radyasyona daha hassas oldukları, anestezi gereksinimi olabileceği ve kooperasyon güçlüğü yaşayacakları unutulmamalıdır. Ultrasonografi çocuk hastalarda ilk tercih edilen yöntemdir. Özellikle mesane dolu iken işlem yapılmalıdır. Direkt üriner sistem grafisi özellikle opak taşların saptanmasında kullanılır. Renkli dopler ultrasonografi ile obstrüksiyonun göstergesi olan üreterik jet, böbrek arterlerinin rezistiv indeksi ölçülebilir. Renal fonksiyonlar hakkında bilgi vermemesi ve yaklaşık %40 hastada taşı saptayamaması en önemli limitasyonudur. İntravenöz ürografi, voiding sistoüretrografiye benzer dozlarda radyasyona maruziyete sebep

olur ancak kontrast madde kullanım bir dezavantajdır. Düşük doz radyasyon BT protokolleri ile alınan doz minimize edilmiş olur ve anestezi veya sedasyon nadiren gerekir. Ancak taşların %5'lik kısmını saptamayabilir. MR ürografi taşı direk olarak göstermemesine rağmen, toplayıcı sistem anatomisi ve renal parankimal morfoloji hakkında bilgi verir.

Renal kolik

Ağrının kesilmesi akut taş ağrısı ile başvuran hastalardaki ilk tedavi basamağıdır. Bu amaçla non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (metamizol, diklofenak, indometazin, ibuprofen) öncelikle tercih edilir. Konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalığı olanlarda diklofenak kontrendikedir. Kardiyovasküler olaylar için ciddi risk taşıyan hastalarda bu tür ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Doz ve süre ile risk arttığı için minimum etkin doz en kısa sürede kullanılmalıdır. Opioidler (özellikle pethidin) NSAİİ'ye göre daha fazla kusma yapar ve tekrar analjezik gereksinim oranı yüksektir. Opioidlerden özellikle pethidin dışındakiler (hidromorfin, pentazosin, tramadol) önerilir.

Spontan pasajı beklenen üreter taşı olan hastalara NSAİİ, inflamasyonu ve ağrıyı ve tekrarlamasını azaltacağı için verilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda olumsuz etkilerinden dolayı dikkatli olmak gerekir. Yapılan çalışmalarda NSAİİ'lerin tekrarlayan renal kolik atakları sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Alfa bloker kullanımı da renal kolik sıklığını azaltabilir.

Medikal tedaviye rağmen ağrısı kontrol altına alınamayanlarda drenaj işlemi (perkütan nefrostomi, üreteral stent yerleştirilmesi) veya acil üreteroskopi uygulanabilir. Tek veya bilateral obstrüksiyon sonucu oluşan üriner sistem enfeksiyonu ve/veya anüri ile seyreden hastalarda acil drenaj işlemi yapılmalıdır. Bu amaçla üreteral stent yerleştirilmesi ve perkütan nefrostomi

tatbiki yapılabilir. Hangi yöntemin tercih edilmesi gerektiği veya hangisinin daha etkin olduğunu ortaya koyacak yeterli kanıt maalesef yoktur. Akut anüri çocuk hastalarda üreteral stent yerleştirilmesinin daha avantajlı olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyonun da eşlik ettiği hastalarda işlem öncesi antibiyotik başlanmalı, işlem sırasında alınan idrar kültürünün sonucuna göre gerekli antibiyoterapi yapılmalıdır.

Taş cerrahisi öncesi idrar kültürü veya idrar mikroskopisi yapılmalıdır. İşlem öncesi negatif idrar kültürü olanlarda antibiyotik profilaksisinin ürosepsis ve enfeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle endoürolojik cerrahi geçirecek hastalara perioperatif antibiyotik profilaksisi önerilir.

Antitrombotik tedavi

Kanama diatezi olan veya antitrombotik tedavi alan hastalar gerekli tedavi öncesi ilaç alımının durdurulması konusunda kardiyolog veya dahiliye hekimlerince konsulte edilmelidir. Düzeltilmemiş kanama diatezi olan hastalar özellikle yüksek riskli işlemler sonrası kanama ve perinefrik hematoma açısından risk altındadırlar. Yüksek riskli işlemler, şok dalga litotripsisi (SWL), PNL, perkütan nefrostomi tatbiki, laparoskopik ve açık cerrahidir. Düşük riskli işlemler ise sistoskopi, fleksibl sistoskopi, üreteral kateter yerleştirilmesi, stent çıkarılması ve üreteroskopidir.

Kanama bozukluğu olan veya antitrombotik tedavi alan hastalarda SWL ve PNL'nin aksine daha az morbiditeye sebep olan URS önerilmektedir. Trombotik komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan ve asemptomatik kaliks taşı olan hastalarda aktif izlem önerilmelidir. Son yıllarda özellikle aspirin alan hastalarda PNL'nin uygulanabilirliğini gösteren sınırlı sayıda hasta serileri yayınlanmıştır. Özellikle varfarin, dabitran, rivaroxaban, apixaban gibi ajanlar tedavi öncesi köprü tedavisine geçilmeli ve cerrahi

bu şekilde yapılmalıdır. Aspirin alan hastalarda mutlak cerrahi endikasyonu var ve tromboemboli riski yüksekse ilaç kesilmeden yüksek riskli işlemlerin yapılabileceği güncel EAU klavuzunda belirtilmiştir. Bu işlemlerden önce hasta mutlaka riskler konusunda bilgilendirilmeli ve mümkünse bu hastalar üst merkezlerde tedavi edilmelidir.

Obezite taş cilt mesafesini artırarak SWL başarısını düşürdüğü gibi, anestezi risklerini de içermektedir. Yine sert taşları (Bruşit, kalsiyum oxalat monohidrat-COM veya sistin taşları) BT'de yüksek dansite gösterip (>1000HU), SWL ile tedavi oranları düşüktür. Büyük boyuttaki SWL dirençli taşlar için PNL veya f-URS uygun tedavi seçenekleridir.

Taş yolu (steinstrasse), üreterde taş fragmanlarının veya daha küçük taneciklerinin belirli bir süre içinde dökülmeden idrar akışını engellemesidir. SWL sonrası %4-7 oranında görülür ve oluşmasında en önemli faktör taş boyutudur. 15mm'den büyük taşı olanlarda SWL öncesi stent yerleştirilmesi taş yolu oluşumunu önler. Hastaların %23'ünde klinik sessiz seyredebilir. Taş yükünün az olduğu, asemptomatik hastalarda konservatif tedavi-medikal ekspulsif tedavi verilebilir. Böylece taşların spontan pasajı sağlanıp endoskopik girişim ihtiyacı azalır. Taş yükü fazla olan, enfeksiyonu olmayan asemptomatik veya semptomatik hastalarda SWL endikedir. Obstrüksiyonun eşlik ettiği hastalarda nefrostomi tüpü veya DJ stent ile drenaj uygulanabilir. Taş yolunun en etkili tedavi yöntemi üreteroskopidir. Üriner sistem enfeksiyonu ve yüksek ateşle seyreden hastalarda uygun tedavi perkütan nefrostomi yerleştirilmesidir.

Böbrek taşlarının tedavisi

Küçük obstrüksiyon yapmayan asemptomatik taşların tedavisinin nasıl yapılacağı veya tedavi gerekip gerekmediği konusu tartışmalıdır. Bu hastaların takip süresi, tedavinin zamanlaması

ve seçimi konusunda görüş birliği yoktur. Uygulanabilecek tedavi seçenekleri takip, kemoliz veya taşın aktif çıkarılmasıdır. İlk 6 aylık dönemde boyutu değişmeyen kaliks taşı olan hastaların yıllık kontrollerle ağırlarını sorgulayarak ve görüntüleme yöntemleri ile takibi (US, DÜSG veya BT ile) önerilir.

Farmakolojik tedavi

Perkütan irrigasyon kemoliz günümüzde nadiren kullanılır. Enfeksiyon ve ürik asit taşlarında tedavi alternatifidir. Enfeksiyon taşlarının çözümünde Sub's G solüsyonu (%10 hemiasidrin, pH: 3.5-4) kullanılabilir.

Oral kemoliz özellikle ürik asit taşlarında kullanılır. Oral kemoliz alkali sitrat veya sodyum bikarbonatla idrarın alkalileştirilmesine dayanır. İdrar pH'ı 7.0-7.2 seviyelerinde tutulur. Yüksek idrar pH'ları daha etkin olmasına rağmen bu durum kalsiyum fosfat taşı oluşumuna sebep olur. Tedavi sırasında taşların takibi US ile yapılır. Ancak BT de gerekli olabilir. Üriner obstrüksiyonun olduğu durumlarda drenajla etkinliği artar. Distal üreterde ürik asit taşı olan hastalarda tamsulosin ve alkalizasyon kombine tedavisi en yüksek başarı oranına sahiptir.

Alkalizasyon tedavisi alan hastaların tedaviye uyumu önem arz eder. Hastalar sabah idrarı dahil olmak üzere günde 3 kez pH çubukları kullanarak idrar pH'larını takip etmeli ve tedavi doz ayarlaması konusunda bilgilendirilmelidirler. Radyolüsent taşı olanlar tedavi sırasında veya sonrasında dikkatli takip edilmelidir.

Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (SWL)

Başarısı, litotriptörün etkinliği ve hasta (anatomik anomali varlığı) ve taş (boyut, lokasyon, içerik-sertliği) ve yapılış şekliyle etkilenir. Başlıca kontrendikasyonları, gebelik (fetusa potansiyel etkilerinden dolayı), kanama diatezi (en az 24 saat önce ve tedaviden 48 saat sonra

düzenlenmeli), kontrol altına alınmamış idrar yolu enfeksiyonu, taş odaklanmayı engelleyen ağır kas-iskelet anomalileri ve ciddi obezite, taş-odak arasında olan arteriyel anevrizma, taş distalinde anatomik tıkanıklıktır.

İşlem öncesi stent yerleştirilmesi taşsızlık oranını artırmaz ancak renal kolik ve obstrüksiyon gelişme riskini azaltır. Ancak stent konulması, taş yolu oluşumunu ve enfektif komplikasyonlarını azaltmaz.

Gerekli teknik tedbirler alınarak kalp pili olan hastalar SWL ile tedavi edilebilir. Kardioverter defibrilatörü olan hastalar işlem sırasında cihazları firing moda programlanarak tedavi edilmelidir. Ancak yeni nesil litotriptörler ile bu tür ayarlamalara gereksinim olmayabilir.

Şok dalgası frekansının 120'den 60-90/dk'a düşürülmesi taşsızlık oranını artırıp, doku hasarını azaltır. Seans başına hastaya verilen şok dalga sayısı cihazın tipine ve şok dalgası gücüne bağlıdır. Uygulanacak maksimum şok dalga sayısı ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. SWL'ye düşük enerji ile başlayıp kademeli olarak enerjinin artırılması vazokontrüksiyon sağlayarak böbrek hasarını önler. Yapılan çalışmalarda kademeli enerji artırımının daha iyi taşsızlık sağladığı (%96 vs %72) ancak komplikasyonlar açısından fark oluşturmadığı görülmüştür. Tekrarlayan SWL seansları arasında ne kadar zaman aralığı olması gerektiği ile ilgili net veri olmamasına rağmen klinik tecrübe tekrarlayan seansların uygulanabilir ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Hatta üreter taşları için aynı gün içerisinde dahi tekrar SWL uygulanabileceği belirtilmektedir.

Artmış klinik tecrübe ve SWL işlemi süresince floroskopik ya da ultrasonik odaklamanın takibi daha iyi sonuçların elde edilmesine katkı sağlar. İşlem sırasında iyi ağrı kontrolü ağrının neden olduğu hareketlenme ve aşırı solunuma bağlı odaklama prolemlerini ortadan kaldırmak için gereklidir.

SWL öncesi rutin antibiotik profilaksisi önerilmez. Bununla birlikte kalıcı katater, nefros-

TABLO 6. SWL' nin komplikasyonları

Komplikasyonlar		%
Taş fragmanlarıyla ilgili olanlar	Steinstrasse (Taş yolu)	4 - 7
	Kalan kalküllerin tekrar büyümesi	21 - 59
Enfeksiyöz olanlar	Renal kolik	2 - 4
	Non-enfeksiyöz taşlarda bakteriüri	7.7 - 23
	Sepsis	1 - 2.7
Doku etkileri	Renal	Hematom semptomatik < 1
		Hematom asemptomatik 4 - 19
Kardiyovasküler	Disritmi	11 - 59
	Ölümcül kardiyak olaylar	Olgu sunumlarında
	Gastrointestinal	Barsak perforasyonu Olgu sunumlarında
	Karaciğer, dalak hematomu	Olgu sunumlarında

tomi, enfeksiyon taşları gibi bakteriyel yükü artıran durumlarda ya da üreteral stent tatbik edilmiş hastalarda antibiotik profilaksisi önerilir.

SWL ile hipertansiyon ya da diabetes mellitus arasındaki ilişki net değildir. SWL' nin uzun dönem yan etkilere neden olabileceğini destekleyen veri bulunmamaktadır. Tablo-6' da SWL' nin genel komplikasyonları görülmektedir.

Perkütan nefrolitotomi (PNL)

PNL büyük böbrek taşları için önerilen standart cerrahi tedavidir. Standart akses kılıf olarak 24-30 Fr kullanılmaktadır. Daha küçük kılıflar (<18 Fr) başlangıçta pediatrik vakalar için kullanıldı ancak son zamanlarda gittikçe artan oranda erişkinlerde de kullanılmaktadır. Minyatürize sistemlerin etkinliğinin yüksek olmasının yanında daha az kanama komplikasyonuna neden olduğunu gösteren bazı kanıtlar bulunmaktadır. Ancak operasyon süresini uzatması ve böbrek içi pelvik basınçta artış riski temel dezavantajlarıdır.

Antikoagülan tedavi PNL öncesi durdurulmalıdır. PNL için diğer mutlak kotrendikasyonlar; gebelik, potansiyel malign böbrek tümörü varlığı, giriş yapılması planlanan traktta tümör varlığı ve tedavi edilmemiş üriner sistem enfeksiyonudur.

PNL sırasında ultrasonik ve pnomotik taş kırma sistemleri en sık kullanılan litotriptörlerdir. Bunun yanısıra elektrohidrolik litotripsi yüksek etkilidir ancak kollateral hasar riski nedeniyle ilk seçenek olarak düşünülmez.

Operasyon öncesi görüntüleme (mümkünse kontrastlı bir görüntüleme ya da operasyon öncesi retrograd pyelografi) güvenli akses yapmak için ve taş ile ilgili bilgi sağlamak için gereklidir.

PNL operasyonu supin veya pron pozisyonunda uygulanabilir. Her iki pozisyon da eşit güvenliğe sahiptir. Supin PNL'nin özellikle anestezi yönünden bazı avantajları olmasına rağmen nefroskop manevralarının kısıtlanması ve üst pol girişlerin teknik açıdan zor olması gibi dezavantajlara sahiptir. Ayrıca bazı serilerde daha uzun operasyon sürelerine rağmen taşsızlık oranları pron pozisyonuna göre daha düşük

TABLO 7. PNL sonrası komplikasyonlar

Komplikasyonlar (%)	Transfüzyon	Embolizasyon	Ürinom	Ateş	Sepsis	Toraksik komplikasyonlar	Organ hasarı	Ölüm
(Sıklık)	(0-20)	(0-1.5)	(0-1)	(0-32.1)	(0.3-1.1)	(0-11.6)	(0-1.7)	(0-0.3)
N=11,929	7	0.4	0.2	10.8	0.5	1.5	0.4%	0.05

bulunmuştur. PNL operasyonu iğne ile topyayıcı sisteme giriş, trakt dilatasyonu, litotripsi, nefrostomi/stent konulması basamaklarından oluşmaktadır. Sisteme giriş sırasında kolon interpozisyonu kolon yaralanmasına yol açabilir. Operasyon öncesi BT ya da intraoperatif USG böbrek ve cilt arası dokuların belirlenmesini mümkün kılar. Dilatasyon için balon dilatatör, tek (seri) amplatz dilatatörler ya da metalik teleskop kullanılabilir. Operasyon sonunda nefrostomi tatbiki bazı faktörlere bağlıdır;

- Residuel taşların varlığı
- İkincil işlem ihtimali
- Önemli intraoperatif kan kaybı
- Üriner ekstrevasiyon
- Üreteral obstrüksiyon
- İnfeksiyon taşlarına bağlı potansiyel persistan bakteriüri
- Soliter böbrek
- Kanama varlığı
- Perkütan kemoliz planlanması

Küçük çaplı nefrostomi tüpleri operasyon sonrası ağrı açısından avantajlıdır. PNL tüpsüz ya da total tüpsüz olarak da uygulanabilmektedir. Nefrosomi tüpü olmamasına "tüpsüz PNL"; nefrostomi tüpü ve üreteral stent olmamasına "total tüpsüz PNL" denilmektedir. PNL sonrası en sık komplikasyonlar kanama, ateş, üriner ekstrevasiyon ve residü taşlara bağlı komplikasyonlardır. Tablo-7'de PNL komplikasyonları gösterilmektedir.

Fleksibl üreterorenoskopi (f-URS)

Son yıllarda minyatürize endoskoplara geliştirilmesi, optik teknolojisindeki gelişmeler,

defleksiyon mekanizmasının geliştirilmesi f-URS'nin böbrek ve üreter taşlarının tedavisi için uygulanmasında belirgin artışa neden oldu. Çalışmalar özellikle dijital optik kullanımının artmış görüntü kalitesinden dolayı operasyon süresinde kısalma olduğunu göstermiştir. f-URS için temel endikasyonlar (taş 2 cm'den büyük olsa bile) SWL ve PNL'nin seçeneği olmadığı durumlardır. Büyük boyuttaki taşlarda f-URS ek seans ve stent gereksinimi gibi dezavantajlara sahiptir. Ulaşımın zor olduğu alt kalikte taşlar ulaşımın daha kolay olduğu kaliklere taşınarak parçalanabilir.

Açık ve laparoskopik cerrahi

Endoürolojik cerrahilerde ve SWL' deki ilerlemeler nedeni ile açık ve laparoskopik taş cerrahisi endikasyonları belirgin olarak azalmıştır. Parsiyel ya da komplet koraliform taşları da içeren en kompleks vakalarda dahi PNL ilk seçeneği olarak düşünülmelidir. Açık ve laparoskopik cerrahi SWL, PNL ve f-URS' nin başarısız olduğu ya da başarısız olması muhtemel olduğu vakalarda önerilir. Bu iki cerrahi seçenek arasında da tecrübe mevcut ise açık cerrahiden önce laparoskopik cerrahi düşünülmelidir.

Aktif böbrek taşı çıkarılması endikasyonları

- Taş boyutunda artış
- Yüksek riskli hastalarda taş şekilleri
- Taşın neden olduğu obstrüksiyon
- Enfeksiyon varlığı
- Semptomatik taşlar (Örn. ağrı, hematüri)
- > 15 mm taşlar

- < 15 mm ancak izlemin bir seçenek olmadığı taşlar
- Hasta tercihi
- Komorbidite
- Hastanın sosyal durumu (Örn. Seyehat, meslek)

Asemptomatik böbrek taşlarında müdahale gereksinimi veya semptomatik episot riski yıllık %10-25; kümülatif 5 yıllık risk ise %48.5'tir. SWL sonrası 5 yıla yakın takip edilen küçük residuel fragmanları olan hastaların %25'e varan oranlarda tedavi ihtiyacı gösterdiği tespit edilmiştir.

Kaliks taşlarının tedavi edilip edilmemesi ile ilgili halen net bir veri olmamasına karşın taş boyutunda artış, obstrüksiyon, enfeksiyon, akut ya da kronik ağrı tedavi endikasyonları olarak kabul edilmektedir.

Pelvis, üst ya da ortak kaliks taşları

SWL 20 mm altında taşlarda (alt pol taşları hariç) iyi taşsızlık oranları sağlar. 20 mm üstü taşlar primer olarak PNL ile tedavi edilmelidir. SWL 20 mm üstü taşlarda sıklıkla multipl tedavi gerektirir; ek tedavi gereksinimi ile birlikte üreter obstrüksiyonu riski (kolik, tas yolu) vardır. 20 mm üstü komplike olmayan vakalarda taşsızlık oranları düstüğünden dolayı f-URS ilk secenek olarak önerilmez. Ayrıca aşamalı prosedürler gerekir. Ancak PNL kotrendike ya da bir seçenek değil ise 20 mm üstü kalküllerde f-URS ilk secenek olabilir

10-20 mm arası taşlarda ilk seçenek SWL ya da endoürolojik yöntemler (PNL/f-URS), 10 mm alt taşlarda ilk seçenek SWL ya da f-URS ikincil olarak da PNL önerilmektedir.

Alt kaliks taşları

SWL sonrası alt pol taşlarının taşsızlık oranları diğer lokalizasyonlardan daha düşük olarak görünmektedir. Fragmentasyon etkinliği diğer lokalizasyonlar ile benzer olmasına rağmen frag-

manlar sıklıkla alt polde kalır ve rekurren taş formasyonuna neden olur. Alt kaliks taşlarında SWL ile % 25-95 oranında taşsızlık sağlandığı rapor edilmiştir.

SWL başarısını düşüren faktörler:

- SWL dirençli sert taşlar (kalsiyum oksalat monohidrat, bruşit, sistin)
- Dik infundibulo pelvik açığı
- Uzun alt pol kaliksi (> 10 mm)
- Dar infundibulum (< 5 mm)

Bu faktörler mevcut ise taş boyutuna göre PNL ve f-URS alternatifleri uygulanabilir. f-URS'nin etkinliği SWL ile karşılaştırılabilir görünmektedir. Hatta son yayınlarda SWL'ye göre daha yüksek taşsızlık oranları bildirilmiştir. Ancak SWL'den daha invaziv bir yöntemdir. Cerrahin tecrübesine göre 3 cm'e kadar olan taşlar f-URS ile tedavi edilebilir.

Alt polde 1 cm'den küçük taşlarda ilk seçenek SWL ya da f-URS; 1-2 cm arası taşlarda olumsuz faktörler yok ise SWL ya da PNL/f-URS, var ise PNL/f-URS, 2 cm'den büyük taşlarda ise ilk seçenek PNL önerilir.

Üreter taşlarının tedavisi

Konservatif tedavi

Taş boyutuna göre spontan pasaj ile ilgili sınırlı veri vardır. 4 mm'e kadar olan taşların 40 gün içinde % 95'inin spontan pasaj olabileceği öngörülmektedir. Komplikasyon (enfeksiyon, refrakter ağrı, renal fonksiyon bozulması) gelişmeyen ve uyumlu hastalar için izlem uygundur. Küçük üreter taşlarında aktif tedavi endikasyonları yok ise periyodik değerlendirme ile takip ilk seçenek olarak önerilir.

Spontan pasaj olabilecek üreter taşı boyutu ile ilgili net eşik değeri olmamasına rağmen, mevcut kanıtlara dayalı en iyi tahmin 10 mm ve altıdır. Avrupa Üroloji Klavuzu paneli bu amaçla 6 mm ve daha küçük taşları kastetmektedir.

Medikal ekspulsif tedavi (MET)

MET' in üreter taşlarında ve SWL sonrası fragmanların spontan pasajını hızlandırdığı ve ağrıyı azalttığı ile ilgili iyi kanıtlar vardır. Bu tedavi öncesi hastalar bilgilendirilmelidir. Enfeksiyon, renal fonksiyon bozulması, rekürren ağrı gibi durumlarda tedavi sonlandırılmalıdır. MET için genellikle alfa bloker önerilir. Bu amaçla ile kortikosteroid kullanımını destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır. Alfa blokerlerin olası yan etkileri retrograd ejakülasyon ve hipotansiyon'dur. Hastalar bu kullanımın endikasyon dışı kullanım olduğu ve potansiyel yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir. Yapılan bir meta-analizde alfa bloker ya da nifedipin alan hastaların almayanlara göre daha az renal kolik atağı geçirdiği ve bunlarda daha yüksek olasılıkla spontan pasaj görüldüğü tespit edilmiştir. MET sırasında kısa aralıklı takip ile taş pozisyonu ve hidronefrozu değerlendirmek gerekir. Çocuklar gibi özel popülasyonda MET ile sınırlı veriler nedeniyle tavsiye edilmez.

Bütün bunların aksine büyük çok merkezli yapılan güncel bir araştırmada tamsulosin ve nifedipinin üreter taşı olan hastalarda hiçbir ekspulsif ya da ağrıyı azaltıcı etkisi olmadığına dair yeni kanıtlar vardır.

SWL sonrası MET

Üreter ve böbrek taşları için SWL sonrası MET'in analjezik ihtiyacını azalttığı, taşsızlık oranlarını artırdığı, ekspulsiyonu hızlandırdığı gösterilmiştir.

URS sonrası MET

Holmiyum:Yag lazer litotripsi sonrası MET taşsızlık oranlarını artırır; kolik ataklarını azaltır.

MET süresi

Çalışmaların çoğu bir ay süreli olduğundan diğer zaman aralıklarının karşılaştırmak için yeterli kanıt mevcut değildir.

Stent

Rutin stent tatbiki SWL' nin bir parçası olarak önerilmez. Stent tatbik edildiğinde hastalar sık idrara çıkma, dizüri, urgency ve suprapubik ağrı olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Üreteroskopi (URS)

Mevcut standart rijit üreterorenoskopların (R-URS) uç çapları genellikle 8 Fr'den küçüktür. R-URS tüm üreter için kullanılabilir. Ancak teknik gelişmeler gün geçtikçe f-URS' nin üreterde daha çok kullanılmasına yol açmıştır.

Kontrendikasyonlar

Tedavi edilmemiş üriner enfeksiyon ve genel anestezi sorunları hariç URS tüm hastalarda herhangi bir özel kontrendikasyon olmaksızın uygulanabilir.

Üst üriner sistem erişim

Lokal veya spinal anestezi mümkün olmasına rağmen çoğu müdahaleler genel anestezi altında yapılmaktadır. İntravenöz sedasyon distal üreter taşlarında kadın hastalar için uygundur. Antegrad URS büyük impakte proksimal üreter taşları için bir seçenektir.

Güvenlik tedbirleri

Floroskopi ekipmanları ameliyathanede hazır olmalıdır. Klavuz tel yerleştirilmesi tavsiye edilmekte ancak bazı gruplar klavuz teli olmadan da yapılabilir olduğunu göstermiştir. Gerekirse balon ve plastik dilatörler kullanılmalıdır. f-URS yerleştirilmesi zor ise önce r-URS ile optik dilatasyon yararlı olabilir. Üretere erişim mümkün değilse stent tatbik edilerek pasif dilatasyon yapıp 7-14 gün işlem tekrarı önerilir.

Üreteral giriş kılıfları

Hidrofilik kaplı üreter erişim kılıfları farklı kalibrelerde (iç çapı 9 Fr'den itibaren) mevcuttur;

bir klavuz tel üzerinden ucu proksimal üretere yerleştirilir.

Üreter erişim kılıfları üst üriner sisteme çoklu erişime önemli ölçüde izin vererek URS'yi kolaylaştırır. Üreter erişim kılıfların kullanılması sürekli sıvı drenajını sağlar; basıncı azaltır ve operasyon süresini azaltır. Üreter erişim kılıfları üreterde hasara yol açabilmektedir. Bu risk önceden stentli hastada en düşüktür. Uzun dönem sonuçları üzerinde hiçbir veri bulunmamaktadır. Üreter erişim kılıflarının kullanımı cerrahın tercihine bağlıdır.

Taş çıkarılması

URS amacı üreterdeki taş ya da fragmanların tam olarak çıkarılmasıdır. "Toz et ve bırak" stratejileri büyük böbrek taşı tedavisinde sınırlı olmalıdır. Taşlar endoskopik forseps veya basketler ile alınabilir. Sadece nitinolden yapılmış basketler f-URS'de kullanılabilirler. Endoskopik olarak görüntülenmeden körlemesine basket uygulanması güvenli değildir ve önerilmemektedir.

Intrakorporeal litotripsi

Ho:YAG lazer tüm taş tipleri için geçerli ve etkilidir. URS ve fleksibl nefroskopi için standart haline gelmiştir. Pnömatik ve ultrasonik sistemler rijit URS'de etkin bir şekilde kullanılabilir. Ancak, böbrek içine taşın migrasyonu en yaygın problemdir. Bu sorun taşın proksimaline çeşitli araçlar konularak önlenabilir.

URS öncesi ve sonrasında stent tatbiki

URS işlemi öncesi rutin stent tatbiki gerekli değildir. Ancak, öncesinde stent olması taşların üreteroskopik tedavisini kolaylaştırır, taşsızlık oranlarını artırır ve komplikasyonları azaltır. Komplike olmayan, taşların tamamının çıkarıldığı URS vakalarında rutin stent gerekli değil-

dir. Stent operasyon sonrası morbidite oranını artırır. Daha kısa bir süreli (1 gün) üreter kateteri aynı amaç için kullanılabilir. Stent artmış komplikasyon riski (örn. üreter travması, rest fragmanlar, kanama, perforasyon, İYE, ya da gebelik) olan hastalarda ve tüm şüpheli durumlarda acilleri önlemek için yerleştirilmelidir. Stentlerin ideal süresi bilinmemektedir. Çoğu hekim URS'den 1-2 hafta sonra stenti çıkarmaktadır.

Alfa-blokerler üreteral stentlerin morbiditesini azaltır ve tolere edilebilirliğini artırır. Yapılan meta-analiz çalışmasında tamsulosin ile üreteral stent toleransının iyileştirildiği gösterilmiştir.

Komplikasyonlar

URS sonrası komplikasyonların görülme sıklığı %9-25 oranındadır. Çoğu minör komplikasyondur ve tedavi gerektirmez. Üreter avulsiyonu ve üreter darlığı nadirdir (% 1'in altında). Önceki perforasyonlar komplikasyonlar için en önemli risk faktörüdür.

Perkütan antegrad üreteroskopi

- Üreter taşlarının perkütan antegrad çıkarılması özellikle seçilmiş olgularda belli durumlarda uygulanmalıdır. Bu durumlar;
- Dilate böbrek toplayıcı sistem,
- Büyük, impakte proksimal üreter taşları,
- SWL'nin endike olmadığı veya başarısız olduğu durumlar
- Retrograd manüplasyonun mümkün olmadığı veya başarısız olduğu durumlar

Laparoskopik üreterolitomi

Az sayıda çalışmada laparoskopik üreterolitomi rapor edilmiştir. Bu işlemler genellikle özel durumlarda tercih edilir. Bu çalışmalarda laparoskopik üreterolitotomi SWL ya da URS ile karşılaştırmak için uygulanmamıştır. Laparoskopik üreterolitotomi daha invaziv girişimdir ancak

yüksek taşsızlık oranlarına sahiptir. Endoskopik litotripsi veya SWL başarısız olduğu büyük komplike taşlarda laparoskopik üreterolitotomi önerilir.

Üreter taşı aktif tedavi endikasyonları

- Spontan pasajın düşük olduğu kalküller
- Yeterli analjeziğe rağmen persistan ağrı;
- Persistan tıkanıklık
- Böbrek yetmezliği (bilateral tıkanıklığı, ya da soliter böbrek).

Obesite

Bu hastalarda SWL ve PNL sonrası taşsızlık oranları genellikle düşüktür. Ciddi obezite varlığında URS, SWL'den daha umut verici bir tedavi alternatifidir.

Kanama bozukluğu

URS kanama bozukluğu olanlarda komplikasyonlarda minimal bir artış ile uygulanabilir.

İşlem seçimi

Taşsızlık oranları URS ve SWL sonrası üreter taşları için benzerdir. Ancak büyük taşlar URS ile daha erken taşsız olurlar. URS efektif olmasına rağmen daha yüksek komplikasyonlara sahiptir. Ancak günümüzde, endoürolojik gelişmeler ile URS'nin morbiditesi azalmıştır. Hastalar URS'de tek işlemle daha yüksek taşsızlık oranlarına sahip olacağı ancak URS'nin SWL'den daha fazla komplikasyona neden olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir

Proksimal üreter taşları için 10 mm üzerindeki ilk seçenek URS (antegrad ya da retrograd), 10 mm altı taşlarda ise SWL ya da URS önerilmektedir. Distal üreter taşları için ise 10 mm üzerinde URS; 10 mm altında ise SWL ya da URS önerilmektedir.

TABLO 8. Residüel taşların yönetimi

Rezidü fragmanları, taşlar (en büyük çap)	Semptomatik rezidüel	Aseptomatik rezidüel
<4-5 mm	taş çıkarılması	Makul takip (risk faktörlerine bağlıdır)
> 5 mm	taş çıkarılması	

Rezidüel taşı olan hastaların tedavisi

Rezidüel taşlar persistan üriner enfeksiyon, ağrı, yer değiştirme ve obstruksiyon, yeni taş oluşumu için nidus olma gibi riskleri barındırır. Rezidüel taşlı hastalarda biokimyasal risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygun taş önleme yaklaşımları özellikle gereklidir. Bu hastalar düzenli takip edilmelidir.

Enfeksiyon taşı tedavisi sonrası rezidüel taşı olan hastalarda rekürrens diğer taş çeşitlerinden daha yüksektir. Tüm taş kompozisyonlarında rezidüel taşlı olanların % 21-59' u 5 yıl içinde tedavi gerektirir. 5 mm üzeri fragmanlar daha yüksek olasılıkla müdahale gerektirir.

Rest taşların tedavi prensipleri primer taş tedavisi ile aynıdır ve tekrar SWL'yi içerir. Eğer müdahale endike değil ise taş analizi, hasta risk grubu tayini ve metabolik değerlendirmeye göre medikal terapi rezidüel taş büyümesini önleyebilir. İyi fragmente olmuş alt kaliks taşı için, diürez altında simültane perküsyon manevrası ile inversiyon terapisinin taşsızlığı artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca SWL ve URS sonrası rezidüel fragmanların varlığında alfa bloker ile taş temizlenmesini iyileştirmek için MET önerilir. Tablo-8' de rezidüel taşların yönetimi gösterilmektedir.

Özellikli hasta gruplarının tedavisi

Gebelikte taş hastalığı

Gebelikte taş tedavisi komplekstir ve multidisipliner yaklaşım gerektirir. Eğer spontan

pasaj olmazsa ya da komplikasyon gelişirse (örn. premature doğum indüksiyonu) DJ ya da nefrostomi gereklidir. Malesef bu geçici tedavilere tolerans düşüktür ve hızlı enkurstasyonlara bağlı olarak multipl değişimler gerekebilir. URS bu durumlara karşı bir alternatiftir. Gebelik SWL için kesin kotrendikasyondur. Retrograd endoskopik ve perkütan taş alınması mümkün olmasına rağmen bireysel karar olarak kalır ve sadece tecrübeli merkezlerde yapılması gerekir. Literatürde ülkemizden bildirilen ve URS'nin gebelerde etkin bir şekilde uygulandığını gösteren çalışmalar vardır.

Gebelikte tüm komplike olmayan kalküllerde (müdahale için klinik endikasyonlara sahip olanlar hariç) konservatif tedavi ilk seçenek olmalıdır. Eğer müdahale gerekirse DJ ya da nefrostomi mevcut primer opsiyonlardır. Gebelikte stent enkurstasyonu eğilimi yüksek olduğundan gebelik sonrasına kadar düzenli takip yapılmalıdır.

Üriner diversiyonlu hastada taş hastalığı

Diversiyonlu hastalar, böbrekte, üreterde, konduitte, rezervuar da taş oluşumu açısından yüksek risktedir. Metabolik faktörler (hiperkalsiüri, hiperoksalüri ve hipositratüri), üreaz üreten bakteriler, yabancı cisimler, mukus salgılanması ve üriner staz ile enfeksiyon taş oluşumundan sorumludur. Bir çalışmada PNL'ye başvuru üriner diversiyonlu hastalarda rekürren üst üriner sistem taşları için riskin 5 yılda % 63 olduğu gösterilmiştir.

Üst üriner sistemdeki küçük taşlar SWL ile başarılı şekilde tedavi edilebilir. Çoğunluğunda taşsızlık sağlamak için endoürolojik yöntemler gerekir. Uzun tortiöz konduitlelerde ya da görülemeyen üreterlerde retrograd endoskopik yaklaşım zor ya da başarısız olabilir. Bunun yanısıra üreter taşlarına retrograd olarak ulaşılamayabilir ya da SWL uygun olmayabilir. Retrograd

yaklaşımın mümkün olmadığı durumlarda, antegrad URS ile perkütan yaklaşım alternatif olabilir. Büyük böbrek taşlarında yine PNL tercih edilir.

Kontinan üriner diversiyon içinde transstomal manipülasyonlar, kontinans mekanizmalarına hasar vermemek için dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Bu durumlarda herhangi bir perkütan yaklaşım düşünmeden önce, üstteki bağırsak varlığını değerlendirmek için BT kullanılmalıdır; bu durum yaklaşımı güvenliksiz yapar. Bu durumda ise açık cerrahi yaklaşım düşünülmelidir.

Bu hastalarda taş tekrarlama riski yüksektir. Metabolik değerlendirme ve hastaların yakın takibi uzun vadeli taş nüksünün önlenmesi için gereklidir. Önleyici tedbirler; metabolik anormalliklerin tıbbi yönetimini, üriner enfeksiyonların uygun tedavisini, diürezin artırılmasını ve kontinan rezervuarlarının düzenli irrigasyonunu içerir.

Nörojen mesaneli hastalarda taş hastalığı

Nörojenik mesanesi olan hastalarda, bakteriyüri, pelvikalektazi, vezikoureteral reflü, renal skar, alt üriner sistem rekonstrüksiyonu ve torakal spinal defekt gibi ek risk faktörleri nedeniyle üriner kalkül gelişebilir. Temel problem idrar stazi ve enfeksiyondur. Kalıcı kateterler ve mesane disfonksiyonu tedavisinde barsak segmentlerinin cerrahi interpozisyonu üriner enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır. Taşın üriner sistemin herhangi bir düzeyde oluşabilir olmasına rağmen mesanede (özellikle de mesane büyütme operasyonu yapılmış ise) daha sıklıkla ortaya çıkar.

Taşların tanısı duyuşal bozukluk ve vezikoureteral disfonksiyon nedeniyle zor ve geç olabilir. Kateterizasyondaki zorluklar mesane taşının varlığını akla getirmelidir. Görüntüleme çalışmalarına (USG, BT) cerrahi müdahale öncesi klinik tanıyı doğrulamak için ihtiyaç vardır.

Meningomyelozel hastalarında lateks alerisi sıktır. Bu nedenle tedaviye bakılmaksızın uygun önlemlere ihtiyaç vardır. Bu hastalarda herhangi bir cerrahi planlandığında spinal anestezi mümkün olmaması nedeni ile genel anestezi uygulanmalıdır. Kemik deformiteler pozisyon vermeyi zorlaştıracaktır. Duyu bozukluğu olan immobil hastalarda mesane büyütme operasyonu sonrasında taş oluşum riski irrigasyon protokolleri ile önemli ölçüde azaltılabilir. Nörojen mesaneli hastalarda uzun dönemde taş önlenmesi için altta yatan metabolik bozukluğun düzeltilmesi, uygun enfeksiyon kontrolü ve mesanenin normal depolama- işleme fonksiyonunun restorasyonuna ihtiyaç vardır.

Transplante böbrekte taş hastalığı

Bu hastalarda risk faktörleri multifokaldır;

- İmmunosupresyon tekrarlayan enfeksiyon riskini arttırmaktadır.
- Hiperfiltrasyon, aşırı alkali idrar, renal tübüler asidoz ve kalıcı tersiyer hiperparatiroidizmin yol açtığı artmış serum kalsiyumu biyokimyasal risk faktörleridir.

Allograft böbrekteki taş insidansı %0.2-1.7'dir. Transplante böbrekli hastada açıklanamayan ateş, ya da açıklanamayan gelişme geriliği (özellikle çocuklarda) durumlarında, taş hastalığını dışlamak için US ya da BT yapılmalıdır. Nakledilen böbrekten taş çıkarılması için uygun tekniğin seçimi ve tedavi kararları zordur. Tedavisi diğer soliter böbrekli hastalar ile benzer olmasına rağmen koagülasyon profili, iliak yerleşim gibi anatomik engeller, transplant fonksiyonu gibi ek faktörler cerrahi stratejiyi etkilemektedir. Trnasplante böbrekte tüm modern tedaviler (SWL,f-URS, PNL) seçenek olabilir. Küçük asemptomatik taşlarda ve kompliyen hastalar için konsrvatif tedavi mümkündür; küçük kaliks taşı için SWL minimal komplikasyon riski ile bir seçenektir. Ancak taşı lokalize etmek zordur ve taşsızlık oranları düşüktür. Büyük

veya ureter taşlarında dikkatli perkütan akses ve akabinde antegrad endoskopi daha uygundur. İnce modern üreteroskopların kullanıma girmesi ve holmium lazer ile transpante böbreklerde URS geçerli bir opsiyon olmuştur. Ancak, komşu organ yaralanması riskinin bilincinde olunmalıdır. Transplante böbrekler için retrograd akses üreteral anastomozun anteriorda lokalize olması ve üreteral tortiozite nedeniyle zordur. Yine tedavi sonrası detaylı metabolik değerlendirme yapılmalıdır.

Kompleks durumlar

<i>Kaliks divertikülü taşları</i>	<ul style="list-style-type: none"> • SWL, PNL (mümkünse) veya f-URS • Ayrıca laparoskopik retroperitoneal cerrahi kullanılarak alınabilir • Parçalanmış (SWL ile) taş fragmanları dar kaliks boynu nedeniyle ilk pozisyonunda kalır ve bu hastalar asemptomatik olabilir.
<i>Atnalı böbrekler</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Yukarıda tarif edilen amaç doğrultusunda tedavi edilebilir • SWL sonrası fragmanların geçişi zayıf olabilir. • Kabul edilebilir taşsızlık oranları fleksibl üreteroskopi ile elde edilebilir.
<i>Pelvik böbreklerde taş</i>	<ul style="list-style-type: none"> • SWL, f-URS, PNL veya laparoskopik cerrahi. • Obez hastalarda, seçenekler f-URS, PNL veya açık cerrahi bulunmaktadır.
<i>Kontinan rezarvuarda oluşan taşlar</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Her taş kişiye göre değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir,
<i>Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu olan hastalar</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Çıkış anormalliği düzeltme gerektiğinde, taşlar perkütan endopyelotomi ile beraber PNL veya açık / laparoskopik rekonstrüktif cerrahi ile birlikte alınabilir. • URS-endopyelotomi ve lazer litotripsi • Taşın pelvi-üreteral kesi içine düşmesi önlenerek Acucise balon kateter kullanılabilir

Çocuklarda taş tedavisi

Gelişmiş ülkelerde taş hastalığı görülme sıklığında artış olmuştur ve yaş gruplarında da bir değişim vardır. Tüm taşların %1' inden daha fazlası 18 yaş altında görülür. Malnutrisyon ve genetik faktörler bazı bölgelerde taş hastalığını endemik yapar (Örn. Türkiye, Uzak Doğu)

Çocuklar için tedavi yöntemleri seçerken birçok faktör dikkate alınmalıdır. Spontan pasaj erişkinlerden daha yüksek olasılıktadır. Ayrıca erişkinlere göre, çocuklarda SWL' den sonra daha hızlı pasaj olmaktadır. PNL ya da URS cihazları seçerken çocuklar için daha küçük kalibreli olanlar tercih edilmelidir. Taş çıkarılması için en uygun yöntem seçerken taş kompozisyonu (dansitesini) da dikkate alınmalıdır (Örn. sistin taşları SWL' ye daha dirençlidir).

MET

Alfa-bloker kullanımı yetişkinlerde çok yaygın olmasına rağmen, çocuklarda etkinlik ve güvenilirlik ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Ancak tamsulosin'in taş pasajında etkin olduğu gösterilmiştir.

SWL

Çocuklar en minimal invaziv yöntemdir. Uzun süreli izlem çalışmalarında kısa vadede % 67-93 ve uzun vadede %57-92 taşsızlık oranları bildirilmiştir. Çocuklarda erişkinlere kıyasla, SWL büyük taşları daha etkin fragmente eder. Erişkinlerde olduğu gibi şok dalgalarının düşük frekansı taşsızlık oranlarını artırabilir. Kaliks taşlarının yanısıra anormal böbrekler ve büyük taşlar daha zor parçalanır ve temizlenir. Bu gibi durumlarda obstrüksiyon olasılığı yüksektir ve yakından takip edilmelidir. Ek tedavi oranı %13.9-53.9' dur ve ek müdahale gereksinimi %7-33' tür.

SWL sırasında genel anestezi ihtiyacı hastanın yaşı ve kullanılan litotriptöre bağlıdır. Genel veya dissosiyatif anestezi, hasta ve taş hareketi-

ni engellemek için ve yeniden odaklamayı kolaylaştırmak için 10 yaş altı çocukların çoğunda uygulanır. Modern litotriptörler ile intravenöz sedasyon veya hasta-kontrollü analjezi seçilmiş, koopere ve daha büyük çocuklarda kullanılabilir. (LE: 2b).

Çocuklarda immatür böbrekler ve çevre organlar üzerinde SWL'nin potansiyel biyolojik etkileri ve güvenliği ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Ancak, kısa ve uzun vadeli izlemde, yüksek enerjili şok dalgalarının geri dönüşü olmayan fonksiyonel veya morfolojik yan etkilerinin hiçbiri ortaya konamamıştır. Ancak renal fonksiyonda potansiyel bozulma (geçici olsa da) dikkate alınmalıdır; şok dalgalarının sayısı ve her tedavi seansı sırasında kullanılan enerji kısıtlanması böbreklerin korunmasına yardımcı olur.

Taş yükü üreteral stent gerektiriyorsa, alternatif yöntemler dikkate alınmalıdır. Üreteral stentler üst üriner sistem taşlarının SWL tedavisi takiben nadiren gereklidir. Üreteral pres- tenting işlem sonrası taşsızlık oranlarını azaltır. Çocuklarda SWL endikasyonları erişkinlere benzerdir. Çocuklarda çapı 20 mm (~ 300 mm²)' e kadar olan böbrek taşları SWL için ideal taşlardır.

PNL

Ameliyat öncesi değerlendirme ve PNL endikasyonları yetişkinlere benzerdir. Uygun boyut ve çaptaki aletler ile US klavuzluğunda büyük ve kompleks taşlar için daha az radyasyona maruz bırakarak güvenle uygulanabilir. Taşsızlık oranları tek seans sonrası %68 ile % 100 arasındadır ve ikincil PNL girişimi veya SWL, URS gibi ek tedaviler ile taşsızlık oranı artar. Çocuklarda 20 mm (yaklaşık 300 mm²)' nin üzerindeki kaliks ya da pelvis taşlarında PNL önerilir.

URS

SWL hala bir çok ureter taşları için ilk basamak tedavi olmasına rağmen, büyük (> 10 mm) ve

impakte taşlarda, kalsiyum oksalat monohidrat veya sistin taşlarında, olumsuz anatomik faktörlerin olduğu zor lokalizasyonlu taşlarda başarı şansı düşer. Bu durumlarda URS tercih edilebilir. Küçük kalibreli aletlerin kullanıma girmesi ile bu yöntem orta ve büyük boyuttaki distal üreter taşlarının tedavisinde kullanılabilir hale gelmiştir. Ultrasonik, pnömatik ve laser litotripsi de dahil olmak üzere farklı litotripsi teknikleri güvenli ve etkilidir. f-URS pediatrik üst üriner sistem taşlarının tedavisinde etkin bir yöntem haline gelmiştir. Özellikle 1.5 cm'den küçük alt pol taşlarının ve proksimal üreter taşlarının tedavisinde de etkili olabilir

Açık ve laparoskopik cerrahi

Çocuklarda taşların çoğu SWL ve endoskopik teknikleri ile tedavi edilebilir. Bu nedenle açık cerrahiye gereksinim oranı önemli ölçüde düşmüştür. Ameliyat endikasyonları;

- Birincil tedavinin başarısızlığı,
- Kompleks taşı olan çok küçük çocuklar,
- Eşzamanlı cerrahi düzeltme gerektiren konjenital tıkanıklık,
- Endoskopik işlemler için pozisyonu sınırlayan ciddi ortopedik deformiteler,
- Anormal böbrek konumu.

Açık cerrahi deneyimli ellerde laparoskopik prosedürlerle değiştirilebilir.

Taş rekürrensini önlemede spesifik önlemler

Tüm pediatrik taş hastalarında nüksü önlemek amacıyla metabolik değerlendirme yapılmalı ve taş tipi belirlenmelidir. Radyolusen taşlarda oral kemoliz SWL'ye alternatif olarak düşünülebilir. Metabolik anormallikler ile birlikte obstrüktif patoloji durumunda tedavi geciktirilmemelidir. Çocuklar taş nüksü için yüksek risk grubundadırlar.

TAKİP: Metabolik değerlendirme ve rekürrens önlenmesi

Taş pasajı sonrası her hasta düşük ya da yüksek risk olarak sınıflandırılmalıdır. Doğru sınıflama için iki parametre zorunludur;

- Güvenilir taş analizi (infrared spektroskopisi ya da x-ray diffraksiyon yöntemleri ile)
- Temel analiz

Yalnızca yüksek riskli hastalarda spesifik metabolik değerlendirme yapılmalıdır. Taş tipi ileri tanısal testler için karar verdirici faktördür. Farklı taş tipleri;

- Kalsiyum oksalat
- Kalsiyum fosfat
- Ürik asit
- Amonyum urat
- Struvit (ve enfeksiyon) taşları
- Sistin
- Ksantin
- 2,8-dihidroksiadenin
- İlaç taşları
- Bileşeni bilinmeyen taşlar

İdrar örnekleme

Spesifik metabolik değerlendirme için iki ar-
dışık 24 saatlik idrar örneklerinin toplanması gerekir. Toplama şişeleri izopropanol içinde % 5 timol ile hazırlanmalı veya idrarda spontan kristalleşme riskini önlemek için toplama sırasında $\leq 8^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilmesi gerekir. Analiz öncesi hataları en aza indirmek için toplama sonrasında hemen analiz yapılmalıdır. Alternatif olarak, borik asit de (her konteyner için 10 g toz) kullanılabilir. Toplama yöntemi özellikle laboratuvar ile yakın işbirliği içinde seçilmelidir. İdrar pH'ı sensitif pH dipstickler veya pH metre kullanılarak taze idrar toplarken günde dört kez değerlendirilmelidir.

Spot idrar örnekleri özellikle 24 saat idrar toplamanın zor olduğu durumlarda (örneğin

tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda) alternatif bir yöntemdir. Spot idrar çalışmaları normalde kreatinin atılım oranları ile ilişkilidir. Ancak bunlar hastanın cinsiyetine, vücut ağırlığına, yaşına ve toplama zamanına göre değişebilmesi nedeni ile sınırlı kullanılırlar.

Spesifik metabolik araştırma zamanlanması

İlk spesifik metabolik araştırma için, hasta normal günlük yaşantısında normal beslenmesini yaparken ve ideal olarak taşsızlık sonrası en az 20 gün yapılmalıdır.

Takip çalışmaları rekürrensi önleme için tedavi alan hastalarda gereklidir. İlk takip 24 saatlik idrar ölçümü, taş nüksünün önlenmesi için başlanan farmakolojik tedaviden 8-12 hafta sonra önerilir. Eğer idrar risk faktörleri normalleşmedi ise ileri 24 saatlik ölçümler ilaç dozu ayarlanmasına olanak sağlar. İdrar parametreleri normaleştiği zaman her 12 ayda bir 24 saatlik idrar değerlendirmesi yapmak yeterlidir.

Risk indeksleri ve ek tanısal araçlar

Çeşitli risk indeksleri idrar kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfat kristalizasyonu riskini tanımlamak için geliştirilmiştir. Bununla birlikte, nüks tahmini ya da tedavi geliştirme için bu risk indekslerinin klinik doğrulaması devam etmektedir.

Rekürrensi önlemek için genel öneriler

Bireysel risklerden bağımsız olarak, tüm taş hastaları önleyici tedbirleri uygulamalıdır. Bu önlemlerin odak noktaları beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı risklerinin normalleşmesidir. Yüksek riskli olan taş şekilleri, genellikle taş analizi bazlı ve farmakolojik tedavi olan spesifik profilaksiye ihtiyaç duyarlar. Tablo-9' da genel önleyici tedbirler yer almaktadır.

TABLO 9. Genel önleyici tedbirler

Sıvı alımı	<ul style="list-style-type: none"> • 2.5-3 lt/gün sıvının sirkadiyen alımı • Nötral pH'lı içecekler • 2-2.5 lt/gün diürez • İdrar dansitesi <1010
Diyet	<ul style="list-style-type: none"> • Dengeli diyet • Lif ve sebzedden zengin • Normal kalsiyum içeriği: 1-1.2 g/gün • Sınırlı NaCl: 4-5 g/gün • Sınırlı hayvansal protein: 0.8-1 g/kg/gün
Yaşam tarzı değişiklikleri	<ul style="list-style-type: none"> • Normal vücut kitle indeksi • Yeterli fiziksel aktivite • Aşırı sıvı kaybının dengelenmesi

Sıvı alımı

Fazla sıvı alımı ile taş oluşumu arasında ters bir ilişki birçok kez kanıtlanmıştır. Meyve sularının etkisi temel olarak sitrat veya bikarbonat varlığında ortaya çıkar. Hidrojen ionları varlığında sonuç nötralizasyondur. Bununla birlikte potasyum mevcut ise pH ve sitrat oranı artar. Randomize kontrollü bir çalışmada daha önce herhangi bir taş tipi olan erkekler üzerinde meyve suyu (160 ml/günden fazla), meyve suyu kısıtlaması ve medikal tedavi verilmeyerek karşılaştırma yapılmış sonuçta rekürren taş riskini anlamlı azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu sonuçlar tek bir çalışmadan geldiği kanıt düzeyi düşük kabul edilmektedir.

Diyet

Herhangi bir aşırılık olmadan tüm besin gruplarının katkılarıyla dengelenmiş bir diyet uygulanmalıdır.

Meyve, sebze ve lifler: Taş rekürrensini önlemede ikinci rolü tartışmalı olsa da meyve ve sebze alımı liflerin yararlı etkilerinden dolayı teşvik edilmelidir. Bir vejetaryen diyetin alkali içeriği de idrar pH'ını artırır.

Oksalat: Oksalat bakımından zengin besinlerin aşırı alımı özellikle de fazla oksalat salınımı olan hastalarda yüksek oksalat yükünü önlemek için sınırlandırılmalı ya da önlenmelidir.

C Vitamini: C vitamini bir oksalat prekürsörü olmasına rağmen, kalsiyum oksalat taş oluşumu için bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak, kalsiyum oksalat taşları için aşırı alımını önlemek akıllıca görünmektedir.

Hayvansal protein: Hayvansal proteinler aşırı alınmamalıdır ve 0.8-1.0g/kg şeklinde sınırlandırılmalıdır. Hayvansal proteinlerin aşırı tüketimi hipositratüri, düşük idrar pH, hiperoksalüri ve hiperürükozüri gibi taş oluşumu etkilerine sahiptir.

Kalsiyum alımı: Kalsiyum ve taş oluşumu arasında güçlü kanıtlar olmadıkça kalsiyum alımı sınırlandırılmamalıdır. Kalsiyum günlük gereksinimi 1000-1200mg'dir. Kalsiyum takviyesi enterik hiperoksalüri dışında (kalsiyum enterik oksalatı bağlamak için yemeklerle birlikte alınmalıdır) önerilmez.

Sodyum: Günlük sodyum (NaCl) alımı 3-5 gr'ı geçmemelidir. Yüksek alınması idrar kompozisyonunu olumsuz etkiler:

- Tübüler geri emilimin azalması ile kalsiyum atılımı artar
- Bikarbonat kaybına bağlı olarak idrar sitrati azalır
- Sodyum ürat kristali oluşumu riski artar

Kalsiyum taşı oluşumu sodyum ve hayvansal proteini kısıtlayarak azaltılabilir. Sodyum tüketimi ve ilk kez taş oluşumu riski arasındaki pozitif korelasyon sadece kadınlarda teyit edilmiştir. Taş oluşumu riskini azaltmada bağımsız bir değişken olarak sodyum kısıtlamasının rolü üzerinde hiçbir prospektif klinik çalışma bulunmamaktadır.

Ürat: Pürinden zengin gıda alımı hiperürükozürik kalsiyum oksalat ve ürik asit taşları olan hastalarda sınırlandırılmalıdır. Günlük alım 500 mg'ı geçmemelidir.

Yaşam tarzı

Yaşam tarzı değişiklikleri taş oluşum riskini etkileyebilir, örneğin; obesite ve arteryel hipertansiyon.

Taş spesifik metabolik değerlendirme ve farmakolojik rekürrens önleme

Rekürren taş oluşumu için yüksek riskli hastalarda farmakolojik tedavi gereklidir. İdeal ilaç yan etkileri olmadan taş oluşumunu durdurmalıdır ve kolayca uygulanmalıdır. Bu yönlerin hepsi iyi uyum sağlamak için önemlidir.

Kalsiyum oksalat taşları

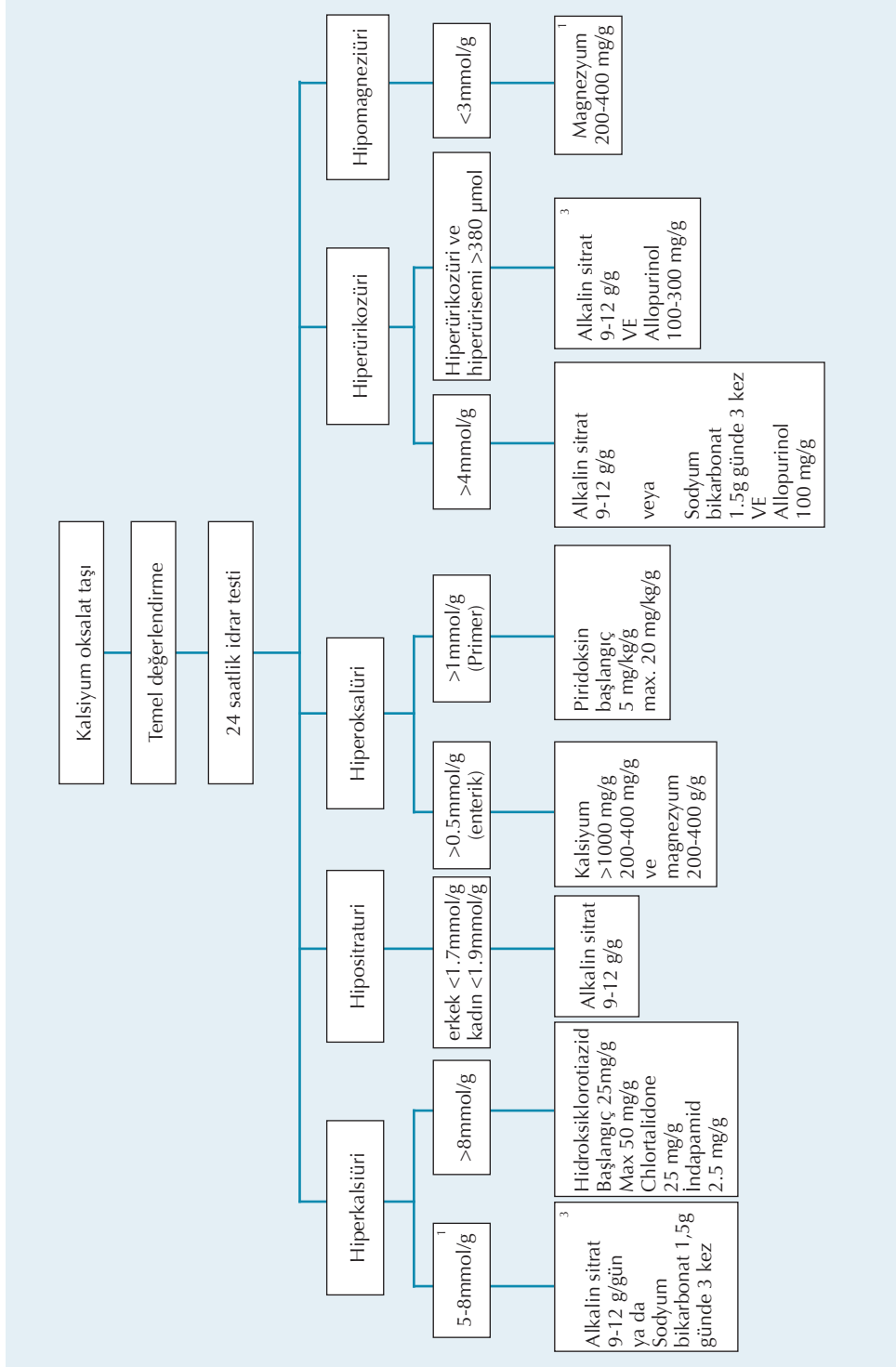
Tanı

Kan analizinde kreatinin, sodyum, potasyum, klor, iyonize kalsiyum (ya da total kalsiyum ve albumin), ürik asit ve parathormon ve D-vitamini (artmış kalsiyum durumunda) ölçümleri gereklidir. İdrar tetkikinde idrar volümü, idrar pH profili, dansite, kalsiyum, oksalat, ürik asit, sitrat, sodyum ve magnezyum ölçümleri gereklidir.

Etyoloji ve sonuçların yorumlanması

Kalsiyum taşı oluşumu ile ilişkili en yaygın metabolik anormallikler; hiperkalsiüri (yetişkin taş hastalarının %30-60'ını etkiler), hiperoksalüri (%26-67), hiperürükozüri (%15-46), hipomagnezüri (%7-23) ve hipositratüri (5-29%)'dir. Ancak, aralıklar etnisiteye bağlı olarak farklılık gösterebilir.

- Serumdaki yükselmiş iyonize kalsiyum (veya toplam kalsiyum ve albumin) seviyeleri şüpheli hiperparatiroidizm (HPT) dışlamak veya onaylamak için intact PTH değerlendirilmesi gerektirir.
- "Asidik arrest" (idrara pH'nın sürekli ≤ 5.8 olması) kalsiyum oksalat ve ürik asit'in kris-



talleşmesini teşvik edebilir. Benzer şekilde, ürik asit ekskresyon artışı da (çocuklarda >12 mg/kg/gün, yetişkinlerde 4mmol/gün) benzer rol oynar.

- Mevcut üriner sistem enfeksiyonunun dışlanması şartıyla gün profilindeki idrar pH'ının sürekli >5.8 olması renal tübüler asidozu (RTA) gösterir. Amonyum klorür yüklemesi testi RTA' u doğrular ve RTA alt tiplerini tanımlar.
- Hiperkalsiüri, normokalsemi (idiyopatik hiperkalsiüri veya granüloamatöz hastalıklar) veya hiperkalsemi (hiperparatiroidi, granüloamatöz hastalıklar, D vitamini fazlalığı veya malignite) ile birlikte olabilir.
- Hipositatüri (erkek: <1.7 mmol/gün, kadın: <1.9 mmol/gün) idiyopatik ya da metabolik asidoz veya hipokalemiye sekonder oluşabilir.
- Erişkinlerde günlük oksalat atılımının >0.5 mmol olması (çocuklarda günde >0.37 mmol/1.73 m² olması) olması hiperokzalüriyi doğrular.

Primer hiperokzalüri (oksalat atılımı çoğunlukla ≥ 1 mmol/gün); genetik olarak belirlenen 3 şekilde görünür.

Sekonder hiperokzalüri (oksalat atılımı ≥ 0.5 mmol/gün, genellikle <1mmol/gün); intestinal oksalat aşırı emilimine ya da diyetle aşırı alımına bağlı olarak oluşur.

Hafif hiperoksalüri (oksalat atılımı 0.45-0.85 mmol/gün); sıklıkla idiyopatik kalsiyum oksalat taş hastalarında bulunur.

- Hipomagnezüri (<3.0 mmol/gün); diyetle alımın azalması veya azalmış bağırsak emilimi (kronik diyare) ile ilgili olabilir.

Tedavi

Kalsiyum oksalat taşında öncelikle temel değerlendirme ve 24 saatlik idrar analizi yapılır. Tedavi 24 saatlik idrar analizi sonucunda hangi

metabolik bozukluk (hiperoksalüri, hiperoksalüri, hiperürükozüri, hipositatüri, hipomagnezüri) olduğuna göre değişmektedir

Spesifik tedaviler

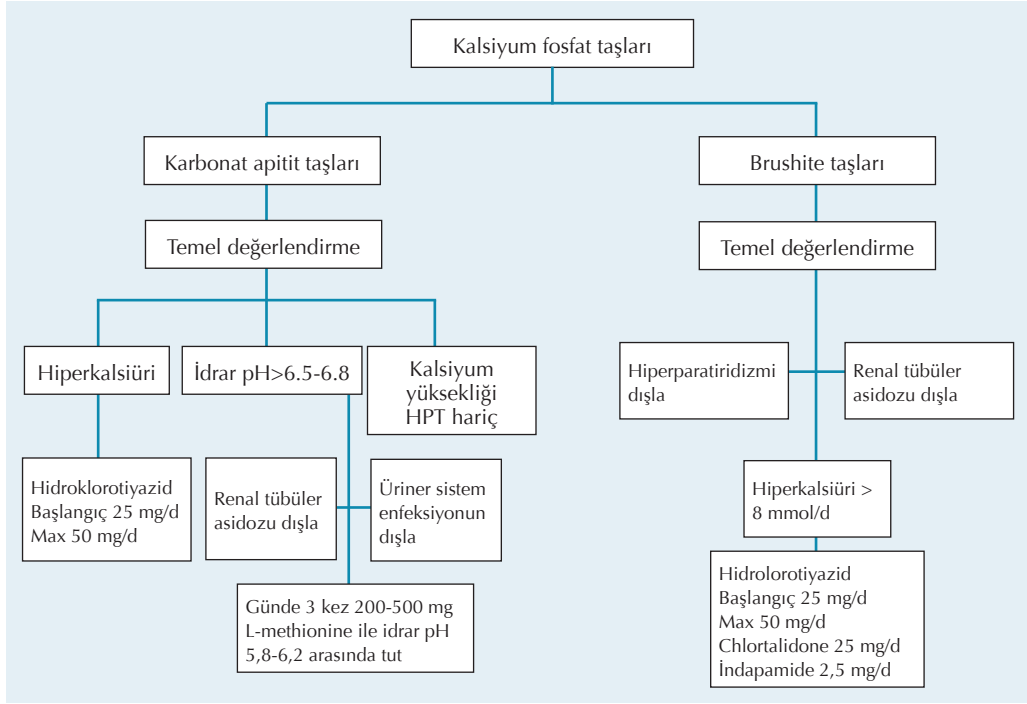
Sıvı alımı ve diyet için genel koruyucu önlemler önerilir. Hiperoksalürik taş hastaları düşük oksalat içeriği olan gıdalar tüketmelidir; hiperürükozürik taş hastaları ise pürin azaltılmasından fayda görür. Kalsiyum oksalat taşları için tanısal algoritma ve farmakolojik tedavi şeklinde özetlenmiştir. Biokimyasal önlemlerin tedavi üzerine ya da tedavi öncesi taş bileşimi ve biokimyasal önlemler sayesinde taş rekürrensini önlemenin etkinliği ile ilgili sadece düşük kanıt seviyeleri mevcuttur.

Kalsiyum fosfat taşları

Bazı kalsiyum fosfat taş hastaları nüks için yüksek risklidir. Kalsiyum fosfat esas olarak birbirinden tamamen farklı iki mineralden oluşur: karbonat apatit ve Bruşit. Karbonat apatit kristalizasyonu pH $\geq 6.8'$ in üzerinde oluşur ve enfeksiyon ile ilişkili olabilir. Bruşit, optimum idrar pH: 6.5-6.8 arasında, yüksek üriner kalsiyum (> 8 mmol/gün), yüksek fosfat (> 35 mmol/gün) düzeylerinde kristalleşir. Oluşumunun idrar yolu enfeksiyonu ile ilgisi yoktur. Kalsiyum fosfat taşlarının potansiyel nedenleri, hiperparatiroidi, RTA ve idrar yolu enfeksiyonudur ve farklı tedaviler gerektirirler.

Tanı

Tanı için serum [kreatinin, sodyum, potasyum, klorür, iyonize kalsiyum (veya toplam kalsiyum + albümin) ve PTH (artan kalsiyum düzeylerin durumunda)] ve idrar analizi (hacim, idrar pH, dansite, kalsiyum, fosfat ve sitrat) gereklidir.



Sonuçların yorumlanması ve etyoloji

Genel koruyucu önlemler sıvı alımı ve diyet için tavsiye edilir.

Farmakolojik tedavi

Hiperparatiroidi (HPT) ve renal tubuler asidoz (RTA) kalsiyum fosfat taşı oluşumunun yaygın nedenleridir. Primer HPT'li olan hastaların çoğuna cerrahi gerekmesine rağmen, RTA medikal olarak düzeltilebilir. İlk olarak primer HPT ve RTA dışlanmış ise, kalsiyum fosfat taşları için farmakoterapi, tiyazid kullanarak idrar kalsiyum düzeylerinin düşürülmesidir. İdrar pH'ı sürekli 6.2'nin üzerinde kalırsa, L-metiyonin idrar asidifikasyonuna yardımcı olabilir. Ancak yaygın olarak kullanılmaz ve sistemik asidoz gelişimi riskinden dolayı takip edilmesine ihtiyaç vardır. Enfeksiyon ile ilişkili kalsiyum fosfat taşları için, enfeksiyon taşları bölümünde detaylı bilgi vardır.

Kalsiyum taşları ile ilgili hastalıklar ve bozukluklar

Hiperparatiroidizm

Primer HPT tüm kalsiyum taşlarının tahmini %5'inden sorumludur. Primer HPT'li hastaların yaklaşık %20'sinde böbrek taşları bulunur. PTH'nin yüksek seviyeleri kalsiyum döngüsünü önemli derecede artırır ve hiperkalsemi ve hiperkalsüriye sebep olur. Serum kalsiyumu hafifçe yükselebilir ve PTH normalin üst sınırlarında olabilir bu nedenle tercihen açken tekrarlanan ölçümlere ihtiyaç vardır. HPT hastalarında hem kalsiyum oksalat hem de kalsiyum fosfat taşı oluşabilir. Eğer HPT'den şüpheleniliyorsa, tanıyı teyit etmek için boyun incelemesi yapılmalıdır. Primer HPT yalnızca cerrahi ile tedavi edilir.

Granülomatoz hastalıklar

Sarkoidoz gibi granülomatoz hastalıklar, hiperkalsemi ve kalsitriolün artmış üretimine bağlı

hiperkalsiüri ile komplike olabilir. Artmış kalsitriol üretimi PTH kontrolünden bağımsızdır; gastrointestinal sistemde kalsiyum emiliminin artışına ve PTH'nin supresyonuna neden olur. Tedavisinde granümatöz hastalıkların aktivitesine odaklanılır ve steroidler, hidroklorokin veya ketokonazol gerektirebilir. Tedavi ilgili bölüm uzmanı tarafından yapılmalıdır.

Primer hiperoksalüri

Başarılı bir tedavi, deneyimli disiplinler arası ekip gerektirdiğinden primer hiperoksalüride (PH) olan hastalar, tecrübeli merkezlere sevk edilmelidir. Ana tedavinin amacı PH hastalarında artmış endojen oksalat üretimini azaltmaktır. PH tip I'li hastaların yaklaşık olarak üçte birinde, piridoksin tedavisi oksalat atılımını önemli ölçüde normalleştirir veya ciddi olarak azaltır. Yeterli üriner dilüsyon, sıvı alımının artırılıp gün içine yayılması ile başarılabilir (çocuklarda 1.5L/m² vücut yüzey alanı, erişkinlerde 3.5-4.0 L/gün).

Kalsiyum oksalat kristalleşmesini önlemek için tedavi seçenekleri hyperdiuresis, alkalın sitratlar ve magnezyumu kapsamaktadır. Ancak, böbrek yetmezliğinin son aşamalarında, PH eşzamanlı karaciğer-böbrek nakli gerektirir.

Tedavi rejimleri :

- Piridoksin -PH tip I: 5-20 mg / kg / gün, üriner oksalat atılımı ve hastanın toleransına göre
- Alkalın sitrat: 9-12 g / yetişkinlerde, çocuklarda 0,1-0,15 meq / kg / gün
- Magnezyum: 200-400 mg / gün (böbrek yetmezliği durumunda magnezyum verilmmez)

Enterik hiperoksalüri

Enterik hiperoksalüri özellikle, intestinal yağ emilim bozukluğu olan hastalarda zorlu bir durumdur. Bu durum taş oluşumu açısından yüksek risk taşır ve bağırsak rezeksiyonu ve

malabsorbif bariatrik cerrahi sonrası ve Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği sonrası görülebilir. Hiperoksalüriye ek olarak, bu hastalar genellikle alkali kaybı nedeni ile hipositratüri ile presente olurlar. İdrar kalsiyumu, hacmi ve pH'ı genellikle düşüktür. Tüm bu durumlar kalsiyum oksalat sürsaturasyonunun artışına, kristalizasyona ve nihai taş oluşumuna katkıda bulunur.

Spesifik önleyici tedbirler;

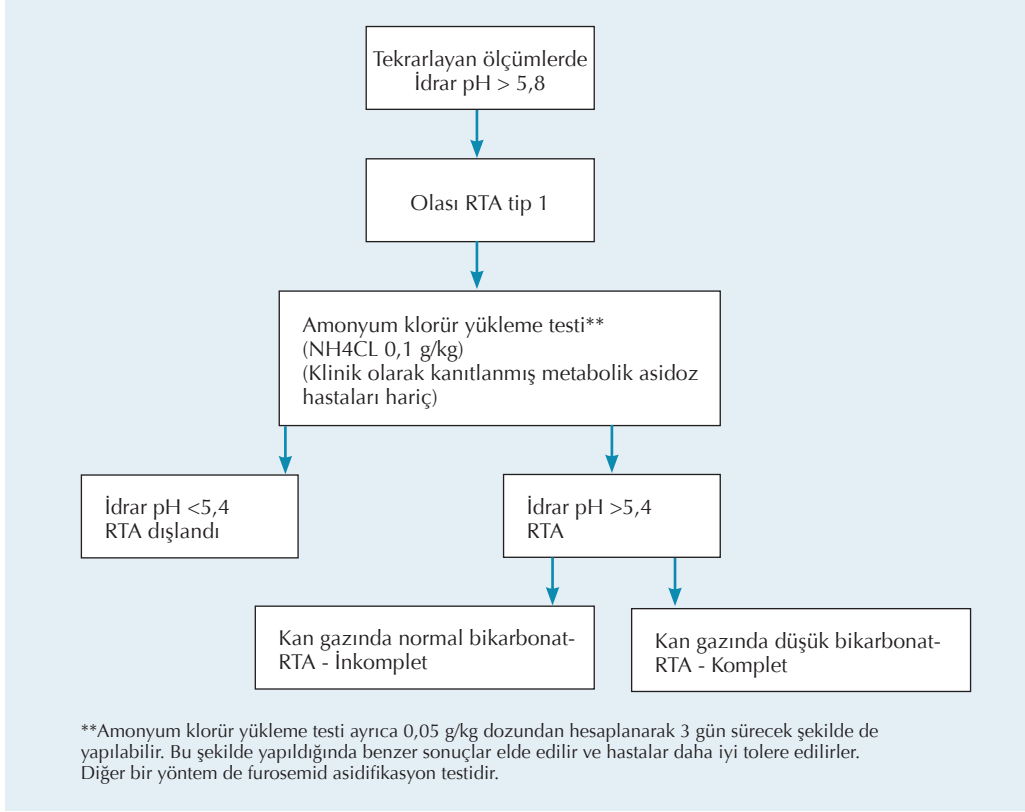
- Oksalat yönünden zengin besinlerin kısıtlı alımı;
- Yağ alımınının kısıtlanması
- Yemek saatlerinde kalsiyum takviyesi; bağırsakta kalsiyum oksalat kompleksi oluşumunu sağlamak için
- İshale bağlı su kaybını bağırsak dengelemek için yeterli sıvı alımı;
- İdrar pH ve sitratı yükseltmek için alkalın sitratlar

Renal Tübüler Asidoz (RTA)

Renal tübüler asidoza nefron boyunca proton veya bikarbonat taşımada şiddetli bozulma neden olur. Böbrek taşı oluşumu en çok distal RTA tip I'de ortaya çıkar.

İdrar pH'ı 5.8'in üzerinde olduğu zaman tip 1 RTA'dan şüphe edilmelidir. Bu hastalara amonyum klorid testi (0.1gr/kg yüklenerek) yapılmalıdır (Klinik olarak metabolik asidozu doğrulanmış hastalar hariç). İdrar pH'ı 5.4'ün altındaysa RTA tanısı dışlanır. İdrar pH'ı 5.4'ü üzerinde olan hastalara RTA tanısı konulur. Kan gazı testinde bikarbonat seviyesi normale inomplet RTA ve düşükse komplet RTA tanısı alır.

Renal tübüler asidoz edinsel veya kalıtsal olabilir. Edinsel RTA Nedenleri obstrüktif üropati, tekrarlayan pyelonefrit, akut tübüler nekroz, renal transplantasyon, analjezik nefropati, sarkoidoz, idiopatik hiperkalsiüri, primer paratiroidizm ve ilaca bağlı (örneğin zonisamid) olabilir.



Tedavinin esas amacı normal bir asit-baz dengesini restore etmektir. RTA'da idrarın alkali pH'sına rağmen, alkalın sitratlar veya sodyum bikarbonat kullanılarak alkalinizasyon, taş oluşumundan sorumlu metabolik değişiklikleri (hücre içi asidoz) normalleştirme anahtarıdır (Tablo 10). Alkali yük, sitratin tübüler geri emilimini azaltır;

sitrat eksresyonunu normale çevirir ve aynı zamanda kalsiyum döngüsünü azaltır. Komplet RTA'da tedavinin başarısı venöz kan gazı ile izlenebilir (baz fazlalığı: 2.0 mmol/L ±). Asit-baz dengesini yeniden kurulduktan sonra aşırı kalsiyum atılımı (> 8 mmol/gün) devam ediyorsa tiazidler idrarla kalsiyum atılımını azaltabilir.

TABLO 10. RTA'nın farmakolojik tedavisi

Biyokimyasal risk faktörü	Farmakolojik tedavi gerekçesi	İlaç
Hiperkalsüri	Kalsiyum atılımı >8mmol/gün	Hidroklorotiazid, <ul style="list-style-type: none"> • yetişkinlerde: başlangıçta 25 mg/gün, maksimum 50 mg/gün • çocuklarda: 0.5-1 mg/kg/gün, Yetişkinlerde alternatifler: <ul style="list-style-type: none"> • klortalidon 25 mg/gün, • indapamid 2.5 mg/gün
Yetersiz idrar pH'ı	Nefronda hücre içi asidoz	Alkalın sitrat, 9-12 g/gün, 3 doza bölünmüş şekilde veya Sodyum bikarbonat 1.5 g, günde 3 kere

Nefrokalsinozis

Nefrokalsinozis (NC) böbrek korteksi veya medulla içinde artan kristal birikimini ifade eder ve tek başına ya da böbrek taşları ile birlikte meydana gelir. Çeşitli metabolik nedenleri vardır. Başlıca risk faktörleri şunlardır: HPT, PH, RTA, D vitamini metabolizma bozuklukları, idiopatik hiperkalsiüri ve hipositratüri ve Dent hastalığı, Bartter sendromu ve Medüller sünger böbrek de dahil olmak üzere genetik bozukluklar. NC birçok nedeni olması, tek bir standart tedavisi yoktur. Tedavi esnasında biyokimyasal risk faktörlerinden dolayı altta yatan metabolik veya genetik hastalığa odaklanmalıdır.

PTH (artan kalsiyum seviyelerinin olması halinde), vitamin D ve metabolitler, A vitamini, sodyum, potasyum, magnezyum, klorid, ve kan gaz analizleri yapılır. İdrar tahlilinde idrar pH profili (günlük en az 4 kez), günlük idrar hacminin, dansite, kalsiyum, oksalat, fosfat, ürik asit, magnezyum ve sitrat düzeylerini ise araştırmak gerekir.

Ürik asit ve amonyum ürat taşları

Tüm ürik asit ve amonyum ürat taşları rekürrens açısından yüksek riskli olarak kabul edilir. Ürik asit taşları böbrek taşlarının yaklaşık % 10'undan sorumludur. Bunlar hiperürükozüri veya düşük üriner pH ile ilişkilidir. Hiperürükozüri diyet fazlalığı, endojen aşırı üretrim (enzim defektleri), miyeloproliferatif bozukluklar, tümör lizis sendromu, ilaçlar, gut veya katabolizmanın bir sonucu olabilir.

Düşük idrar pH, azalmış idrar amonyum eksresyonu (insülin direnci veya gut), artmış endojen asit üretimini (insülin direnci, metabolik sendrom veya egzersiz kaynaklı laktik asidoz), artmış asit alımı (yüksek hayvansal protein alımı) artışı veya artmış baz kaybı (ishal) neden olmuş olabilir.

Amonyum ürat taşları, bütün üriner sistem taşlarının %1'ini oluşturan oldukça nadir taşlar-

dır. İYE, malabsorbsiyon (inflamatuar bağırsak hastalığı ve üriner diversiyon-ileostomi veya laksatif kötüye kullanım), hipokalemi ve yetersiz beslenme ile ilişkilidir.

Tanı

Şekil 4.5 ürik asit ve ürat amonyum taşları tanı ve tedavi algoritması gösterir. Kan analizi kreatinin, potasyum ve ürik asit düzeyleri ölçümünü gerektirir. İdrar tahlili idrar hacmi, idrar pH profili, dansite ve ürik asit seviyesinin ölçümünü gerektirir. İdrar kültürü amonyum ürat taşları durumunda gereklidir.

Sonuçların yorumlanması

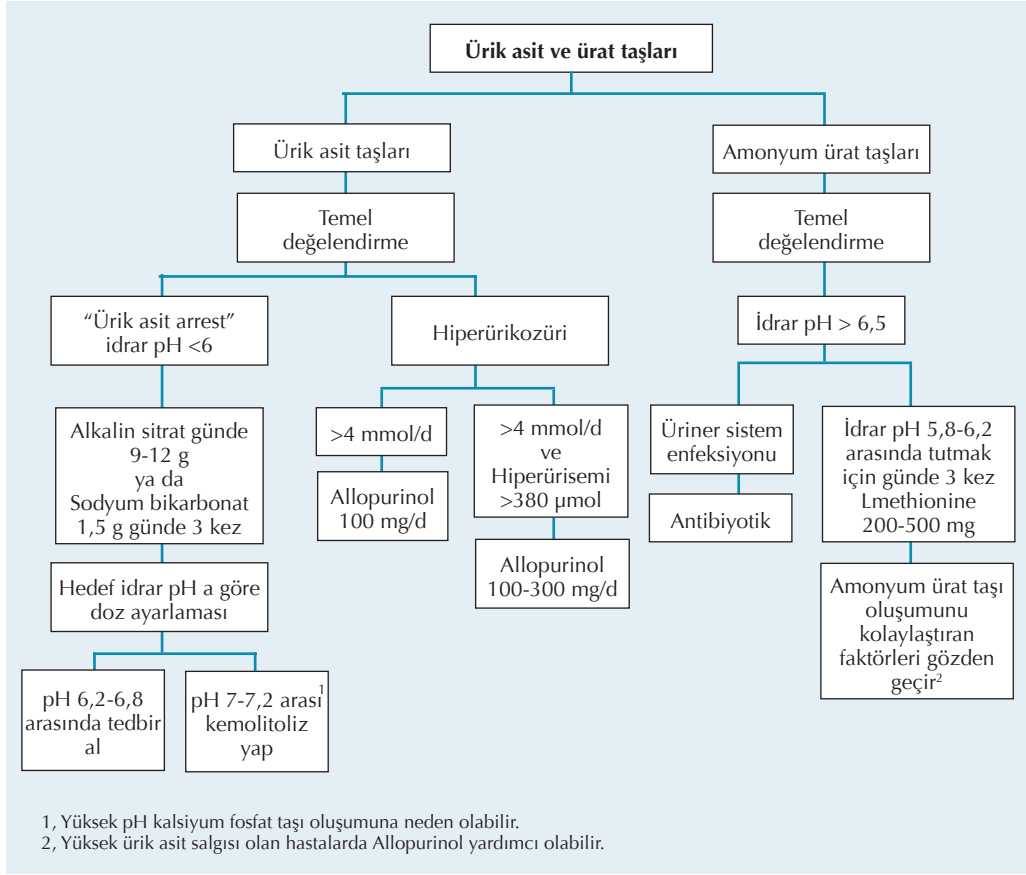
Ürik asit ve amonyum ürat taşları tamamen farklı biyokimyasal koşullarda oluşurlar. Asidik arrest (idrar pH sürekli ≤ 5.8) ürik asit kristalleşmesini teşvik etmektedir.

Hiperürükozüri, çocuklarda >0.12 mmol/kg/gün, yetişkinlerde ≥ 4 mmol/gün den fazla ürik asit eksresyonu olması olarak tanımlanır. Hiperürisemi mevcut olabilir, fakat taş oluşumu ile ilişkisi açısından kanıtlar zayıftır.

Hyperuricosuric kalsiyum oksalat taşı ürik asit taşından ayırt edilebilir: genellikle kalsiyum taşından pH >5.5 dir; ürik asit taşında <5.5 idrar pH vardır. Pür ürik asit taşlarında nadiren hiperürükozüri saptanmaz. pH > 6.5 + yüksek ürik asidin olduğu idrarda amonyum bir bir katyon olarak görev görür ve amonyum ürat kristalleri oluşur.

Spesifik tedaviler

Genel koruyucu önlemler (sıvı alımı ve diyet) burada da tavsiye edilir. Hiperürükozürik hastalar diyetle pürin kısıtlamasından fayda görürler. Ürik asit taşları için, allopurinol, gut olan veya olmayan haastalardaki taş kompozisyon dağılımını benzer bir paternde değiştirebilir.



Tedavi

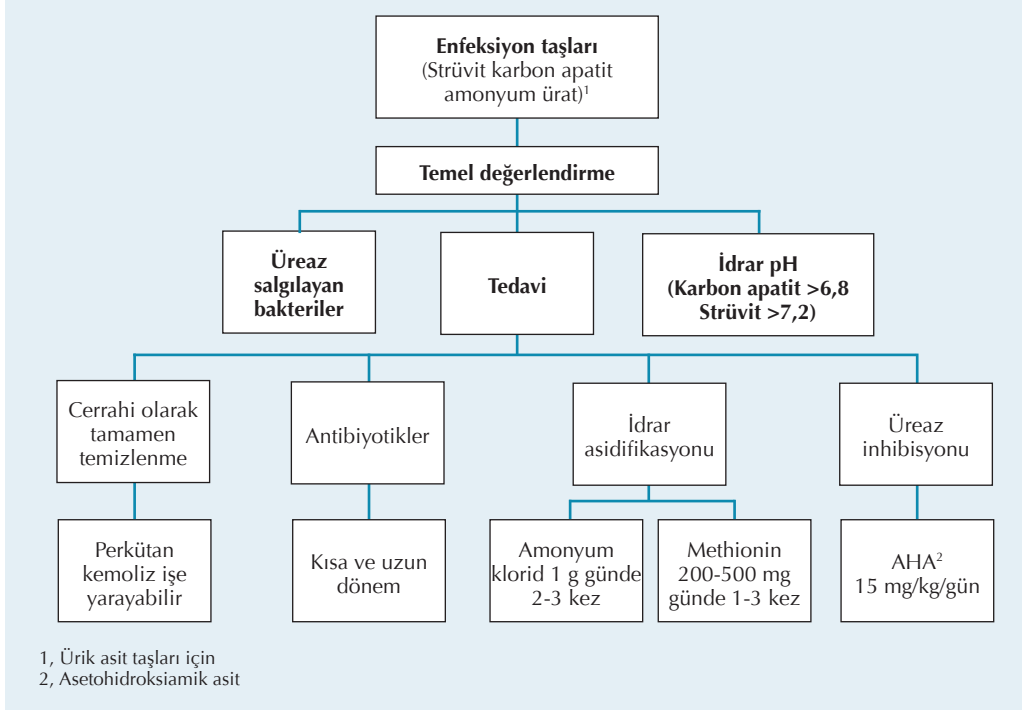
Ürik asit taşlarında idrar pH'ı 6'nın altındaysa alkalin sitrat ve sodyum bikarbonat gibi medikal tedavi uygulanabilir. Kemolitolizis için idrar pH'ı 6.5-7.2 arasında tutulmalıdır. Taş oluşumunun önlenmesi amacıyla idrar pH'nın 6.2- 6.8 arasında tutulmalı ve ilaç dozları buna göre ayarlanmalıdır. Hiperürikozüride (>4.0 mmol/gün) allopürinol tedavisi başlanır. Bu tabloya hiperürisemi(>380 µmol) de eklenirse allopürinol dozu arttırılabilir. Amonyum ürat taşlarında idrar pH'ı 6.5'un üzerindeyse tedavi olarak L-metiyonin kullanılır ve idrar pH'ı asidik hale getirilmeye çalışılır (hedef idrar pH'ı:5.8-6.2). İdrar yolu enfeksiyonu varsa antibiyotik ile tedavi edilir.

Strüvit ve enfeksiyon taşları

Bütün enfeksiyon taşı olan hastalar rekürrens açısından yüksek riskte kabul edilir. Strüvit taşları analiz edilen tüm taşların %2-15'ini temsil etmektedir. Bu üreyi parçalayan bakteriler ile enfekte olan taşlar de novo veya önceden olan taşların üzerine büyüyebilir. Hastalarda strüvit taşı oluşumunu kolaylaştıran birçok faktör vardır.

Tanı

Kan analizi kreatinin ölçümünü ve idrar analizi, tekrarlayan idrar pH ölçümlerini ve idrar kültürünü gerektirir. Kültür, üreaz oluşturan bakteri



varlığını gösterir; amonyum iyonları artar ve alkali idrar oluşur. Karbonat apatit 6.8 idrar pH seviyesinde enfeksiyon varlığında kristalleşmeye başlar. Struvit sadece pH değeri > 7.2 'de presipite olur. Tüm üreaz pozitif idrar yolu enfeksiyonlarının yarısından fazlasından Proteus mirabilis sorumludur. Enfeksiyon taşları strüvit ve/veya karbonat apatit ve/veya amonyum ürat içerir.

Spesifik tedaviler

Sıvı ve diet ile ilgili genel öneriler burda da geçerlidir. Spesifik önlemler: cerrahi olarak taşın tamamının temizlenmesi, kısa ve uzun dönem antibiyoterapi, metionin ya da amonyum klorid ile idrar asidifikasyonu ve üreaz alımının kısıtlanmasıdır. Ağır enfeksiyonlar için; acetohidroksamik asit bir seçenektir ancak tüm avrupa ülkelerinde mevcut/onaylı değildir.

Sistin taşları

Erişkinlerde tüm taşların %1-2'si, çocuklarda %6-8'i olarak rapor edilmiştir. Tüm sistin taşı hastaları yüksek riskli olarak kabul edilir.

Tanı

Kan analizi kreatinin ve idrar analizini (idrara hacmi, pH profili, dansite ve sistin) kapsar.

- Sistin idrarda az çözünür ve fizyolojik idrar pH aralığı içinde kendiliğinden kristalleşir.
- Sistin çözünürlüğü idrar pH'sına sıkı bir şekilde bağlıdır: pH 6.0'da, çözünürlük limiti 1.33 mmol/L'dir.
- Rutin sistin analizi tedavi izlemi için uygun değildir.
- Sistinürik hastanın fenotip veya genotipine bakılmaksızın, klinik belirtileri aynıdır.
- Sistinürik hastaların tedavisinde genotip bakılmasını hiçbir rolü yoktur.

- Tedavi sistein molekülündeki disülfid bağlayıcı hedeflenir. Tedavisinin izlenmesinde, bu sistin, sistein ve ilaç-sistein kompleksleri arasında ayırım yapmak gereklidir. Sadece yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) bazlı analizler tedavi ile şekillenen kompleksleri ayırt eder.
- Tanı taş analizi ile olur. Tipik altıgen kristaller sistinüri olan hastalardan alınan idrar örneklerinin sadece %20-25 saptanabilir.
- Nitroprusid kolorimetrik kalitatif testi % 95% spesifite, %72 sensitivite ile, 75 mg / L eşik konsantrasyonunda sistin varlığını belirler. Yanlış pozitif sonuçlar: fankoni sendromu, homosistinüri, ya da çeşitli ilaçlar (ampisilin ya da sülfä içerikli ilaçlar) alanlarda görülür.
- Kantitatif 24 saatlik idrar sistin atılımı taş analizi yokluğunda tanısını doğrular. 30 mg/günden fazla değerler anormal olarak kabul edilir

Özel tedaviler

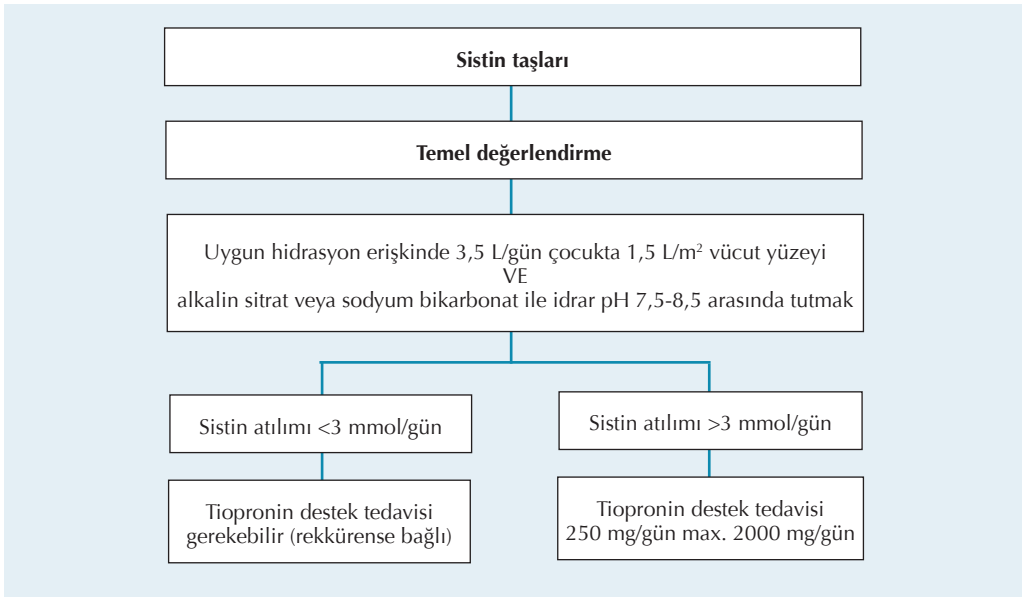
Sıvı alımı ve diyet için genel önleyici tedbirler burada da önerilir. Metioninden fakir bir diyet teorik olarak sistin idrar atılımını azaltabilir; An-

cak, hastaların bu tür bir diyete yeterli şekilde uyamazlar. Sodyumdan fakir diyet daha kolay uygulanır ve idrar sistinini azaltmada daha etkilidir. Hastalara genellikle sodyum tüketiminin 2 g/günden fazla olmaması önerilir. Diürezin yüksek düzeyde olması çok önemlidir. 3 lt' den fazla 24 saatlik idrar hacmi hedeflenir. Sıvı alımının güne yayılması önemlidir.

Farmakolojik tedavi

Sistin taşının medikal tedavisi, sistin kristalleşmesini önlemek için temel bir tedavi seçeneği idrar pH değeri > 7.5 üstünde sürdürmek, sistin çözünürlüğünü artırmak ve 3.5 L/gün sıvı alınmasıdır (çocuklarda 1.5 L/m² vücut yüzey alanı sıvı alınması).

Tiopronin sistin azaltılması için en iyi seçimidir. Ancak, yan etkiler genellikle tedavi terminasyonuna neden olur. Nefrotik sendrom özellikle uzun süreli kullanımı ile gelişir. Tiopronin sistin seviyelerinin 3 mmol/günden fazla olduğu durumlarda ya da diğer önlemlere rağmen taş rekürrensini olduğu vakalarda önerilir. İdrar pH' ı alkalın sitrat veya sodyum bikarbonat kullanılarak 7.5-8.5 arasında tutulmalıdır.



2,8-Dihidroksiadenin ve ksantin taşları

Tüm 2,8-Dihidroksiadenin ve ksantin taşları yüksek riskli olarak kabul edilir. Her iki taş tipi de nadirdir. Tanı ve önlemler ürik asit taşlarına benzemektedir.

2,8-Dihidroksiadenin taşı

Adenin fosforibozil transferazda genetik olarak belirlenmiş bir defekt, az çözünen 2,8-Dihidroksiadenin idrar atılımında artışa neden olur. Yüksek doz allopurinol veya Febuxostat önemli seçeneklerdir; ama düzenli olarak kontrol altında verilmelidir.

Ksantin taşları

Ksantin taşları hastalarında genellikle serum ürik asit düzeyleri azalmıştır. Hiç bir uygun farmakolojik müdahale yoktur.

Sıvı alımı ve diyet

Genel önleyici tedbirler bunlar için de geçerlidir. Farmakolojik müdahale zordur, bu nedenle, yüksek sıvı alımı ile idrar dansitesini <1.010 altı olması gerekir. Purinden fakir beslenme idrar spontan kristalleşme riskini azaltır.

İlaç taşları

İlaç taşları farmakolojik tedavi tarafından uyarılmaktadır. İki tip vardır:

- İlacın kristalize bileşikleri tarafından oluşturulan taşlar
- İlaç tedavisi altında idrar bileşiminde istenmeyen değişikliklere bağlı oluşan taşlar

Matriks taşları

Saf matris taşları literatürde tanımlanan 70 vaka ile son derece nadirdir. Kadınlarda daha yaygındır. Başlıca risk faktörleri özellikle Proteous mirabilis'e veya Escherichia coli'ye bağlı id-

TABLO 11. İlaç taşlarına neden olan bileşimler

İdrarda kristalleşen aktif bileşimler	İdrar bileşimini bozan maddeler
Allopurinol / oksipurinol	Asetozolamid
Amoksisilin/ ampisilin	Allopurinol
Seftriakson	Aliminyum magnezyum hidroksit
Kinolon	Askorbik asit
İndinavir	Kalsiyum
Efedrin	Furasemid
Magnezyum trisilikat	Laksatifler
Sülfanamid	Metoksifluran
Triamterin	D-vitami
Zonisamid	Topiramit

rar yolu enfeksiyonu, önceki taş hastalığı cerrahisi, kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyalizdir. Komple endoürolojik alma sıklıkla perkütan yaklaşımla, kritik öneme sahiptir. Herhangi bir spesifik profilaksi rejim, önerisi yapılamamaktadır. Enfeksiyonların ortadan kaldırılması ve profilaktik antibiyotik kullanımı en yaygın önerilir.

Bilinmeyen taş bileşenleri

Detaylı tıbbi özgeçmiş risk faktörlerini belirleme ilk adımdır. Hastanın taşsızlık durumu USG ile değerlendirilir. USG de kalkül var ise DÜSG ve BT ile takip etmelidir (kalsiyum, kalsiyum dışı taş ayrımı). Kan analizi, böbrek yetmezliği, HPT veya diğer hiperkalsemik ve hiperüremik durumları gösterir. Çocuklarda hiperokzalemi taranmalıdır. İdrar tahlili dipstiklerle rutin yapılır. Enfeksiyon belirtileri varsa idrar kültürü gereklidir. Günlük profilinde sürekli idrar pH <5.8 asidik arresti gösterir; ürik asit kristalleşmesini teşvik edebilir. Enfeksiyon dışlanırsa günlük profilinde kalıcı idrar pH > 5.8 olması RTA'yı gösterir. İdrar sedimenti nadir taş türlerini araştırmak için yardımcı olabilir. 2,8-dihidroksiadenin, sistin ve ksantin kristalleri pa-

TABLO 12. Bilinmeyen taş bileşimi olan hastaların değerlendirilmesi

Inceleme	Inceleme gerekçesi
Medikal öykü	<ul style="list-style-type: none"> Taş öyküsü (önceki taş öyküsü, aile öyküsü) Diyet alışkanlığı Kullandığı ilaçlar
Tanısal görüntüleme	<ul style="list-style-type: none"> Şüpheli taşa yapılan ultrason Kontrastsız spiral BT (Hounsfield üniteleri taş kompozisyonu hakkında bilgi verir)
Kan analizi	<ul style="list-style-type: none"> Kreatinin Kalsiyum (İyonize kalsiyum veya total kalsiyum + albümin) Ürik asit
İdrar analizi	<ul style="list-style-type: none"> İdrar pH profili (her işeme sonrası ölçüm, günde en az 4 defa) Dipstick testi: Lökosit, eritrosit, nitrit, protein, idrar pH ve dansite İdrar kültürü Mikroskopik idrar sedimenti (sabah idrarı) Siyanin nitroprusid testi (sistin atılımı)

tognomoniktir. Sistin varlığı şüpheli olanlarda siyanid nitroprusid kolorimetrik nitelik testi % 95 spesifite ve % 72 duyarlılık ile sistin varlığını tespit etmek için kullanılabilir. Yanlış pozitif sonuçlar Fanconi sendromu veya homosistinüri hastalarda mümkündür, ya da ampisilin veya sülfü içeren ilaç da dahil olmak üzere, yanlış pozitiflikler görülebilir.

Bu program sonrasında, en olası taş türü varsayılır ve spesifik hasta değerlendirme takip edilebilir. Bununla birlikte, atılan taş materyali elde edilirse tanının doğrulanması veya düzeltilmesi için analiz edilmelidir.

KAYNAKLAR

Bu bölüm Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzları (EAU Guidelines) Urolithiasis bölümünün çevirisidir. Detaylı referans listesi için klavuz incelenebilir.

Ürolojik Laparoskopik Cerrahi

20

Emrah Yürük • Ahmet Yaser Müslümanoğlu

GİRİŞ

Laparoskopik cerrahi son 20 yılda üroloji pratiğinin çok önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Ancak diğer tüm minimal invaziv yöntemlerde olduğu gibi laparoskopik cerrahide de işlemin gerçekleştirilebilmesi için ek cerrahi donanım, ameliyathane dizaynı ve hasta hazırlığı gerekmektedir. Bu bölümde ürolojik laparoskopik cerrahinin temel özelliklerinden ve farklı cerrahi teknikler için ortak adımlardan bahsedilecektir.

Laparoskopik cerrahinin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesinde bütün cerrahi ekibin ve yardımcı personelin cerrahi ekipman ve düzenlemeler ile ilgili bilgilere hakim olması ve işlem için motivasyonunu yüksek tutması hayati önem taşımaktadır. Ayrıca tüm personel olası problemlere karşı hazırlıklı ve donanımlı olmalıdır.

Hasta Hazırlığı

Başarılı bir sonuç elde edilebilmesi için minimal invaziv cerrahiye yönlendirilecek hastaların iyi

seçilmiş ve değerlendirilmiş olması gerekmektedir. Her türlü cerrahi girişim öncesi hastanın detaylı olarak özgeçmişini sorgulanmalı ve sistemik fizik muayenesi yapılmalıdır. Özgeçmişte özellikle geçirilmiş batın operasyonları sorgulanmalı, kardiyak ve pulmoner hastalıklar yönünden değerlendirilmeli ve eğer varsa gerekli rehabilitasyon sağlanmalıdır. Ayrıca tam kan sayımı, temel biyokimyasal analiz, kanama-pıhtılaşma profili ve tam idrar tetkiki/idrar kültürü değerlendirilmelidir.

Cerrahi planlamada radyolojik görüntüleme oldukça önemlidir. Örneğin laparoskopik parsiyel/basit/radikal nefrektomi ya da piyeloplasti öncesi çekilecek bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ile böbrek vasküler yapılarının ortaya konulması ameliyat planlamasında ciddi faydalar sağlayacaktır.

Cerrahi endikasyonlar olguların büyük bölümünde açık cerrahi girişimler ile aynıdır. Cerrahi endikasyonları için daha detaylı bilgileri ilgili bölümlerde bulabilirsiniz. Bu noktada dikkat edilmesi gereken en önemli husus işlemi laparoskopik yapmak için endikasyonların de-

ğiştirilmemesi gerektirir. Örneğin açık olarak parsiyel nefrektomi yapılabilecek bir hastaya işlemi laparoskopik yapmak adına nefrektomi yapılmamalıdır. Laparoskopik cerrahinin mutlak kontrendikasyonları ise düzeltilemeyen koagulopati, batın duvarında enfeksiyon, batın içi yaygın kanama (hemoperitoneum) ve yaygın peritonit olarak sıralanabilir. Artan laparoskopik deneyimle birlikte önceleri kontrendikasyon sayılan bağırsak tıkanıklığı, morbid obezite, geçirilmiş batın içi cerrahi, organomegali, yaygın asit, herniasyon, aort ya da iliak anevrizmalar ve gebelik gibi durumlar artık ufak teknik değişikliklerle yapılabilir hale gelmiştir.

Hasta Onamı

Her türlü cerrahi işlem öncesi hastaya mutlaka yapılacak işlemin riskleri, faydaları ve varsa diğer alternatif tedavi seçenekleri anlatılmalıdır. Laparoskopik cerrahi, aynı amaçla yapılan açık cerrahi işlemlere benzer komplikasyonların yanında sadece laparoskopiyeye ait olası komplikasyonlara da sahiptir. Bunları hiperkarbi, CO₂ embolisi, cilt altı krepitasyonlar ve omuz ağrısı (pnömoperitonun irritasyonuna bağlı) olarak sıralamak mümkündür. Ayrıca, işlemi kabul eden tüm hastalara her türlü laparoskopik işlem esnasında açık cerrahiye dönülmesi riski olduğu da net olarak ifade edilmelidir. Tüm olası riskler ve faydalar anlatıldıktan sonra her hastadan (ya da yasal varisinden) ve tercihen şahit önünde imzalı onam alınmalıdır. Bu onama özellikle büyük cerrahi işlemlerde (parsiyel nefrektomi, radikal nefrektomi, sistektomi gibi) kan transfüzyonu onamı da eklenmelidir.

Bağırsak Hazırlığı

Bağırsak hazırlığı tercihi cerrahlar arası farklılıklar göstermekle beraber günümüzde eskiden olduğu gibi yoğun bağırsak temizliği genel olarak önerilmemektedir. Genel olarak böbrek cerrahisinde oral magnezyum sitrat, prostat

cerrahisinde ise magnezyum sitrata ek olarak rektal enema yeterli olmaktadır. Sistektomi içinse yukarıdakilere ek olarak oral elektrolit solüsyonu verilmesi yeterli olacaktır. Günümüzde sistektomi hastalarında işlem öncesi oral neomisin/streptomisin gibi antibiyotiklerle bağırsak temizliği önerilmemektedir.

Ameliyathane Hazırlığı

İşlemin sorunsuz olarak sürdürülebilmesi için doğru ve eksiksiz olarak hazırlanmış bir ameliyathane, deneyimli bir hemşire ve tecrübeli bir yardımcı personel en önemli basamaklardan birini oluşturmaktadır. Tüm minimal invaziv girişimsel yöntemler ek cerrahi ekipmanlara ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle tüm ekibin temel enstrümanlara ve fonksiyonlarına aşina olması için düzenli eğitimler verilmeli ve bilgiler güncellenmelidir.

İşlemden işleme farklılıklar göstermekle birlikte temel laparoskopik cerrahi ekipmanlar şu şekilde sıralanabilir:

- Bir adet (tercihen iki) mobil monitör ve video kartı
- CO₂ insüflatörü, CO₂ tüpü ya da merkezi CO₂ beslemesi ve bağlantı kablosu
- Yüksek çözünürlüklü (HD) kamera kafası ve kontrol ünitesi
- 0 ve 30 derece, 5mm ve 10mm laparoskopik teleskoplar
- Teleskop ısıtıcısı
- Işık kablosu
- Elektrokoter ünitesi, ayak pedalı ve bağlantı kabloları (monopolar-bipolar enerji, Liga-Sure®, Harmonic scalpel®)
- Aspirasyon-irrigasyon sistemi ve aspiratör cihazı veya merkezi sistem bağlantısı
- Kayıt cihazı

Her işlem öncesinde, mümkünse hasta daha anestezi almadan, tüm ekipmanların çalışır durumda olduğu kontrol edilmelidir. Tüm cihazların ve sarf malzemelerin yedeklerinin

olması da işlem güvenliğini arttıracaktır. Ayrıca her vakada açık cerrahi masanın hazırda beklemesi ya da acil bir durumda açılabilir şekilde olması da oldukça önemlidir.

Temel cerrahi ekipmanlara ek olarak uygulanacak cerrahi işleme uygun enstrümanlar da aşağıda belirtilmektedir

- Böbrek cerrahisi için gerekli enstrümanlar:
- Veress iğnesi
 - Bir adet 5mm, 2 adet 12mm torkar
 - Bir aspirasyon-irrigasyon seti (prob, kontrol aparatı ve hortumu)
 - İki adet atravmatik grasper
 - Bir adet laparoskopik monoplar makas
 - Bir adet laparoskopik portegü
 - Bir adet laparoskopik right-angle
 - Bir adet laparoskopik disektör
 - Bir adet hook disektör
 - Bir adet 45mm endovasküler stapler
 - İki adet endovasküler stapler kartuşu
 - Bir adet LigaSure® ya da Harmonic® scalpel
 - Hem-o-lok® klip atıcı ve klipler (M-L-XL boyutlarında)

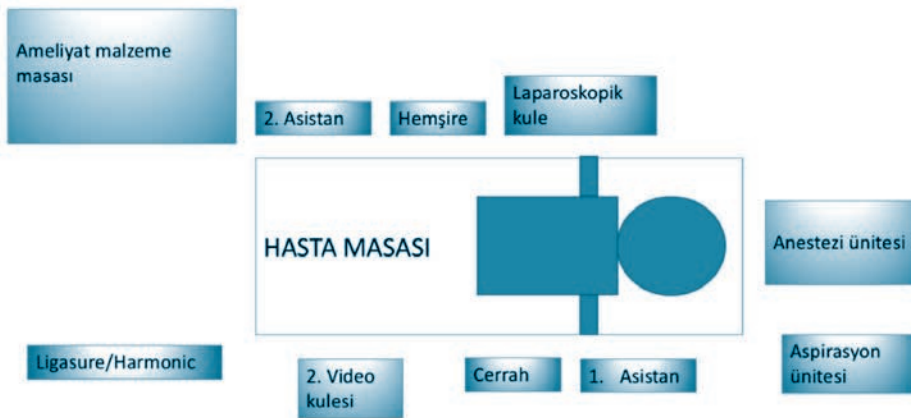
- Organ çıkartılacaksa eğer organ torbası
- Piyeloplasti için sütürler (3/0 ve 4/0 poliglaktin)

Ayrıca parsiyel nefrektomi planlanıyorsa yukarıda sayılanlara ek olarak:

- Bir adet satinsky klemp
- En az iki adet bulldog klemp
- Asistans için ek 12mm trokar
- Laparoskopik ultrason
- Lapra-Ty absorbe olabilen klip
- Renorafi için sütürler (poliglaktin ya da V-loc® sütür)

Laparoskopik prostat cerrahisi için yukarıda sayılanlara ek olarak 2 adet 5mm trokar ve bir adet laparoskopik portegü ihtiyacı daha olacaktır. Ayrıca eğer işlem retroperitoneal olarak planlanıyorsa retroperitoneal alanın oluşturulması için bir adet balon disektör de masada bulunmalıdır.

Laparoskopik cerrahilerin büyük bölümünde cerrah ve asistan hastanın aynı tarafında bulunur. Masa hemşiresi ve varsa ikinci asistan



Sol taraflı laparoskopik böbrek cerrahisi için ameliyathane düzeni

Şekil 1. Ameliyathane düzeni.

ise alet masası ile birlikte hastanın diğer tarafında bulunur. İdeal olarak iki görüntüleme kulesi bulunmalıdır. Bunlardan ışık kaynağı, kamera ünitesi ve CO2 insüflatörünün de bulunduğu ana kule cerrahın karşı tarafında, ikinci kule ise hemşirenin görüşüne uygun olarak yerleştirilmelidir. Diğer enerji kaynakları (Harmonic®, LigaSure® veya lazer gibi) ve bunların kabloları cerrahi sahasını engellemeyecek şekilde yerleştirilmelidir (Şekil-1).

Anestezi öncesinde hastaya mutlaka anti-embolik çoraplar giydirilmeli ve alt ekstremitelere pnömotik kompresyon cihazları bağlanmalıdır. Soğuk ameliyathane ortamında hastanın hipotermiden korunması için bekleme süresince ısıtıcılar ile sıcak tutulması sağlanmalıdır.

Hastaya pozisyon verilmesi

Laparoskopik Böbrek Cerrahisi

Açık böbrek cerrahisinde tercih edilen flank pozisyonda hasta opere edilecek taraf yukarıda kalacak şekilde lateral dekübit pozisyonda iken böbrek altına yükselti için jel konular (ya da uygun masalarda böbrek yükseltisi kaldırılır) ve masa fleksiyona getirilir. Laparoskopik transperitoneal cerrahide modifiye flank pozisyon ile hasta bu kadar kırılmadan işlemin tamamlanması mümkün olmaktadır. Modifiye flank pozisyonda supin pozisyonundaki hastanın jel yastık yardımı ile 30 derece rotasyona getirilmesi yeterli olacaktır. Altta kalan bacak hafif bükülürken üstte kalan bacak düz bırakılır. İki bacak arasına yastık konularak hem temas azaltılır hem de üstteki bacak gövde ile aynı doğrultuya getirilir. Hasta göğüs ve kalça bölümünden ipek flaster yardımı ile masaya sabitlenir. Son olarak aynı taraf kol, kol desteğine asılırken karşı tarafta kalan kol, kol askısı ve jel yastıklar yardımı ile dikkatli bir şekilde sabitlenir. Tüm bası noktalarının köpük ve jel yastıklar ile desteklendiğinden emin olunmalıdır. Modifiye flank pozisyonda böbreğin alt taraftan desteklenmesi

ya da yukarı kaldırılması gerekmeyecektir. Tüm kontroller yapıldıktan sonra hasta dik pozisyona (90 derece) gelinceye kadar masa rotasyona alınır. Son olarak anesteziye ait girişlerin bozulmadığı kontrol edilir ve hasta silinir.

Laparoskopik retroperitoneal cerrahide ise hasta pozisyonu açık nefrektomide olduğu gibidir. Hasta tam lateral pozisyona getirilir, böbrek alt taraftan yastıkla desteklenir ve masa fleksiyona getirilir. Aksilla, sinir hasarının önlenmesi için mutlaka jel yastıklar ile desteklenmelidir.

Cerrahi alan temizliği ve insizyonel enfeksiyonların önlenmesi konusu son yılların tartışmalı konularından birisidir. Yakın dönemde yapılan randomize bir çalışmada cerrahi sahanın klorheksidin-alkol solüsyonu ile temizlenmesinin povidon-iyot solüsyonu ile silinmesine oranla hem derin, hem de yüzeysel yara enfeksiyonlarını anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir. Meme uçlarından pubise kadar tüm alan silinmelidir. Eğer sondanın steril olarak takılması gerekiyorsa dış genital organlar da uygun şekilde silinmeli ve temiz cerrahi alana dahil edilmelidir. Profilaktik antibiyotik ilk cerrahi insizyondan önceki 60 dakika içinde yapılmalıdır. Uygulanacak antibiyotik hastanenin ve bölgenin bakteri florasına ve antibiyotik direncine göre belirlenmelidir. Ameliyat başlamadan önce orogastrik tüp ve Foley sonda takılarak hem mide hem de mesane boşaltılmalıdır.

Laparoskopik pelvik cerrahi

Hasta supin pozisyonda iken kollar gövdeye bitişik hale getirilir ve arteriyel ve venöz yollar kontrol edilerek sabitlenir. Bağırsakları operasyon sahasında uzaklaştırmak için hasta Trendelenburg pozisyonuna getirilir. Bu nedenle hastanın masaya uygun şekilde sabitlendiğinden emin olunması gerekmektedir. Hasta masaya sabitlenirken kullanılacak destek noktaları da ayrıca jel yastıklar ile korumaya alınmalıdır. Hastaya pozisyon verildikten sonra uygun şekilde silinir ve örtülür.

Pozisyonun önemi

Hasta pozisyonunun uygun olmaması operasyon süresinin uzamasının ve cerrahın fazladan zorlanmasının ve yorulmasının dışında ciddi komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Alınan tüm koruyucu önlemlere rağmen laparoskopik işlemlerde pozisyonun kendisinden kaynaklanan komplikasyonlar hala görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar batın duvarı nöraljisi, ekstremitelerde duyuusal kayıp, rabdomiyoliz, sırt spazmı ve omuz kontüzyonu olarak sıralanabilir. Rabdomiyaliz sıklıkla erkek ve operasyon süresi uzamış hastalarda gözlenmektedir. Literatürde laparoskopik radikal prostatektomi sonrası uzun operasyon süresine ve Trendelenburg pozisyonuna bağlı olarak iskemik optik nöropati gelişimini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda Trendelenburg pozisyonundaki hastaların intraoküler basınçlarının supin pozisyonundaki hastalara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiş olsa da bu artışın uzun dönem klinik sonuçları net olarak bilinmemektedir.

Tüm bu önlemlerin dışında işlemi yapacak olan cerrahın konforu da son derece önemlidir. Bunu sağlamak için masanın yüksekliği ve monitörün yerleşimi en uygun şekilde ayarlanmalı, aletlerin tutuluş şekli düzenli olarak değiştirilmelidir.

Sonuç olarak her türden laparoskopik işlem için hastanın hazırlanması ve pozisyonun verilmesi işlemin en önemli basamaklarından birisini oluşturmaktadır. Bu nedenle hazırlık aşamasında geçen sürenin işlemin geri kalan tüm basamaklarını ve pozisyona bağlı komplikasyonları etkileyebileceğini unutmamak gerekir.

Pnömooperiton oluşturulması

Eğer ameliyathanede merkezi CO₂ kaynağı yoksa operasyon öncesi CO₂ tüplerinin basınç seviyeleri ve yedek tank varlığı mutlaka kontrol edilmelidir.

Transperitoneal giriş için tercih edilecek yöntem hastaya ve cerrahın tecrübesine göre tercih edilmelidir. Hasson tekniği gibi açık yöntemlerin daha kontrollü bir giriş sağlamak gibi bir avantajları vardır. O nedenle özellikle batın içi yaygın yapışıklıklardan şüphelenilen hastalarda ve pediatrik olgularda avantaj sağlarlar. Ancak giriş için gerekli insizyonun daha büyük olması, diseksiyon süresinin uzaması ve gaz kaçağı riski olası dezavantajları olarak sıralanabilir. Açık tekniklere alternatif yöntem pnömooperitonun Veress iğnesi ile oluşturulmasıdır. Eğer Veress iğnesi kullanılacaksa girişin yapılacağı nokta hastaya ve verilen pozisyona göre kararlaştırılmalıdır. Hastaya supin pozisyonda pelvik cerrahi uygulanacaksa en uygun yer umbilikustur. Bu bölgede batın duvar kalınlığının az olması ve skar dokusunun kolay gizlenmesi avantaj sağlarken majör damarların yaralanma riski sorun oluşturmaktadır. Bu risk zayıf hastalarda daha da artmaktadır. Hasta lateral dekübit pozisyonda ise Veress iğnesi umbilikus ile SİAS arasındaki çizginin orta noktasından girilebilir. Bu noktada majör damarlardan uzaklaşılır ancak bu sefer de bağırsak yaralanması riski artar. Geçirilmiş batın cerrahisi hikayesi olan hastalarda alternatif olarak ilk giriş subkostal alanda, mid-klaviküler hattan yapılabilir. Bu noktadan girişlerde ise karaciğer ve dalak yaralanması riski bulunmaktadır.

Veress iğnesinin dış çapı 3,6mm ve iç çapı 2mm'dir. Dış kısmın ucu keskinken içeride künt uçlu bir obturator bulunur. Keskin uç katlar geçilirken dokuları keser, içteki künt obturator ise boşluklara gelindiğinde organ yaralanmasını önler. Giriş yapılacak yer belirlendikten sonra cilde ufak bir kesi yapılır. Daha sonra fasyaya ulaşınca kadar künt diseksiyon yapılabilir. Alternatif olarak iki adet çamaşır klempisi ile insizyon hattı kenarlarından tutularak havaya kaldırılır. Cerrah Veress iğnesini dominant el işaret ve baş parmakları arasına alır ve daha kontrollü olması için elin yan yüzünü hastanın gövdesine

yaslar. Ardından iğne ilerletilerek iki katın (önce fasya ve ardından periton) geçildiği hissedilir. Başarılı olarak katların geçilmesine 'klik' sesi de eşlik eder. Peritonun geçildiği düşünülüyorsa 5ml enjektöre izotonik çekilerek iğnenin arkasına takılır ve aspire edilir. Normal şartlarda hiçbir şey (sıvı, kan, safra, bağırsak içeriği, idrar) gelmemesi beklenir. Daha sonra iğne lümeninden serbest olarak verilen izotonik solüsyonun rahat olarak içeri akması gözlenir (damla testi). Ayrıca iğnenin arkasına CO2 hortumu bağlanıp gaz açıldığında başlangıç basıncının <10mmHg olması ve yavaş yavaş yükselmesi de iğnenin yerinde olduğunu destekleyen bulgulardır. Hedef basınç 15mmHg olarak ayarlandığında yaklaşık 5-7 L gaz içeri gönderilmiş olur. Eğer basınç daha en başında 10mmHg'nın üzerinde ise ya da çok kısa sürede yükseliyorsa gaz kesilmeli ve iğne tekrardan yerleştirilmelidir. Biz kliniğimizde 3 başarısız girişimden sonra açık trokar giriş yöntemlerine geçiyoruz.

Kamera portunun girilmesi

Günümüzde çok çeşitli tek/çok kullanımlık bıçaklı/bıçaksız/şeffaf trokar bulunmaktadır. Bıçaksız trokarlar dokuları kesmek yerine dilate ederek ilerletildikleri için damar ve komşu organ yaralanması riski ve port bölgesinden uzun dönemde herni gelişimi oranları daha düşüktür.

Trokar yerleştirme teknikleri kullanılan trokar tipine göre değişmekle birlikte bazı ortak temel noktalardan bahsetmek mümkündür. Trokarın tabanı dominant el avuç içine alınır ve işaret parmağı trokarın gövdesine paralel yaslanacak şekilde açılır. Böylece trokarın kontrolsüz olarak ilerletilmesi önlenmiş olur. Batın içi basınç yeterli düzeye yükselince trokar, supin pozisyonundaki hastada, batın üst-orta bölümüne yönelik işlemlerde kesiye dik, pelvik cerrahilerde 60-70 derece açı ile kaudale doğru ve lateral pozisyonundaki hastalarda ise hedef alınan

bölgeye (renal pedikül, renal pelvis, üst üreter, vs.) yönlenecek şekilde ilerletilir. Trokar içeri döndürülerek ilerletilir ve peritonun geçilmesi ile hissedilen rahatlama sonra gaz valfi açılarak içeri girildiği kontrol edilir. Trokarın obturator çıkartılır ve CO2 hortumu trokara takılır. Daha sonra teleskopla trokardan içeri girilir ve trokarın hemen altı yaralanma açısından incelenir. Ardından teleskop geri çekilerek trokar üzerinden kanama olup olmadığına bakılır. Normal şartlarda gaz kaçağı olması beklenmez. Eğer gaz kaçağı varsa destek sütürleri ile trokarın etrafı sıkıca kapatılır. Diğer trokarlar uygulanacak işleme uygun saha ve sayıda, direkt görüş altında yerleştirilir.

Açık (Hasson) tekniğinde 2cm'lik cilt kesinden künt diseksiyon ile fasyaya kadar ulaşılır. Ardından fasyadan geçilen iki adet No:1 vicryl ya da ipek sütür ile fasya asılır ve iki sütür arasında yaklaşık 2cm'lik insizyon yapılır. Periton iki adet forseps ile tutularak asılır ve doğrudan görüş altında kesilir. İşaret parmağı ile periton boşluğuna girilir ve batın ön duvarı bağırsak adhezyonları açısından kontrol edilir. Bıçaksız bir trokar açıklıktan batına ilerletilir. Gaz hortumu trokara takılarak valf açılır. Pnömoportion oluşturulduktan sonra teleskop ile içeri girilerek batın içi kanama ya da organ yaralanması olup olmadığı kontrol edilir. Gaz kaçağını önlemek için fasyaya atılan askı sütürleri trokarı sıkıştıracak şekilde bağlanır. Eğer dişsiz bir trokar kullanılıyorsa trokarın geri kaçmasını önlemek üzere askı sütürleri ile trokar sabitlenir. Diğer trokarlar uygulanacak işleme uygun saha ve sayıda, direkt görüş altında yerleştirilir.

Adhezyonların açılması

Özellikle özgeçmişinde geçirilmiş batın cerrahisi hikayesi olan hastalarda adhezyonlara rastlanma riski artmaktadır. Adhezyonların açılmasında mümkün olduğunca enerjisiz düz makas ya da bipolar enerji tercih edilmeli ve

adhezyonlar sadece işlemi engelleyecek bir bölgede bulunuyorsa açılmalı, diğer adhezyonlara müdahale edilmemelidir. Monopolar enerji kullanılacaksa komşu organ yaralanması riskinin arttığı bilinmelidir. İşleme bağlı olarak en sık gözlenen problemler kanama ve enfeksiyondur.

Laparoskopik sütür atılması

Sütür atılmasını gerektiren laparoskopik girişimlerde (parsiyel nefrektomi, piyeloplasti, prostatektomi, sistektomi vb.) iğne batin içine verilirken ve dışarı alınırken oldukça dikkatli olunmalıdır. Açık cerrahiler ile karşılaştırıldığında laparoskopik işlemlerde iğne portegü ile doğrudan tutulmamalı, aksine ip iğneye yakın ucuna 2-3cm mesafeden tutulmalıdır.

Sütür atılması laparoskopik cerrahinin en zor ve öğrenme eğrisi en uzun aşamasıdır. Bu nedenle sütür atılmasını zorlaştıracak hatalardan mümkün olduğunca kaçınmak gerekmektedir. Diseksiyon aşamasında çok sorun çıkartmayan port yerleşim hataları sütür atılmasında sorun çıkartabilir. Bu nedenle port yerleşimine azami önem gösterilmelidir. Kullanılacak sütürün uzunluğu da diğer bir önemli noktadır. Eğer ip çok uzun bırakılırsa hem distal ucunu bulmak zor olacaktır hem de kendi üstünde düğümlenme riski artar. Eğer çok kısa bırakılırsa bu sefer de düğüm atmak için yetersiz kalacaktır.

Sütür atma tekniği açık cerrahideki ile aynıdır. Her iki ele de laparoskopik portegü alınır. Dikkat edilmesi gereken en önemli nokta iğnenin doku içerisinde ilerletilirken açısına uygun hareket edilmesi gerektiğidir. Aksi halde dokular kolaylıkla yırtılabilir.

Kanama kontrolü

Laparoskopik cerrahi esnasında görüntü kolaylıkla bozulduğu için kanama kontrolü son derece önemlidir. Kanama olması halinde cer-

rahın paniklememesi ve soğukkanlı davranması oldukça önemlidir. Bu aşamada basınç 20mmHg hatta 30mmHg seviyelerine yükseltilebilir. Yapılacak işlem temel cerrahi prensipleri ile aynıdır. Kanama alanı üzerine laparoskopik enstrümanlar ile basınç uygulanır. Görmeden bir işlem yapmaktan kaçınılmalıdır. Dokuların asılması hem kanamayı azaltır hem de kanama bölgesinin belirlenmesine yardımcı olur. Eğer hastanın hemodinamisi stabil ise diseksiyona devam ederek kanama odağı tam olarak ortaya konulur ve uygun şekilde tamir edilir. Gerekli durumlarda ek port yerleştirilmesinden çekinmemek gerekir. Eğer hasar laparoskopik olarak onarılamayacaksa ya da kanama kontrol altına alınamıyorsa açık cerrahiye geçilmeli ve gerekli konsültasyonlar istenilmelidir.

Günümüzde kanama kontrolü için yardımcı çok sayıda ajan bulunmaktadır. Bunlar fibrin içerikli yapıştırıcılar (Tisseel, Crosseal), trombin emdirilmiş selülöz (FloSeal) ya da aktive edilmiş selülöz mikrofiberleri (Aviten) olarak sıralanabilir.

Intraoperatif komplikasyonlar

Laparoskopik cerrahiye özgü komplikasyonların büyük bölümü trokar yerleştirilmesi veya CO2 verilmesi esnasında olmaktadır.

Preperitoneal amfizem Veress iğnesinin uygun yerleştirilememesine bağlı oluşur. İlk olarak ortaya skrotal amfizem olarak çıkar ve ilerleyerek anatomik mihenk noktalarının kaybolmasına neden olabilir. Fark edilmesi halinde ya iğne çıkartılarak tekrardan giriş yapılır ya da işleme açık Hasson tekniği ile devam edilir. Eğer omentum içine amfizem oluşursa görüşü ciddi anlamda bozabilir. Trokardan gaz kaçığına bağlı oluşan amfizem ise genellikle kendiliğinden çözülür. Pnömotoraks, diyafragmatik defektlere ya da yüksek pozitif basınçlı ventilasyona bağlı olabilir. Pnömotoraks genellikle kendiliğinden gerilese de bazı olgularda tüp torakostomi gerekebilmektedir. Pnömore-

diastinum ve pnömoperikardiyum ölümcül sonuçlar doğurabilen komplikasyonlardır. Cilt altı amfizemi ya da pnömotoraks gelişen hastalarda akılda tutulmalıdır. Mümkünse işlem sonlandırılmalı ve kendiliğinden gerilemesi beklenmelidir. Perikardiyal tamponad gelişen hastalarda perikardiyosentez gerekebilir. Sürekli yüksek intraabdominal basınçlar ile çalışmak (erişkinlerde 20mmHg, çocuklarda 10-15mmHg) venöz dönüş ve miyokard dolum basıncında azalmaya bağlı olarak hipotansiyona neden olabilir. Ayrıca diyafragma üzerindeki yüksek basıncı yenmek içi artan ventilasyon basıncı alveolar hasara ve pnömotoraksa neden olabilir.

Gaz embolizasyonu, pulmoner ödem ve kardiyak arrest ile sonuçlanabilen ciddi bir komplikasyondur. Kalp üzerinden üfürüm ve tipik EKG bulguları ile kendini belli eder. Şüpheli olgularda batın içi gaz hemen boşaltılmalı, hasta sol yanına, baş aşağı gelecek şekilde çevrilmelidir. Bu esnada hiperventilasyon ile hastaya %100 oksijen verilmelidir. Mümkün olan hastalarda santral venöz kateter yardımı ile gaz aspire edilmelidir. Kardiyak arrest gelişen hastalarda resusitasyon işlemine başlanmalıdır.

Uzun süreli hiperkarbiye bağlı olarak gelişen aritmiler (sinüs taşikardisi, prematür ventriküler kontraksiyonlar) genellikle intraabdominal basıncın düşürülmesi ve %10 oksijen ile hiperventilasyon uygulanması ile normale dönmektedir.

Batın ön duvarı damarlarının yaralanması kanama ve hematoma oluşumuna neden olabilir. Damar yaralanması riski açık Hasson tekniği ile daha yüksek olsa da bu yöntemle kanamaların saptanıp kontrol altına alınması daha kolay

olmaktadır. Trokar üzerinden kan damlaması ön duvar yaralanmalarının en önemli bulgusudur. Kanayan damarların laparoskopik olarak koterizasyonu ya da trokar insizyonunun uzatılıp primer olarak kontrolü sonrası vakaya devam edilebilir. Alternatif olarak balon trokarlar ile kanayan damarlar kontrol altına alınabilir. İşlem sonunda kanama kontrolü mutlaka yeniden yapılmalıdır.

Eğer gaz akışı açık değilse, Veress iğnesinin batın içi organlara girmesi ciddi hasara neden olmayacaktır. İğnenin girilmesinden sonra yapılan aspirasyonda gayta ya da bulanık sıvı gelmesi bağırsaklara girildiğini gösterir. Bu durumda iğne çıkartılarak farklı bir bölgeden tekrar girilir. Pnömoperiton oluşturulduktan sonra bölge detaylı olarak incelenir ve eğer gerekli ise hasar laparoskopik ya da açık olarak onarılır. Son olarak vaka bitiminde bölge tekrardan değerlendirilir. Bağırsakların trokar ile yaralanması daha ciddi bir durumdur ve primer onarım gereklidir. Onarım laparoskopik ya da açık olarak yapılabilir. Bağırsak rezeksiyonu ya da ostomi açılması nadiren gerekli olmaktadır. Bağırsak yaralanması işlem esnasında enerji kaynakları ile ya da mekanik olarak gerçekleştirilebilir. Özellikle monopolar enerji ile oluşan hasarlar sıklıkla görüldüğünden daha ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Hasar bölgesi iyice değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Son olarak hastaya pozisyon verilmesi aşamasında eklem ve sinir hasarı meydana gelebilir. Bu nedenle tüm bası alanları jel yastıklarlarla desteklenmeli, pozisyonun her aşaması gözlenmeli ve pozisyona son hali verildikten sonra mutlaka son bir kez kontrol edilmelidir.

Robotik Ürolojik Cerrahi ve Asistanın Rolü

21

Ali Fuat Atmaca • Abdullah Erdem Canda • Erem Asil

Robotik cerrahi sistemi, NASA tarafından uzayda çalışan astronotları dünyaki cerrahların ameliyat edebilmesi için geliştirilmiş cerrahi bir sistemdir. İlk olarak 1997 yılında prototipi geliştirilen teknoloji 2000 yılında onay alarak başta üroloji olmak üzere kalp damar cerrahisi, jinekoloji ve genel cerrahi gibi pek çok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Temelde laparoskopik bir teknik olan da Vinci cerrahi sistemi "robot yardımcı laparoskopik cerrahi" olarak tanımlanmaktadır.

Laparoskopik cerrahinin daha az kesi, daha az kanama, ameliyat sonrası daha kısa hastanede kalış ve hızlı iyileşme süresi gibi tüm avantajlarını bünyesinde barındırmakla birlikte üç boyutlu görüntü; bilgisayar yazılımları ve üstün teknoloji ile desteklenmiş, insan elinin elvermediği ölçüde daha geniş hareket açısı, kabiliyeti ve hassaslığı; daha az kanama gibi ek avantajlara da sahiptir.

3 Boyutlu (3D) HD Kamera

Standart laparoskopik görüntülerin aksine yüksek çözünürlüklü 2 adet kamera sistemi

ile gözümüzün algıladığı derinlik hissini sağlayan ve operasyon alanını 10 kat büyütme imkanı sunan 3 boyutlu görüntü özelliğine sahiptir.

Cerrahi Enstrümanlar

Robotik cerrahi enstrümanları, kademeli hareket özelliği ve gelişmiş teknolojik yapısı sayesinde insan elinin yapamadığı ölçüde geniş hareket açısına (yaklaşık olarak 540 derece) sahiptir. Bilek hareketlerini taklit edebilmekte ve insan elinin ulaşmakta zorlandığı bölgelere rahat bir şekilde ulaşabilmektedir. Tamamen cerrahın kontrolü altında çalışan bu enstrümanlar insan elinin fizyolojik titreşimini hiçbir şekilde yansıtmazlar.

Cerrahi Konsol

Cerrahin rahat bir şekilde oturarak operasyonu gerçekleştirmesine olanak sağlayan ve 3 boyutlu görüntü sunan bu sistem el ve ayaklar vasıtasıyla kameranın kontrolü gibi diğer aletlerin kontrolünü de kolaylaştırmaktadır.



Robotik Cerrahinin Tekniği ve Avantajları

Gelişmiş görüntü kalitesi ve el becerisi ile etkili cerrahi yapma olanağı sunan sistem, ileri teknoloji ürünü 3 boyutlu görüntü özelliği sayesinde anatomik yapıların daha iyi görülmesini sağlayarak yaralanma riskini en aza indirmektedir. Robot kollarının insan el hareketlerini taklit edebilen ve insan eliyle mümkün olmayan 540 derece hareket genişliği sağlayan yapısı ile en karmaşık müdahaleler bile kolaylaşmakta ve vücudun her noktasına ulaşılabilirilmektedir. Bu sayede kesme, dikiş atma gibi işlemler küçük alanlarda bile mümkün olmaktadır. Oturarak operasyona olanak sağlaması uzun süre ayakta durularak yapılan operasyonları bile rahat hale getirmekte ve bu sayede cerrahın yorgunluğu azalmakta, konsantrasyonu artmaktadır.

da Vinci robotik sistem 3 ana üniteden oluşmaktadır; konsol, hasta yanı ünitesi ve görüntü kulesi.

Cerrah konsoldan hasta başı ünitesindeki robotik kolları kontrol ederek operasyonu yapmaktadır. Hasta yanı ünitesinde robotik kollar bulunmaktadır, bu kollara çeşitli robotik enstrümanlar bağlanıp cerrah tarafından kontrol

edilir, da Vinci S ve da Vinci Si sistemlerinde robotik 3D kamera için özel bir kol varken da Vinci Xi sisteminde bütün kollara 3D kamera bağlanabilmektedir. Görüntü kulesinde asistan için bir monitör, ışık kaynağı, koter cihazları ve insuflatör bulunmaktadır. Robotik kollara giydirilecek özel steril örtüler açılmadan önce robotik sistem açılmalı ve sistemde hata olmadığı görülmelidir.

Cerrahi asistanın görevleri;

- Hastaya operasyon için gerekli pozisyonu verir ve hastanın bası yerlerini silikonlu yastıklarla destekler.
Emniyet bantlarıyla hastanın düşmemesini sağlamak için sabitler.
- Operasyon öncesi robotun çalışıp çalışmadığını, robot enstrümanlarının steril olup olmadığını kontrol eder, gerekli sarf malzemelerini temin eder.
- Operasyon öncesi cerrahi bölgenin dezenfekte edilip örtülmesi işlemini yapar.
- Portların yerleştirilip robotun portlara bağlanma işlemini yapar.
- Bipolar ve monopolar koter bağlantılarının ve aspiratör bağlantılarının eksiksiz olarak yapıldığını kontrol eder.

- Ameliyathane hemşiresi tarafından hazırlanan sütürleri, spesmen torbasını ve klip atıcıları kontrol eder.
- Ameliyat boyunca batın içi gaz basıncı (14-15 mm Hg olmalıdır) değerlerini kontrol eder.
- Kolların dışarıda birbirine çarpıpması için konsol cerrahını uyarır.
- Robot kollarına bağlı enstrümanların gerekli durumlarda değiştirilmesini sağlar.
- İşlem sırasında operasyon sahasına gerekli malzemeleri sayılı olarak verir ve sayılı olarak içerden alır.
- Operasyon sırasında konsol cerrahının gerekli görüş alanını sağlaması için 12 mm'lik asistan portunu kullanarak aspiratör ucu ile dokulara ekartasyon yapar.
- Operasyon sırasında konsol cerrahının gerekli görüş alanını sağlaması için aspiratör ile gerektiğinde irrigasyon ya da aspirasyon yapar.
- Spesmenin torba içine alınmasını ve ameliyat bitiminde kamera portu çıkarıldıktan sonra bu insizyonun genişletilip buradan çıkartılmasını sağlar.
- Hastaya dren yerleştirir.
- İnsizyonları anatomik planda kapatır ve pansumanı yapar.
- Hastaya, operasyon masasından cerrahi gözlem odasına geçişine kadar refakat eder.

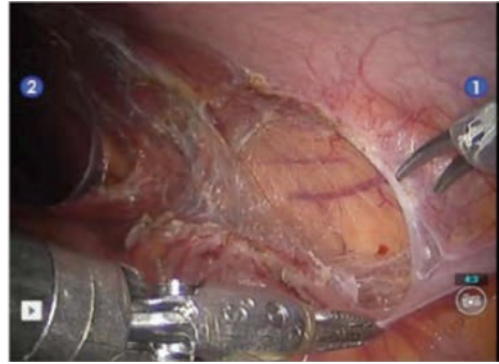
Robotik Pyeloplasti, Nefrektomi, Parsiyel Nefrektomi

Laparoskopik teknikle benzer olarak uygulanır. Asistan operasyon öncesi hastaya transüretal kateter yerleştirir ve hastaya flank pozisyon verilir. Robotun hazırlanmasından sonra Veress iğnesi kullanılarak batına girilir ve 15 mmHg basınç altında robotik portlar yerleştirilir. Portların birbiriyle çarpışmaması için yeterince birbirinden uzakta olması gerekmektedir. Has-

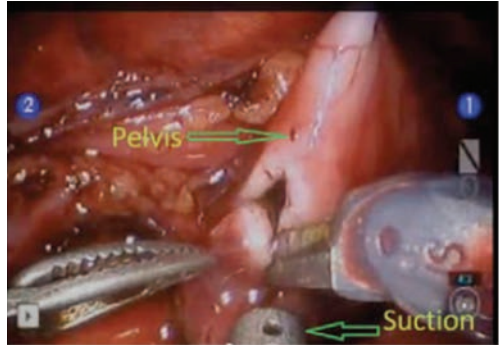
ta başı ünitesi hastanın sırt tarafından 45 derecelik açı ile yaklaştırılır. Cerrahın tercigine göre 4 ya da 5 port yerleştirilebilir, robotik kolların ve 3D kameranın robotik portlara bağlanmasının ardından cerrah konsoldan işleme başlar.

Robotik pyeloplasti işleminde;

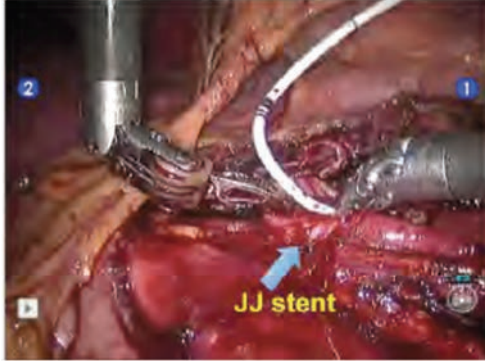
Kolon medialize edilir, üreter bulunur, takip edilerek renal pelvis ortaya çıkarılır. Operasyon esnasında oluşan duman ve kan asistan tarafından aspire edilir.



Darlık segmenti bulunur, eksize edilir, asistan laparoskopik grasper yardımı ile eksize edilen dokuyu dışarı çıkarır, üreter spatüle edilip renal pelvis hazırlanır.



Asistan sütürü operasyon sahasına verir, anastomozun arka duvarı tamamlanınca asistan portundan double-J stent ilerletilir ve üretere takılır.



Anastomoz tamamlanınca sütürün geri kalanı asistan tarafından dışarı alınır. İşlem tamamlanınca robotik enstrümanlar robot kollarından ayrılır, robotik kollar portlardan ayrılır ve hasta başı ünitesi uzaklaştırılır. Port yerlerinden birinden dren yerleştirilir ve port yerleri kapatılıp pansuman ile işlem sonlandırılır.

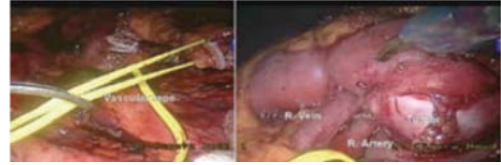
Robotik nefrektomi işleminde;

Kolon medialize edilir, üreter bulunur, takip edilerek renal pelvis ortaya çıkarılır. Operasyon esnasında oluşan duman ve kan asistan tarafından aspire edilir. Renal damarlar bulunup serbestlenir, ardından asistan önce renal artere endoklip (hem-o-lok klip) sonra da renal vene endoklip (hem-o-lok klip) klipler yerleştirir ve renal damarlar kesilir. Üreterde klipler konular ve kesilir. Böbrek çevre dokulardan serbestlenir. Asistan endobag içine dokuyu alır. İşlem tamamlanınca robotik enstrümanlar robot kollarından ayrılır, robotik kollar portlardan ayrılır ve hasta başı ünitesi uzaklaştırılır. Port yerlerinden birisi genişletilip spesmen dışarı alınır, dren yerleştirilir, port yerleri ve spesmenin çıkarıldığı açıklık kapatılıp pansuman ile işlem sonlandırılır.

Robotik parsiyel nefrektomi işleminde;

Kolon medialize edilir, üreter bulunur, takip edilerek renal pelvis ortaya çıkarılır. Operasyon

esnasında oluşan duman ve kan asistan tarafından aspire edilir. Renal damarlar bulunup serbestlenir, asistan tarafından içeriye vasküler tape verilir ve tape renal damarların çevresinden geçirilir.



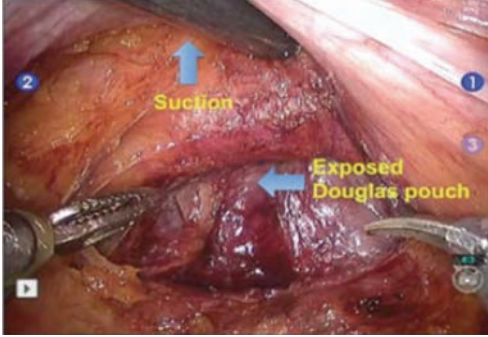
Asistan retraksiyon için cerraha yardımcı olabilir. Zaman kaybı olmaması için renorafı ve kanama kontrolü için kullanılacak sütürler, batin içine alınır. Tümöröl doku ortaya çıkarıldıktan sonra asistan endoskopik bulldog klempleri yerleştirir, tümör eksize edilir ve kanama kontrolü için internal ve eksternal renorafı yapılır. Asistan hem dumanı hem de oluşan kanı aspire eder. Kanama kontrolü için gerekirse asistan portundan kanama durdurucu ajanlar verilebilir. Klempler açılıp kanama kontrol edilir, vasküler tapeler çıkarılır. Asistan endobag içine dokuyu alır.



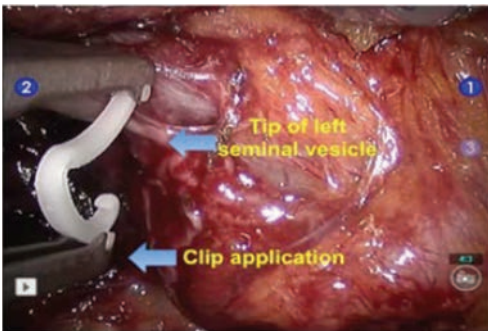
İşlem tamamlanınca robotik enstrümanlar robot kollarından ayrılır, robotik kollar portlardan ayrılır ve hasta başı ünitesi uzaklaştırılır. Port yerlerinden birisi genişletilip spesmen dışarı alınır, dren yerleştirilir, port yerleri ve spesmenin çıkarıldığı açıklık kapatılıp pansuman ile işlem sonlandırılır.

Robotik Prostatektomi

Genel anestezi altında hasta 30 derece trendelenburg pozisyonuna alınır, steril örtünümün ardından hastaya transüretal katater takılır, Vevess iğnesi ile batına girildikten sonra 15 mmHg basınç altında robotik portlar ve asistan portu yerleştirilir. Hasta başı ünitesi portlara bağlanıp robotik entrümanlar takılır. Seminal veziküllerin serbestlenmesi esnasında asistan endoskopik aspiratör ile cerraha operasyon esnasında görüş sağlamak için traksiyon yaparak yardımcı olur, oluşan koter dumanı ve kanı aspire eder.

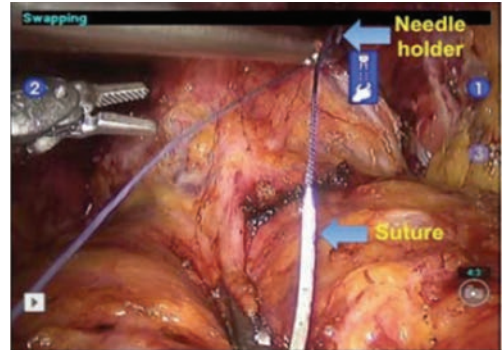


Asistan endoskopik kliplerle seminal veziküllerin yan tarafındaki damarları endoklipler ile klipler, cerraha iyi görüntü sağlayabilmek için alandaki kanı ve dumanı aspire eder.

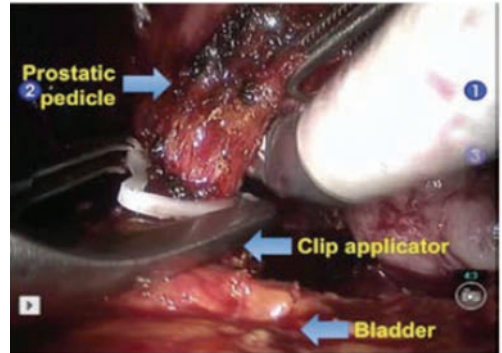


Gerekli durumlarda da izotonik solüsyonla yıkama yapar. Prostatın ve endopelvik fasyanın

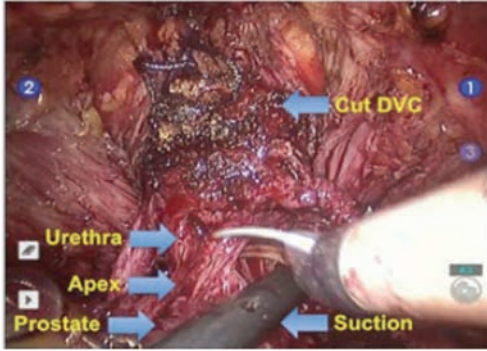
çevresindeki yağ dokular cerrah tarafından eksizye edilir ve asistan bunları dışarı çıkarır. Dorsal venöz kompleksi bağlamak için asistan sütürü operasyon sahasına verir.



Bağlanmanın arkasından laparoskopik makasla sütürü keser ve iğneyi dışarı alır. Cerrah prostat ve mesane arasını diseke ederken asistan kanı ve dumanı aspire eder. Prostatik pediküller düşürülürken asistan endoskopik kliplerle dokuları kapatır.



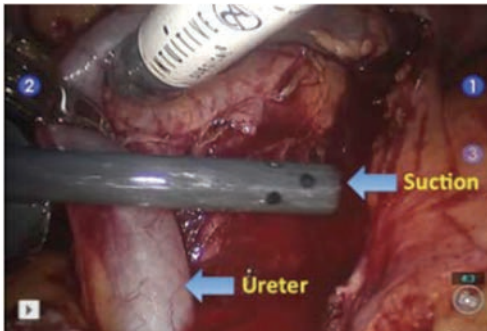
Prostatın yanlarından nörovasküler demet serbestlenirken asistan dikkatlice traksiyon yapar ve kanı aspire eder. Apikal prostatik diseksiyon ve üretra diseksiyonu esnasında asistanın bu bölgeyi aspire ederek cerraha göstermesi önemlidir.



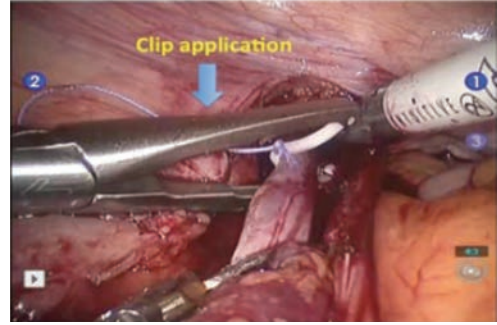
Prostatın ayrılmasını takiben asistan operasyon sahasına endobag ilerletir ve cerrah tarafından prostat endobag içine konur. Asistan rektum ve nörovasküler demet üzerindeki kanı aspire eder. Asistan anastomoz için hazırlanan sütürü operasyon sahasına verir ve anastomoz esnasında cerraha aspirasyon yaparak yardımcı olur.

Robotik Sistektomi

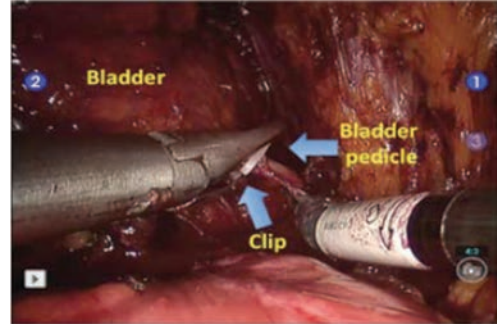
Genel anestezi altında hasta 30 derece trendelenburg pozisyonuna alınır, steril örtünümün ardından hastaya transüretal katater takılır, Vess iğnesi ile batına girildikten sonra 15 mmHg basınç altında robotik portlar ve asistan portu yerleştirilir. Hasta başı ünitesi portlara bağlanıp robotik entrümanlar takılır. Cerrah üreter diseksiyonuyla operasyona başlar. Asistan irrigasyon ve aspirasyon yaparak üreterleri laterale retrakte eder.



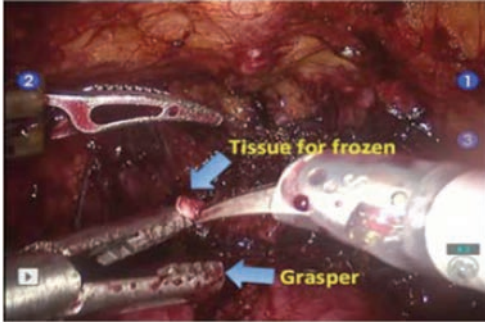
Üreterlerin distal ucuna asistan hem-o-lok klipler yerleştirir. Cerrah üreterleri mesaneden ayırdıktan sonra distal uçlarını frozen inceleme için eksize eder ve asistan bunları grasper ile dışarı alır.



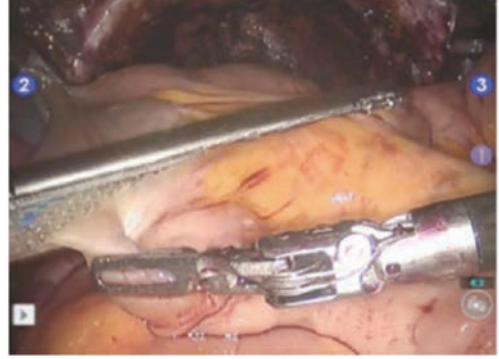
Mesane üstündeki periton açılıp seminal veziküller ve vas deferensler diseksiyon edilirken asistan oluşan dumanı ve kanı aspire eder. Seminal veziküllerin laterallerine asistan hem-o-lok klipler yerleştirir. Mesane lateral pedikülleri ayrılırken asistan hem-o-lok kliplerle ve damar kapatıcı cihazlarla cerraha yardımcı olur.



Anterior periton diseksiyonu esnasında oluşan dumanı ve kanı asistan aspire eder. Dorsal venöz kompleksi bağlamak için sütür asistan tarafından içeri verilir. Cerrah işlemi tamamlayınca sütür kesilir ve dışarı alınır. Prostatik fasya açılırken asistan dikkatlice traksiyon ve aspirasyon yapar. Üretral diseksiyon esnasında asistan cerraha iyi bir görüş sağlamak için aspirasyon yapar ve frozen inceleme için üretral dokuyu dışarı alır.

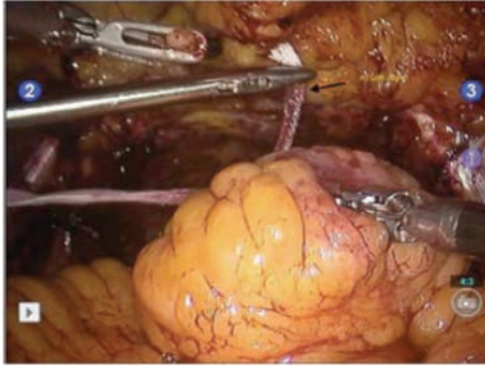


Radikal sistektomi tamamlanınca asistan batin içine endobag iletir ve cerrah dokuyu endobag içine koyar. Asistan operasyon sahasına cerrahın ileumu rahat hareket ettirebilmesi için bir vasküler tape verir.

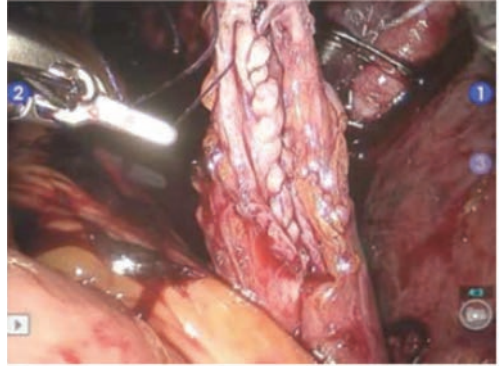


İntestinal bütünlüğü sağlamak için asistan intestinal stapler ile intestinal segmentleri birbirine anastomoz yapar.

İleal loop yapılacaksa cerrah üreterleri birbirine Wallace tekniği ile birleştirip intestinal loop segmentine anastomoz yapar.



Üretro-ileal anastomoz yapılırken asistan perineal bası yaparak cerrahın üretrayı daha rahat görmesini sağlar. Cerrah asistanın verdiği sütürle üretro-ileal anastomozu yapar. Cerrah, ileal loop ya da kontinan poşa göre ileal segment uzunluğuna karar verip işaretleme yapar. Asistan intestinal stapler yardımıyla bağırsak segmentlerini keser.



Daha önceden karın cildine işaretlenmiş olan ileal loop yerinden 5mm trokar yerleştirilip içinden asistan tarafından üreter kateterleri operasyon sahasına iletilir. Cerrah bu kateterleri intestinal loop ve üreter anastomozu esnasında üreterlerin içerisine yerleştirir. 5 mm'lik portun etrafı asistan tarafından insize edilir ve batına girildikten sonra intestinal loop ucu dışarı alınır. Robotik ensturümanlar çıkarılıp robot ayrıldıktan sonra ileal stoma oluşturulur. Kamera port yeri genişletilerek endobag dışarı alınır.

Cerrah kontinan poş yapacaksa ayrılan intestinal segmenti boydan boya insize eder. Bu sırada asistan intestinal segmentin içini aspire eder. Asistan tarafından içeri verilen sütür ile cerrah kontinan poşu oluşturur. Poşun bacağına Wallace tekniğine uygun yapılan üreterler anastomoz edilir. Asistan pubis kemiğinin hemen üstünden perkütan giriş iğnesiyle batına girip guide ilerletir ve bu guide in üstünden üreter kateterlerini batına gönderir. Cerrah bu kateterleri poş ve üreter anastomozu esnasında üreterlerin içerisine yerleştirir. Robotik enstrümanlar çıkarılıp robot ayrıldıktan sonra kamera port yeri genişletilerek endobag dışarı alınır.



Dizin

A

Ablatif tedaviler, 39
Açık prostatektomi, 189
Adhezyonların açılması, 422
Adjuvan kemoterapi, 11
Adjuvan tedavi, 8
Adrenal hiperplazi, 151
ADT, 27
Ağrı, 174, 259
AIDS, 223
Aktif izlem, 24
Akupunktur, 232
Akut pyelonefrit, 199, 205
Akut skrotum patolojileri, 329
Allograft rejeksiyonu, 295
Allogreftler, 127
Allopürinol, 232
Alprostadil, 86
Alt kaliks taşları, 395
Ameliyathane düzeni, 419
Ameliyathane hazırlığı, 418
Amfizematöz, 206
Analjezikler, 260
Anastomozu, 291
Androjen, 159
Androjen reseptör, 162
Anjiomiyolipom, 42
Antenatal, 324

Antimuskarinikler, 185
Artifiyel üriner sfinkter, 381
Aşırı aktif mesane, 179, 348
Avanafil, 85

B

Bakteriüri, 199
BCG, 9
Benign prostat hiperplazisi, 177
Berrak hücre, 41
Beslenme, 19
Beta 3 agonistler, 188
Bilgisayarlı tomografi (BT), 204
Bitkisel tedaviler, 186
Boari flap, 246
Böbrek biopsileri, 36
Böbrek kistleri, 42
Böbrek nakli, 277
Böbrek travmaları, 238
Boşaltım fazı, 346
BPH, 178
Brakiterapi, 26
BTA Stat, 3
BTA TRAK, 3
BT Ürografi, 3
Burch, 378

C

Cerrahi teknik, 7
Chlamydia trachomatis, 220
Cinsel ağrı bozuklukları, 174
Cinsel disfonksiyon kategorileri, 173
Cinsel istek, 173
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, 218
CIS, 54
Confocal lazer endomikroskopi, 3

Ç

Çekoüreterosel, 326
Çocuk ürolojisi, 311

D

Dar bant görüntüleme, 3
Denosumab, 29
Depolama fazı, 345
Desmopressin, 186
Detrusor, 179
Detrüsör sfinkter dissinerjisi, 362
Disparoni, 174
Distal şantlar, 100
Donor, 282
Dozetaksel, 28
Duloksetin, 376

E

Ejakülasyon, 184
Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi, 392
Ektopik, 326
Elektromyografi, 352
Embolizasyon, 40
Embriyonel karsinom, 64
EMG, 352
Enfeksiyon, 316, 199
Enzalutamid, 28
Epididimit, 141, 234
Epididimovazostomi, 148
Eretil disfonksiyon (ED), 79

Erkek hipogonadizmi, 159
Erkek infertilitesi, 129
Erkek seksüel disfonksiyonu, 79

F

Fertilite, 69
Fitoteropatik ajanlar, 232
Fleksibl üreterorenoskopi, 394
Fotodinamik tanı, 3
Fournier gangreni, 210
Frengi, 219
FSH, 136

G

Gebelikte bakteriüri, 211
Genetik, 137
Genetik faktörler, 19
Genital siğiller, 222
Genital travma, 251, 254
Genital ülserler, 218
Germ hücre dışı tümörler, 73
Glanssektomi, 55
Gleason, 22
Gonadoblastom, 73
Gonore, 221
Görüntüleme teknikleri, 204
Görüntüleme yöntemleri, 36
Granülomatoz hastalıklar, 407
Greenlight lazer, 190

H

Hasta hazırlığı, 417
Hasta onamı, 418
HD Kamera, 425
Herpes simpleks virüs, 219
Hinge, 109
Hiperkalsiüri, 315
Hiperoksalüri, 315
Hiperparatiroidizm, 407
Hiperprolaktinemi, 137, 151
Hipofiz, 137

Hipositratüri, 315
 Hipospadias, 332
 Hipotalamus hastalıkları, 136
 Hipotiroidizm, 151
 HIV, 223, 224
 Holmiyum, 190
 Hormonal, 83
 Hormonal tedavi, 26
 HPV, 50

I

IL-2, 285
 ITGHN, 71

i

İlaçların yan etki karşılaştırması, 85
 İmmünosupresif, 284
 İnfertilitenin testiküler nedenleri, 137
 İnmemiş testis, 331
 İnterferon, 108
 İntraüretal /topikal alprostadil, 87
 İskemik priapizm, 97
 İVÜ, 3
 İzlem, 39, 297

K

Kabazitaksel, 28
 Kadın seksüel disfonksiyon, 171
 Kalsiyum, 315
 Kamera portunun girilmesi, 422
 Kanseri, 1
 Karışık tip üriner inkontinans, 372
 Karnitin asetil esterleri, 107
 Kasa invaziv, 9
 Kastrasyon dirençli prostat kanseri, 28
 Ketokonazol (KTZ), 103
 Kistik fibrozis, 140
 Klinefelter, 137
 Klomifen sitrat, 151
 Klostridyum kollajenaz (KK), 108
 Kolşisin, 107

Kombinasyon tedavisi, 86
 Konjenital penil kurtatür, 104
 Konjenital penis eğriliği, 334
 Konservatif tedavi, 363
 Koryokarsinom, 64
 Kriptorşidizm, 142, 331
 Kromozom, 134
 Kronik ağrı, 259
 Kronik pyelonefrit, 199, 208
 Ksantin, 414
 Ksantogranülomatöz, 208
 Kum-saati, 109
 Küratif radyoterapi, 25
 Kurtatür, 109

L

Laparoskopik cerrahi, 417
 Laserasyon, 240
 Lazer, 190
 Lenfadenektomi, 11
 Lenf-nodu diseksiyonu, 25
 Lenfograduloma venerum, 220
 Leydig hücreli tümörler, 73
 LH, 136
 Lökosit, 134

M

Magnetik rezonans görüntüleme, 204
 Malakoplaki, 209
 Malignite, 280
 Mesane, 246
 Mesane boynu, 362
 Mesane günlüğü, 350
 Mesane kanseri, 1
 Mesane kanserinde evreleme, 4
 Mesane kanserinde tanı, 3
 Mesane kanserinde tedavi, 5
 MET, 401
 Metabolik, 317
 Metastatik hastalıkta öngörü modelleri, 38
 Metastatik RHK tedavisi, 40
 Mikrocerrahi, 148
 Mikrodelesyonlar, 139
 Mikst tümörler, 64

Minimal invaziv tedavi, 365
Mini slingler, 377
Mini sling uygulaması, 377
Mollikut, 223
Molluscum contagiosum, 223
Monosemptomatik enürezis, 323
Muskarinik reseptörler, 185

N

Nefrektomi öncesi modeller, 38
Nefrektomi sonrası modeller, 38
Nefrit, 205
Nesbit, 109
Nesbit prosedürü, 110
NMP 22, 3
Nomogramlar, 38
Nonopiooid, 267
Nörojenik mesane hastalıkları, 341
Nörojen mesane, 328

O

Obezite, 281
Obstrüksiyonu, 320
Onkositom, 43
Opioid, 262, 267
Oral analjezikler, 260
Oral ilaç tedavisi, 89
Orgazm bozuklukları, 174
Orşidometre, 132
Orşiektomi, 66
Orşit, 141, 233
Ortotopik, 326
Otolog greftler, 127

P

Parasempatik yollar, 344
Parsiyel nefrektomi, 428
Patoloji, 2
PDE5, 90
PDE5 inhibitörleri, 104
Pediatrik hastalarda postoperatif ağrı kontrolü,
311

Pediatrik hastalarda postoperatif sıvı desteği, 313
Pediatrik ürolojik travma, 336
Pelvik lenfadenektomi, 57
Pelvik organ prolapsusu, 341
Pelvis, 395
Penektomi, 55
Penil deformiteler, 125
Penil fraktür, 252
Penil kurvatur, 97, 104
Penil protez implantasyonu, 109, 112
Penil travma, 252
Penis kanserleri, 49
Pentoksifilin, 107
Perinefrik abse, 207
Periüretal abse, 210
Perkütan nefrolitotomi, 393
Peyronie hastalığı, 105, 125
Piyüri, 199
Plikasyon, 109
Plikasyon prosedürü, 110
PNL, 393, 401
Posterior üretral valvler, 324
Post voiding residue, 350
Prematür ejakülasyon, 88
Pretestiküler nedenler, 136
Priapizm, 97
Primer penis kanseri histolojik tipleri, 51
Primer tümörün tedavisi, 54
Prognostik faktörler, 37
Proksimal şantlar, 101
Prostat biyopsisi, 21, 230
Prostatik üretral lift, 191
Prostatit, 226
Prostat kanseri, 19
Prostat masajı, 232
Protez, 97, 112
PSA, 20
Psoas hitch, 245
Pubovajinal sling, 378
PVR, 350
Pyeloplasti, 427
Pyonefroz, 207

R

Radikal prostatektomi, 24
Radikal sistektomi, 10
Radium-223, 29

Radyonüklid çalışmalar, 204
 Radyoterapi, 10
 Rejeksiyon, 285
 Rekonstrüktif cerrahi, 109
 Renal biopsiler, 36
 Renal hücreli kanserler, 33
 Renal kitleler, 33
 Renal kolik, 390
 Renal transplantasyon, 277
 Renal tübüler asidoz, 408
 Re-TUR-MT, 8
 Risk faktörleri, 19
 Robotik prostatektomi, 429
 Robotik sistektomi, 430
 Robotik ürolojik cerrahi, 425
 RPLND, 72
 RTA, 408

S

SCC, 51
 Seksüel, 171
 Seksüel stres, 175
 Semen analizi, 132
 Seminom, 64
 Sempatik yollar, 344
 Semptomatik, 3
 Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), 89
 Sertoli hücreli tümör, 73
 Sifiliz, 219
 Siğiller, 222
 Sildenafil, 85
 Sipuleucel-T immünoterapi, 28
 Sistemik hastalıklar, 144
 Sistin, 316
 Sistit, 199, 204
 Sistometrogram, 351
 Sitoloji, 2
 Sitoredüktif nefrektomi, 40
 Sıkışma tipi üriner inkontinansı, 371
 Skrotal travma, 253
 Slingler, 381
 Sperm, 147
 Sperm DNA hasarı, 134
 Stent, 191, 396
 Stres, 175
 Stres tip üriner inkontinans, 371
 Struvit, 316

Subklinik, 305
 Sünnet, 312
 Surveillance, 297
 SWL, 401

Ş

Şankroid, 219
 Şok, 202
 Şok dalga tedavisi, 86

T

Tadalafil, 85
 Tamoksifen, 107
 Taş, 387
 Teratom, 64
 Testiküler, 137
 Testis kanseri, 63
 Testis kanseri sınıflandırması, 64
 Testis torsiyonu, 144
 Testosterone, 165
 TNM, 4
 TNM sınıflandırması, 67
 Topikal alprostadil, 87
 Topikal anestezipler, 89
 Topikal verapamil, 108
 TOT, 377
 TOT uygulaması, 377
 Transüretal mikrodalga tedavisi (TUMT), 189
 Transüretal prostat rezeksiyonu (TURP), 188
 Transüretal rezeksiyon, 4, 6
 Travma, 144
 Trikomonas, 221
 Tüberküloz, 212
 Tümör belirteçleri, 2
 Tunikal uzatma teknikleri, 110
 TVT, 376
 TVT uygulaması, 376

U

Ultrason, 3
 Ultrasonografi, 204
 URS, 396, 401

Ü

Ülserler, 218
Üretelyal karsinoma, 1
Üreterolitotomi, 397
Üreterosel, 326
Üreteroskopi, 396, 397
Üretral travmalar, 249
Ürik asit, 316
Üriner inkontinans, 371
Üriner sistem enfeksiyonları, 199, 319
Üriner sistem taş hastalığı, 314, 387
Ürodinami, 230
Üroflowmetri, 350
Ürogenital travmalar, 237
Ürogenital tüberküloz, 212
Ürolojik enfeksiyonlar, 199
Ürolojik laparoskopik cerrahi, 417
Ürosepsis, 202
Ürotelyal, 3
ÜSY, 199

V

Vajinusmus, 174
Vakum ereksiyon cihazı, 86
Vardenafil, 85
Varikosel, 143, 334
Varikosektomi, 147

Vas deferens, 145
Vasküler, 240
Vazovazostomi, 148
Verapamil, 108
Vezikoüreteral reflü, 204, 321
Video ürodinami, 353
Vitamin E, 106
Voiding sistoüretrografi, 204
VUR, 321

X

Xenogreftler, 127
XX erkek sendromu, 139
XYY sendromu, 139

Y

Yachia prosedürü, 110
Yolk salk tümör, 64

Z

Zoledronik asit, 29