

GÜNCEL ÜROLOJİ ÇALIŞMALARI II

EDİTÖR

Zeynel CANOĞULLARI



© Copyright 2022

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-625-8259-29-2	Yayıncı Sertifika No 47518
Kitap Adı Güncel Üroloji Çalışmaları II	Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık
Editör Zeynel CANOĞULLARI ORCID iD: 0000-0003-4286-191X	Bisac Code MED088000
Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN	DOI 10.37609/akya.2186
Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi	

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A
Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 30 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 2000'i aşkın kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan **“Bilimsel Araştırmalar Kitabı”** serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Mart ve Eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1.	Adölesan Varikosel: Erişkinden Farkları Nelerdir?.....	1
	<i>Ali SEZER</i>	
Bölüm 2.	Benign Prostat Hiperplazisinin Medikal Tedavisi	5
	<i>Sarp Korcan KESKİN</i>	
Bölüm 3.	Erkek İnfertilitesi ve Yardımcı Üreme Tekniklerinde Yeni Trendler.....	17
	<i>Hakan ANIL</i>	
Bölüm 4.	Erkek İnfertilitesinde Hormonal Tedaviler.....	27
	<i>Volkan SELMİ</i>	
Bölüm 5.	Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Güncel Semen Biyobelirteçleri	37
	<i>Mehmet Serkan ÖZKENT</i>	
Bölüm 6.	Gebelerde Taş Hastalığı: Tanı, Görüntüleme ve Tedavi	59
	<i>Ömür MEMİK</i>	
Bölüm 7.	Güncel Üroloji Kılavuzlarında Aşırı Aktif Mesanenin Farmakolojik Tedavisi	67
	<i>Volkan SELMİ</i>	
Bölüm 8.	Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserine Yaklaşım.....	77
	<i>Cihan TOKTAŞ</i>	
Bölüm 9.	Mesane Yaralanmaları	87
	<i>Tugay AKSAKALLI</i> <i>Adem UTLU</i>	
Bölüm 10.	Pediyatrik Böbrek Taşı Hastalığı: Güncel Yaklaşım, Değerlendirme ve Hastalığın Yönetimi.....	93
	<i>Burak ÖZÇİFT</i>	
Bölüm 11.	Penil Fraktür	113
	<i>Murat DEMİR</i>	
Bölüm 12.	Peyronie Hastalığı'na Güncel Yaklaşım	117
	<i>Mustafa Ozan HORSANALI</i>	

İçindekiler

Bölüm 13.	Prematür Ejekülasyon Etiyopatogenez Tanı ve Tedavisi.....	129
	Ömür MEMİK	
Bölüm 14.	Prostat Kanserinde mikroRNA'ların Dual Etkisi	139
	Venhar GÜRBÜZ	
Bölüm 15.	Priapizm.....	155
	Hüseyin GÜLTEKİN	
	Ömer Buğrahan ÖZERGİN	
Bölüm 16.	Renal Travmalar	169
	Recep ERYILMAZ	
Bölüm 17.	Sperm DNA Fragmentasyonu ve Erkek İnfertilitesi	179
	Kemal ERTAŞ	
Bölüm 18.	Testis Torsiyonu.....	193
	Serdar BAŞBOĞA	
	Murat Buğra ÇOLAK	
Bölüm 19.	Testis Kanserinin Erken Tanısında Kendi Kendine Testis Muayenesi ...	199
	Bilal GÜNAYDIN	
Bölüm 20.	Üretra Darlıklarında Lokal Tedavi Arayışları.....	205
	Fatih EKREN	
Bölüm 21.	Üretra Yaralanmaları	219
	Rahmi ASLAN	
Bölüm 22.	Üriner Sistem Enfeksiyonları	227
	Ali KUTTA ÇELİK	
Bölüm 23.	Üroloji'de Kök Hücre ve Doku Mühendisliği.....	237
	Mithat EKŞİ	
Bölüm 24.	Üst Üriner Sistem Değişici Epitel Kanserlerinde Güncel Tedavi Yaklaşımları.....	251
	Mehmet Fatih ŞAHİN	
	H. Murat AKGÜL	
Bölüm 25.	Varikosel.....	261
	Murat DEMİR	

YAZARLAR

Doç. Dr. H. Murat AKGÜL

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Üroloji AD.
ORCID iD: 0000-0001-6187-1940

Dr. Öğr. Üyesi Murat DEMİR

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Üroloji AD.
ORCID iD: 0000-0001-5029-8800

Uzm. Dr. Tugay AKSAKALLI

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji AD.
ORCID iD: 0000-0001-6781-738X

Op. Dr. Fatih EKREN

İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5138-6626

Op. Dr. Hakan ANIL

Adana Seyhan Devlet Hastanesi
Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-6333-0213

Uzm. Dr. Mithat EKŞİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy
Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi
ORCID iD: 0000-0003-1490-3756

Doç. Dr. Rahmi ASLAN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi,
Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4563-0386

Op. Dr. Kemal ERTAŞ

Memorial Dicle hastanesi Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4544-7511

Op. Dr. Serdar BAŞBOĞA

Ankara Şehir Hastanesi,
Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-3385-518X

Doç. Dr. Recep ERYILMAZ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Üroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-4506-8784

Uzm. Dr. Ali KUTTA ÇELİK

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları
Kliniği,
ORCID iD: 0000-0002-0660-7482

Uzm. Dr. Hüseyin GÜLTEKİN

Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2763-0777

Dr. Murat Buğra ÇOLAK

Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8305-8096

Uzm. Dr. Ömer Buğrahan ÖZERGİN

Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4898-6396

Dr. Öğr. Üyesi Bilal GÜNEYDİN
Niğde Ömer Halis Demir Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Üroloji AD.
ORCID iD: 0000-0001-8135-8175

Dr. Öğr. Üyesi Venhar GÜRBÜZ
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-9777-5173

Doç. Dr. Mustafa Ozan HORSANALI
İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Üroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-3651-0948

Dr. Sarp Korcan KESKİN
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD.
ORCID iD: 0000-0003-4681-5427

Uzm. Dr. Ömür MEMİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli
Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-0328-8444

Doç. Dr. Volkan SELMİ
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD.
ORCID iD: 0000-0003-2605-9935

Uzm. Dr. Ali SEZER
Konya Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2904-2610

Op. Dr. Mehmet Fatih ŞAHİN
Çorlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0926-3005

Dr. Öğr. Üyesi Cihan TOKTAŞ
Denizli Özel Sağlık Hastanesi
Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-6034-7896

Uzm. Dr. Mehmet Serkan ÖZKENT
Konya Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-6613-0671

Op. Dr. Burak ÖZÇİFT
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları
ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Ürolojisi Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8474-2308

Uzm. Dr. Adem UTLU
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-6381-025X

BÖLÜM 1

ADÖLESAN VARİKOSEL: ERİŞKİNDEN FARKLARI NELERDİR?

Ali SEZER¹

GİRİŞ

Varikozel, testiküler pampiniform pleksus venlerinin venöz reflüye bağlı patolojik genişlemesi olarak tanımlanır. Çocuklarda 10 yaş altında nadiren görülür. Puberte ile görülme sıklığı artar. Adolesan dönemde erişkine benzer sıklıkta görülür. Genellikle solda görülür. İzole sağ varikozeli olanlarda ya da ergenlik öncesi saptanan varikozellerde retroperitoneal kitleleri dışlamak için abdominal ultrasonografi yapılır. Erişkin hastalarda infertilite ve / veya spermiyogram bulgularında bozukluk olan hastalara girişim önerilmektedir. Adolesanlarda ise varikozel tanısı net olarak konabilir ancak hangi hastanın tedavi gereksinimi olacağı tartışmalıdır. Adölesan varikozel hastalarının %20'sinin ilerleyen dönemlerde fertilite sorunları yaşayabileceği bildirilmiştir (1). Çalışmalar ve kılavuzlar tedavi için doğru hasta seçimine odaklanmaktadır. Bu bölümde adolesan varikozelin erişkinden farkları irdelenecektir.

A. TANI

Hastalar genellikle asemptomatiktir. Nadiren ağrı ile gelebilirler. Tanı fizik muayenede skrotumda variköz venlerin farkedilmesi ile konur. Ayakta ve yatarak muayene yapılmalıdır. Evreleme;

- Grade 1: Sadece valsava ile ele gelen varikozel,
- Grade 2: Dışarıdan görülmeyen ancak valsava olmaksızın muayene ile ele gelen varikozel,
- Grade 3: Uzaktan gözle görülen varikozel olarak yapılır (2).

Fizik muayene sonrası istenecek tetkik olan ultrasonografi ile ven çapları, reflü varlığı, süresi, maksimum akış hızı, parankim değerlendirmesi yapılır. Testis boyutları hem Prader orkidometre kullanılarak hem de ultrasonografi yardımıyla ölçülebilir. Klasik evreleme haricinde fizik muayene ile saptanamayan ancak ultrasonografi ile saptanabilen varikozeller grade 0 (subklinik) olarak tariflenmiştir

¹ Uzm. Dr. Konya Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği, alisezer21@gmail.com

ile bilgilerin belirsiz olduğu bildirilmiştir (12). Avrupa Çocuk Ürolojisi Derneği'nin 2022 kılavuzu adölesan varikoseli ile önerileri tabloda gösterilmiştir (6).

Tablo 1: Avrupa Çocuk Ürolojisi Derneği'nin 2022 kılavuzu adölesan varikoseli ile önerileri

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Varikosel ayakta muayene edilmeli ve 3 derecede değerlendirilmeli	Güçlü
Ultrasonu valsalva olmaksızın supin ve yatar pozisyonda venöz reflüyü saptamak için ve testiküler hipotrofiyi saptamak için kullan	Güçlü
Prepubertal çocuklarda ve izole sağ varikoseliolanlarda retroperitoneal kitleyi ekarte etmek için renal ultrason yap	Güçlü
Aileyi bilgilendir ve cerrahi öner;	Düşük
Varikosel ve küçük testis(>2ml veya >%20boyut farkı)	
Varikosel ile beraber fertilitiyi etkileyebilecek patoloji birlikteliği	
Bozuk spermiyogram (büyük adölesanlarda)	
Semptomatik varikosel	
Cerrahide optik büyütme (laparoskopi veya mikrosko) kullan	Güçlü

KAYNAKLAR

1. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. Fertil Steril, 1992. 57: 1289
2. Dubin, L., et al. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. Fertil Steril, 1970. 21: 606
3. Diamond, D.A., et al. Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents. J Urol, 2007. 178: 1584 4. Okuyama, A., et al. Surgical repair of varicocele at puberty: preventive treatment for fertility improvement. J Urol, 1988. 139: 562
5. Halpern JA, et al. Distribution of Semen Parameters Among Adolescent Males Undergoing Fertility Preservation in a Multicenter International Cohort. Urology. 2019. 127:119-123
6. Radmayr C, et al. EUA/ESPU guidelines on Paediatric Urology. Varicocele 2022. 32:35
7. Chen, J.J., et al. Is the comparison of a left varicocele testis to its contralateral normal testis sufficient in determining its well-being? Urology, 2011. 78: 1167
8. Goldstein, M., et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol, 1992. 148: 1808
9. Esposito, C., et al. Technical standardization of laparoscopic lymphatic sparing varicocelectomy in children using isosulfan blue. J Pediatr Surg, 2014. 49: 660
10. Fast, A.M., et al. Adolescent varicocelectomy: does artery sparing influence recurrence rate and/or catch-up growth? Andrology, 2014. 2: 159.
11. Richter F, Stock JA, LaSalle M, et al. Management of prepubertal varicoceles-results of a questionnaire study among pediatric urologists and urologists with infertility training. Urology. 2001 Jul;58(1):98-102
12. Silay, M.S., et al. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. Eur Urol, 2018.

BÖLÜM 2

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN MEDİKAL TEDAVİSİ

Sarp Korcan KESKİN¹

1. TANIM

İyi huylu prostat hiperplazisi (BPH), prostatın geçiş bölgesinde büyük, ayrı nodüllerin oluşumuyla sonuçlanan prostat stromal ve epitel hücrelerinin sayısında bir artış anlamına gelir. Buna karşılık, iyi huylu prostat hipertrofisi, tek tek hücrelerin boyutundaki bir büyümeyi ifade eder.

2. RİSK FAKTÖRLERİ VE PATOFİZYOLOJİ

Yeterince büyük olduğunda, iyi huylu prostat dokusu nodülleri iyi huylu prostat büyümesine (BPE) neden olarak üretral kompresyona ve dolayısıyla mesanenin tıkanmasına neden olur. Mesanenin tıkanması, depolama, işeme ve işeme sonrası semptomlara ayrılabilen alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) yol açabilir. (1) Mesane obstrüksiyonu, AÜSS'ye de yol açabilen detrüsr aşırı aktivitesine (DO) yol açabilir veya bununla birlikte olabilir. BPH büyümesi, androjen seviyeleri, östrojen seviyeleri, prostat stroma ve epitelindeki parakrin faktörleri, büyüme faktörleri (FGF-1,2,7,17; VEGF, IGF; TGF- β), sitokinler (IL-2) gibi birçok faktörden etkilenir. (2)

3. EPİDEMİYOLOJİ

BPH ve AÜSS prevalansı yaşla birlikte artar. BPH, 60-69 yaş arasındaki ABD'li erkeklerin %70'ini ve ≥ 70 yaşındakilerin %80'ini etkiler. (3) Boston Bölgesi Toplum Sağlığı (BACH) araştırması, AÜSS'nin 30-39 yaşındaki erkeklerde %8'den 60-69 yaşındaki erkeklerde %35'e çıktığını göstermiştir. (4) Benzer şekilde, Avrupa ve Kore UrEpik çalışması, erkek AÜSS prevalansının 40-79 yaşından itibaren her on yılda %10 arttığını bildirmiştir. (5)

¹ Dr., Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD urologum@gmail.com

de, PLESS ve MTOPS çalışmalarından elde edilen verileri kullanan maliyet-etkililik analizi, kombinasyon tedavisinin (α -blokerler ve 5-ARI'ler) her iki ajanın tek başına kullanıldığı monoterapidenden daha uygun maliyetli olduğunu göstermektedir. Genel olarak, BPH için tıbbi tedavi önemli bir maliyet yükü taşır, ancak genellikle daha uygun maliyetli cerrahi tedavinin daha pahalı olmasına rağmen geciktirilmesine izin verir. Kombine medikal tedavi, seçilmiş hasta gruplarında daha uygun maliyetli olabilir.

7. KLİNİK BAKIM YOLU

Qmax ve PVR gibi objektif ölçümlerle kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir . Ürodinamik (BOO'yu teşhis etmenin en kesin yolunu temsil eder) invaziv bir testtir ancak karmaşık semptomları (birlikte var olan AAM ve BOO), eşlik eden nörolojik durumları veya şüpheli obstrüktif AÜSS ve eşlik eden rahatsız edici AAM semptomları olan hastalarda yardımcı olabilir. outlet cerrahisi düşünülür. (i) hafif semptomları (IPSS $\leq$ 8) veya (ii) belirgin bir rahatsızlık olmaksızın orta ila şiddetli semptomları olan hastalar için, tekrarlayan enfeksiyon, mesane taşı, idrar retansiyonu veya böbrek yetmezliği kanıtı olmadığı varsayılarak dikkatli bir bekleme stratejisi mantıklıdır. Bu hastalar, PVR izleme ile takip ziyaretleri ve semptom değerlendirmesi için yıllık olarak görülebilir. Orta ila şiddetli semptomları olan ve ciddi rahatsızlık veren hastalar için, doktorlar tedavi seçenekleri konusunda hastalarla bir görüşme yapmalıdır. Hastalar, ilaç tedavisinin başarısız olması durumunda tıbbi tedavi (tipik olarak birinci basamak) veya cerrahi tedavi arasından seçim yapabilir. Küçük prostatları (<30g) olanlar için α -blokerlerle başlangıç tedavisi makuldür; Semptomların yeterince düzelmemesi durumunda, AAM semptomları olan hastalarda bir antikolinerjik eklenmesi faydalıdır. Daha büyük prostatları ($\geq$ 30g) olan hastalar için, bir α -bloker ve 5 α -redüktaz inhibitörü ile kombinasyon tedavisi, tedavinin ilk basamağını temsil etmelidir. Gerekirse daha fazla semptom kontrolü için bir antikolinerjik eklenebilir. PDE5i monoterapisinin kullanımı, özellikle ED'nin eşlik ettiği hastalarda üriner semptomların azaltılmasında faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M. et al.: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*, 61: 37, 2003
2. Roehrborn, C.: Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. In: Campbell-Walsh *Urology*, Edited by A. Wein: Elsevier Saunders, vol. 3, pp. 2570-2610, 2011
3. Wei, J. T., Calhoun, E., Jacobsen, S. J.: Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 173: 1256, 2005

4. Kupelian, V., Wei, J. T., O'Leary, M. P. et al.: Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample - The Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Archives of Internal Medicine*, 166: 2381, 2006
5. Boyle, P., Robertson, C., Mazzetta, C. et al.: The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpik study. *BJU Int*, 92: 409, 2003
6. McVary, K. T., Roehrborn, C. G., Avins, A. L. et al.: Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 185: 1793, 2011
7. Roehrborn, C. G., Boyle, P., Gould, A. L. et al.: Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 53: 581, 1999
8. Bohnen, A. M., Groeneveld, F. P., Bosch, J. L.: Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *Eur Urol*, 51: 1645, 2007
9. Habib, F. K., Wyllie, M. G.: Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of Serenoa repens extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 7: 195, 2004
10. Barry, M. J., Meleth, S., Lee, J. Y. et al.: Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *Jama*, 306: 1344, 2011 This article represents the results of a definitive NIH-sponsored trial examining the efficacy of saw palmetto in treating lower urinary tract symptoms in men.
11. Tacklind, J., Macdonald, R., Rutks, I. et al.: Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 12: CD001423, 2012
12. Wilt, T., Ishani, A., MacDonald, R. et al.: Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001043, 2000
13. Wilt, T., Ishani, A., Mac Donald, R. et al.: Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001044, 2002
14. Wilt, T. J., Ishani, A., Rutks, I. et al.: Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr*, 3: 459, 2000
15. Kirby, R. S., Coppinger, S. W., Corcoran, M. O. et al.: Prazosin in the treatment of prostatic obstruction. A placebo-controlled study. *Br J Urol*, 60: 136, 1987
16. Chapple, C. R., Christmas, T., Milroy, E. J.: A 12-week placebo-controlled double-blind study of prazosin in the treatment of prostatic obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 70: 285, 1992
17. Lepor, H., Auerbach, S., Puras-Baez, A. et al.: A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 148: 1467, 1992
18. Kirby, R. S., Lepor, H.: Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. In: *Campbell-Walsh Urology*. Edited by A. Wein
19. Chapple, C., Carter, P., Christmas, T. et al.: A three-month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic obstruction. *BJU Int*, 74: 50, 1994
20. Fawzy, A., Braun, K., Lewis, G. P. et al.: Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol*, 154: 105, 1995
21. Gillenwater, J. Y., Conn, R. L., Chrysant, S. G. et al.: Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol*, 154: 110, 1995
22. Lepor, H.: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Tamsulosin Investigator Group. Urology*, 51: 892, 1998
23. Narayan, P., Tewari, A.: A second phase III multicenter placebo-controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *United States 93-01 Study Group. J Urol*, 160: 1701, 1998
24. Roehrborn, C. G., Van Kerrebroeck, P., Nordling, J.: Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int*, 92: 257, 2003

25. Marks, L. S., Gittelman, M. C., Hill, L. A. et al.: Rapid efficacy of the highly selective alpha-1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol*, 181: 2634, 2009
26. Marks, L. S., Gittelman, M. C., Hill, L. A. et al.: Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. *Urology*, 74: 1318, 2009
27. Chapple, C. R., Montorsi, F., Tammela, T. L. et al.: Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*, 59: 342, 2011
28. Hellstrom, W. J., Sikka, S. C.: Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol*, 176: 1529, 2006
29. Cantrell, M. A., Bream-Rouwenhorst, H. R., Steffensmeier, A. et al.: Intraoperative floppy iris syndrome associated with alpha1-adrenergic receptor antagonists. *Ann Pharmacother*, 42: 558, 2008
30. Chatziralli, I. P., Sergentanis, T. N.: Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 118: 730, 2011
31. Oshika, T., Ohashi, Y., Inamura, M. et al.: Incidence of intraoperative floppy iris syndrome in patients on either systemic or topical alpha (1)-adrenoceptor antagonist. *Am J Ophthalmol*, 143: 150, 2007
32. Roehrborn, C. G., Siami, P., Barkin, J. et al.: 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*, 179: 616, 2008
33. Gormley, G. J., Stoner, E., Bruskewitz, R. C. et al.: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*, 327: 1185, 1992+
34. Andersen, J., Ekman, P., Wolf, H. et al.: Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. *Urology*, 46, 1995
35. Marberger, M.: Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology*, 51: 677, 1998
36. Stoner, E.: Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 43: 284, 1994
37. McConnell, J. D., Bruskewitz, R., Walsh, P. et al.: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*, 338: 557, 1998 The PLESS trial was one of the first to examine the use of finasteride to treat LUTS.
38. Roehrborn, C. G., Boyle, P., Nickel, J. C. et al.: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 60: 434, 2002
39. Roehrborn, C. G., Llukkarinen, O., Mark, S. et al.: Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int*, 96: 572, 2005
40. Nickel, J. C., Gilling, P., Tammela, T. L. et al.: Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int*, 108: 388, 2011
41. Toren, P., Margel, D., Kulkarni, G. et al.: Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ*, 346: f2109, 2013
42. Issa, S. A., Dagres, E.: Intraoperative floppy-iris syndrome and finasteride intake. *J Cataract Refract Surg*, 33: 2142, 2007
43. Wong, A. C., Mak, S. T.: Finasteride-associated cataract and intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg*, 37: 1351, 2011

44. Lepor, H., Williford, W. O., Barry, M. J. et al.: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*, 335: 533, 1996
45. Kirby, R. S., Roehrborn, C., Boyle, P. et al.: Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*, 61: 119, 2003
46. Debruynne, F. M., Jardin, A., Colloi, D. et al.: Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol*, 34: 169, 1998
47. McConnell, J. D., Roehrborn, C. G., Bautista, O. M. et al.: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 349: 2387, 2003
48. Roehrborn, C. G., Siami, P., Barkin, J. et al.: 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*, 2009
49. Oelke, M., Bachmann, A., Descaseaud, 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*, 64: 118, 2013
50. Kaplan, S. A., Walmsley, K., Te, A. E.: Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 174: 2273, 2005
51. Kaplan, S. A., Roehrborn, C. G., Rovner, E. S. et al.: Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296: 2319, 2006+
52. Blake-James, B. T., Rashidian, A., Ikeda, Y. et al.: The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 99: 85, 2007
53. Sairam, K., Kulinskaya, E., McNicholas, T. A. et al.: Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int*, 90: 836, 2002
54. Mulhall, J. P., Guhring, P., Parker, M. et al.: Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 3: 662, 2006
55. Kaplan, S., Gonzalez, R., Te, A.: Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol*, 51: 1717, 2007
56. McVary, K. T., Monnig, W., Camps, J. L., Jr. et al.: Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol*, 177: 1071, 2007
57. McVary, K. T., Roehrborn, C. G., Kaminetsky, J. C. et al.: Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 177: 1401, 2007
58. Roehrborn, C. G., McVary, K. T., Elion-Mboussa, A. et al.: Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol*, 180: 1228, 2008
59. Dmochowski, R., Roehrborn, C., Klise, S. et al.: Urodynamic Effects of Once Daily Tadalafil in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Clinical Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized, Placebo Controlled 12-Week Clinical Trial. *J Urol*, 2010
60. Stief, C. G., Porst, H., Neuser, D. et al.: A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 53: 1236, 2008
61. Oelke, M., Giuliano, F., Mirone, V. et al.: Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol*, 61: 917, 2012

62. Roehrborn, C. G., Chapple, C., Oelke, M. et al.: Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 191: 1045, 2014
63. Oelke, M., Shinghal, R., Sontag, A. et al.: Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analysis of data pooled from 4 pivotal, double-blind, placebo-controlled studies. *J Urol*, 193: 1581, 2015
64. Alexandre, E. C., Kiguti, L. R., Calmasini, F. B. et al.: Mirabegron relaxes urethral smooth muscle by a dual mechanism involving beta3 -adrenoceptor activation and alpha1 -adrenoceptor blockade. *Br J Pharmacol*, 173: 415, 2016
65. Calmasini, F. B., Candido, T. Z., Alexandre, E. C. et al.: The beta-3 adrenoceptor agonist, mirabegron relaxes isolated prostate from human and rabbit: new therapeutic indication? *Prostate*, 75: 440, 2015
66. Nitti, V. W., Rosenberg, S., Mitcheson, D. H. et al.: Urodynamics and safety of the beta (3)-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol*, 190: 1320, 2013
67. Ohsfeldt, R. L., Kreder, K. J., Klein, R. W. et al.: Cost-effectiveness of tamsulosin, doxazosin, and terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Manag Care Pharm*, 10: 412, 2004

BÖLÜM 3

ERKEK İNFERTİLİTESİ VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE YENİ TRENDLER

Hakan ANIL¹

1. GİRİŞ

İnfertilite cinsel aktif, kontraseptif bir yöntem kullanmayan bir çiftin 1 yıl içinde gebelik elde edememesi olarak tanımlanır (1). Erkek partnerin infertilitedeki rolü, son yıllarda artan sayıda araştırmaların konusu olmuştur. Kadın partner, tarihsel olarak infertilite değerlendirmesinin birincil odak noktasında iken yapılan son araştırmalarla erkek faktörlü infertilitenin erken tanınması ve tedavisinin önemi gittikçe önem kazanmaktadır (2). Çift infertilitesinin yaklaşık %20'si yalnızca erkeğe bağlı nedenlerden geliştiği dahası erkek faktörünün, infertil çiftlerin %50'ye varan bir bölümünde gebelik elde etmedeki zorluklara en azından kısmen katkıda bulunduğu inanılmaktadır (3).

Erkek infertilitesinde birçok etiyolojik neden bulunabilmekle beraber vakaların %30'unda herhangi bir etiyoloji saptanamaz ve bu durum idiyopatik erkek infertilitesi olarak adlandırılır (4). Neischlag ve arkadaşlarının yaptıkları geniş hasta serili çalışmada saptanabilen en yaygın sebebin varikosel olduğu bildirilmiştir (Tablo 1) (5). Erkek infertilitesinde başta varikosel olmak üzere birçok düzeltilebilir neden olmakla beraber, hastaların bir kısmında yardımcı üreme teknikleri son yıllarda artan başarı oranlarıyla önem kazanmıştır. Yardımcı üreme teknolojisi, gebelik oluşturmak amacıyla hem kadın oositlerinin hem de erkek spermlerinin veya embriyoların in vitro olarak işlenmesini içeren prosedürlerden oluşur. İlk olarak 1978'de in vitro fertilizasyonla ilk doğum gerçekleştirilmiştir (6). Bu gelişmeyle beraber günümüzde yardımcı üreme teknikleri infertil çiftlerin tedavisinde yaygın bir yer almıştır. 1987 ve 2015 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinde yardımcı üreme teknikleri ile yaklaşık 1 milyon bebeğin doğduğu bildirilmiştir (7).

¹ Op. Dr., Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği dr.hakananil@gmail.com

KAYNAKLAR

1. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
2. Petok W. Infertility counseling (or the lack thereof) of the forgotten male partner. *Fertil Steril* 2015;104(2):260–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.040.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3):e18-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.103.
4. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*, 2019. 37: 296. doi: 10.5534/wjmh.190055.
5. Andrology, In: Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). Male reproductive health and dysfunction, in Male reproductive health and dysfunction. 2010, Springer Verlag: Berlin
6. Fishel S. First in vitro fertilization baby - this is how it happened. *Fertil Steril* 2018;110(1):5–11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.008.
7. CDC/SART. 2015 assisted reproductive technologyfertility clinic success rates report. Atlanta (GA):US Department of Health and Human Services;2017.
8. Jorgensen, N., Carlsen E, Nermoen I, et al. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod*, 2002. 17: 2199. doi: 10.1093/humrep/17.8.2199
9. Jensen, T.K, Jorgensen N, Puban M, et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol*, 2004. 159: 49. Doi: 10.1093/aje/kwh002.
10. Boeri, L, Belladelli F, Capogrosso P, et al. Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case–control study in the real-life setting. *Andrologia*, 2020. n/a: e13861. doi: 10.1111/and.13861.
11. Yifu, P, Shaoming L, Yujin G, et al. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2020: 101740. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101740.
12. McQueen, D.B, Zhang J, Robins JC. Sperm. DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*, 2019. 112: 54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003
13. Grimes, D.A, Lopez L. “Oligozoospermia,” “azoospermia,” and other semen-analysis terminology: the need for better science. *Fertil Steril*, 2007. 88: 1491. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.04.013.
14. Simon, L, Emery B, Carell D. Sperm DNA Fragmentation: Consequences for Reproduction. *Adv Exp Med Biol*, 2019. 1166: 87. doi:10.1007/978-3-030-21664-1_6
15. Nicopoulos, J, Vicens-Morton A, Lewis SEM, et al. Novel use of COMET parameters of sperm DNA damage may increase its utility to diagnose male infertility and predict live births following both IVF and ICSI. *Hum Reprod*, 2019. doi: 10.1093/humrep/dez151.
16. Tan, J, Taskin O, Albert A, et al. Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2019. 38: 951. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.12.029.
17. Martin-du-Pan, R.C, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod*, 1995. 10: 1940. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136211.
18. Ramasamy, R., et al. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril*, 2009. 92: 590.
19. Zeadna, A, Lin K, Gosden LV, et al. Prediction of sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. *Hum Reprod*, 2020. 35: 1505. doi: 10.1016/j.

- fertnstert.2008.07.1703.
20. Carrell, D.T. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. *J Androl*, 2008. 29: 124.
 21. Kohn, T.P, Kohn JR, Darilek S, et al. Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy. *J Assist Reprod Genet*, 2016. 33: 571. doi: 10.1007/s10815-016-0702-8.
 22. Lotti, F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update*, 2015. 21: 56. doi: 10.1093/humupd/dmu042
 23. McQuaid, JW, Tanrikut C. Ejaculatory duct obstruction: current diagnosis and treatment. *Curr Urol Rep*, 2013. 14: 291. doi: 10.1007/s11934-013-0340-y.
 24. Kandavel, V, Cheong Y. Does intra-uterine insemination have a place in modern ART practice? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018. 53: 3. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.08.003.
 25. Veltman-Verhulst, S.M., et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 2: Cd001838.
 26. Ombelet, W, Dhont N, Thijssen A, et al. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 2014. 28: 300. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.10.023.
 27. Adamson, G.D, de Mouzon J, Chambers GM, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril*, 2018. 110: 1067. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.039
 28. NICE. Fertility Problems: Assessment and Treatment Guidelines.
 29. Devroey, P., et al. A review of ten years experience of ICSI. *Hum Reprod Update*, 2004. 10: 19.
 30. Rubino, P, Van Steirteghem A. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. *Hum Reprod Update*, 2016. 22: 194. doi: 10.1093/humupd/dmh004.
 31. Palermo, G.D, O'Neill CL, Chow S, et al. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction*, 2017. 154: F93. doi: 10.1530/REP-17-0374.
 32. Esteves, S.C, Roque M, Bedoschi G, et al. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol*, 2018. 15: 535. doi: 10.1038/s41585-018-0051-8.
 33. Ohlander, S, Hotaling J, Kirshenbaum E, et al. Impact of fresh versus cryopreserved testicular sperm upon intracytoplasmic sperm injection pregnancy outcomes in men with azoospermia due to spermatogenic dysfunction: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 2014. 101: 344. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.012.
 34. Bartoov, B, Berkovitz A, Eltes F, et al. Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVF-ICSI outcome. *J Androl*. 2002 Jan-Feb;23(1):1-8. doi: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02595.x.
 35. Bartoov, B, Berkovitz A, Eltes F, et al. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. *Fertil Steril*, 2003. 80: 1413. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.05.016.
 36. Beck-Fruchter, R, Shalev E, Weiss A. Clinical benefit using sperm hyaluronic acid binding technique in ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2016. 32: 286. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.12.001.
 37. Rappa, K.L, Rodriguez HF, Hakkarainen GC, et al. Sperm processing for advanced reproductive technologies: Where are we today? *Biotechnol Adv*, 2016. 34: 578. doi: 10.1016/j.biotechadv.2016.01.007.
 38. Said, T.M, Land J. Effects of advanced selection methods on sperm quality and ART outcome: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2011. 17: 719. doi: 10.1093/humupd/dmr032
 39. Gil, M, Sar-Shalom V, Melendez Sivira Y, et al. Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*, 2013. 30: 479. doi: 10.1007/s10815-013-9962-8.

BÖLÜM 4

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE HORMONAL TEDAVİLER

Volkan SELMİ¹

GİRİŞ

İnfertilite, cinsel olarak aktif, herhangi bir kontraseptif yöntem kullanmayan bir çiftin 1 yıl içinde spontan gebelik elde edememesi olarak tanımlanır (1). Temel olarak primer ve sekonder infertilite olarak ayrılır. Primer infertilite, hiç çocuğu olmayan ve doğum kontrol yöntemlerini kullanmadan en az 12 ay süresi boyunca cinsel ilişkiye girilmesine rağmen gebelik elde edemeyen çiftleri ifade eder. Sekonder infertilite, daha önce en az bir kez (aynı veya farklı cinsel partnerle) gebelik öyküsü olan infertil çiftleri ifade eder.

Çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin yaklaşık %15'i ilk bir yıl içinde gebelik elde edemez ve bunun için tıbbi tedavi aramaya başlar. Her sekiz çiftten biri ilk çocuğa hamile kalmaya çalışırken ve her altı çiftten biri bir sonraki çocuğa hamile kalmaya çalışırken sorunlarla karşılaşır (2). Çocuğu olmayan çiftlerin %50'sinde, genellikle anormal semen parametreleriyle birlikte erkek kısırlığına bağlı bir faktör bulunur. Bu nedenle infertil çiftlere ait tüm erkek hastalar, erkek üreme konusunda eğitim almış bir ürolog tarafından tıbbi değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

Erkek fertilitesi; doğuştan veya edinilmiş ürogenital anormallikler, radyoterapi veya kemoterapi gibi gonadotoksik maruziyet, maligniteler, ürogenital sistem enfeksiyonları, varikosel, endokrin genetik ve immünolojik bozukluklar gibi durumlara bağlı olarak bozulabilir.

Vakaların %30-40'ında, sperm parametrelerinin bozulmasını açıklayacak hiçbir erkek ilişkili faktör bulunamaması idiyopatik erkek infertilitesi olarak tanımlanmaktadır. Bu erkeklerde daha önce fertiliteye etki eden hastalık öyküsü yoktur ve semen analizi patolojik olmasına rağmen fizik muayene ve endokrin, genetik ve biyokimyasal laboratuvar testlerinde normal bulgular görülmektedir.

¹ Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD., volkanselmi@hotmail.com

- GnRH tedavisinin kullanımı daha pahalıdır ve hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinde gonadotropinlere kıyasla herhangi bir avantaj sağlamaz.
- İdiyopatik oligozoospermi tanısı alan ve FSH değerleri normal aralıkta olan erkeklerde FSH tedavisi spermatogenez sonuçlarını iyileştirebilir.
- İdiyopatik infertilitesi olan ve mikrodisseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (mTESE) uygulanmış erkeklerde yüksek doz FSH kullanımına ilişkin hiçbir kesin tavsiye verilememektedir.
- Erkek kısırlığının tedavisi için testosteron tedavisi kullanılmaz.
- Çocuk sahibi olmayı düşünmeyen, primer ve sekonder hipogonadizmi olan semptomatik hastalar için testosteron tedavisi uygulanabilir.
- Hiperprolaktinemi varlığında dopamin agonist tedavisi spermatogenezini iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines. EAU Annual Congress; 2022; Amsterdam.
2. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*. 1990;54(6):978-983. doi: 10.1016/s0015-0282(16)53990-9.
3. Boeri L, Belladelli F, Capogrosso P, et al. Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case-control study in the real-life setting. *Andrologia*. 2021;53(1):e13861. doi: 10.1111/and.13861.
4. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth Edition. 2021.
5. Zhang M, Tong G, Liu Y, et al. Sequential Versus Continual Purified Urinary FSH/hCG in Men With Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2449-2455. doi: 10.1210/jc.2014-3802.
6. Zacharin M, Sabin MA, Nair VV, Dabaghao P. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2012;98(4):836-842. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.022.
7. Vicari E, Mongioi A, Calogero AE, et al. Therapy with human chorionic gonadotrophin alone induces spermatogenesis in men with isolated hypogonadotrophic hypogonadism--long-term follow-up. *Int J Androl*. 1992;15(4):320-329. doi: 10.1111/j.1365-2605.1992.tb01131.x.
8. Aulitzky W, Frick J, Galvan G. Pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 1988;50(3):480-486. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60137-1.
9. Bouloux P, Warne DW, Loumaye E, Infertility FSHSGiMs. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2002;77(2):270-273. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02973-9.
10. Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E. High efficacy of gonadotropin or pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment in hypogonadotropic hypogonadal men. *Eur J Endocrinol*. 1994;131(4):347-354. doi: 10.1530/eje.0.1310347.
11. Milsom S, Duggan K, O'Sullivan S, Ogilvie M, Gunn AJ. Treatment of infertility with hypogonadotropic hypogonadism: 10-year experience in Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(3):293-298. doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01450.x.
12. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):38. doi: 10.1038/s41572-019-0087-y.
13. El Meliegy A, Motawi A, El Salam MAA. Systematic review of hormone replacement therapy in

- the infertile man. *Arab J Urol*. 2018;16(1):140-147. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.011.
14. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014;2(6):794-808. doi: 10.1111/andr.262.
15. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. European Metrodin HP Study Group. *Fertil Steril*. 1998;70(2):256-262. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00156-3.
16. Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):658-665. doi: 10.1210/jcem.82.2.3758.
17. Jones TH, Darne JF, McGarrigle HH. Diurnal rhythm of testosterone induced by human chorionic gonadotrophin (hCG) therapy in isolated hypogonadotropic hypogonadism: a comparison between subcutaneous and intramuscular hCG administration. *Eur J Endocrinol*. 1994;131(2):173-178. doi: 10.1530/eje.0.1310173.
18. Jones TH, Darne JF. Self-administered subcutaneous human menopausal gonadotrophin for the stimulation of testicular growth and the initiation of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(2):203-208. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb00994.x.
19. Dwyer AA, Sykietis GP, Hayes FJ, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1790-1795. doi: 10.1210/jc.2013-2518.
20. Liu PY, Baker HW, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):801-808. doi: 10.1210/jc.2008-1648.
21. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(3):369-387. doi: 10.1517/14656566.2015.993607.
22. Ribeiro RS, Abucham J. Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(4):266-271. doi: 10.1590/s0004-27302011000400005.
23. Simoni M, Brigante G, Rochira V, Santi D, Casarini L. Prospects for FSH Treatment of Male Infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7). doi: 10.1210/clinem/dgaa243.
24. Colacurci N, De Leo V, Ruvolo G, et al. Recombinant FSH Improves Sperm DNA Damage in Male Infertility: A Phase II Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:383. doi: 10.3389/fendo.2018.00383.
25. Ding YM, Zhang XJ, Li JP, et al. Treatment of idiopathic oligozoospermia with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study in Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):866-871. doi: 10.1111/cen.12770.
26. Shinjo E, Shiraishi K, Matsuyama H. The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology*. 2013;1(6):929-935. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00141.x.
27. Simoni M, Santi D, Negri L, et al. Treatment with human, recombinant FSH improves sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men depending on the FSH receptor polymorphism p.N680S: a pharmacogenetic study. *Hum Reprod*. 2016;31(9):1960-1969. doi: 10.1093/humrep/dew167.
28. Cannarella R, La Vignera S, Condorelli RA, Mongioi LM, Calogero AE. FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Asian J Androl*. 2020;22(3):309-316. doi: 10.4103/aja.aja_42_19.
29. Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8):CD005071. doi: 10.1002/14651858.CD005071.pub4.
30. El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwege P, Hubert J. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl*. 2016;26:2. doi: 10.1186/s12610-016-0029-4.

BÖLÜM 5

ERKEK İNFERTİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN GÜNCEL SEMEN BİYOBELİRTEÇLERİ

Mehmet Serkan ÖZKENT¹

GİRİŞ

İnfertilite, çiftlerin düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl içinde spontan gebelik elde edememesi olarak tanımlanır. Primer infertilite hiç çocuğu olmayan çiftleri ifade ederken, sekonder infertilite daha önce en az bir kez (aynı veya farklı cinsel partnerle) gebelik elde edebilen infertil çiftleri tanımlamak için kullanılır (1). Üreme çağındaki nüfusun yaklaşık %15'i 1 yıl içerisinde gebelik elde edememekte ve tıbbi yardıma ihtiyaç duymaktadır. Bu çiftlerin yaklaşık yarısında infertiliteden erkek kısırlığına bağlı bir faktör sorumlu tutulmaktadır (2, 3). Bu nedenle infertil çiftler araştırılırken erkek faktörünün ayrıntılı incelenmesi büyük önem arz etmektedir.

Erkek infertilitesi değerlendirilmesi ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile en az iki semen analizini içermelidir (4). Öykü ve fizik muayene infertilite etyolojisine yönelik bazı ipuçları sağlarken, semen analizleri, sperm miktarı ve kalitesi ile ilgili verilerle erkek fertilitésinin temel bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Biyolojik ve laboratuvar faktörler numuneler arasında önemli farklar oluşturabileceğinden kesin tanı için birden fazla semen analizi önerilmektedir (4, 5). Ayrıca, semen analizi sonuçları yorumlanırken cinsel perhiz süresi, yakın zamanda geçirilmiş hastalıklar gibi semen analiz sonuçlarını etkileyebilecek olası faktörler de dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır (6).

Fakat semen analizi ile ilgili fertil ve infertil hastaların ayrımında altın standart bir değer veya yöntem bulunmamaktadır. Fertil ve infertil erkekler arasında geniş çapta örtüşen semen parametreleri, alternatif testlerin olmaması veya invaziv tanı prosedürlerine ihtiyaç duyulması gibi faktörler klinisyenleri farklı yöntem arayışlarına yönlendirmiştir (5). Bu nedenle çeşitli biyobelirteçler incelenmeye başlanmıştır.

¹ Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği, msokent@gmail.com

MAKROFAJ MİGRASYON İNHİBİTÖR FAKTÖR (MIF)

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) bir proinflatuar sitokindir. Erkeklerde epididimden geçerken sperm olgunlaşmasında ve sperm motilitesinde önemli rol oynar. Testisin Leydig hücreleri tarafından salgılanır ve epididimde yüksek oranda eksprese edilir. MIF miktarı ile sperm konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon vardır. Ayrıca yüksek sperm ile ilişkili MIF'in zayıf sperm motilitesi ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir (116). Bulgular infertilite değerlendirilmesinde etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Erkek infertilitesi, çevresel, mesleki, genetik, yaşam tarzı değişiklikleri gibi faktörlerin etkilediği çok faktörlü bir kökene sahiptir. Semen analizi, geçmişten günümüze erkek infertilitesi tanısı için altın standart test olmaya devam etmektedir. Fakat fertil ile infertil erkekleri kesin olarak ayırt edemiyor olması, ayrıca rutin semen analizinin kapasitasyon süreci, zona pellucida etkileşimi için gerekli olan sperm yüzey proteinlerinin elde edilmesi ve spermin yumurtayı dölleme yeteneği gibi faktörler hakkında bilgi vermiyor oluşu olumsuz yönleridir. Ayrıca, semen analizi çeşitli çevresel faktörlerden, enfeksiyonlardan ve diğer patolojilerden etkilenebilmektedir. Bu durum semen analizinin sonuçlarını normal veya belirsiz hale getirebilir. Bu belirsizlik sonucunda ise erkek infertilitesinin teşhisinin başarısız olmasına ve tedavinin gecikmesine neden olabilir. Seminal plazma, yeni biyobelirteçlerin keşfi için invaziv olmayan bir tanı yöntemi olarak infertilite etyolojisinde kullanılabilir. Bu biyobelirteçler henüz rutin kullanıma girmemiş olsa da doğal fertilitenin değerlendirilmesinde, infertilite etyolojisinde ayrıcı tanıda, OA/NOA ayırımında non-invaziv bir yöntem olarak ve yardımcı üreme teknikleri başarısının tahmin edilmesinde faydalı olabilir. Ayrıca yeni tedaviler için hedefe yönelik ilaçlar için yeni anlayışlar getirebilir.

KAYNAKLAR

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. The International committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on art terminology. *Journal of Human Reproduction*. 2009;24: 2683-7. doi:10.1093/humrep/dep343.
2. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male. *Cambridge University Press*. 2000.
3. Collaborators GPaF. Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392: 1995-2051. doi:10.1016/s0140-6736(18)32278-5.
4. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/

- ASRM guideline part I. *Journal of Urology*. 2021;205: 36-43.
5. Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345: 1388-93. doi:10.1056/NEJMoa003005.
6. Bieniek JM, Drabovich AP, Lo KC. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian Journal of Andrology*. 2016;18: 426-33. doi:10.4103/1008-682x.175781.
7. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU International*. 2008;101: 5-10. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07138.x.
8. Drabovich AP, Saraon P, Jarvi K, et al. Seminal plasma as a diagnostic fluid for male reproductive system disorders. *Nature Reviews Urology*. 2014;11: 278-88. doi:10.1038/nrurol.2014.74.
9. Lazzarino G, Listorti I, Muzii L, et al. Low-molecular weight compounds in human seminal plasma as potential biomarkers of male infertility. *Journal of Human Reproduction*. 2018;33: 1817-28. doi:10.1093/humrep/dey279.
10. Milardi D, Grande G, Vincenzoni F, et al. Proteomics of human seminal plasma: identification of biomarker candidates for fertility and infertility and the evolution of technology. *Molecular Reproduction and Development*. 2013;80: 350-7. doi:10.1002/mrd.22178.
11. Samanta L, Parida R, Dias TR, et al. The enigmatic seminal plasma: a proteomics insight from ejaculation to fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16: 41. doi:10.1186/s12958-018-0358-6.
12. Camargo M, Intasqui P, Bertolla RP. Understanding the seminal plasma proteome and its role in male fertility. *Basic and Clinical Andrology*. 2018;28: 6. doi:10.1186/s12610-018-0071-5.
13. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertility and Sterility*. 1990;54: 978-83. doi:10.1016/s0015-0282(16)53990-9.
14. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, et al. Male oxidative stress infertility (MOSI): Proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. *The World Journal of Men's Health*. 2019;37: 296-312. doi:10.5534/wjmh.190055.
15. Nieschlag E, Behre HM. Andrology: male reproductive health and dysfunction: Springer Science & Business Media; 2001.
16. Kasman AM, Zhang CA, Li S, et al. Association between preconception paternal health and pregnancy loss in the USA: an analysis of US claims data. *Human Reproduction*. 2021;36: 785-93. doi:10.1093/humrep/deaa332.
17. Nieschlag E, Behre HM. Anamnesis and physical examination. *Andrology*. 2010: 93-100.
18. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World health organization reference values for human semen characteristics. *Human Reproduction Update*. 2010;16: 231-45. doi:10.1093/humupd/dmp048.
19. Boeri L, Belladelli F, Capogrosso P, et al. Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case-control study in the real-life setting. *Andrologia*. 2021;53: e13861. doi:10.1111/and.13861.
20. Campbell MJ, Lotti F, Baldi E, et al. Distribution of semen examination results 2020 - A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. *Andrology*. 2021;9: 817-22. doi:10.1111/andr.12983.
21. Jequier AM. Semen analysis: a new manual and its application to the understanding of semen and its pathology. *Asian Journal of Andrology*. 2010;12: 11-3. doi:10.1038/aja.2009.12.
22. Munuce MJ, Berta CL, Pauluzzi F, et al. Relationship between antisperm antibodies, sperm movement, and semen quality. *Urologia Internationalis*. 2000;65: 200-3. doi:10.1159/000064876.
23. Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, et al. Immunoglobulin G antisperm antibodies and prediction of spontaneous pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2009;92: 1659-65. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.082.
24. McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2019;112: 54-60.e3. doi:10.1016/j.

fertnstert.2019.03.003.

25. Simon L, Emery B, Carrell DT. Sperm DNA fragmentation: consequences for reproduction. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1166: 87-105. doi:10.1007/978-3-030-21664-1_6.
26. Nicopoulos J, Vicens-Morton A, Lewis SEM, et al. Novel use of COMET parameters of sperm DNA damage may increase its utility to diagnose male infertility and predict live births following both IVF and ICSI. *Human Reproduction*. 2019;34: 1915-23. doi:10.1093/humrep/dez151.
27. Yifu P, Lei Y, Shaoming L, et al. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2020;101740: 101740. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101740.
28. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2012;27: 2908-17. doi:10.1093/humrep/des261.
29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2015;103: e18-25. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.103.
30. Agarwal A, Allamaneni SS. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertility and Sterility*. 2005;84: 850-3. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.03.080.
31. Alahmar A. Role of oxidative stress in male infertility: An updated review. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2019;12: 4-18. doi:10.4103/jhrs.JHRS_150_18.
32. Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, et al. Oxidative stress and male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2017;14: 470-85. doi:10.1038/nrurol.2017.69.
33. Agarwal A, Sharma RK, Nallella KP, et al. Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertility and Sterility*. 2006;86: 878-85. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.02.111.
34. Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, et al. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reproductive Biomedicine Online*. 2004;8: 616-27. doi:10.1016/s1472-6483(10)61641-0.
35. Sarate Z, Blanco J, Anton E, et al. FISH studies of chromosome abnormalities in germ cells and its relevance in reproductive counseling. *Asian Journal of Andrology*. 2005;7: 227-36. doi:10.1111/j.1745-7262.2005.00061.x.
36. Hwang K, Weedon JW, Lamb DJ. The use of fluorescent in situ hybridization in male infertility. *Therapeutic Advances in Urology*. 2010;2: 157-69. doi:10.1177/1756287210373758.
37. Bernardini LM, Costa M, Bottazzi C, et al. Sperm aneuploidy and recurrent pregnancy loss. *Reproductive Biomedicine Online*. 2004;9: 312-20. doi:10.1016/s1472-6483(10)62147-5.
38. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *European Urology*. 2021;80: 603-20. doi:10.1016/j.eururo.2021.08.014.
39. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2015;103: e44-50. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.03.019.
40. Robert M, Gagnon C. Sperm motility inhibitor from human seminal plasma: presence of a precursor molecule in seminal vesicle fluid and its molecular processing after ejaculation. *International Journal of Andrology*. 1994;17: 232-40. doi:10.1111/j.1365-2605.1994.tb01248.x.
41. Batruch I, Lecker I, Kagedan D, et al. Proteomic analysis of seminal plasma from normal volunteers and post-vasectomy patients identifies over 2000 proteins and candidate biomarkers of the urogenital system. *Journal of Proteome Research*. 2011;10: 941-53. doi:10.1021/pr100745u.
42. Kumar N, Singh NK. "Emerging role of novel seminal plasma bio-markers in male infertility: a review". *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2020;253: 170-9. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.08.015.

43. Kurita A, Takizawa T, Takayama T, et al. Identification, cloning, and initial characterization of a novel mouse testicular germ cell-specific antigen1. *Biology of Reproduction*. 2001;64: 935-45. doi:10.1095/biolreprod64.3.935.
44. Schiza CG, Jarv K, Diamandis EP, Drabovich AP. An emerging role of TEX101 protein as a male infertility biomarker. *EJIFCC*. 2014;25: 9-26.
45. McLachlan RI, Wreford NG, O'Donnell L, et al. The endocrine regulation of spermatogenesis: independent roles for testosterone and FSH. *The Journal of Endocrinology*. 1996;148: 1-9. doi:10.1677/joe.0.1480001.
46. de Rooij DG. Proliferation and differentiation of spermatogonial stem cells. *Reproduction*. 2001;121: 347-54. doi:10.1530/rep.0.1210347.
47. Cornwall GA. New insights into epididymal biology and function. *Human Reproduction Update*. 2009;15: 213-27. doi:10.1093/humupd/dmn055.
48. Yin L, Chung CM, Huo R, et al. A sperm GPI-anchored protein elicits sperm-cumulus cross-talk leading to the acrosome reaction. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;66: 900-8. doi:10.1007/s00018-009-8482-2.
49. Deguchi E, Tani T, Watanabe H, et al. Dipeptidase-inactivated tACE action in vivo: selective inhibition of sperm-zona pellucida binding in the mouse. *Biology of Reproduction*. 2007;77: 794-802. doi:10.1095/biolreprod.107.060004.
50. D'Alessandris C, Canipari R, Di Giacomo M, et al. Control of mouse cumulus cell-oocyte complex integrity before and after ovulation: plasminogen activator synthesis and matrix degradation. *Endocrinology*. 2001;142: 3033-40. doi:10.1210/endo.142.7.8277.
51. Chen H, Kui C, Chan HC. Ca(2+) mobilization in cumulus cells: role in oocyte maturation and acrosome reaction. *Cell calcium*. 2013;53: 68-75. doi:10.1016/j.ceca.2012.11.007.
52. Drabovich AP, Dimitromanolakis A, Saraon P, et al. Differential diagnosis of azoospermia with proteomic biomarkers ECM1 and TEX101 quantified in seminal plasma. *Science Translational Medicine*. 2013;5: 212ra160. doi:10.1126/scitranslmed.3006260.
53. Korbakis D, Brinc D, Schiza C, et al. Immunocapture-selected reaction monitoring screening facilitates the development of ELISA for the measurement of native TEX101 in biological fluids. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2015;14: 1517-26. doi:10.1074/mcp.M114.047571.
54. Endo S, Yoshitake H, Tsukamoto H, et al. TEX101, a glycoprotein essential for sperm fertility, is required for stable expression of Ly6k on testicular germ cells. *Scientific Reports*. 2016;23: 23616. doi: 10.1038/srep23616..
55. Fujihara Y, Tokuhiro K, Muro Y, et al. Expression of TEX101, regulated by ACE, is essential for the production of fertile mouse spermatozoa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110: 8111-6. doi:10.1073/pnas.1222166110.
56. Li W, Guo XJ, Teng F, et al. TEX101 is essential for male fertility by affecting sperm migration into the oviduct in mice. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2013;5: 345-7. doi:10.1093/jmcb/mjt031.
57. Rennie ML, Chaugule VK, Walden H. Modes of allosteric regulation of the ubiquitination machinery. *Current Opinion in Structural Biology*. 2020;62: 189-96. doi:10.1016/j.sbi.2020.02.003.
58. Amm I, Sommer T, Wolf DH. Protein quality control and elimination of protein waste: the role of the ubiquitin-proteasome system. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;1843: 182-96. doi:10.1016/j.bbamcr.2013.06.031.
59. Fouchécourt S, Métayer S, Locatelli A, et al. Stallion epididymal fluid proteome: qualitative and quantitative characterization; secretion and dynamic changes of major proteins. *Biology of Reproduction*. 2000;62: 1790-803.
60. Sutovsky P, Moreno R, Ramalho-Santos J, Dominko T, Thompson WE, Schatten G. A putative, ubiquitin-dependent mechanism for the recognition and elimination of defective spermatozoa in the mammalian epididymis. *Journal of Cell Science*. 2001;114: 1665-75. doi:10.1242/jcs.114.9.1665.
61. Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, et al. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. *Na-*

- ture. 1999;402: 371-2.
62. Sutovsky P, Terada Y, Schatten G. Ubiquitin-based sperm assay for the diagnosis of male factor infertility. *Human Reproduction*. 2001;16: 250-8.
63. Sutovsky P, Hauser R, Sutovsky M. Increased levels of sperm ubiquitin correlate with semen quality in men from an andrology laboratory clinic population. *Human Reproduction*. 2004;19: 628-38. doi:10.1093/humrep/deh131.
64. Muratori M, Marchiani S, Criscuoli L, et al. Biological meaning of ubiquitination and DNA fragmentation in human spermatozoa. *Society of Reproduction and Fertility Supplement*. 2007;63: 153-8.
65. Naz RK, Butler TS. Antibodies to prostate-specific antigen in immunoinfertile women and men. *Journal of Reproductive Immunology*. 2013;97: 217-22. doi:10.1016/j.jri.2012.11.005.
66. Ménez R, Michel S, Muller BH, et al. Crystal structure of a ternary complex between human prostate-specific antigen, its substrate acyl intermediate and an activating antibody. *Journal of Molecular Biology*. 2008;376: 1021-33. doi:10.1016/j.jmb.2007.11.052.
67. Lilja H. Biology of prostate-specific antigen. *Urology*. 2003;62: 27-33. doi:10.1016/S0090-4295(03)00775-1.
68. Gupta N, Sudhakar DVS, Gangwar PK, et al. Mutations in the prostate specific antigen (PSA/ KLK3) correlate with male infertility. *Scientific Reports*. 2017;7: 11225. doi:10.1038/s41598-017-10866-1.
69. Reddi PP, Shore AN, Acharya KK, et al. Transcriptional regulation of spermiogenesis: insights from the study of the gene encoding the acrosomal protein SP-10. *Journal of Reproductive Immunology*. 2002;53: 25-36. doi:10.1016/S0165-0378(01)00104-8.
70. Tang A, Yan Q, Sun L, et al. Developmental expression of ACRV1 in humans and mice. *Andrologia*. 2012;44: 16-22. doi:10.1111/j.1439-0272.2010.01095.x.
71. Foster JA, Klotz KL, Flickinger CJ, et al. Human SP-10: acrosomal distribution, processing, and fate after the acrosome reaction1. *Biology of Reproduction*. 1994;51: 1222-31. doi:10.1095/biolreprod51.6.1222.
72. White DM, Mikol DD, Espinosa R, et al. Structure and chromosomal localization of the human gene for a brain form of prostaglandin D2 synthase. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267: 23202-8. doi:10.1016/S0021-9258(18)50077-6.
73. Urade Y, Hayaishi O. Biochemical, structural, genetic, physiological, and pathophysiological features of lipocalin-type prostaglandin D synthase. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000;1482: 259-71. doi:10.1016/s0167-4838(00)00161-8.
74. Gerena RL, Irikura D, Urade Y, et al. Identification of a fertility-associated protein in bull seminal plasma as lipocalin-type prostaglandin D synthase. *Biology of Reproduction*. 1998;58: 826-33. doi:10.1095/biolreprod58.3.826.
75. Malki S, Nef S, Notarnicola C, et al. Prostaglandin D2 induces nuclear import of the sex-determining factor SOX9 via its cAMP-PKA phosphorylation. *The EMBO Journal*. 2005;24: 1798-809. doi:10.1038/sj.emboj.7600660.
76. Leone MG, Haq HA, Saso L. Lipocalin type prostaglandin D-synthase: which role in male fertility? *Contraception*. 2002;65: 293-5. doi:10.1016/S0010-7824(02)00280-9.
77. Heird WC, Prager TC, Anderson RE. Docosahexaenoic acid and the development and function of the infant retina. *Current Opinion in Lipidology*. 1997;8: 12-6. doi:10.1097/00041433-199702000-00004.
78. Sohmer H, Freeman S. The importance of thyroid hormone for auditory development in the fetus and neonate. *Audiology & Neuro-otology*. 1996;1: 137-47. doi:10.1159/000259194.
79. Sorrentino C, Silvestrini B, Braghieri L, et al. Rat prostaglandin D2 synthetase: its tissue distribution, changes during maturation, and regulation in the testis and epididymis. *Biology of Reproduction*. 1998;59: 843-53. doi:10.1095/biolreprod59.4.843.
80. Heshmat SM, Mullen JB, Jarvi KA, et al. Seminal plasma lipocalin-type prostaglandin d synthase: A potential new marker for the diagnosis of obstructive azoospermia. *The Journal of*

- Urology*. 2008;179: 1077-80. doi:10.1016/j.juro.2007.10.070.
81. Tokugawa Y, Kunishige I, Kubota Y, et al. Lipocalin-type prostaglandin d synthase in human male reproductive organs and seminal plasma. *Biology of Reproduction*. 1998;58: 600-7. doi:10.1095/biolreprod58.2.600.
 82. Chen DY, Zhu MY, Cui YD, et al. Relationship between contents of lipocalin-type prostaglandin D synthase on the surface of infertility sperm and in seminal plasma. *Biochemistry Biokhimiia*. 2007;72: 215-8. doi:10.1134/s0006297907020125.
 83. Chen D-Y, Wang J-J, Huang Y-F, et al. Relationship between lipocalin-type prostaglandin D synthase and α -glucosidase in azoospermia seminal plasma. *Clinica Chimica Acta*. 2005;354: 69-76. doi:10.1016/j.cccn.2004.11.009.
 84. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertility and Sterility*. 2003;79: 829-43. doi:10.1016/s0015-0282(02)04948-8.
 85. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology*. 1996;48: 835-50. doi:10.1016/s0090-4295(96)00313-5.
 86. Aitken RJ. The Amoroso Lecture. The human spermatozoon--a cell in crisis? *Journal of Reproduction and Fertility*. 1999;115: 1-7. doi:10.1530/jrf.0.1150001.
 87. Aitken RJ. Free radicals, lipid peroxidation and sperm function. *Reproduction, Fertility, and Development*. 1995;7: 659-68. doi:10.1071/rd9950659.
 88. Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertility and Sterility*. 2003;79: 1597-605. doi:10.1016/s0015-0282(03)00337-6.
 89. Sikka SC, Rajasekaran M, Hellstrom WJ. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *Journal of Andrology*. 1995;16: 464-8.
 90. Khodair H, Mahran Z, Hashim O, et al. Evaluation of lipid peroxidation in cases of idiopathic male infertility: correlation with the hypo-osmotic swelling test. *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology*. 2013;33: 42-5. doi:10.4103/1110-6530.123925.
 91. Nouri M, Ghasemzadeh A, Farzadi L, et al. Vitamins C, E and lipid peroxidation levels in sperm and seminal plasma of asthenoteratozoospermic and normozoospermic men. *Journal of Reproductive BioMedicine*. 2008;6: 1-10.
 92. Shiva M, Gautam AK, Verma Y, et al. Association between sperm quality, oxidative stress, and seminal antioxidant activity. *Clinical Biochemistry*. 2011;44: 319-24. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.11.009.
 93. Chyra-Jach D, Kaletka Z, Dobrakowski M, et al. The associations between infertility and antioxidants, proinflammatory cytokines, and chemokines. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018: 8354747. doi:10.1155/2018/8354747.
 94. Collodel G, Moretti E, Micheli L, et al. Semen characteristics and malondialdehyde levels in men with different reproductive problems. *Andrology*. 2015;3: 280-6. doi:10.1111/andr.297.
 95. Murawski M, Saczko J, Marcinkowska A, et al. Evaluation of superoxide dismutase activity and its impact on semen quality parameters of infertile men. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2007;45: 123-6.
 96. Wdowiak A, Bakalczuk S, Bakalczuk G. Decreased activity of superoxide dismutase in the seminal plasma of infertile men correlates with increased sperm deoxyribonucleic acid fragmentation during the first hours after sperm donation. *Andrology*. 2015;3: 748-55. doi:10.1111/andr.12061.
 97. Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ, et al. Melatonin--a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: new aspects of the oxidation chemistry of this indole accessed in vitro. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;738: 419-20. doi:10.1111/j.1749-6632.1994.tb21831.x.
 98. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, et al. Melatonin and reproduction revisited. *Biology of Reproduction*. 2009;81: 445-56. doi:10.1095/biolreprod.108.075655.

99. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine*. 2005;27: 119-30. doi:10.1385/endo:27:2:119.
100. Pang SF, Li L, Ayre EA, et al. Neuroendocrinology of melatonin in reproduction: recent developments. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 1998;14: 157-66. doi:10.1016/S0891-0618(98)00029-5.
101. Espino J, Ortiz Á, Bejarano I, et al. Melatonin protects human spermatozoa from apoptosis via melatonin receptor- and extracellular signal-regulated kinase-mediated pathways. *Fertility and Sterility*. 2011;95: 2290-6. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.03.063.
102. Awad H, Halawa F, Mostafa T, et al. Melatonin hormone profile in infertile males. *International Journal of Andrology*. 2006;29: 409-13. doi:10.1111/j.1365-2605.2005.00624.x.
103. Sharbatoghli M, Rezazadeh Valojerdi M, Bahadori MH, et al. The relationship between seminal melatonin with sperm parameters, DNA fragmentation and nuclear maturity in intra-cytoplasmic sperm injection candidates. *Cell Journal*. 2015;17: 547-53. doi:10.22074/cellj.2015.15.
104. Kratz EM, Piwowar A, Zeman M, et al. Decreased melatonin levels and increased levels of advanced oxidation protein products in the seminal plasma are related to male infertility. *Reproduction, Fertility, and Development*. 2016;28: 507-15. doi:10.1071/rd14165.
105. Karimfar M, Niazvand F, Haghani K, et al. The protective effects of melatonin against cryopreservation-induced oxidative stress in human sperm. *Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2015;28: 69-76. doi:10.1177/0394632015572080.
106. Smits P, Ni J, Feng P, et al. The human extracellular matrix gene 1 (ECM1): genomic structure, DNA cloning, expression pattern, and chromosomal localization. *Genomics*. 1997;45: 487-95. doi:10.1006/geno.1997.4918.
107. Kadhem H, Mossa H, Alkawaz U. Evaluation of the clinical role of extracellular matrix 1 protein for diagnosis of obstructive azoospermia. *International Journal of Modern Pharmaceutical Research*. 2019;3: 70-6.
108. Everse J, Kaplan NO. Lactate dehydrogenases: structure and function. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. 1973;37: 61-133. doi:10.1002/9780470122822.ch2.
109. Goldberg E. Lactate dehydrogenases in spermatozoa: subunit interactions in vitro. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1965;109: 134-41. doi:10.1016/0003-9861(65)90298-5.
110. Odet F, Duan C, Willis WD, et al. Expression of the gene for mouse lactate dehydrogenase C (LDHC) is required for male fertility. *Biology of Reproduction*. 2008;79: 26-34. doi:10.1095/biolreprod.108.068353.
111. Sleight SB, Miranda PV, Plaskett NW, et al. Isolation and proteomic analysis of mouse sperm detergent-resistant membrane fractions: evidence for dissociation of lipid rafts during capacitation. *Biology of Reproduction*. 2005;73: 721-9. doi:10.1095/biolreprod.105.041533.
112. Miki K. Energy metabolism and sperm function. *Society of Reproduction and Fertility Supplement*. 2007;65: 309-25.
113. Dodo M, Kitamura H, Shima H, et al. Lactate dehydrogenase C is required for the protein expression of a sperm-specific isoform of lactate dehydrogenase A. *The Journal of Biochemistry*. 2018;165: 323-34. doi:10.1093/jb/mvy108.
114. Rolland AD, Lavigne R, Dauly C, et al. Identification of genital tract markers in the human seminal plasma using an integrative genomics approach. *Human Reproduction*. 2012;28: 199-209. doi:10.1093/humrep/des360.
115. Mei S, Chen P, Lee CL, et al. The role of galectin-3 in spermatozoa-zona pellucida binding and its association with fertilization in vitro. *Molecular Human Reproduction*. 2019;25: 458-70. doi:10.1093/molehr/gaz030.
116. Aljabari B, Calogero AE, Perdichizzi A, et al. Imbalance in seminal fluid MIF indicates male infertility. *Molecular Medicine*. 2007;13: 199-202. doi:10.2119/2006-00114.Aljabari.

BÖLÜM 6

GEBELERDE TAŞ HASTALIĞI: TANI, GÖRÜNTÜLEME VE TEDAVİ

Ömür MEMİK¹

GİRİŞ

Gebelikte taş hastalığı hem anne hem de fetüsü etkileyen ve acil tedavi gerektirebilen durumlara yol açabilmektedir. Gebe olmayan bir taş hastasında tanı ve tedavide uygulanan algoritmaların aksine anne ve bebeğin zarar görmemesi için gebelik sırasında karşılaşılan böbrek taşı tanı ve tedavisinde farklı yöntemler ve yaklaşımlar kullanılmaktadır. Gebelikte taş hastalığı obstetrik dışı nedenler ile hastaneye yatışın ve üroloji ile ilişkili abdominal ağrının en sık sebebidir (1). Gebelikte taş hastalığı insidansı aynı yaş grubundaki kadınlarla belirgin farklılık göstermemekle birlikte, 1:188 ile 1:4600 oranında geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir (2,3). Bununla birlikte multipar kadınlarda taş hastalığı primipar kadınlara oranla 3 kat daha fazla görülmektedir. Tüm gebelik süreci ele alındığında ise semptomatik olanlar %80-90 oranında 3. trimesterde görülürken en az 1. trimesterde görülür (4).

GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEM:

Gebelikte üriner sistemde farklı fizyolojik ve anatomik değişiklikler oluşmaktadır. Gebelik sırasında oluşan bu fizyolojik değişiklikler böbrek taşı oluşumunu arttırabilir. Gebe kadınların %90'ında fizyolojik olarak kabul edilen ve gebeliğin 6-11. haftalarında başlayıp doğumdan sonraki 4-6 haftaya kadar devam eden ve sonrasında kaybolan hidronefroz görülebilir. Normal gebelikte glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal kan akımı sırasıyla %40-65 ve %50-85 oranlarında artış gösterir. GFR'deki bu artış, gebe kalındıktan sonraki ilk 1 ay içinde başlar ve gebelik süresince devam eder (5). Bunun sonucu olarak da serumda filtrasyona uğrayan üre ve kreatinin miktarı artacağı için serum üre ve kreatinin değerlerinde %25 oranında bir azalma gerçekleşir. Gebelikte mekanik ve hormonal faktörlere bağlı

¹ Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, memikomur@yahoo.com.tr

Tablo 4: EAU tarafından önerilen gebelikte taş hastalığı tedavisinde kanıt özeti ve kanıt düzeyleri

Kanıt Özeti	Kanıt düzeyi
Gebelik sırasında semptomatik hafiften ciddiye kadar hidronefrozu olan gebelerin yönetiminde stent yerleştirilmesi konservatif tedaviden daha etkili görülmektedir	1a
Üreterorenoskopi uzun dönem stent/nefrostomi uygulamasından kaçınmak için mantıklı bir alternatif yöntemdir	1b
Gebelik sırasında stent enkrüstasyonuna yüksek yatkınlık vardır	3

EAU: European Association of Urology

Gebe hastalarda taş hastalığının tanı ve tedavisi anne ve fetüsün sağlığı açısından çok önemlidir. Standart taş hastalarının tanı ve tedavisinde kullanılan algoritmaların sıklıkla uygulanamaması nedenli multidisipliner bir yaklaşımla ve vaka bazlı değerlendirmelerin zaman geçmeden uygulanması hem anne hem de fetüsün sağlıklı bir gebelik süreci geçirmesi için büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Rodriguez PN, Klein AS. Management of urolithiasis during pregnancy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1988;166 (2):103-106.
- Maikranz P, Coe FL, Parks JH et al. Nephrolithiasis and gestation. *Baillière's clinical obstetrics and gynaecology*. 1987;1(4):909-919.
- Meher S, Gibbons N, DasGupta R. Renal stones in pregnancy. *Obstetric medicine*. 2014;7(3):103-110.
- Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*. 2008;5(2):101-106.
- Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;21;8(5): 293-300. doi: 10.1038/nrneph.2012.19
- Hill CC, Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy. *The Surgical clinics of North America*. 2008;88(2):391-401.
- Meria P, Hadjadj H, Jungers P et al. Members of the French Urological Association Urolithiasis Committee. Stone formation and pregnancy: pathophysiological insights gained from morpho-constitutional stone analysis. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1412-1416.
- Charalambous S, Fotas A, Rizk DE. Urolithiasis in pregnancy. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2009;20(9):1133-1136.
- Teichman JM. Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus. *The New England journal of medicine*. 2004;350(7):684-693.
- Srirangam SJ, Hickerton B, Van Cleynenbreugel B. Management of urinary calculi in pregnancy: a review. *Journal of endourology*. 2008; 22(5):867-875.
- Parks JH, Worcester EM, Coe FL et al. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analysed kidney stones. *Kidney international*. 2004;66 (2) 777-785.
- Lazarus E, Mayo-Smith WW, Mainiero MB et al. CT in the evaluation of nontraumatic abdominal pain in pregnant women. *Radiology*. 2007;244(3):784-790.

13. White WM, Zite NB, Gash J et al. Low-dose computed tomography for the evaluation of flank pain in the pregnant population. *Journal of endourology*. 2007;21(11):1255-1260.
14. Patel SJ, Reede DL, Katz DS et al. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations, *Radiographics*. 2007;27 (6):1705-1722.
15. Spencer JA, Chahal R, Kelly A et al. Evaluation of painful hydronephrosis in pregnancy: magnetic resonance urographic patterns in physiological dilatation versus calculous obstruction. *The Journal of urology*. 2004;171(1):256-260.
16. EAU Guidelines on Urolithiasis 2022; 3.3.3.1 Summary of evidence and guideline for the diagnostic imaging during pregnancy page 13
17. Korkes F, Rauhen EC, Heilberg IP. Urolithiasis and pregnancy. *Jornal brasileiro de nefrologia*. 2014;36(3):389-395.
18. Pedro RN, Das K, Buchholz N. Urolithiasis in pregnancy. *International journal of surgery*. 2016;36(Pt D):688-692.
19. Lee SJ, Rho SK, Lee CH et al. Management of urinary calculi in pregnant women. *Journal of Korean medical science*. 1997;12 (1) 40-43.
20. Tsai YL, Seow KM, Yieh CH et al. Comparative study of conservative and surgical management for symptomatic moderate and severe hydronephrosis in pregnancy: a prospective randomized study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007;86(9):1047-1050.
21. Mokhmalji H, Braun PM, Martinez Portillo FJ et al. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial. *The Journal of urology*. 2001;165(4):1088-1092.
22. Dai JC, Nicholson TM, Chang HC et al. Nephrolithiasis in Pregnancy: Treating for Two. *Urology*. 2021;151:44-53.
23. vanSonnenberg E, Casola G, Talner LB et al. Symptomatic renal obstruction or urosepsis during pregnancy: treatment by sonographically guided percutaneous nephrostomy. *American journal of roentgenology*. 1992;158 (1):91-94.
24. Pearle MS, Pierce HL, Miller GL et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. *The Journal of urology*. 1998;160(4):1260-1264.
25. Ngai HY, Salih HQ, Albeer A et al. Double-J ureteric stenting in pregnancy: A single-centre experience from Iraq. *Arab journal of urology*. 2013;11(2):148-151.
26. Ishii H, Aboumarzouk OM, Somani BK. Current status of ureteroscopy for stone disease in pregnancy. *Urolithiasis*. 2014;42(1):1-7.
27. Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*. 2009;181(1):139-143.
28. Laing KA, Lam TB, McClinton S et al. Outcomes of ureteroscopy for stone disease in pregnancy: results from a systematic review of the literature. *Urologia internationalis*. 2012;89(4):380-386.
29. Ohmori K, Matsuda T, Horii Y et al. Effects of shock waves on the mouse fetus. *The Journal of urology*. 1994;151(1):255-258.
- 30) Ramachandra M, Somani BK. Safety and feasibility of percutaneous nephrolithotomy (PCNL) during pregnancy: A review of literature. *Turkish journal of urology*. 2020;46(2):89-94.
31. Tóth C, Tóth G, Varga A et al. Percutaneous nephrolithotomy in early pregnancy. *International urology and nephrology*. 2005;37(1):1-3.
32. EAU Guidelines on Urolithiasis 2022; 3.4.14.1.1 Summary of evidence and guideline for the management of urinary stones and related problems during pregnancy page 32

BÖLÜM 7

GÜNCEL ÜROLOJİ KILAVUZLARINDA AŞIRI AKTİF MESANENİN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Volkan SELMİ¹

GİRİŞ

Aşırı Aktif Mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından; idrar yolu enfeksiyonu veya belirgin başka bir patoloji yokluğunda, üriner inkontinans olsun veya olmasın, genellikle noktüri ve sıklığın eşlik ettiği acil idrara çıkma olarak tanımlanır (1). Tarif edilen bu durum kronik bir süreçtir ve hastaların yaşam kalitesini (QoL) olumsuz yönde etkilemektedir. Ürodinamik çalışmada ayırt edici bulgu artmış detrusor aktivitesi olsa da bu bulgu her hastada doküman edilemeyebilir. The EPidemiology of InContinence (EPIC) çalışması, alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve AAM prevalansına ilişkin en büyük nüfus tabanlı çalışmalardan biridir (2). Çalışmaya dahil olan 19000'den fazla gönüllünün verileri incelendiğinde AAM prevalansının %11,8 olduğu görülmüştür. Cinsiyet dağılımına bakıldığında erkekler için bu oran %10,8 iken kadınlarda ise %12,8'dir. Benzer çalışmalarda prevalansın yaş ile birlikte artmakta olduğu ve %30-40 seviyelerine kadar çıktığı belirtilmiştir (3).

Aşırı Aktif Mesanenin patofizyolojisini açıklamak için, esas olarak mesaneye ve üretraya giden inhibitör ve uyarıcı nöral yollardaki dengesizlikler veya mesane kas reseptörlerinin duyarlılığı ile ilgili çeşitli teoriler öne sürülmüş ancak kesin olarak tanımlanabilir bir neden tespit edilmemiştir.

Aşırı aktif mesane üriner inkontinansın eşlik edip etmemesine bağlı olarak genellikle kuru ve ıslak olarak ikiye ayrılmaktadır (4). Tanı mesane günlüğü ve ürodinamik çalışma ile netleştirilebilir. Hasta ilk değerlendirilirken üç günlük mesane günlüğü tutulması yardımcı olacaktır. Komplike olmamış, birinci basamak tedavi planlanan hastalara ürodinamik çalışma ilk değerlendirmeden ziyade ileri aşamalarda önerilmektedir.

Literatürdeki bir metaanalizde, Nerve Growth Factor (NGF), brain derived neurotrophic factor (BDNF) gibi üriner biomarkerlar ve bu biomarkerların krea-

¹ Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD. volkanselmi@hotmail.com

agonist ilaçlar etki olarak antikolinerjik ilaçlar ile benzer etki profilinde olmalarına rağmen, antikolinerjik ilaçlarla gözlenen başta ağız kuruluğu olmak üzere bazı yan etkiler açısından daha güvenilir bir profile sahiptirler. Adrenerjik etkiye sahip olmaları nedeniyle ortaya çıkan yan etkiler genellikle hafif olup klinik olarak anlamlı değildirler. AAM tedavisinde nispeten yeni bir ilaç grubu olmaları nedeniyle uzun dönem etki ve yan etki profili henüz tam olarak aydınlanmamıştır. Buna rağmen, antikolinerjik tedavide yeterli etki sağlanamamış, farklı bir molekül tedaviye eklense de beklenen yanıt alınamamış, ikili antikolinerjik tedavi ve doz ayarlaması da yetersiz kalmış ise beta-3 agonist tedavisine ister tek başına ister antikolinerjik bir ajanla kombinasyon halinde geçilebilir.

Yapılan çalışmalarda beta-3 agonist tedavi AAM semptomlarının iyileştirilmesi üzerinde anlamlıyken hastalığın tam tedavi için anlamlı bulunmamıştır. Hastaların daha önce antikolinerjik ajanlar ile tedavi edilip edilmediklerine bakılmaksızın, üriner inkontinans epizodlarının sıklığında ve işeme sıklığında benzer gözlenmiştir. Mirabegron gruplarındaki en yaygın yan etkiler hipertansiyon (%7,3), nazofarenjit (%3,4) ve İYE (%3) olup, genel yan etki oranı plaseboya benzer saptanmıştır (27-29).

Vibegron ile plaseboyu karşılaştıran çalışmalarda, vibegron grubunda; sıkışma ve urge üriner inkontinans epizodlarında ve ortalama işeme hacminde anlamlı iyileşme saptanmıştır (30). Vibegron ile antikolinerjik monoterapiyi (imidasin ve tolterodin) karşılaştıran başka bir çalışmada ortalama işeme sayısı, aciliyet ve urge üriner inkontinans epizodlarındaki iyileşmeler açısından benzer etkinlik gösterdiği ve vibegron grubunda daha az ağız kuruluğu gözleendiği raporlanmıştır (31).

Özetlemek gerekirse; Mirabegron ve Vibegron, AAM semptomlarının iyileştirmesinde plasebodan daha üstünken antikolinerjikler kadar etkilidir. Mirabegron ve Vibegron ile yan etki oranları plaseboya benzerdir. Solifenasin 5 mg ile tedavide yetersiz kalınan hastalar, solifenasin dozunun artırılmasından ziyade mirabegronun eklenmesinden daha fazla fayda görebilir. Güncel kılavuzlar, konservatif tedavide başarısız olan AAM tanılı kadınlara antikolinerjilere alternatif olarak beta-3 agonist tedavisi başlanmasını önermektedir (4, 26).

KAYNAKLAR

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):4-20. doi: 10.1002/nau.20798.
2. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306-1314; discussion 1314-1305. doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.019.

3. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int.* 2009;104(3):352-360. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08427.x.
4. Harding C, Lapitan MC, Arlandis Guzman S, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms. 2022.
5. Tsiapakidou S, Apostolidis A, Pantazis K, Grimbizis GF, Mikos T. The use of urinary biomarkers in the diagnosis of overactive bladder in female patients. A systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2021;32(12):3143-3155. doi: 10.1007/s00192-021-04945-1.
6. Andersson KE, Chapple CR. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol.* 2001;19(5):319-323. doi: 10.1007/pl00007103.
7. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int.* 2007;100(5):987-1006. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07205.x.
8. Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas SH, Ford GA. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41(1):73-75. doi: 10.1111/j.1365-2125.1996.tb00161.x.
9. Appell RA, Abrams P, Drutz HP, Van Kerrebroeck PE, Millard R, Wein A. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine. *World J Urol.* 2001;19(2):141-147. doi: 10.1007/pl00007094.
10. Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C, Powell C. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Urol.* 2001;165(5):1452-1456.
11. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A, Tolterodine Study G. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology.* 2001;57(3):414-421. doi: 10.1016/s0090-4295(00)01113-4.
12. Frohlich G, Bulitta M, Strosser W. Trosipium chloride in patients with detrusor overactivity: meta-analysis of placebo-controlled, randomized, double-blind, multi-center clinical trials on the efficacy and safety of 20 mg trosipium chloride twice daily. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40(7):295-303.
13. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trosipium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol.* 2003;20(6):392-399. doi: 10.1007/s00345-003-0321-8.
14. Chughtai B, Levin R, De E. Choice of antimuscarinic agents for overactive bladder in the older patient: focus on darifenacin. *Clin Interv Aging.* 2008;3(3):503-509. doi: 10.2147/cia.s3414.
15. Simpson D, Wagstaff AJ. Solifenacin in overactive bladder syndrome. *Drugs Aging.* 2005;22(12):1061-1069. doi: 10.2165/00002512-200522120-00005.
16. Cardozo L, Hessdorfer E, Milani R, et al. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. *BJU Int.* 2008;102(9):1120-1127. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07939.x.
17. Malhotra B, Gandelman K, Sachse R, Wood N, Michel MC. The design and development of fesoterodine as a prodrug of 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT), the active metabolite of tolterodine. *Curr Med Chem.* 2009;16(33):4481-4489. doi: 10.2174/092986709789712835.
18. Cole P. Fesoterodine, an advanced antimuscarinic for the treatment of overactive bladder: A safety update. *Drugs of the Future.* 2004;29(7):715-720. doi: DOI 10.1358/dof.2004.029.07.854168. *Drugs of the Future.*
19. Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Alloussi S, Hofner K. A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int.* 1999;84(6):646-651. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00251.x.
20. Herbison P, McKenzie JE. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. *Neurol Urodyn.* 2019;38(2):525-534. doi: 10.1002/nau.23893.
21. Chapple C, Schneider T, Haab F, et al. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing

- urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. *BJU Int.* 2014;114(3):418-426. doi: 10.1111/bju.12678.
22. Kaplan SA, Cardozo L, Herschorn S, et al. Efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER. *Int J Clin Pract.* 2014;68(9):1065-1073. doi: 10.1111/ijcp.12464.
 23. Shamlivan T, Wyman J, Kane RL. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD)2012.
 24. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol.* 2012;62(6):1040-1060. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.060.
 25. Sears CL, Lewis C, Noel K, Albright TS, Fischer JR. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. *J Urol.* 2010;183(3):1077-1081. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.026.
 26. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol.* 2012;188(6 Suppl):2455-2463. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.079.
 27. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048.
 28. Chapple CR, Siddiqui E. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on male, elderly and antimuscarinic poor-responder populations, and patients with OAB in Asia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(2):131-151. doi: 10.1080/17512433.2017.1275570.
 29. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2014;113(6):951-960. doi: 10.1111/bju.12649.
 30. Shi H, Chen H, Zhang Y, Cui Y. The efficacy and safety of Vibegron in treating overactive bladder: A systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(5):1255-1263. doi: 10.1002/nau.24387.
 31. Su S, Liang L, Lin J, Liu L, Chen Z, Gao Y. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for overactive bladder. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(5):e23171. doi: 10.1097/MD.00000000000023171.

BÖLÜM 8

KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNE YAKLAŞIM

Cihan TOKTAŞ¹

Androjen Baskılama Tedavisi (ABT) İlk olarak Huggins ve Hodges tarafından 1941 yılında prostat kanseri hastalarında androjen baskılanmasının tedavi (ABT) edici etkisinin gösterilmesinden sonra ABT lokal ileri evre veya metastatik prostat kanserinde temel tedaviler haline gelmiştir (1). Androjen baskılanması cerrahi kastrasyon (bilateral orşiektomi) ve medikal kastrasyon (monoterapi ya da maksimal androjen blokajı) olarak iki şekilde sağlanabilir. Hastalarda ilk zamanlarda bu tedavilere cevap oranları oldukça yüksek olsa da sonraki dönemlerde hastalık ilerler ve non-metastatik ya da metastatik kastrasyon dirençli döneme girer. Kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) androjen reseptör (AR) bağımlı ve bağımsız olmak üzere birbiri ile iç içe girmiş karmaşık mekanizmalar sonucunda gerçekleşmektedir

A-KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİ TANIMI

Bir hastanın KDPK olarak kabul edilebilmesi için serum testosteronunun 50 ng/dl (< 1.7 nmol/L) düzeyini altında olması ve eş zamanlı biyokimyasal ve/veya radyolojik progresyon görülmesi gerekmektedir. Ayrıca; bu hastalarda tüm hormonal alternatif yöntemlerin (değişim, kombinasyon, geri çekme) kastre düzeylerde denenmiş olması ve buna rağmen progresyonun (biyokimyasal ve/veya radyolojik) devam etmesi gerekmektedir.

- Biyokimyasal progresyon
- PSA > 2 ng/ml ve
- 1 hafta arayla ölçülen 3 PSA değerinden en az 2 tanesinin nadir değerden en az % 50 fazla olması
- Radyolojik progresyon
- Kemik taramalarında en az 2 yeni metastatik lezyon veya
- RECIST(solid doku tümörlerinde cevap değerlendirme) kriterlerine göre değerlendirme sonucu yumuşak doku lezyonu varlığı

1 Dr. Öğr. Üyesi, Denizli Özel Sağlık Hastanesi, drctoktas@hotmail.com

Kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında primer olarak kanser tedavisi göz önünde olsa da bu hastalarda özellikle kemik metastazları başta olmak üzere hastaların yaşam kalitelerini ciddi oranda etkileyen diğer semptomatik olaylara yönelik tedavi gerekliliği de unutulmamalıdır. Bu hastalarda kemik kırıkları açısından özellikle de vertebral metastazlara bağlı gelişebilen spinal kord kompresyonuna karşı her zaman dikkatli olunmalıdır.

KDPK tedavisinde Anjiyogenez, c-Met Reseptörleri, Apoptotik Süreçler ve Hedefli DNA tamiri konularında da araştırmalar devam etmekte olup bu başlıklar altında yapılan çalışmalarda henüz onay almış ve klinik kullanıma girmiş bir molekül bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293–7.
2. Qu Y, Dai B, Ye D, et al Constitutively active AR-V7 plays an essential role in the development and progression of castration-resistant prostate cancer. *Sci Rep*. 2015;7:5:7654.
3. EAU Guidelines on prostate cancer (çevrimiçi) <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> (01.08.2022 tarihinde ulaşılmıştır)
4. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F et al. Natural history of rising serum prostatespecific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-2925
5. Smith, M.R., Cook R., Lee K et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*, 2011. 117: 2077.
6. Crawford, E.D., Stone NN, Evan YY et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*, 2014. 83: 664
7. Fendler, W.P., Weber M., Irayani A. et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*, 2019. 25: 7448.
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al: Apalutamide treatment and metastasis free survival in prostate cancer, *N Engl J Med* 378(15):1408–1418, 2018
9. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer, *N Engl J Med* 378(26):2465–2474, 2018
10. Hussain, M., Wolf M, Marshall E. et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol*, 1994. 12: 1868.
11. CD Taylor, P Elson, DL Trump. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 2167.
12. Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, et al. Intraprostatic androgens and androgen regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer, *Cancer Res* 67:5033–5041, 2007.
13. Stigliano A, Gandini O, Cerquetti L, et al. Increased metastatic lymph node 64 and CYP17 expression are associated with high stage prostate cancer, *J Endocrinol* 194:55–61, 2007.
14. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al: Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone

- driven, *J Clin Oncol* 26:4563–4571, 2008.
15. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al: Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer, *J Clin Oncol* 28:1496–1501, 2010.
16. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 2013. 368: 138.
17. Ryan CJ , Smith MR .,Fizazi K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 152.
18. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI: Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target, *Lancet Oncol* 10:981–991, 2009.
19. Watson PA, Chen YF, Balbas MD, et al: Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor, *Proc Natl Acad Sci USA* 107:16759–16765, 2010
20. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al: Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer, *Science* 324:787–790, 2009
21. Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al: Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic prostate cancer (mCRPC): results of the phase 3 PREVAIL study, *J Clin Oncol* 32(Suppl):2014
22. Moore M, Osoba D, Murphy K, et al: Use of palliative endpoints to evaluate the effects of mitoxantrone and low-dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer, *J Clin Oncol* 12:689–694, 1994
23. Tannock I, Osoba D, Stockler MR, et al: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints, *J Clin Oncol* 14:1753–1755, 1996
24. Tannock I, DeWit R, Berry W, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer, *N Engl J Med* 351:1502–1512, 2004
25. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer, *N Engl J Med* 351:1513–1520, 2004
26. Italiano A. Ortholan C , Oudard S. et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1368
27. Kantoff, P.W., Higano S., Shore D et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363: 411.
28. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-54
29. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al: Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration resistant prostate cancer-PROSELICA, *J Clin Oncol* 35(28):3198–3206, 2017
30. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, et al: Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized Phase III trial-FIRSTANA, *J Clin Oncol* 35(28):3189–3197, 2017
31. Parker, C., Nillson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369: 213

BÖLÜM 9

MESANE YARALANMALARI

Tugay AKSAKALLI¹
Adem UTLU²

GİRİŞ

Mesane travmaları etiyolojiye veya lokalizasyona göre sınıflandırılır. Lokalizasyona göre; ekstrapéritoneal, intrapéritoneal ve intra-ekstrapéritoneal olarak sınıflandırılır. Etiyolojiye göre sınıflandırıldığında ise; iyatrojenik ve iyatrojenik olmayan olarak iki ayrı başlığa ayrılır[1].

Mesane travmalarının yönetimi eşlik eden organ yaralanmaları, hastanın hemodinamik parametreleri ve travmanın lokalizasyonuna göre değerlendirilir. İzole mesane travması oldukça nadir görülür. Bu nedenle eşlik eden organ yaralanmalarına bağlı hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda öncelik hemodinaminin sağlanmasına yönelik cerrahi girişimlerdir.

ETİYOLOJİ

Künt mesane yaralanmasının en sık nedeni motorlu taşıt kazalarıdır. Bunu yüksekten düşmeler ve diğer penetran travmalar takip eder. Pelvik fraktürler mesane travmalarının %60-90'ı ile birlikteyken; tüm pelvik fraktürler içerisinde mesane yaralanması %3 oranında görülmektedir [2].

Ekstrapéritoneal mesane yaralanmaları hemen daima pelvik fraktürle ilişkilidir. Gerçek pelvis kemiklerinin distorsiyonu anterolateral mesane duvarında yaralanmaya sebep olur. Mesane yaralanmasında en yüksek riskli hastalar ramus pubis fraktürü bulunan hastalardır [3].

Intrapéritoneal mesane yaralanmaları mesane basıncının ani artışına neden olan künt travmalar sonrasında veya penetran travmalar sonrasında görülür. Mesane kubbesi, mesanenin en zayıf noktası olması nedeni ile künt travmalarda sıklıkla rüptür görülen kısımdır. Ateşli silah yaralanması gibi penetran yaralanmalar mesanenin herhangi bölgesinde yaralanmaya sebep olabilir [4].

¹ Uzm. Dr., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji AD., tugay.aksakalli@saglik.gov.tr

² Uzm. Dr., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji AD., adem.utlu@saglik.gov.tr

sonda postoperatif 5 ile 10 gün arasında sistografi çekilmeksizin alınabilir [12]. Komplike vakalarda klinisyenin tercihi ile sistografi uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. 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**(4): p. 913-7.
2. Johnsen, N.V., et al., *Epidemiology of Blunt Lower Urinary Tract Trauma With and Without Pelvic Fracture*. Urology, 2017. **102**: p. 234-239.
3. Figler, B.D., et al., *Multi-disciplinary update on pelvic fracture associated bladder and urethral injuries*. Injury, 2012. **43**(8): p. 1242-9.
4. Cinman, N.M., et al., *Gunshot wounds to the lower urinary tract: a single-institution experience*. J Trauma Acute Care Surg, 2013. **74**(3): p. 725-30; discussion 730-1.
5. Cordon, B.H., J.A. Fracchia, and N.A. Armenakas, *Iatrogenic nonendoscopic bladder injuries over 24 years: 127 cases at a single institution*. Urology, 2014. **84**(1): p. 222-6.
6. Golan, S., et al., *Transurethral resection of bladder tumour complicated by perforation requiring open surgical repair - clinical characteristics and oncological outcomes*. BJU Int, 2011. **107**(7): p. 1065-8.
7. Quagliano, P.V., S.M. Delair, and A.K. Malhotra, *Diagnosis of blunt bladder injury: A prospective comparative study of computed tomography cystography and conventional retrograde cystography*. J Trauma, 2006. **61**(2): p. 410-21; discussion 421-2.
8. El Hayek, O.R., et al., *Evaluation of the incidence of bladder perforation after transurethral bladder tumor resection in a residency setting*. J Endourol, 2009. **23**(7): p. 1183-6.
9. Deibert, C.M. and B.A. Spencer, *The association between operative repair of bladder injury and improved survival: results from the National Trauma Data Bank*. J Urol, 2011. **186**(1): p. 151-5.
10. Al-Azzawi, I.S. and M.M. Koraitim, *Lower genitourinary trauma in modern warfare: the experience from civil violence in Iraq*. Injury, 2014. **45**(5): p. 885-9.
11. Alperin, M., G. Mantia-Smaldone, and E.R. Sagan, *Conservative management of postoperatively diagnosed cystotomy*. Urology, 2009. **73**(5): p. 1163.e17-9.
12. Urry, R.J., et al., *The incidence, spectrum and outcomes of traumatic bladder injuries within the Pietermaritzburg Metropolitan Trauma Service*. Injury, 2016. **47**(5): p. 1057-63.

BÖLÜM 10

PEDİATRİK BÖBREK TAŞI HASTALIĞI: GÜNCEL YAKLAŞIM, DEĞERLENDİRME VE HASTALIĞIN YÖNETİMİ

Burak ÖZÇİFT¹

GİRİŞ

Pediyatrik böbrek taşı hastalığı insidansı son yıllarda dünya çapında önemli ölçüde artmış olup, en sık görülen üçüncü üriner sistem hastalığı haline gelmiştir (1-3). Sas ve ark. (4) yaptıkları çalışmada, son 20 yılda pediyatrik böbrek taşı insidansının yılda yaklaşık %6-10 arttığını ve adolesanlarda 100.000'de 50'ye ulaştığını bildirmiştir. Irksal ve genetik faktörlerin yanında, cinsiyet, coğrafi bölge, beslenme alışkanlığı ve sosyoekonomik koşullar gibi birçok faktör böbrek taşı hastalığının insidansını etkilemektedir. Türkiye, Ortadoğu, Hindistan, Pakistan ve Güneydoğu Asya'da böbrek taşı hastalığı malnütrisyon, iklimsel ve irksal faktörler gibi sebeplerden dolayı endemiktir. Sıcak iklim ve yüksek akraba evliliği oranı gibi nedenler hastalığın endemik olmasıyla daha çok ilişkilendirilse de genetik ve irksal özelliklerin insidansı etkilediği kabul edilmektedir (5,6-8).

Çocuğun metabolik durumu ve anatomik yapısına göre tedavi planlamasına bağlı olması, cerrahi uygulanacaksa mümkün olduğunca en az sayıda girişim yapılarak böbrek fonksiyonlarının korunmasına özen gösterilmesi gibi özel durumları nedeniyle pediyatrik böbrek taşı hastalığı yetişkin böbrek taşı hastalığından farklıdır (5). Son yıllarda etiyojinin daha iyi anlaşılması için hastalığa neden olan faktörlerin incelenip değerlendirilmesi ve çocukların boyutlarına uygun aletlerin geliştirilip minimal invaziv endoskopik yaklaşımların yüksek başarı oranı ile uygulanması pediyatrik böbrek taşı hastalığındaki önemli gelişmelerdir (5,9-11).

Bu yazıda pediyatrik böbrek taşı hakkında epidemiyoloji, risk faktörleri, etiyojoloji, klinik prezentasyon, hastalık yönetimi ve tedavideki beklenen gelişmeler gibi farklı açılardan uygun bilgiler verilmeye çalışıldı.

¹ Op. Dr., İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Ürolojisi Kliniği, burakozcift@gmail.com

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, idiyopatik olarak tanımlanan taşlarda monogenik nedenlerin bilinenden daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, genetik testlerin etkin kullanımının birçok çocukta tanıyı kolaylaştıracağını göstermiştir. Bu şekilde, metabolik değerlendirme ile sınıflandırılan tedavi protokolleri, genetik tanılara (protein kusurları) göre de sınıflandırılabilir. Bu tür sınıflandırmalar tedavi protokollerinin iyileştirilmesinde fayda sağlayabilir (11).

SONUÇ

Pediyatrik böbrek taşı, değişen eğilim ve altta yatan risk faktörleri nedeniyle yetişkinlerde farklıdır. Tedavinin amacı böbreğin işlevini korumak ve hastalığın tekrarlamasını önlemektir. Pediyatrik taş hastalığının gelişimi ile ilişkili en kritik risk faktörü metabolik durumlardır. Bu nedenle her çocukta tam bir sistemik ve metabolik değerlendirme yapılmalıdır. Gelecekte, genetik etiolojinin gösterilmesi pediyatrik taş hastalığının tanı ve tedavi protokollerini iyileştirebilir. Teknoloji ve ilaçlardaki gelişmelere rağmen, risk faktörü modifikasyonları böbrek taşı tedavisinin temeli olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kasaeeyan AA, Moudi E, Aliramaji A, et al. The results of TransUreteral Lithotripsy (TUL) for Upper Ureteral Stones: a single center experience. *Caspian Journal of Applied Sciences Research*; 2015;4(4):1-5.
2. Schissel BL, Johnson BK. Renal stones: evolving epidemiology and management. *Pediatric Emergency Care*; 2011;27(7):676-681. doi:10.1097/PEC.0b013e3182228f10.
3. Moudi E. A radiographic correlation between the presence of pulp stones and kidney stones. *Caspian Journal of Applied Sciences Research*; 2015;4(3):1-7.
4. Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, et al. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *The Journal of Pediatrics*; 2010;157(1):132-137. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.004.
5. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, et al. EUA/ESPU guidelines on Paediatric Urology. 2020 Urinary Stone Disease. pp. 70-78.
6. Bak, M. Ural, R. Agin, H. Serdaroglu, E. Calkavur, S. The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *International Urology and Nephrology*; 2009; 41:453-460.
7. Palmer JS, Donaher ER, O'Riordan MA, et al. Diagnosis of pediatric urolithiasis: role of ultrasound and computerized tomography. *Journal of Urology*; 2005;174(4 Pt 1):1413-6. doi: 10.1097/01.ju.0000173133.79174.c8.
8. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediatric Clinics of North America*; 2012;59(4):881-896. doi: 10.1016/j.pcl.2012.05.009.
9. Silay MS, Ellison JS, Taily T, et al. Update on urinary stones in children: current and future concepts in surgical treatment and shockwave lithotripsy. *European Urology Focus*; 2017; 3(2-3): 164-171.
10. Baştuğ F, Düşünsel R. Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis, and medical management. *Nature Reviews Urology*; 2012; 9(3): 138-146.
11. Policastro LJ, Saggi JS, Goldfarb DS, et al. Personalized intervention in monogenic stone formers. *Journal of Urology*; 2018; 199(3): 623-632.

12. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews Urology*; 2010;12(2- 3):86–96.
13. Pong YH, Huang WY, Lu YC, et al. Temporal trend of newly diagnosed incidence, medical utilization, and costs for pediatric urolithiasis, 1998–2007: a nationwide population-based study in Taiwan. *Urology*; 2015;85(1):216–220.
14. Edvardsson V, Elidottir H, Indridason OS, et al. High incidence of kidney stones in Icelandic children. *Pediatric Nephrology*; 2005;20(7):940–944. doi: 10.1007/s00467-005-1861-5.
15. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, et al. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology*; 2008;71(2):209–213. doi: 10.1016/j.urology.2007.09.034.
16. Bush NC, Xu L, Brown BJ, et al. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002–2007. *Journal of Urology*; 2010;183(3):1151–1156. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.057.
17. Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, et al. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population based study. *Journal of Urology*; 2012;188(1):247–252. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.021.
18. Tasian GE, Ross ME, Song L, et al. Annual Incidence of Nephrolithiasis among Children and Adults in South Carolina from 1997 to 2012. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 2016;11(3):488–496. doi: 10.2215/CJN.07610715.
19. Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals. *Journal of Urology*; 2010;184(3):1100–1104. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.018.
20. Penido MG, Tavares MS. Pediatric primary urolithiasis: Symptoms, medical management and prevention strategies. *World Journal of Nephrology*; 2015;4(6):444–454. doi: 10.5527/wjn.v4.i4.444.
21. Kirejczyk JK, Korzeniecka-Kozerska A, Baran M, et al. Dyslipidaemia in overweight children and adolescents is associated with an increased risk of kidney stones. *Acta Paediatrica*; 2015;104(9):407–413. doi: 10.1111/apa.13079.
22. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *Journal of the American Medical Association*; 2005;293(4):455–462. doi: 10.1001/jama.293.4.455.
23. Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, et al. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology*; 2009;74(1):104–107. doi: 10.1016/j.urology.2008.12.079.
24. Matlaga BR, Schaeffer AJ, Novak TE, et al. Epidemiologic insights into pediatric kidney stone disease. *Urological Research*; 2010;38(6):453–457. doi: 10.1007/s00240-010-0327-9.
25. Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 2011;6(8):2062–2068. doi: 10.2215/CJN.11191210.
26. Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World Journal of Urology*; 2013;31(5):1087–1092. doi: 10.1007/s00345-013-1140-1.
27. Prezioso D, Illiano E, Piccinocchi G, et al. Urolithiasis in Italy: an epidemiological study. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*; 2014;86(2):99–102. doi: 10.4081/aiua.2014.2.99.
28. Valentini RP, Lakshmanan Y. Nephrolithiasis in children. *Advances in Chronic Kidney Disease*; 2011;18(5):370–375. doi: 10.1053/j.ackd.2011.07.002.
29. VanDervoort K, Wiesen J, et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *Journal of Urology*; 2007;177(6):2300–2305. doi: 10.1016/j.juro.2007.02.002.
30. Seyedzadeh A, Momtaz HE, Moradi MR, et al. Pediatric cystine calculi in west of Iran: a study of 22 cases. *Urology Journal*; 2006;3(3):134–137.
31. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatric Nephrology*; 2010;25(3):403–413. doi: 10.1007/s00467-008-1073-x.
32. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP. Kidney stones and the ketoge-

- nic diet: risk factors and prevention. *Journal of Child Neurology*; 2007;22(4):375–378. doi: 10.1177/0883073807301926.
33. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics*; 2009;124(2):300–304. doi: 10.1542/peds.2009-0217.
 34. Saygılı SK, Kırılı EA, Taşdemir E, et al. Natural history of patients with infantile nephrolithiasis: what are the predictors of surgical intervention? *Pediatric Nephrology*; 36(4):939–944. doi: 10.1007/s00467-020-04781-3
 35. Hernandez JD, Ellison JS, Lendway TS. Current trend, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. *Journal of the American Medical Association Pediatric*; 2015; 169(10): 961–964.
 36. Bowen DK, Tasian GE. Pediatric stone disease. *Urologic Clinics of North America*; 2018; 45(4): 539–550.
 37. Porowski T, Kirejczyk JK, Konstantynowicz J, et al. Correspondence between Ca²⁺ and calciuria, citrate level and pH of urine in pediatric urolithiasis. *Pediatric Nephrology*; 2013(7); 28: 1079–1084.
 38. Sarica K, Narter F, Sabuncu K. Factors affecting the course of body and kidney growth in infants with urolithiasis: a critical long-term evaluation. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*; 2016(4); 88: 249–254.
 39. Prentice A, Branca F, Decsi T, et al. Energy and nutrient dietary reference values for children in Europe: methodological approaches and current nutritional recommendations. *British Journal of Nutrition*; 2004;92(Suppl 2) 83–146.
 40. Sarica K, Eryildirim B, Yencilek F, et al. Role of overweight status on stone-forming risk factors in children: a prospective study. *Urology*; 2009;73(5):1003–1007. doi: 10.1016/j.urolgy.2008.11.038.
 41. Kieran K, Giel DW, Morris BJ, et al. Pediatric urolithiasis—does body mass index influence stone presentation and treatment?. *Journal of Urology*; 2010;184(4 Suppl):1810–1815. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.111.
 42. Kurtz MP, McNamara ER, Schaeffer AJ, et al. Association of BMI and pediatric urologic postoperative events: Results from pediatric NSQIP. *Journal of Pediatric Urology*; 2015;11(4):224.e1–6. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.04.014.
 43. Saez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, et al. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatric Nephrology*; 2013;28(4):639–645. doi:10.1007/s00467-012-2368-5.
 44. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*; 2015;87(2):105–120. doi: 10.4081/aiua.2015.2.105.
 45. Cogswell ME, Yuan K, Gunn JP, et al. Vital signs: sodium intake among U.S. school-aged children - 2009–2010. *Morbidity Mortality Weekly Report*; 2014;63(36):789–797.
 46. Sas DJ, Becton LJ, Tutman J, et al. Clinical, demographic, and laboratory characteristics of children with nephrolithiasis. *Urolithiasis*; 2016;44(3):241–246. doi: 10.1007/s00240-015-0827-8.
 47. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatric Nephrology*; 2010; 25(1):49–59.
 48. Tasian GE, Copelovitch L. Evaluation and medical management of kidney stones in children. *Journal of Urology*; 2014;192(5):1329–1336. doi: 10.1016/j.juro.2014.04.108.
 49. Penido MG, Srivastava T, Alon US. Pediatric primary urolithiasis: 12-year experience at a Midwestern Children's Hospital. *Journal of Urology*; 2013;189(4):1493–1497. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.107.
 50. Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Edwards L, et al. From hypercalciuria to hypocitraturia—a shifting trend in pediatric urolithiasis?. *Journal of Urology*; 2012;188(4 Suppl):1623–1627. doi:

- 10.1016/j.juro.2012.02.2562.
51. Marra G, Taroni F, Berrettini A, et al. Pediatric Nephrolithiasis: A systemic approach from diagnosis to treatment. *Journal of Nephrology*; 2019; 32(2):199-210.
52. Braun DA, Lawson JA, Gee HY, et al. Prevalence of Monogenic Causes in Pediatric Patients with Nephrolithiasis or Nephrocalcinosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 2016;11(4):664-672. doi: 10.2215/CJN.07540715.
53. Figueres ML, Linglart A, Bienaime F, et al. Kidney function and influence of sunlight exposure in patients with impaired 24-hydroxylation of vitamin D due to CYP24A1 mutations. *American Journal of Kidney Diseases*; 2015;65(1):122-126. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.037.
54. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, et al. Mutations in SLC34A3/NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. *Journal of the American Society of Nephrology*; 2014;25(10):2366-2375. doi: 10.1681/ASN.2013101085.
55. Hoppe B, Martin-Higuera C. Inherited conditions resulting in nephrolithiasis. *Current Opinion in Pediatrics*; 2020;32(2):273-283.
56. Cambareri GM, Kovacevic L, Bayne AP, et al. National multi-institutional cooperative on urolithiasis in children: Age is a significant predictor of urine abnormalities. *Journal of Pediatric Urology*; 2015;11(4):218-223. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.04.021
57. Ingimarsson JP, Krambeck AE, Pais VM Jr. Diagnosis and management of nephrolithiasis. *Surgical Clinics of North America*; 2016; 96(3): 517-532.
58. Sepahi MA, Heidari A, Shajari A. Clinical manifestations and etiology of renal stones in children less than 14 years age. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*; 2010;21(1):181-184.
59. Sadeghi S, Fazeli F, Zarifi E. Clinical Characteristics and Metabolic Abnormalities in Pediatric Urolithiasis in South East Iran. *Journal of Pediatric Nephrology*; 2015;3(4):149-154.
60. Milliner DS. Urolithiasis, In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric Nephrology*, 6th edn. Berlin, Springer 2009; pp. 1405-1424.
61. Ellison JS, Kaufman SR, Kraft KH, et al. Underuse of 24-hour urine collection among children with incident urinary stones: a quality-of-care concern?. *Urology*; 2014;84(2):457-461. doi: 10.1016/j.urology.2014.04.035.
62. Calleran G, Callahan MJ, Paltiel HJ, et al. Imaging in the diagnosis of pediatric urolithiasis. *Pediatric Radiology*; 2017;47(1):5-16.
63. Kwon JK, Chang IH, Moon YT, et al. Usefulness of low-dose nonenhanced computed tomography with iterative reconstruction for evaluation of urolithiasis: diagnostic performance and agreement between the urologist and the radiologist. *Urology*; 2015;85(3):531-538.
64. Memarsadeghi M, Heinz-Peer G, Helbich TH, et al. Unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having urinary stone disease: effect of section width on diagnosis. *Radiology*; 2005;235(2):530-536.
65. Milose JC, Kaufman SR, Hollenbeck BK, et al. Prevalence of 24-hour urine collection in high risk stone formers. *Journal of Urology*; 2014;191(2):376-380. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.080.
66. Passerotti C, Chow JS, Silva A, et al. Ultrasound versus computerized tomography for evaluating urolithiasis. *Journal of Urology*; 2009;182(4 Suppl):1829-1834. doi: 10.1016/j.juro.2009.03.072.
67. Azili MN, Ozturk F, Inozu M, et al. Management of stone disease in infants. *Urolithiasis*; 2015;43(6):513-519. doi: 10.1007/s00240-015-0788-y.
68. Tasian GE, Cost NG, Granberg CF, et al. Tamsulosin and spontaneous passage of ureteral stones in children: a multi-institutional cohort study. *Journal of Urology*; 2014;192(2):506-511. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.091.
69. Mokhless I, Zahran AR, Youssif M, et al. Tamsulosin for the management of distal ureteral stones in children: a prospective randomized study. *Journal of Pediatric Urology*; 2012;8(5):544-548. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.09.008.
70. McClinton S, Starr K, Thomas R, et al. Use of drug therapy in the management of symptomatic ureteric stones in hospitalized adults (SUSPEND), a multicentre, placebocontrolled, randomi-

- zed trial of a calcium-channel blocker (nifedipine) and ana-blocker (tamsulosin): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*; 2014;15:238. doi: 10.1186/1745-6215-15-238.
71. Altıntaş R, Oğuz F, Taşdemir C, et al The importance of instrument type in paediatric percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*; 2014;42(2):149-153.
72. Desai J, Solaki R. Ultra-mini percutaneous nephrolithotomy (UMP): one or more armamentarium. *BJU International*; 2013;112(7):1046-1049.
73. Kırılı EA, Türegün FA, Selçuk B, et al. Does previous open stone surgery affect the outcome of shock wave lithotripsy treatment in children? *Urologia Internationalis*; 2021;105(1-2):52-58.
74. Jayasimha S, Marimuthu S., Rajendran G, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in Indian children: Predictors of outcome and validation of pre-treatment nomograms. *Journal of Pediatric Urology*; 2021;17(1):79.e1-79.e8. doi:10.1016/j.jpuro.2020.10.028.
75. Onal B, Citez S, Tansu N, et al. Predictive factors and management of steinstrasse after shock wave lithotripsy in pediatric urolithiasis-a multivariate analysis study. *Urology*; 2012; 80: 1127-1131.
76. Citamak B, Mammadov E, Kahraman O, et al. Semi-Rigid Ureteroscopy Should Not Be the First Option for Proximal Ureteral Stones in Children. *Journal of Endourology*; 2018; 32(11): 1028-1032.
77. Schneck FX, Ost MC. Surgical Management of Pediatric Stone Disease In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peter CA. Campbell-Wash Urology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier & Saunders, 2017, pp: 3102-20.
78. Kaygısız O, Satar N, Güneş A, et al. Factors predicting postoperative febrile urinary tract infection following percutaneous nephrolithotomy in prepubertal children. *Journal of Pediatric Urology*; 2018;14(5):448e1- 448e2.
79. Dede O, Sancaktutar AA, Dağgüli M, et al. Ultra-mini-percutaneous nephrolithotomy in pediatric nephrolithiasis: Both low pressure and high efficiency. *Journal of Pediatric Urology*; 2015;11(5):253.e1-e6.
80. Kaygısız O, Turegun FA, Satar N, et al. Renal stone composition does not affect the outcome of percutaneous nephrolithotomy in children. *World Journal of Urology*; 2018;36(11):1863-1869.
81. Smaldone MC, Docimo SG, Ost MC. Contemporary surgical management of pediatric urolithiasis. *Urology Clinics of North America*; 2010;37(2):253-267. doi: 10.1016/j.ucl.2010.03.006.
82. Wang HH, Huang L, Routh JC, et al. Shock wave lithotripsy vs ureteroscopy: variation in surgical management of kidney stones at freestanding children's hospitals. *Journal of Urology*; 2012;187(4):1402-1407. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.010.
83. Schwarz RD, Dwyer NT. Pediatric kidney stones: long-term outcomes. *Urology*; 2006;67(4):812-816. doi: 10.1016/j.urology.2005.10.020.
84. Elmaci AM, Ece A, Akin F. Pediatric urolithiasis: metabolic risk factors and follow-up results in a Turkish region with endemic stone disease. *Urolithiasis*; 2014;42(5):421-426. doi: 10.1007/s00240-014-0682-.

BÖLÜM 11

PENİL FRAKTÜR

Murat DEMİR¹

GİRİŞ

Penil fraktür, penisin ereksiyon halinde iken maruz kaldığı künt yaralanma sonucunda korpus kavernozumunu çevreleyen tunika albugineanın yırtılmasına denir. Ereksiyon halinde korpus kavernozum içindeki basın yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. Yüksek basın altındaki penisin travma sonucu bükülmesi sonucunda korpus kavernozumlarında yırtılma meydana gelir. Ürolojinin acil olgularındandır (1).

Eke ve ark yaptıkları çalışmada vakaların yarısından fazlasının Ortadoğu Müslüman ülkelerden bildirildiği görülmüştür (1). Ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre penil fraktür etyolojisi farklılık göstermektedir. Gerikalmış ortadoğu ve diğer ülkelerden daha çok penisin bükülmesi (takandan manevrası) sonucu penil fraktür bildirilirken gelişmiş batılı ülkelerde daha çok zorlu cinsel ilişki sonucu meydana geldiği bildirilmiştir. Bunların yanında mastürbasyon, düşme, saldırı gibi sebeplerle de gelişebilmektedir (1, 2). Ayrıca penil fraktür gelişen hastalarda önemli ölçüde daha yüksek oranda madde bağımlılığı olduğu görülmüştür. Travmatik cinsel ilişkiye bağlı penil fraktür en çok doggy style ve kadının üstte olduğu pozisyonlarda meydana gelir. Vajenin içinden penisin kayması sonucu peniste bükülme sonucu meydana gelir (1,3).

Penis, iki adet korpus kavernozum ve bir adet korpus spongiosumdan meydana gelmektedir. Bu üç korpusu tunika albuginea tek tek sararken buck fasyası bu katmanların tümünü tek fasyayla sarar. Korpus kavernozum etrafındaki tunika albuginea ortalama 2 mm kalınlığındadır. Ancak ventralde daha incedir. Penis ereksiyonu sırasında kavernozum içindeki kan miktarı artıka basın 1000 mm Hg'i aşacak düzeylere ulaşır. Yüksek basınç altında tunika albuginea 2 mm'e kadar incelenebilmektedir. Yüksek inrakavernoza basın ve incelmış tunika albugine durumunda penisin künt travmaya uğraması korpus kavernozumda rüptüre neden olur (4). Rüptür alanı genellikle penisin proksimalinde, ventral alanda, transvers olarak meydana gelir. Genellikle tek taraflı olmakla beraber bilateral hatta korpus spongiosum ve penil dorsal venin de dahil olduğu olgular meydana gelebilmektedir (5).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, urologmurat72@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Eke N. Fracture of the penis. *British Journal of Surgery*; 2002; 89:555-565
2. Zargooshi J. Penile fracture in Kermanshah, Iran: report of 172 cases. *Journal of Urology*; 2000 Aug;164(2):364-6.
3. Al-Shaiji TF, Amann J, and Brock GB. Fractured penis: Diagnosis and management. *Journal of Sexual Medicine* ; 2009;6:3231-3240.
4. Mansi MK, Emran M, El Mahrouky A, El-Mateet MS. Experience with penile fractures in Egypt. Long-term results of immediate surgical repair.; *Journal of Trauma*; 1993; 35: 67-70
5. Tsang T, Demby AM. Penile fracture with urethral injury.; *Journal of Urology*; 1992;147:466-468.
6. Morey AF, Dugi DD, Genital and lower urinary tract trauma. EAU guideline. In: Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, and Craig A. Peters. *Campbell-Walsh Urology*, Tenth Edition, Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2012: 2507-2508.
7. Koga S, Santo Y, Arakaki Y, Nakamura N, Matsuoka M, Sarta H, Yosjhikawa M, Ohyama C. Sonography in fracture of the penis. *British Journal of Urology*; 1993; 72:228-229.
8. Choi MH, Kim B, Ryu JA, Lee SW, Lee KS. MR imaging of acute penile fracture.; *RadioGraphics*; 2000;20:1397-1405.
9. Gontero P, Sidhu PS, Muir GH. Penile fracture repair: assessment of early results and complications using color Doppler ultrasound. *International Journal of Impotence Research*; 2000 Apr;12(2):125-8
10. Nicolaisen GS, Melamud A, Williams RD, McAninch JW. Rupture of the corpus cavernous: Surgical management. *Journal of Urology*; 1983;130:917-9
11. Wespes E, Libert M, Simon J, Schulman CC. fracture of the penis: Conservative versus surgical treatment. *European Urology*; 1987;13:166-8.
12. Ibrahim el-HI, el-Tholoth HS, Mohsen T, Hekal IA, el-Assmy A. Penile fracture: long-term outcome of immediate surgical intervention. *Urology*; 2010;75:108-111.
13. Kamdar C, Mooppan UM, Kim H, Gulmi FA. Penile fracture: Preoperative evaluation and surgical technique for optimal patient outcome. *BJU International*; 2008;102:1640-4; discussion 1644
14. Tsang T, Demby AM. Penile fracture with urethral injury. *Journal of Urology*; 1992;147:466.

BÖLÜM 12

PEYRONİE HASTALIĞI'NA GÜNCEL YAKLAŞIM

Mustafa Ozan HORSANALI¹

GİRİŞ

Peyronie hastalığı peniste tunica albugineada anormal fibrinojen birikimiyle seyreden; peniste ağrı, deformite, erektil disfonksiyon ve emosyonel strese neden olabilen sonradan gelişen bir yapısal bozukluktur (1). 1743 yılında ilk defa Francois Gigot De Peyronie tarafından “induratio penis plastica” olarak tarif edilmiştir (2). Her yaşta görülebileceği gibi en sık 50-60’lı yaşlarda görülmektedir (3). Genel toplumda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0,5-20,3 olarak bildirilmesine rağmen daha yüksek oranlarda görüldüğü tahmin edilmektedir (4). Diabetik hastalarda ve radikal prostatektomili hastalarda saha sık görülmektedir (5, 6). Peyronie hastalığı penil tunica albuginea’nın çeşitli nedenlerle gerçekleşen travmalar sonrası anormal iyileşmesi sonucunda oluşmaktadır (7). Bu travmayı oluşturan en sık nedenler arasında cinsel ilişki, penil cerrahi ve radikal prostatektomi yer almaktadır. Peyronie “plağı” (skar), diğer mekanizmaların yanı sıra, miyofibroblast aktivitesinin ve doku inhibitörü matriks metalloproteinazlarının aşırı artışı yoluyla anormal hücre dışı matris üretiminden kaynaklanır (8). Tekrarlayan travmalar nedeniyle yara iyileşmesinde anormal bir yanıt gerçekleşerek transforming growth faktör- β (TGF- β) ve platelet-derived growth faktör (PDGF) gibi pro-fibrotik faktörler artarken; anti-fibrotik faktörler azalmaktadır. Ayrıca artan fibrin birikimiyle inflamatuvar hücrelerde ve fibroblastlarda artış gözlenmektedir. Bunun sonucu olarak ortamda serbest oksijen radikallerinin de artışıyla birlikte fibrinojen oluşumu hızlanmaktadır (9). Dupuytren kontraktürü ve Paget hastalığı ile Peyronie hastalığı arasında bireysel veya ailesel öykü olması bu hastalığı genetik bir altyapısı olduğunu desteklemektedir (10). Bunun yanı sıra diabetes mellitus hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içimine bağlı peniste kan akımının azalması plak oluşumu açısından penil iyileşmeyi olumsuz etkileyerek katkı sağlamaktadır (11).

Peyronie hastalığının tanımlanmış iki evresi vardır. Birincisi akut faz evresi olup penil ağrı ve ilerleyen penil deformite ile karakterize iken, ikinci evresi kronik

¹ Doç. Dr., İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD., drozanhorsanali@yahoo.com

türleri konulmasıdır. Bu prosedür penil protez silindirleri yerleştirilmeden önce yapılmalıdır (65). Fakat bu prosedürde penis boyunda kısalma olabileceği unutulmamalıdır. 30°'den fazla rezidü kurvatur varlığında plak insizyonu ve greft uygulaması yapılabilir. Defekt 2 cm'den küçükse sadece plak insizyonu yeterli olabilirken büyük defektlerde greft uygulaması önerilmektedir (54). Çok merkezli yapılan bir çalışmada peyronie hastalarında uygulanan penil protez implantasyonunda %80'in üzerinde hasta memnuniyeti olduğu bildirilmiştir (66). Penis uzatma ve restorasyon teknikleri ise uzmanlık gerektiren bir cerrahi tekniktir. Bugüne kadar bu amaçla birçok teknik (sirkümferansiyel tunical greft, kaydırma yöntemi, vs.) geliştirilmiştir (67-69). Bu tekniklerin en büyük komplikasyonu ise glans nekrozudur (70).

KAYNAKLAR

1. Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh JJ, et al. Peyronie's disease: AUA guideline. The Journal of urology. 2015;194(3):745-53.
2. Ziegelmann MJ, Bajic P, Levine LA. Peyronie's disease: Contemporary evaluation and management. International Journal of Urology. 2020;27(6):504-16.
3. Tal R, Hall MS, Alex B, Choi J, Mulhall JP. Peyronie's disease in teenagers. The journal of sexual medicine. 2012;9(1):302-8.
4. DiBenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, Ziemiecki R, Zhou X. A population-based study of Peyronie's disease: prevalence and treatment patterns in the United States. Advances in urology. 2011;2011.
5. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Braun M, Reifenrath B, Engelmann U. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. BJU international. 2001;88(7):727-30.
6. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Canguven O, Aydin M, Akbulut F, et al. Factors affecting the degree of penile deformity in Peyronie disease: an analysis of 1001 patients. Journal of andrology. 2011;32(5):502-8.
7. De Rose AF, Mantica G, Bocca B, Szpytko A, Van der Merwe A, Terrone C. Supporting the role of penile trauma and micro-trauma in the etiology of Peyronie's disease. Prospective observational study using the electronic microscope to examine two types of plaques. The Aging Male. 2020;23(5):740-5.
8. Mateus M, Ilg MM, Stebbes WJ, Christopher N, Muneer A, Ralph DJ, et al. Understanding the role of adenosine receptors in the myofibroblast transformation in Peyronie's disease. The Journal of Sexual Medicine. 2018;15(7):947-57.
9. Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor-beta in disease: the dark side of tissue repair. The Journal of clinical investigation. 1992;90(1):1-7.
10. Al-Thakafi S, Al-Hathal N. Peyronie's disease: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. Translational Andrology and Urology. 2016;5(3):280.
11. Li EV, Esterquest R, Pham MN, Panken EJ, Amarasekera C, Siebert A, et al. Peyronie's disease: pharmacological treatments and limitations. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2021;14(6):703-13.
12. Davis SN, Ferrar S, Sadikaj G, Gerard M, Binik YM, Carrier S. Female partners of men with Peyronie's disease have impaired sexual function, satisfaction, and mood, while degree of sexual interference is associated with worse outcomes. The Journal of Sexual Medicine. 2016;13(7):1095-103.
13. Nelson CJ, Mulhall JP. Psychological impact of Peyronie's disease: a review. The journal of sexual medicine. 2013;10(3):653-60.

14. Coyne KS, Currie BM, Thompson CL, Smith TM. Responsiveness of the Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ). *The Journal of Sexual Medicine*. 2015;12(4):1072-9.
15. Burri A, Porst H. The relationship between penile deformity, age, psychological bother, and erectile dysfunction in a sample of men with Peyronie's Disease (PD). *International journal of impotence research*. 2018;30(4):171-8.
16. Burnett AL, Nehra A, Breaux RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, et al. Erectile dysfunction: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2018;200(3):633-41.
17. Allen MS, Walter EE. Erectile dysfunction: an umbrella review of meta-analyses of risk-factors, treatment, and prevalence outcomes. *The Journal of Sexual Medicine*. 2019;16(4):531-41.
18. Wiggins A, Farrell MR, Tsambarlis P, Levine LA. The penile sensitivity ratio: a novel application of biothesiometry to assess changes in penile sensitivity. *The Journal of Sexual Medicine*. 2019;16(3):447-51.
19. Nascimento B, Cerqueira I, Miranda EP, Bessa Jr J, Ivanovic RF, Guglielmetti G, et al. Impact of camera deviation on penile curvature assessment using 2D pictures. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(11):1638-44.
20. Wymer K, Ziegelmann M, Savage J, Kohler T, Trost L. Plaque calcification: an important predictor of collagenase Clostridium histolyticum treatment outcomes for men with Peyronie's disease. *Urology*. 2018;119:109-14.
21. Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 2006;175(6):2115-8.
22. Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 1990;144(6):1376-9.
23. Bella AJ, Lee JC, Grober ED, Carrier S, Benard F, Brock GB. 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature. *Canadian Urological Association Journal*. 2018;12(5):E197.
24. Weidner W, Hauck EW, Schnitker J, Group PsDS. Potassium paraaminobenzoate (POTABA™) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *European urology*. 2005;47(4):530-6.
25. Ferrini MG, Kovanez I, Nolasco G, Rajfer J, GONZALEZ-CADAVID NF. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU international*. 2006;97(3):625-33.
26. Valente EG, Vernet D, Ferrini MG, Qian A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide*. 2003;9(4):229-44.
27. Palmieri A, Imbimbo C, Creta M, Verze P, Fusco F, Mirone V. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *International journal of andrology*. 2012;35(2):190-5.
28. Abern MR, Larsen S, Levine LA. Combination of penile traction, intralesional verapamil, and oral therapies for Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(1):288-95.
29. Smith JE, Shindel AW, Huang Y-C, Clavijo RI, Flechner L, Breyer BN, et al. Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian journal of andrology*. 2011;13(2):322.
30. Kadioğlu A, Tefekli A, Köksal T, Usta M, Erol H. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *International journal of impotence research*. 2000;12(3):169-75.
31. Safarinejad M. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *International journal of impotence research*. 2004;16(3):238-43.
32. Paulis G, Brancato T, D'ascenzo R, De Giorgio G, Nupieri P, Orsolini G, et al. Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend or reality? A controlled study of 70 cases. *Andrology*. 2013;1(1):120-8.
33. Colletta A, Wakefield L, Howell F, Van Roozendaal K, Danielpour D, Ebbs S, et al. Anti-oest-

- rogens induce the secretion of active transforming growth factor beta from human fetal fibroblasts. *British journal of cancer*. 1990;62(3):405-9.
34. Teloken C, Rhoden EL, Grazziotin TM, DA ROS CT, SOGARI PR, SOUTO CAV. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 1999;162(6):2003-5.
 35. Leone M, Giustiniani A, Cecchini AP. Cluster headache: present and future therapy. *Neurological Sciences*. 2017;38(1):45-50.
 36. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Giurioli A, Jannini EA, et al. A prospective, randomized study using transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 2004;171(4):1605-8.
 37. Greenfield JM, Lucas S, Levine LA. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *The Journal of urology*. 2006;175(1):238-41.
 38. Twidwell J, Levine L. Topical treatment for acute phase Peyronie's disease utilizing a new gel, H-100: a randomized, prospective, placebo-controlled pilot study. *International journal of impotence research*. 2016;28(2):41-5.
 39. Riedl CR, Plas E, Vorauer K, Vcelar B, Wagner A, Pflüger H. Pilot study on liposomal recombinant human superoxide dismutase for the treatment of Peyronie's disease. *European urology*. 2001;40(3):343-9.
 40. Liu T, Shindel AW, Lin G, Lue TF. Cellular signaling pathways modulated by low-intensity extracorporeal shock wave therapy. *International journal of impotence research*. 2019;31(3):170-6.
 41. Gao L, Qian S, Tang Z, Li J, Yuan J. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *International journal of impotence research*. 2016;28(5):161-6.
 42. Lin H, Liu C, Wang R. Effect of penile traction and vacuum erectile device for Peyronie's disease in an animal model. *The Journal of Sexual Medicine*. 2017;14(10):1270-6.
 43. Levine LA, Newell M, Taylor FL. Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(6):1468-73.
 44. Martínez-Salamanca JI, Eguí A, Moncada I, Minaya J, Ballesteros CM, Del Portillo L, et al. Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *The journal of sexual medicine*. 2014;11(2):506-15.
 45. Moncada I, Krishnappa P, Romero J, Torremade J, Fraile A, Martínez-Salamanca JI, et al. Penile traction therapy with the new device 'Penimaster PRO' is effective and safe in the stable phase of Peyronie's disease: a controlled multicentre study. *BJU international*. 2019;123(4):694-702.
 46. Alom M, Sharma KL, Toussi A, Kohler T, Trost L. Efficacy of combined collagenase Clostridium histolyticum and RestoreX penile traction therapy in men with Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2019;16(6):891-900.
 47. Levine LA, Goldman KE, Greenfield JM. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 2002;168(2):621-6.
 48. Russo GI, Milenkovic U, Hellstrom W, Levine LA, Ralph D, Albersen M. Clinical efficacy of injection and mechanical therapy for Peyronie's disease: a systematic review of the literature. *European Urology*. 2018;74(6):767-81.
 49. Favilla V, Russo GI, Privitera S, Castelli T, Madonia M, La Vignera S, et al. Combination of intralesional verapamil and oral antioxidants for Peyronie's disease: a prospective, randomised controlled study. *Andrologia*. 2014;46(8):936-42.
 50. Hellstrom WJ, Kendirici M, Matern R, Cockerham Y, Myers L, Sikka SC, et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon α -2b for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 2006;176(1):394-8.
 51. Mills SA, Gelbard MK. Sixty years in the making: collagenase Clostridium histolyticum, from benchtop to FDA approval and beyond. *World Journal of Urology*. 2020;38(2):269-77.
 52. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ, McMahon CG, Smith T, Tursi J, 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. *The Journal of*

- urology. 2013;190(1):199-207.
53. Carson III CC, Sadeghi-Nejad H, Tursi JP, Smith TM, Kaufman GJ, Gilbert K, et al. Analysis of the clinical safety of intralesional injection of collagenase *Clostridium histolyticum* (CCH) for adults with Peyronie's disease (PD). *BJU international*. 2015;116(5):815-22.
 54. Chung E, Wang R, Ralph D, Levine L, Brock G. A worldwide survey on Peyronie's disease surgical practice patterns among surgeons. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(4):568-75.
 55. Mobley EM, Fuchs ME, Myers JB, Brant WO. Update on plication procedures for Peyronie's disease and other penile deformities. *Therapeutic advances in urology*. 2012;4(6):335-46.
 56. Levine LA, Larsen SM. Surgery for Peyronie's disease. *Asian journal of andrology*. 2013;15(1):27.
 57. Reddy RS, McKibben MJ, Fuchs JS, Shakir N, Scott J, Morey AF. Plication for severe Peyronie's deformities has similar long-term outcomes to milder cases. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(10):1498-505.
 58. Leungwattanakij S, Bivalacqua T, Reddy S, Hellstrom W. Long-term follow-up on use of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. *International journal of impotence research*. 2001;13(3):183-6.
 59. Lentz AC, Carson CC. Peyronie's surgery: graft choices and outcomes. *Current urology reports*. 2009;10(6):460-7.
 60. Chow AK, Sidelsky SA, Levine LA. Surgical outcomes of plaque excision and grafting and supplemental tunica albuginea plication for treatment of Peyronie's disease with severe compound curvature. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(7):1021-9.
 61. Flores S, Choi J, Alex B, Mulhall JP. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: Short-term assessment of incidence and predictors. *The Journal of Sexual Medicine*. 2011;8(7):2031-7.
 62. Garaffa G, Minervini A, Christopher NA, Minhas S, Ralph DJ. The management of residual curvature after penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease. *BJU international*. 2011;108(7):1152-6.
 63. Wilson SK, Delk II JR. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *The Journal of urology*. 1994;152(4):1121-3.
 64. Levine LA, Benson J, Hoover C. Inflatable penile prosthesis placement in men with Peyronie's disease and drug-resistant erectile dysfunction: A single-center study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2010;7(11):3775-83.
 65. Chung PH, Scott JF, Morey AF. High patient satisfaction of inflatable penile prosthesis insertion with synchronous penile plication for erectile dysfunction and Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2014;11(6):1593-8.
 66. Khera M, Bella A, Karpman E, Brant W, Christine B, Kansas B, et al. Penile prosthesis implantation in patients with Peyronie's disease: results of the PROPPER study demonstrates a decrease in patient-reported depression. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(5):786-8.
 67. Sansalone S, Garaffa G, Djinovic R, Egydio P, Vespasiani G, Miano R, et al. Simultaneous penile lengthening and penile prosthesis implantation in patients with Peyronie's disease, refractory erectile dysfunction, and severe penile shortening. *The Journal of Sexual Medicine*. 2012;9(1):316-21.
 68. Rolle L, Falcone M, Ceruti C, Timpano M, Sedigh O, Ralph DJ, et al. A prospective multicentric international study on the surgical outcomes and patients' satisfaction rates of the 'sliding' technique for end stage Peyronie's disease with severe shortening of the penis and erectile dysfunction. *BJU international*. 2016;117(5):814-20.
 69. Egydio PH, Kuehhas FE, Valenzuela RJ. Modified sliding technique (MoST) for penile lengthening with insertion of inflatable penile prosthesis. *The Journal of Sexual Medicine*. 2015;12(5):1100-4.
 70. Wilson SK, Mora-Estaves C, Egydio P, Ralph D, Habous M, Love C, et al. Glans necrosis following penile prosthesis implantation: prevention and treatment suggestions. *Urology*. 2017;107:144-8.

BÖLÜM 13

PREMATÜR EJEKÜLASYON ETYOPATOGENEZ TANI VE TEDAVİSİ

Ömür MEMİK¹

GİRİŞ

Erken boşalma (Prematür ejakülasyon-PE) oldukça sık görülen erkek cinsel işlev bozukluklarından biridir. Disfonksiyonun gerçek prevalansı net olmamakla birlikte, erkeklerin %20-30'unda etkili olduğu bilinmektedir (1,2). Bu durum, eşler arası ilişkinin bozulması, cinsel ilişkiden kaçınma ve benzeri sorunlara yol açabilir (3). Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (International Society for Sexual Medicine-ISSM) Prematür Ejekülasyon Teşhisi ve Tedavisi Kılavuzu'nun 2014 güncelleme-si, PE'yi (i) genellikle vajinal penetrasyonun yaklaşık ilk 1 dakikasında meydana gelen boşalma (yaşam boyu PE için) ya da sıklıkla yaklaşık 3 dakika veya altında, gecikme süresinde klinik olarak anlamlı azalma olan (edinsel PE için); (ii) boşal-mayı geciktirmede başarısızlık; ve (iii) sıkıntı, disfori, hayal kırıklığı ve/veya cinsel birliktelikten kaçınma gibi olumsuz kişisel sonuçların bir kombinasyonu olarak tanımlamıştır (4). Yaşam boyu süren PE ve edinsel PE'nin yanı sıra 2 tip PE daha tanımlanmıştır. Bunlar; 'doğal değişken PE' ve 'erken boşalma benzeri ejakülatuar disfonksiyon'dur (5).

PE ETYOPATOGENEZİ

PE'nin etiyolojisi geleneksel olarak psikojenik ve biyojenik faktörler olmak üzere ikiye ayrılır (6). Psikojenik faktörler arasında psikodinamik teoriler, anksiyete, erken cinsel deneyim, cinsel koşullanma, kaygı ve cinsel aktivitenin tekniği ve sıklığı yer alır. Biyojenik faktörler arasında genetik yatkınlık ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptör işlev bozukluğu (nörobiyolojik teori), penil aşırı duyarlılık, aşırı uyarılabilir boşalma refleksi, endokrinopatiler, kronik prostatit ve benzeri üro-lojik nedenler de bulunmaktadır (7,8). PE'li hastaların etyolojisindeki faktörler tablo 1'de gösterilmiştir. (9).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, memikomur@yahoo.com.tr

ve PDE5 inhibitörlerinin SSRI'larla kombine edilerek kullanılmasının tek başına SSRI kullanımından daha etkili olduğu bildirilmiştir (36).

Alfa-Blokerler:

Alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri, birinci basamak tedavilerden fayda görmemiş PE'li hastalarda endikasyon dışı olarak denenmektedir. Bu ilaçlar sıklıkla bening prostat hiperplazisi veya farklı nedenlerle alt üriner sistem yakınmaları ve semptomları olan hastalarda kullanılmaktadır.

Alfa-bloker tedavisinin en çok bilinen yan etkilerinden birisi, ilacın seminal veziküllerdeki alfa-1 alt tip-A adrenerjik reseptörler üzerindeki doğrudan inhibi-tör etkisi ile azalmış seminal emisyonu bağlı olarak ejakülasyon miktarında azal-madır (37).

Farklı alfa blokerleri araştıran birkaç çalışma, PE tedavisinde fayda göstermiş olmakla birlikte örneklem büyüklüklerinin küçük, dahil etme kriterlerinin ise geniş olması, değişken PE tanımlarının ve değişken sonuçların bildirilmesi nede-niyle alfa blokerlerin PE tedavisindeki yeri ile ilgili sınırlı bilgiler mevcuttur (38).

SONUÇ

Erken boşalma için ideal tedaviyi bulmayı amaçlayan artan sayıda çalışma devam etmektedir. Günümüzde erken boşalma için ilaç geliştirme araştırmalarının çoğu serotonerjik sistemi hedef almaktadır. Adrenalin ve oksitosin gibi diğer nörot-ransmitterleri hedef alan farmakoterapilerle yapılan denemelerin ön sonuçları umut vericidir. Cerrahi müdahaleler ve nöromodülasyon gibi farmakolojik olma-yan tedaviler giderek artan sıklıkla konuşulmaya başlanmakla birlikte geçerlilik kazanabilmeleri için ek klinik veriler elde etmek gerekmektedir (39).

KAYNAKLAR

1. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) Survey: Prevalence, Comorbidities, and Professional Help-Seeking. *European Urology*, 2007;51: 816-824.
2. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser D et al. Prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *International Journal of Impotence Research*. 2005; 17: 39-57.
3. Rosen RC, Althof S. Impact of premature ejaculation: the psychological, quality of life, and sexual relationship consequences. *Journal of Sexual Medicine*. 2008;5(6): 1296-1307. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00825
4. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *Journal of Sexual Medicine*. 2014;11(6): 1392-1422. doi: 10.1111/jsm.12504
5. Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urologic Clinics of North America*.

- 2007;34(4): 591-599. doi: 10.1016/j.ucl.2007.08.011
6. Waldinger MD. Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation. *Advances in Psychosomatic Medicine*. 2008;29: 50-69. doi: 10.1159/000126624. PMID: 18391557.
7. Donatucci CF. Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*. 2006;3(4): 303-308. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00305.
8. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM et al. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology*. 2001;58(2): 198-202. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01151-7.
9. El-Hamd MA, Saleh R, Majzoub A. Premature ejaculation: an update on definition and pathophysiology. *Asian Journal of Andrology*. 2019;21(5): 425-432. doi: 10.4103/aja.aja_122_18.
10. Tsai WK, Chiang PK, Lu CC et al. The Comorbidity Between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction-A Cross-Sectional Internet Survey. *Journal of Sexual Medicine*. 2019;7(4): 451-458. doi: 10.1016/j.esxm.2019.06.014.
11. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M et al. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *Journal of Sexual Medicine*. 2005 ;2(4): 492-497. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.00070.
12. Kam SC, Han DH, Lee SW. The diagnostic value of the premature ejaculation diagnostic tool and its association with intravaginal ejaculatory latency time. *Journal of Sexual Medicine*. 2011;8(3): 865-71. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02151
13. Masters WM, Johnson VE. *Human sexual inadequacy*. Boston, MA: Little, Brown; 1970. 14) Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Medical Journal*. 1956;49(4): 353-358. 15) Althof S. The psychology of premature ejaculation: therapies and consequences. *Journal of Sexual Medicine*. 2006;3(4): 324-331. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00308.
16. Ma GC, Zou ZJ, Lai YF et al. Regular penis-root masturbation, a novel behavioral therapy in the treatment of primary premature ejaculation. *Asian Journal of Andrology*. 2019;21(6): 631-634. doi: 10.4103/aja.aja_34_19
17. Sharlip I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *Journal of Sexual Medicine*. 2005 ;2(2): 103-109. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.20370
18. Schapiro B. Premature ejaculation: a review of 1130 Cases. *Journal of Urology* 1943;50(3): 374-379.
19. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia*. 2002 Dec;34(6): 356-359. doi: 10.1046/j.1439-0272.2002.00511.
20. Porst H, Burri A. Fortacin™ Spray for the Treatment of Premature Ejaculation. *Urologia*. 2017;84(2): 1-10. doi: 10.5301/uj.5000275
21. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmological Reports*. 2009;61: 978-982
22. Ogata J, Minami K, Uezono Y et al. The inhibitory effects of tramadol on 5-hydroxytryptamine type 2C receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesia Analgesia*. 2004;98: 1401-1406.
23. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A et al. Tramadol ODT Study Group. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *European Urology*. 2012;61: 736-743.
24. Kirby EW, Carson CC, Coward RM. Tramadol for the management of premature ejaculation: a timely systematic review. *International Journal of Impotence Research*. 2015; 27: 121-127.
25. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;3(1): 22-27. doi: 10.4088/pcc.v03n0105
26. Segraves RT, Saran A, Segraves K et al. Clomipramine versus placebo in the treatment of premature ejaculation: a pilot study. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 1993;19(3): 198-200. doi: 10.1080/00926239308404904
27. Olivier B, van Oorschoot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *International Clinicale Psychopharmacology*.

- 1998;13(6): 9-14. doi: 10.1097/00004850-199807006-00003
28. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I et al. European Association of Urology Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *European Urology*. 2010;57(5): 804-814. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.020
29. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs*. 2007;67(4): 547-568. doi: 10.2165/00003495-200767040-00005
30. Castiglione F, Albersen M, Hedlund P et al. Current pharmacological management of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2016;69: 904–916.
31. Park HJ, Park NC, Kim TN et al. Discontinuation of Dapoxetine Treatment in Patients With Premature Ejaculation: A 2-Year Prospective Observational Study. *Sexual Medicine*. 2017;5(2): e99-e105. doi: 10.1016/j.esxm.2017.02.003
32. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, et al. Efficacy and Safety of Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: Integrated analysis of results from five phase 3 Trials. *Journal of Sexual Medicine* 2011;8(2): 524–539.
33. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2012;17: 10.
34. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends in Neurosciences*. 2007;30(2): 79-84. doi: 10.1016/j.tins.2006.12.002
35. Ozcan L, Polat EC, Otunctemur A et al. Duloxetine, dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, versus paroxetine, selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment for premature ejaculation. *International Urology and Nephrology*. 2015;47(2): 283-2877. doi: 10.1007/s11255-014-0905-9
36. Martyn-St James M, Cooper K, Ren S et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Focus*. 2017;3(1): 119-129. doi: 10.1016/j.euf.2016.02.001
37. Hisasue S, Furuya R, Itoh N et al. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *International Journal of Urology*. 2006;13(10): 1311-1316. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01535
38. Chen T, Mulloy EA, Eisenberg ML. Medical Treatment of Disorders of Ejaculation. *The Urologic Clinics of North America*. 2022;49(2): 219-230. doi: 10.1016/j.ucl.2021.12.001
39. Gul M, Bocu K, Serefoglu EC. Current and emerging treatment options for premature ejaculation. *Nature Reviews. Urology*. 2022 Aug 25. doi: 10.1038/s41585-022-00639-5

BÖLÜM 14

PROSTAT KANSERİNDE MİKRORNA'LARIN DUAL ETKİSİ

Venhar GÜRBÜZ¹

GİRİŞ

Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin yer aldığı Prostat kanseri (PCa), karmaşık, çok faktörlü bir hastalıktır (1). Son zamanlarda, moleküler biyolojinin gelişmesi, özellikle tümör belirteçleri, yanlış eşleşme onarımı ve tümör invazyonu ve metastazı ile ilişkili genlerde yaşanan gelişmeler nedeniyle, PCa üzerine araştırmalar birçok yönden ilerlemiştir (2). PCa'nın tanısında, kanseri erken aşamada belirlemek ve tedavi oranlarındaki başarıyı artırmak için hastaları erken evrede tedavi etmek esastır (3). PCa'nın erken tanısının temeli, dijital rektal muayene (DRE) ve prostat spesifik antijen (PSA) testine dayanır ve bu testler PCa'nın tanısı için klinikte rutin olarak uygulanan testlerdir (4-6). Ancak, DRE'deki düşük duyarlılık ve PSA'daki düşük özgüllük her iki testin de tanısal değerini sınırlandırmaktadır (4). Bu sınırlara rağmen PSA ve DRE prostat hastalığının taranması ve teşhisi için klinikte halen kullanılmaktadır. Bu nedenle, yeni biyobelirteçlerin tanımlanması, hastaların daha erken evrelerde teşhisi için gereklilik arz etmektedir. Hücrelerin spesifik özelliklerini kullanarak kişiye özel tıp geliştirilmesi, PCa dahil kanserlerin yönetiminde klinisyenlerin ve araştırmacıların ilgi odağı olmuştur (3).

Prostat kanseri yönetiminde yaşanan başka bir problem ise, yaşamı tehdit etmeyen tümörleri saptayabilecek araçların eksikliğidir. Başka bir deyişle agresif tümörlerin belirlenmesini sağlayacak araçların olmayışı, prostat kanserinin tanı ve prognozu için yeni biyobelirteçlerin keşfedilme zorunluluğunu daha da artırmaktadır. Yakın dönemde önemli araştırmalar yapılmış ve sonucunda prostat kanseri biyobelirteçlerinin belirlenmesinde çeşitli moleküler ve genetik yöntemler geliştirilmiştir (7, 8). Yapılan bu çalışmalar ile kanserin tespiti, tedavinin takibi ve yüksek risk taramasında yer alan epigenetik belirleyiciler tanımlanmıştır (9) Prostat kanserinin kliniğe ek olarak erken tanı ve etkili tedavisinde hem gene-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., venhargurbuz@karabuk.edu.tr

SONUÇ

Bu sonuçlar, tek bir kanser türü içinde bile, bir miRNA'nın onkojenik veya tümör baskılayıcı olarak ikili rollerini net bir şekilde göstermektedir. Bu durumun daha iyi anlaşılması, kanser tedavisinde olası miRNA hedeflerinin belirlenmesinde önemlilik arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nwosu, V., Carpten, J., Trent, J. M., et al. Heterogeneity of genetic alterations in prostate cancer: evidence of the complex nature of the disease. *Human molecular genetics*. 2001;10(20), 2313–2318. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.20.2313>
2. Liu, Y., Liu, J., Han, X., et al. Prognostic Value of miR-1826 in Prostate Cancer and Its Regulatory Effect on Tumor Progression. *OncoTargets and therapy*. 2021;14, 4467–4475. <https://doi.org/10.2147/OTT.S295125>
3. Samami, E., Pourali, G., Arabpour, M., et al. The Potential Diagnostic and Prognostic Value of Circulating MicroRNAs in the Assessment of Patients With Prostate Cancer: Rational and Progress. *Frontiers in oncology*. 2022;11, 716831. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.716831>
4. Mahn, R., Heukamp, L. C., Rogenhofer, S., et al. Circulating microRNAs (miRNA) in serum of patients with prostate cancer. *Urology*. 2011;77(5), 1265.e9–1265.e1.265E16. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.01.020>
5. Mohammadi Torbati, P., Asadi, F., Fard-Esfahani, P. Circulating miR-20a and miR-26a as Biomarkers in Prostate Cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2019;20(5), 1453–1456. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.5.1453>
6. Abramovic, I., Ulamec, M., Katusic Bojanac, A. et al. miRNA in prostate cancer: challenges toward translation. *Epigenomics*, 2020;12(6), 543–558. <https://doi.org/10.2217/epi-2019-0275>
7. Konaç E, Sozen. S., Molecular Biology in Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *Bulletin of Urooncology*, 2014(13): 228–235.
8. Alvarez-Garcia, I., Miska, E. A. MicroRNA functions in animal development and human disease. *Development* (Cambridge, England). 2005;132(21), 4653–4662. <https://doi.org/10.1242/dev.02073>
9. Bartel D. P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004;116(2), 281–297. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)
10. Jerónimo, C., Varzim, G., Henrique, R., et al. I105V polymorphism and promoter methylation of the GSTP1 gene in prostate adenocarcinoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11(5), 445–450.
11. Yegnasubramanian, S., De Marzo, A. M., Nelson, W. G. Prostate Cancer Epigenetics: From Basic Mechanisms to Clinical Implications. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2019;9(4), a030445. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030445>
12. Zhang, L., Lu, Q., Chang, C. Epigenetics in Health and Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 2020;1253, 3–55. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1
13. Stahl, M., Kohrman, N., Gore, S. D., et al. Epigenetics in Cancer: A Hematological Perspective. *PLoS genetics*. 2016;12(10), e1006193. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006193>
14. Wang, S., Wu, W., Claret, F. X. Mutual regulation of microRNAs and DNA methylation in human cancers. *Epigenetics*. 2017;12(3), 187–197. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1273308>
15. Porkka, K. P., Pfeiffer, M. J., Waltering, K. K. et al. MicroRNA expression profiling in prostate cancer. *Cancer research*. 2007;67(13), 6130–6135. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07->

0533

16. Shah, V. and Shah, J. Recent trends in targeting miRNAs for cancer therapy. *Journal Pharmacy Pharmacology.*, 2020;(72): 1732-1749. <https://doi.org/10.1111/jphp.13351>
17. Matin, F., Jeet, V., Moya, L. et al. A Plasma Biomarker Panel of Four MicroRNAs for the Diagnosis of Prostate Cancer. *Scientific reports.* 2018;8(1), 6653. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24424-w18>.
18. Winter, J., Jung, S., Keller, S., et al. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nature cell biology.* 2009;11(3), 228–234. <https://doi.org/10.1038/ncb0309-228>
19. Moustafa, A. A., Kim, H., Albeltagy, R. S. et al. MicroRNAs in prostate cancer: From function to biomarker discovery. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.).* 2018; 243(10), 817–825. <https://doi.org/10.1177/1535370218775657>
20. Calin, G. A., Dumitru, C. D., Shimizu, M., et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2002;99(24), 15524–15529. <https://doi.org/10.1073/pnas.242606799>
21. Lu, J., Getz, G., Miska, E. et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature.* 2005;435, 834–838. <https://doi.org/10.1038/nature03702>
22. Volinia, S., Calin, G. A., Liu, C. G., et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2006;103(7), 2257–2261. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510565103>
23. Yang C, Dou R, Yin T, et al. miRNA-106b-5p in human cancers: diverse functions and promising biomarker. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie.* 2020;127:110211. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110211. PMID: 32422566.
24. Shivakumar, M., Lee, Y., Bang, L., et al. Identification of epigenetic interactions between miRNA and DNA methylation associated with gene expression as potential prognostic markers in bladder cancer. *BMC medical genomics.* 2017;10(Suppl 1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0269-y>
25. Memari, F., Joneidi, Z., Taheri, B., et al. Epigenetics and Epi-miRNAs: Potential markers/therapeutics in leukemia. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie,* 2018;106, 1668–1677. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.133>
26. Suzuki, H., Maruyama, R., Yamamoto, E., et al. Epigenetic alteration and microRNA dysregulation in cancer. *Frontiers in genetics,* 2013;4, 258. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00258>
27. Denis, H., Ndlovu, M. N., Fuks, F. Regulation of mammalian DNA methyltransferases: a route to new mechanisms. *EMBO reports,* 2011;12(7), 647–656. <https://doi.org/10.1038/embo.2011.110>
28. Selth, L. A., Tilley, W. D., Butler, L. M. Circulating microRNAs: macro-utility as markers of prostate cancer?. *Endocrine-related cancer.* 2012;19(4), R99–R113. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0010>
29. Kuner, R., Brase, J. C., Sultmann, H., et al. microRNA biomarkers in body fluids of prostate cancer patients. *Methods (San Diego, Calif.).* 2013;59(1), 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2012.05.004>
30. Brase, J. C., Johannes, M., Schlomm, T., et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. *International journal of cancer.* 2011;128(3), 608–616. <https://doi.org/10.1002/ijc.25376>
31. Cochetti, G., Poli, G., Guelfi, G., et al. Different levels of serum microRNAs in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: evaluation of potential diagnostic and prognostic role. *Onco-Targets and therapy.* 2016;9, 7545–7553. <https://doi.org/10.2147/OTT.S119027>
32. Nayak, B., Khan, N., Garg, H., et al. Role of miRNA-182 and miRNA-187 as potential biomarkers in prostate cancer and its correlation with the staging of prostate cancer. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology.* 2020; 46(4), 614–623. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0409>

33. Hoey, C., Ahmed, M., Fotouhi Ghiam, A., et al. Circulating miRNAs as non-invasive biomarkers to predict aggressive prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of translational medicine*. 2019;17(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1920-5>
34. Li, Y., Deng, X., Zeng, X., et al. The Role of Mir-148a in Cancer. *Journal of Cancer*. 2016;7(10), 1233–1241. <https://doi.org/10.7150/jca.14616>
35. Luo, Q. Q., Tian, Y., Qu, G. J., et al. Functional mechanism and clinical implications of miR-141 in human cancers. *Cellular signalling*. 2022;95, 110354. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110354>
36. Shen, K., Cao, Z., Zhu, R., et al. The dual functional role of MicroRNA-18a (miR-18a) in cancer development. *Clinical and translational medicine*. 2019;8(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0250-9>
37. Wang, S., Liu, N., Tang, Q., et al. MicroRNA-24 in Cancer: A Double Side Medal With Opposite Properties. *Frontiers in oncology*. 2020;10, 553714. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.553714>
38. Zhu, D., Zhang, X., Lin, Y., et al. MT1JP inhibits tumorigenesis and enhances cisplatin sensitivity of breast cancer cells through competitively binding to miR-24-3p. *American journal of translational research*. 2019;11(1), 245–256. PMID: 30787983; PMCID: PMC6357327.
39. Han, X., Li, Q., Liu, C., et al. Overexpression miR-24-3p repressed Bim expression to confer tamoxifen resistance in breast cancer. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(8), 12966–12976. <https://doi.org/10.1002/jcb.28568>
40. Song, L., Yang, J., Duan, P., et al. MicroRNA-24 inhibits osteosarcoma cell proliferation both in vitro and in vivo by targeting LPAAT β . *Archives of biochemistry and biophysics*, 2013;535(2), 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.04.001>
41. Wang, H., Chen, C., Ding, K., et al. miR-24-3p as a prognostic indicator for multiple cancers: from a meta-analysis view. *Bioscience reports*, 2020; 40(12), BSR20202938. <https://doi.org/10.1042/BSR20202938>
42. Xiao, B., Xiong, H., Wang, W., miR-24-3p promotes cell migration and invasion by targeting TEL2 in nasopharyngeal carcinoma. *Translational Cancer Research*, 2018;7(5), 1263-1270. doi:10.21037/24829
43. Gao, Z., Zhou, L., Hua, S. et al. miR-24-3p promotes colon cancer progression by targeting ING1. *signal transduction and targeted therapy*. 2020;5, 171. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0206-y>
44. Xiao, X., Lu, Z., Lin, V., et al., MicroRNA miR-24-3p Reduces Apoptosis and Regulates Keap1-Nrf2 Pathway in Mouse Cardiomyocytes Responding to Ischemia/Reperfusion Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018; 7042105, 9. <https://doi.org/10.1155/2018/7042105>
45. Ghafouri-Fard, S., Khoshbakht, T., Hussien, B. M., et al. A Review on the Role of miR-1290 in Cell Proliferation, Apoptosis and Invasion. *Frontiers in molecular biosciences*, 2021;8, 763338. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.763338>
46. Bahrami, A., Jafari, A., Ferns, G. A. The dual role of microRNA-9 in gastrointestinal cancers: oncomiR or tumor suppressor?. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2022; 145, 112394. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112394>
47. Jones, D.Z., Schmidt, M.L., Suman, S. et al. Micro-RNA-186-5p inhibition attenuates proliferation, anchorage independent growth and invasion in metastatic prostate cancer cells. *BMC Cancer*, 2018;18, 421. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4258-0>
48. Xiang, Y., Tian, Q., Guan, L., et al. The Dual Role of miR-186 in Cancers: Oncomir Battling With Tumor Suppressor miRNA. *Frontiers in oncology*. 2020; 10, 233. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00233>
49. Hua, X., Xiao, Y., Pan, W., et al. miR-186 inhibits cell proliferation of prostate cancer by targeting GOLPH3. *American journal of cancer research*. 2016;6(8), 1650–1660.
50. Lu, S., Wang, M. S., Chen, P. J., et al. miRNA-186 inhibits prostate cancer cell proliferation and tumor growth by targeting YY1 and CDK6. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017;13(6), 3309–3314. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4387>

51. Costa-Pinheiro, P., Ramalho-Carvalho, J., Vieira, F. Q., MicroRNA-375 plays a dual role in prostate carcinogenesis. *Clinical epigenetics*. 2015; 7(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0076-2>
52. Gurbuz, V., Kiliccioglu, I., Dikmen, A. U., et al. Comparative analysis of epi-miRNA expression levels in local/locally advanced and metastatic prostate cancer patients. *Gene*. 2020; 758, 144963. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144963>
53. Ding, M., Lin, B., Li, T., et al. A dual yet opposite growth-regulating function of miR-204 and its target XRN1 in prostate adenocarcinoma cells and neuroendocrine like prostate cancer cells. *Oncotarget*, 2015;6(10), 7686–7700. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3480>
54. Li, T., Pan, H., Li, R. The dual regulatory role of miR-204 in cancer. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 2016;37(9), 11667–11677. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5144-5>

BÖLÜM 15

PRIAPİZM

Hüseyin GÜLTEKİN¹
Ömer Buğrahan ÖZERİN²

TANIM-TARİHÇE

Priapizm, cinsel istek ve stimulustan bağımsız olarak gelişen, 4 saatten uzun süren, tam veya kısmi penil tumesans durumu olarak tanımlanır ve patolojik bir hadisedir (1). Priapizm tipine bağlı olmak kaydıyla ürolojik bir acildir (penil kompartman sendromu-iskemik priapizm). Priapizm, etiyolojik ve patofizyolojik olarak ayrı sınıflandırılabilir. Etiyolojisine göre primer (idiyopatik) ve sekonder olarak iki sınıfa ayrılır. Patofizyolojik olarak ise iskemik (veno-oklüzif, düşük akımlı), non-iskemik (arteriyel, yüksek akımlı), tekrarlayıcı (intermittant) olarak üç sınıfta incelenir.

Priapizm tanısı ve tedavisine tarihte ilk kez Mısır Ebers papirüslerinde rastlanmıştır. Priapizm ismini Yunan mitolojisinde yer alan Priapus'tan almıştır. Priapus, tanrı Dionysus'un oğlu olarak yoğun cinsel istek ile bilinen Yunan fertilite tanrısı olarak bilinmekle birlikte, büyük bir penis ve impotans ile lanetlenmiştir. Modern literatürde priapizm ile ilgili ilk makale J.W. Tripe tarafından 1845 yılında yayımlanmıştır. İlk patofizyolojik tanımlama ise 1914 yılında Frank Hinman tarafından yapılmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Priapizm tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte oldukça nadir görülen bir antidedir. Toplumda insidansı 100.000 kişide yılda 0,5-0,9 olgu olarak bildirilmiştir (2).

Nadir görülmesine karşın günümüzde priapizm sıklığı erektil disfonksiyon tanısı ve tedavisinde kullanılan intrakavernozal uygulamalar sebebiyle artmıştır. Erişkin popülasyonda görülen priapizm olgularında yaklaşık %25 oranında sekonder sebep olarak altta intrakavernozal uygulamaların olduğu görülmüştür.

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği, huseyin_gultekin@windowslive.com

² Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği, bugrahan.ozergin@gmail.com

Gabapentin/Baklofen:Gabapentin ve baklofen sırasıyla gama amino bütirat (GABA) analogu olması ve GABA reseptör analogu olması üzerinden etki gösterirler. GABA, santral sinir sistemi üzerinden penis ereksiyon mekanizmasının da dahil olduğu otonom ve somatik reflekslerde inhibisyona yol açar. Bu etki üzerinden tekrarlayıcı priapizm ataklarının önlenmesinde ve sıklığının azaltılmasında gabapentin ve baklofenin etkili olduğu gösterilmiştir (27, 28).

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri: Tekrarlayan priapizmde kavernoöz cisimlerdeki nitrik oksit/cGMP yolağındaki bozukluk teorisinden yola çıkarak PDE5-inin tekrarlayan priapizm ataklarını kontrol altına almak için kullanılabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda sildenafil 25-50mg/gün dozda oral yoldan kullanımı veya tadalafilin 5-10mg gün aşırı olacak şekilde oral yoldan kullanımının özellikle OHA ve idiyopatik etiyolojili tekrarlayan priapizm olgularında atakların önüne geçebileceği gösterilmiştir (29, 30, 31).

Hormonoterapi: Tekrarlayan priapizm olgularında testosteronun nokturnal ereksiyonlara etkisi göz önüne alınarak testosteron baskılanması mekanizması üzerinden birçok tedavi protokolü tanımlanmıştır. Ancak bu tedavi protokollerinin seksüel gelişim üzerine etkileri ve hipofiz baskılamaları sebebiyle sadece seçilmiş olgularda ve uygun dozlarda kullanımı önerilmiştir. Bu grup ilaçlar içinde Gonadotropin salıcı hormon analogları (goserelin, leuprolid asetat), antiandrojenler (bikalutamid, flutamid), ketokonazol, dietilstilbestrol, 5 alfa redüktaz inhibitörü (finasterid) yer alır. Yan etki olarak jinekomasti, libido kaybı, sıcak basması görülebilecektir. Bu gruptaki ilaçların seksüel matürasyonu engelleyebileceği ve infertiliteye sebep olabileceği düşünülerek pediatrik yaş grubu ve genç erkeklerde kullanımına dikkat edilmelidir (32).

KAYNAKLAR

1. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, et al. Priapism: Pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med.* 2010;7:476–500. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01625.x
2. Eland IA, van der Lei J, Stricker BH, et al. Incidence of priapism in the general population. *Urology.* 2001;57:970–972. doi: 10.1016/s0090-4295(01)00941-4
3. Adeyolu AB, Olujuhunge ABK, Morris J, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. *BJU Int.* 2002;90:898–902. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.03022.x>
4. Kilic M, Serefoglu EC, Ozdemir AT, et al. The actual incidence of papaverine-induced priapism in patients with erectile dysfunction following penile colour Doppler ultrasonography. *Andrologia.* 2010;42:1–4. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.00940.x
5. Jünemann KP, Person-Jünemann C, Alken P. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Semin Urol.* 1990 May;8(2):80-93.
6. Morales A, Gingell C, Collins M, et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1998;10:69–73. discussion 73-4. doi: 10.1038/sj.ijir.3900354

7. Rezaee ME, Gross MS. Are we overstating the risk of priapism with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors? *J Sex Med.* 2020;17:1579–82. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.05.019
8. Tuygun C, Guvercinci M, Conkbayir I, et al. Post-surgical high-flow priapism treated by embolization. *Int J Urol.* 2007 Dec;14(12):1107-8. doi: 10.1111/j.1442-2042.2007.01895.x.
9. Wen CC, Munarriz R, McAuley I, et al. : Management of ischemic priapism with high-dose intracavernosal phenylephrine: from bench to bedside. *J Sex Med.* 2006;3(5):918–22. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.00140.x
10. Davila HH, Parker J, Webster JC, et al. Subarachnoid hemorrhage as complication of phenylephrine injection for the treatment of ischemic priapism in a sickle cell disease patient. *J Sex Med.* 2008 Apr;5(4):1025-1028. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00715.x.
11. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, et al. *Eur Urol.* 2014 Feb;65(2):480-9. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.008.
12. Bennett N, Mulhall J. Sickle cell disease status and outcomes of African-American men presenting with priapism. *J Sex Med.* 2008 May;5(5):1244-1250. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00770.x.
13. Winter CC Cure of idiopathic priapism: new procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. *Urology.* 1976 Oct;8(4):389-91. doi: 10.1016/0090-4295(76)90498-2.
14. Ebbehøj J A new operation for priapism. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1974;8(3):241-2. doi: 10.3109/02844317409084400.
15. Lue TF, Pescatori ES. Distal cavernosum-glans shunts for ischemic priapism. *J Sex Med.* 2006 Jul;3(4):749-752. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00281.x.
16. Hanafy HM, Saad SM, Al-Ghorab MM. Ancient Egyptian medicine: contribution to urology. *Urology.* 1974 Jul;4(1):114-20. doi: 10.1016/0090-4295(74)90124-1.
17. Quackels R. Cure d'un cas de priapisme par anastomose cavernospongieuse [treatment of a case of priapism by cavernospongiuous anastomosis]. *Acta Urol Belg.* 1964 Jan;32:5-13.
18. Grayhack JT, McCullough W, O'Connor VJ jr, et al. Venous bypass to control priapism. *Invest Urol.* 1964 Mar;1:509-13.
19. Rees RW, Kalsi J, Minhas S, et al. The management of low-flow priapism with the immediate insertion of a penile prosthesis. *BJU Int.* 2002 Dec;90(9):893-7. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.03058.x.
20. Yucel OB, Pazir Y, Kadioglu A. Penile Prosthesis Implantation in Priapism. *Sex Med Rev.* 2018 Apr;6(2):310-318. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.08.002.
21. Corbetta JP, Durán V, Burek C, et al. High flow priapism: diagnosis and treatment in pediatric population. *Pediatr Surg Int.* 2011 Nov;27(11):1217-21. doi: 10.1007/s00383-011-2911-7.
22. Shapiro RH, Berger RE. Post-traumatic priapism treated with selective cavernosal artery ligation. *Urology.* 1997 Apr;49(4):638-43. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00045-9.
23. Arrichiello A, Angileri SA, Buccimazza G, et al. Interventional radiology management of high flow priapism: review of the literature. *Acta Biomed.* 2020 Sep 23;91(10-S):e2020010. doi: 10.23750/abm.v91i10-S.10233.
24. Mocniak M, Durkin CM, Early K. The use of sudafed for priapism in pediatric patients with sickle cell disease. *J Pediatr Nurs.* 2012 Feb;27(1):82-4. doi: 10.1016/j.pedn.2011.10.006.
25. Okpala I, Westerdale N, Jegede T, et al. Etilerfrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2002 Sep;118(3):918-21. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03691.x.
26. Priyadarshi S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. *Int J Impot Res.* 2004 Oct;16(5):424-6. doi: 10.1038/sj.ijir.3901180.
27. Perimenis P, Athanasopoulos A, Papathanasopoulos P, et al. Gabapentin in the management of the recurrent, refractory, idiopathic priapism. *Int J Impot Res.* 2004 Feb;16(1):84-5. doi: 10.1038/sj.ijir.3901165.
28. Rourke KF, Fischler AH, Jordan GH. Treatment of recurrent idiopathic priapism with oral baclofen. *J Urol.* 2002 Dec;168(6):2552; discussion 2552-3. doi: 10.1097/01.ju.0000037840.60405.41.
29. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, et al. Feasibility of the use of phosphodiesterase

- type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med.* 2006 Nov;3(6):1077-1084. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00333.x.
30. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, et al. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology.* 2006 May;67(5):1043-8. doi: 10.1016/j.urology.2005.11.045.
 31. Tzortzis V, Mitrakas L, Gravas S, et al. Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors alleviate recurrent priapism complicating thalassemia intermedia: a case report. *J Sex Med.* 2009 Jul;6(7):2068-71. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01285.x.
 32. Levine LA, Guss SP. Gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. *J Urol.* 1993 Aug;150(2 Pt 1):475-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35520-9.

BÖLÜM 16

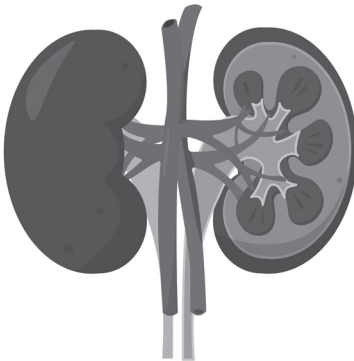
RENAL TRAVMALAR

Recep ERYILMAZ¹

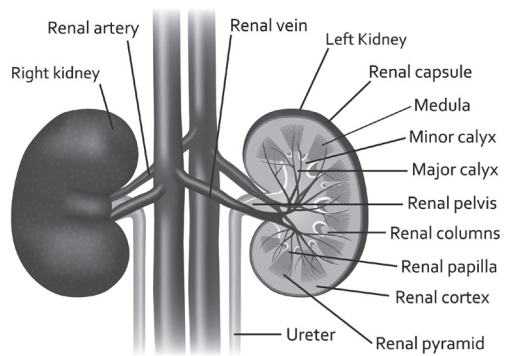
Böbrek Anatomisi

Böbrekler, vücudun retroperiton bölgesinde yer alan ve oldukça korunaklı bir bölgede yer almaktadır. Sağ böbrek karaciğerden dolayı sol böbreğe göre daha aşağıda yer almaktadır. Böbrek parankimin hemen üzerinde kapsül ve bu kapsülün üzerinde de gerota fasyası bulunmaktadır. Gerota ön tarafta peritona yapışık durumdadır. Gerotanın etrafında da perirenal bölgede kalın bir yağ tabakası bulunmaktadır. Her bir böbreğin ağırlığı yaklaşık 150 gr kadardır. Normal bir böbreğin 3 boyutlu uzunlukları 12x6x3cm civarındadır. Sağ böbreğin üst tarafında adrenal bez, ön tarafında karaciğer, duodenum, vena kava inferior yer almakta, alt tarafında ise kolonun çıkan kısmı bulunmaktadır.(1)

Sol böbreğin üst tarafında adrenal bez, dalak, böbreğin pedikül kısmında pankreas kuyruğu ve ön üst bölgesinde de jejunum ve inen kolon bulunmaktadır. Böbrek anatomisi ve komşulukları şekil 1-2 de gösterilmiştir.



Şekil 1.



Şekil 2. Sobotta anatomi atlası

1 Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD., recepuro@hotmail.com

Cerrahi tedaviler

Renal travmalarda yapılan cerrahinin temel amacı nefron krüyucu cerrahi olmalıdır.

Hastanın hayatını tehlikeye sokacak şekilde ciddi kanaması olan,üreteropelvik bileşkede komplet travma gelişmiş ve üreter stentine veya peruktan dreana-ja yanıt vermeyen ürinomu olan hastalarda kesin cerrrahi tedavi endikasyonu oluşmaktadır.

Üriner sistem dışına idrar kaçağı olan, böbrek etrafında nekrotik dokunun olması,geç dönemde teşhis edilmiş arter yaralanması ve gradelemenin yapılamadığı hastalarda kısmi cerrahi endikasyonu oluşmaktadır.(15)

Renal travmalı hastaya cerrahi tedavi planlandığında göbek altı ve göbek üstü median kesi ile transperitoneal yol tercih edilmelidir. Burdan batın içindeki tüm organlar rahatlıkla değerlendirilebilir.Penetrant yaralanmalarda böbrek dışındaki organlarda yaralanma daha sık oluşmaktadır. Yaralanan bu organlarda bu kesi ile tedavi edilebilir.Cerrahi tedaviye alınan hastalarda öncelikle rekonstrüksiyon yapılmalıdır.Bu rekonstrüksiyonda nekrotik dokuların debritlemesi,kanayan vasküler yapıların bağlanması,renal toplayıcı sistemdeki perforasyonların usulüne uygun suture edilmesi işlemi yapılmalıdır.Şayet renal rekonstrüksiyon mümkün değilse nefrektomi yapılmalıdır.Günümüzde cerrahiye giden renal travmalı hastaların ancak %10-15 inde nefrektomi yapılmaktadır.(16)

KAYNAKLAR:

1. Muslumanoglu AY, Esen T, Tefekli A (2007). Üriner Sistem Taş Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
2. Hopper KD, Yakes WF. The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: Risk of puncturing the lung, spleen and liver as determined by CT: AJR 1990;154:115-117,
3. Elhan A, Arıncı K. (2001). Anatomi(3.baskı). Ankara: Güneş Kitabevi,
4. Kabalin JN. Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys and ureters. In: Walsch PC, Retig AB, Vaughan ED, Wein AJ.(eds), Campbells Urology. Philadelphia. 2002;3-40.
5. Jyoti D Chouhan, Andrew G Winer, Christina Johnson, Jeffrey P Weiss, Llewellyn M Hyacinthe Contemporary evaluation and management of renal trauma Can J Urol 2016 Apr;23(2):8191-7
6. Thomas Björsum-Meyer , Lars Rasmussen, Lars Lund, Niels Qvist Blunt kidney trauma in children Ugeskr Laeger. 2017 May 22;179(21):V02170089.
7. Escobar W, Guacheta P, Castillo-Cobaleda DE, Garcia-Perdomo HA. Report on management of severe renal trauma Arch Esp Urol. 2020 May;73(4):274-280.)
8. Mehmet Emin Balcıoğlu , Mehmet Emin Boleken , Muazzez Çevik , Murat Savaş , Fatıma Nurfeşan Boyacı Blunt renal trauma in children: a retrospective analysis of 41 cases Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2014 Mar;20(2):132-5.
9. Eric Ballon-Landa , Omer A Raheem , Thomas W Fuller , Leslie Kobayashi , Jill C Buckley Renal Trauma Classification and Management: Validating the Revised Renal Injury Grading Scale J Urol. 2019 Nov;202(5):994-1000.)

10. Patrick Ho , Nicholas J Hellenthal Independent predictors of mortality for patients with traumatic renal injury World J Urol. 2021 Sep;39(9):3685-3690.
11. J Kevin Smith , Philip J Kenney Imaging of renal trauma Radiol Clin North Am. 2003 Sep;41(5):1019-35.
12. Sophia Liff Maibom , Susanne Christiansen Frevert, Mette Lind Holm Correct diagnostic of traumatic renal trauma is important for the treatment Ugeskr Laeger. 2017 Oct 2;179(40):V04170338.
13. Ling-Chen Chien , Keith D Herr , Krystal Archer-Arroyo , Mona Vakil , Tarek N Hanna Review of Multimodality Imaging of Renal Trauma Radiol Clin North Am. 2020 Sep;58(5):965-979
14. P Chiron , E Hornez , G Boddaert , M Dusaud , Y Bayoud , B Molimard , F R Desfemmes , X Durand Grade IV renal trauma management. A revision of the AAST renal injury grading scale is mandatory Eur J Trauma Emerg Surg.2016 Apr;42(2):237-41.
15. Elaine J Redmond , Darcie A Kiddoo , Peter D Metcalfe Contemporary management of pediatric high grade renal trauma: 10 year experience at a level 1 trauma centre J Pediatr Urol. 2020 Oct;16(5):656.e1-656.
16. Atar F.A. , Evren İ,Şeker K.G, Şam E, Tuğcu V, Ekşi M. Renal travmalara klinik yaklaşımımız: 8 Yıllık deneyim Yeni Üroloji Dergisi - The New Journal of Urology 2016; 11 (1): 28-31

BÖLÜM 17

SPERM DNA FRAGMENTASYONU VE ERKEK İNFERTİLİTESİ

Kemal ERTAŞ¹

GİRİŞ

Erkek kısırlılığı dünya çapında endişe verici boyutta artmaktadır. Genel infertilite vakalarının% 50'sinde potansiyel nedenleri ortaya koymak için özel incelemeler gerekmektedir.(1)

Yardımcı üreme teknolojisinin önemli ölçüde gelişmesi ile (YÜT) ölü doğum oranları azda olsa azalmıştır.(2)YÜT ,Erkek fertilitasını iyileştirmek için uygun yaklaşım olarak kullanılmamalıdır. Vakaların çoğu idiyopatik kalan erkek infertilitesinin yönetiminde , doğru teşhis mümkündür. Bunun için erkek kısırlığının etiyojisi her yönüyle düşünülmeli , olası mekanizmalar araştırılmalı ve kavram-sallaştırılmalıdır. Bu bağlamda, sperm fonksiyonları ile ilgili moleküler ve genetik süreçleri anlamak çok önemlidir. Sperm fonksiyon testleri ve Üreme sonuçları üzerinde büyük etkiye sahip olan sperm DNA bütünlüğü araştırma önceliğini tekrar kazanmaktadır

Çeşitli ekzojen ve endojen faktörler nedeniyle oluşan Sperm DNA fragmentasyonu (SDF) doğrudan spermin morfolojik özelliklerini bozarak sperm fonksiyonlarını ve üreme kapasitesini azaltmaktadır.(3,4) SDF incelemeleri, erkek kısırlığı için potansiyel bir tanı aracı olup birkaç adımda klinik androlojinin ilerletilmesine yardımcı olur SDF testi, Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Avrupa üroloji derneği (EAU) kılavuzlarında henüz yeterli kanıt düzeyinde olmasa da infertil erkeklerin değerlendirilmesinde rutin testler olarak tavsiye edilmektedir.(5,6)

Çevresel, yaşam tarzı ve endojen faktörlerin yol açtığı mekanizmalar ile oluşan SDF etiyojisinin aydınlatılması erkek infertilitesinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

SPERM DNA HASARININ ETİYOLOJİSİ

Haploid genomun başarılı bir şekilde sekonder oosite iletilmesi için sperm yapısı düzgün olarak yapılır. DNA içeriğinin füzyon ve iletiminin başarısı sınırlı

¹ Op. Dr. Memorial Dicle hastanesi Üroloji Kliniği, drertask@hotmail.com

Erkek infertilitesi için SDF Testi

Baba genomundaki hasar, döllenme başarısızlığının önde gelen nedenlerinden biridir. SDF testi, erkek kısırlılığının değerlendirilmesi için gelişmekte olan ve gelişmiş bir araçtır. Bu amaçla Agarwal ve ark. tarafından klinik uygulama kılavuzu önerilmiştir.(CPG). Bu kılavuz erkek kısırlılığında SDF testinin klinik faydası için kanıta dayalı öneriler sunar.(86) SDF testi klinik varikoseli ve borderline semen parametreleri olan hastalarda , varikoselin neden olduğu bozuklukları düzeltmek ve daha iyi doğurganlık sonuçları elde etmek için bu hastaları seçme konusunda hekimlere yardımcı olabilir.(86)

Ek olarak Oligozoospermik olup ejaküle spermiogramda SDF testi yüksek çıkan erkeklerde yardımcı üreme prosedürleri için testiküler sperm kullanımının daha faydalı olacağı ortaya konabilir. (22,92,93) Ayrıca, SDF testi, doğal hamilelik ve YÜT sonuçlarını değerlendirmek için bir tahmin aracı olarakta kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Fleming S, Green S, Hall J, Hunter A. Analysis and alleviation of male infertility. *Microsc Anal.* 1995;45:35–7.
2. Neri Q, Tanaka N, Wang A, Katagiri Y, Takeuchi T, Rosenwaks Z, et al. Intracytoplasmic sperm injection. *Minerva Ginecol.* 2004;56:189–96.
3. Al Omrani B, Al Eisa N, Javed M, Al Ghedan M, Al Matrafi H, Al Sufyan H. Associations of sperm DNA fragmentation with lifestyle factors and semen parameters of Saudi men and its impact on ICSI outcome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):49.
4. González-Marín C, Gosálvez J, Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci.* 2012;13(11):14026–52.
5. Jarro J, Sigman M, Kolettis PN, Lipshultz LR, McClure RD, et al. Optimal evaluation of the infertile male. AUA best practice statement reviewed and validity confirmed. 2011.
6. Male infertility. EAU guidelines [Internet]. 2017 [cited September, 2018]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/>.
7. Conwell CC, Vilfan ID, Hud NV. Controlling the size of nanoscale toroidal DNA condensates with static curvature and ionic strength. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(16):9296–301.
8. Simon L, Aston K, Emery B, Hotaling J, Carrell D. Sperm DNA damage output parameters measured by the alkaline comet assay and their importance. *Andrologia.* 2017;49(2):e12608.
9. Simon L, Murphy K, Shamsi M, Liu L, Emery B, Aston K, et al. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Hum Reprod.* 2014;29(11):2402–12.
10. Ward WS. Function of sperm chromatin structural elements in fertilization and development. *Mol Hum Reprod.* 2009;16(1):30–6.
11. Ajduk A, Yamauchi Y, Ward MA. Sperm chromatin remodeling after intracytoplasmic sperm injection differs from that of in vitro fertilization. *Biol Reprod.* 2006;75(3):442–51.
12. Page AW, Orr-Weaver TL. Stopping and starting the meiotic cell cycle. *Curr Opin Genet Dev.* 1997;7(1):23–31.
13. Erenpreiss J, Spano M, Erenpreisa J, Bungum M, Giwercman A. Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. *Asian J Androl.* 2006;8(1):11–29.
14. Laberge R-M, Boissonneault G. On the nature and origin of DNA strand breaks in elongating spermatids. *Biol Reprod.* 2005;73(2):289–96.
15. Erenpreiss J, Bars J, Lipatnikova V, Erenpreisa J, Zalkalns J. Comparative study of cytochemical

- tests for sperm chromatin integrity. *J Androl.* 2001;22(1):45–53
16. González-Rojo S, Fernández-Díez C, Guerra SM, Robles V, Herrera MP. Differential gene susceptibility to sperm DNA damage: analysis of developmental key genes in trout. *PLoS One.* 2014;9(12):e114161.
17. Gunes S, Al-Sadaan M, Agarwal A. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(3):309–19.
18. Ahmad G, Agarwal A. Ionizing radiation and male fertility. In: *Male infertility*: Springer, New Delhi; 2017. p. 185–96.
19. Henkel R, Kierspel E, Stalf T, Mehnert C, Menkveld R, Tinneberg H-R, et al. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in nonleukocytospermic patients. *Fertil Steril.* 2005;83(3):635–42.
20. Sakkas D, Mariethoz E, Manicardi G, Bizzaro D, Bianchi PG, Bianchi U. Origin of DNA damage in ejaculated human spermatozoa. *Rev Reprod.* 1999;4(1):31–7.
21. Sakkas D, Manicardi G, Grace Bianchi P, Bizzaro D, Bianchi U. Relationship between the presence of endogenous nicks and sperm chromatin packaging in maturing and fertilizing mouse spermatozoa. *Biol Reprod.* 1995;52(5):1149–55.
22. Esteves SC, Sánchez-Martín F, Sánchez-Martín P, Schneider DT, Gosálvez J. Comparison of reproductive outcome in oligozoospermic men with high sperm DNA fragmentation undergoing intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1398–405.
23. John Aitken R, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biol Reprod.* 1989;41(1):183–97.
24. Sakamoto Y, Ishikawa T, Kondo Y, Yamaguchi K, Fujisawa M. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele. *BJU Int.* 2008;101(12):1547–52.
25. Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 2. *Nat Rev Urol.* 2013;10(1):26–37.
26. Wang Y-J, Zhang R-Q, Lin Y-J, Zhang R-G, Zhang W-L. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(3):307–14.
27. Intasqui P, Camargo M, Del Giudice PT, Spaine DM, Carvalho VM, Cardozo KHM, et al. Sperm nuclear DNA fragmentation rate is associated with differential protein expression and enriched functions in human seminal plasma. *BJU Int.* 2013;112(6):835–43.
28. Intasqui P, Camargo M, Del Giudice PT, Spaine DM, Carvalho VM, Cardozo KHM, et al. Unraveling the sperm proteome and post-genomic pathways associated with sperm nuclear DNA fragmentation. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(9):1187–202.
29. Skowronek F, Casanova G, Alciaturi J, Capurro A, Cantu L, Montes JM, et al. DNA sperm damage correlates with nuclear ultrastructural sperm defects in teratozoospermic men. *Andrologia.* 2012;44(1):59–65.
30. Puga Molina LC, Luque GM, Balestrini PA, Marín-Briggiler CI, Romarowski A, Buffone MG. Molecular basis of human sperm capacitation. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6:72.
31. Guraya SS. Cellular and molecular biology of capacitation and acrosome reaction in spermatozoa. *Int Rev Cytol.* 2000;199:1–64.
32. Intasqui P, Camargo M, Del Giudice PT, Spaine DM, Carvalho VM, Cardozo KH, et al. Sperm nuclear DNA fragmentation rate is associated with differential protein expression and enriched functions in human seminal plasma. *BJU Int.* 2013;112(6):835–43.
33. Behrouzi B, Kenigsberg S, Alladin N, Swanson S, Zicherman J, Hong S-H, et al. Evaluation of potential protein biomarkers in patients with high sperm DNA damage. *Syst Biol Reprod Med.* 2013;59(3):153–63.
34. Intasqui P, Camargo M, Antoniassi MP, Cedenho AP, Carvalho VM, Cardozo KHM, et al. Association between the seminal plasma proteome and sperm functional traits. *Fertil Steril.* 2016;105(3):617–28.

35. Antoniassi MP, Intasqui P, Camargo M, Zylbersztejn DS, Carvalho VM, Cardozo KH, et al. Analysis of the functional aspects and seminal plasma proteomic profile of sperm from smokers. *BJU Int.* 2016;118(5):814–22
36. Sharma R, Agarwal A, Mohanty G, Du Plessis SS, Gopalan B, Willard B, et al. Proteomic analysis of seminal fluid from men exhibiting oxidative stress. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:85.
37. Cho C-L, Agarwal A. Role of sperm DNA fragmentation in male factor infertility: a systematic review. *Arab J Urol.* 2018;16(1):21–34.
38. Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, El-Tonsy MH, Sharma RK, Meyer A, et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil Steril.* 2003;79:1597–605.
39. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril.* 2003;79(4):829–43.
40. Sakkas D, Urner F, Bizzaro D, Manicardi G, Bianchi P, Shoukir Y, et al. Sperm nuclear DNA damage and altered chromatin structure: effect on fertilization and embryo development. *Hum Reprod.* 1998;13(suppl_4):11–9.
41. Avendaño C, Franchi A, Taylor S, Morshedi M, Bocca S, Oehninger S. Fragmentation of DNA in morphologically normal human spermatozoa. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1077–84.
42. Avendaño C, Franchi A, Duran H, Oehninger S. DNA fragmentation of normal spermatozoa negatively impacts embryo quality and intracytoplasmic and the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a marker of oxidative stress. *Biol Reprod.* 2009;81(3):517–24.
43. Saleh RA, Agarwal A, Nelson DR, Nada EA, El-Tonsy MH, Alvarez JG, et al. Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. *Fertil Steril.* 2002;78(2):313–8.
44. Agarwal A, Cho C-L, Majzoub A, Esteves SC. The role of female factors in the management of sperm DNA fragmentation. *Transl Androl Urol.* 2017;6(Suppl 4):S488.
45. Engel W, Sancken U, Laccone F. Paternal age from a genetic point of view. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2004;1:263–7.
46. Alshahrani S, Agarwal A, Assidi M, Abuzenadah AM, Durairajanayagam D, Ayaz A, et al. Infertile men older than 40 years are at higher risk of sperm DNA damage. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12(1):103.
47. Winkle T, Rosenbusch B, Gagsteiger F, Paiss T, Zoller N. The correlation between male age, sperm quality and sperm DNA fragmentation in 320 men attending a fertility center. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(1):41–6.
48. Brahem S, Mehdi M, Elghezal H, Saad A. The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(5):425–32.
49. Luetjens C, Rolf C, Gassner P, Werny J, Nieschlag E. Sperm aneuploidy rates in younger and older men. *Hum Reprod.* 2002;17(7):1826–32.
50. Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J Mol Med.* 1996;74(6):297–312.
51. Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):5.
52. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: an evidence based review. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(12):729.
53. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl.* 2005;26(3):349–53.
54. Cui X, Jing X, Wu X, Wang Z, Li Q. Potential effect of smoking on semen quality through DNA damage and the downregulation of Chk1 in sperm. *Mol Med Rep.* 2016;14(1):753–61.
55. Akang EN, Oremosu AA, Osinubi AA, James AB, Biose IJ, Dike SI, et al. Alcohol-induced male infertility: is sperm DNA fragmentation a causative? *J Exp Clin Anatomy.* 2017;16(1):53.
56. Anifandis G, Bounartzi T, Messini C, Dafopoulos K, Sotiriou S, Messinis I. The impact of ciga-

- rette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm®. Arch Gynecol Obstet. 2014;290(4):777–82.
57. De Iuliis GN, Thomson LK, Mitchell LA, Finnie JM, Koppers AJ, Hedges A, et al. DNA damage in human spermatozoa is highly correlated with the efficiency of chromatin remodeling
58. Mitchell L, De Iuliis G, Aitken RJ. The TUNEL assay consistently underestimates DNA damage in human spermatozoa and is influenced by DNA compaction and cell vitality: development of an improved methodology. Int J Androl. 2011;34(1):2–13.
59. Dupont C, Faure C, Sermondade N, Boubaya M, Eustache F, Clément P, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. Asian J Androl. 2013;15(5):622.
60. Bakos H, Mitchell M, Setchell B, Lane M. The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. Int J Androl. 2011;34(5pt1):402–10.
61. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. Spermatogenesis. 2012;2(4):253–63.
62. Sengupta P. Environmental and occupational exposure of metals and their role in male reproductive functions. Drug Chem Toxicol. 2013;36(3):353–68.
63. Sengupta P, Banerjee R. Environmental toxins: alarming impacts of pesticides on male fertility. Hum Exp Toxicol. 2014;33(10):1017–39.
64. Jeng HA. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. Front Public Health. 2014;2:55.
65. Evenson DP, Wixon R. Environmental toxicants cause sperm DNA fragmentation as detected by the Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®). Toxicol Appl Pharmacol. 2005;207(2):532–7.
66. Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, Ranga G, Li J. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. Fertil Steril. 2008;89(1):124–8.
67. Morris ID. Sperm DNA damage and cancer treatment 1. Int J Androl. 2002;25(5):255–61.
68. Smit M, Van Casteren N, Wildhagen M, Romijn J, Dohle G. Sperm DNA integrity in cancer patients before and after cytotoxic treatment. Hum Reprod. 2010;25(8):1877–83.
69. Ochsendorf F. Infections in the male genital tract and reactive oxygen species. Hum Reprod Update. 1999;5(5):399–420.
70. Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosálvez J, Fernández JL. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by chlamydia trachomatis and mycoplasma. Fertil Steril. 2008;90(2):328–34.
71. Erenpreiss J, Hlevicka S, Zalkalns J, Erenpreisa J. Effect of leukocytospermia on sperm DNA integrity: a negative effect in abnormal semen samples. J Androl. 2002;23(5):717–23.
72. Majzoub A, Agarwal A, Cho CL, Esteves SC. Sperm DNA fragmentation testing: a cross sectional survey on current practices of fertility specialists. Transl Androl Urol. 2017;6(Suppl 4):S710–9.
73. AUGER J, MESBAH M, HUBER C, DADOUNE JP. Aniline blue staining as a marker of sperm chromatin defects associated with different semen characteristics discriminates between proven fertile and suspected infertile men. Int J Androl. 1990;13(6):452–62.
74. Manicardi GC, Bizzaro D, Basic SD. Clinical aspects of sperm chromomycin A3 assay. In: Zini A, Agarwal A, editors. Sperm chromatin: biological and clinical applications in male infertility and assisted reproduction. New York: Springer New York; 2011. p. 171–9.
75. Manicardi GC, Bianchi PG, Pantano S, Azzoni P, Bizzaro D, Bianchi U, et al. Presence of endogenous nicks in DNA of ejaculated human spermatozoa and its relationship to chromomycin A3 accessibility1. Biol Reprod. 1995;52(4):864–7.
76. Sakkas D, Urner F, Bizzaro D, Manicardi G, Bianchi PG, Shoukir Y, et al. Sperm nuclear DNA damage and altered chromatin structure: effect on fertilization and embryo development. Hum Reprod. 1998;13(suppl_4):11–9.
77. Evenson DP. The Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility. Anim Reprod

Sci. 2016;169:56–75.

78. Evenson DP, LARSON KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl.* 2002;23(1):25–43sperm injection outcome. *Fertil Steril.* 2010;94(2):549–57
79. Evenson DP. Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®): 30 years of experience with the SCSA®. In: *Sperm chromatin*: Springer, New York, NY; 2011. p. 125–49.
80. Fernández JL, Muriel L, Goyanes V, Segrelles E, Gosálvez J, Enciso M, et al. Simple determination of human sperm DNA fragmentation with an improved sperm chromatin dispersion test. *Fertil Steril.* 2005;84(4):833–42.
81. Fernández JL, Muriel L, Rivero MT, Goyanes V, Vazquez R, Alvarez JG. The sperm chromatin dispersion test: a simple method for the determination of sperm DNA fragmentation. *J Androl.* 2003;24(1):59–66.
82. Pratap H, Hottigoudar SY, Nichanahalli KS, Chand P. Assessment of sperm deoxyribose nucleic acid fragmentation using sperm chromatin dispersion assay. *J Pharmacol Pharmacother.* 2017;8(2):45–9.
83. Ostling O, Johanson KJ. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;123(1):291–8.
84. Singh NP, Danner DB, Tice RR, McCoy MT, Collins GD, Schneider EL. Abundant alkalisensitive sites in DNA of human and mouse sperm. *Exp Cell Res.* 1989;184(2):461–70.
85. Sharma R, Masaki J, Agarwal A. Sperm DNA fragmentation analysis using the TUNEL assay. *Methods Mol Biol* 2013;927:121–36.
86. Gupta S, Sharma R, Agarwal A. Inter and intra-laboratory standardization of TUNEL assay for assessment of sperm DNA fragmentation. *Curr Protoc Toxicol.* 2017;74(1):16.1. 1–.1. 22.
87. Mahfouz RZ, Said TM, Agarwal A. The diagnostic and therapeutic applications of flow cytometry in male infertility. *Arch Med Sci Spec Issues.* 2009;2009(1):108.
88. Sharma R, Cakar Z, Agarwal A. TUNEL assay by benchtop flow cytometer in clinical laboratories. In: *A Clinician's guide to sperm DNA and chromatin damage*: Springer, Cham; 2018. p. 103–18.
89. Sharma RK, Sabanegh E, Mahfouz R, Gupta S, Thiagarajan A, Agarwal A. TUNEL as a test for sperm DNA damage in the evaluation of male infertility. *Urology.* 2010;76(6):1380–6.
90. Sharma R, Ahmad G, Esteves SC, Agarwal A. Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) assay using bench top flow cytometer for evaluation of sperm DNA fragmentation in fertility laboratories: protocol, reference values, and quality control. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(2):291–300.
91. Ribeiro S, Sharma R, Gupta S, Cakar Z, De Geyter C, Agarwal A. Inter and intra-laboratory standardization of TUNEL assay for assessment of sperm DNA fragmentation. *Andrology.* 2017;5(3):477–85.
92. Moskovtsev SI, Jarvi K, Mullen JBM, Cadesky KI, Hannam T, Lo KC. Testicular spermatozoa have statistically significantly lower DNA damage compared with ejaculated spermatozoa in patients with unsuccessful oral antioxidant treatment. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1142–6.
93. Greco E, Scarselli F, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod.* 2005;20(1):226–30.

BÖLÜM 18

TESTİS TORSİYONU

Serdar BAŞBOĞA¹
Murat Buğra ÇOLAK²

TANIM

Testis torsiyonu, testisin ve spermatik kordun kendi etrafında dönmesi sonucunda, testiküler arteriyel ve venöz akımın bozulmasına sebep olan akut skrotum durumudur. İntravajinal, ektravajinal ve apendiks testis torsiyonu olmak üzere 3 alt tipi vardır.

Apendiks testis torsiyonu en sık prepubertal dönemde görülürken, testis ve spermatik kord torsiyonu en sık perinatal ve pubertal dönemde görülür [1]. Ancak ilerleyen yaşlarda da görülebilir.

Tablo 1: Akut Skrotal Ağrı Ayırıcı Tanısı [2]	
Apendiks/Spermatik Kord Torsiyonu	Herni/Hidrosel
Epididimit	Varikosel
Orşit	Skrotal Kitle
Skrotal Ödem/Eritem	Kas-İskelet Sistemi Ağrısı
Travma	Yansıyan Ağrı

Akut skrotal ağrının diğer nedenleri orşit, varikosel, inkarsere herni, idiyopatik skrotal ödem, skrotal hematoma, apandisit veya sistemik hastalıklardır (örn. Henoch-Schönlein purpurası) [3-15]. Ayrıca travma ve travmaya sekonder gelişen hematoma, testis kontüzyonu, rüptürü, dislokasyonu da akut skrotumun bir nedeni olabilir [16-21].

1. İNTRAVAJİNAL TESTİS TORSİYONU:

Testisin tunika vajinalis tabakası içerisinde gelişen torsiyon tipidir. Daha çok pubertal dönemde görülür.

¹ Op. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, serdarbasboga@gmail.com

² Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, muratb.colak@gmail.com

Tablo 2 [33]

Kanıt Özeti	LE
Testis torsiyonunun teşhisi değerlendirme ve fizik muayeneye dayanır.	
Doppler US, akut skrotumu değerlendirmek için etkili bir görüntüleme aracıdır ve sintigrafi ve dinamik kontrastlı MRG ile karşılaştırılabilir.	2a
Akut skrotumlu yenidoğanlar cerrahi aciller olarak tedavi edilmelidir.	3

Tablo 3 [33]

Öneriler	Güç Derecesi
Testis torsiyonu pediatrik ürolojik bir acil durumdur ve acil tedavi gerektirir.	Güçlü
Testis torsiyonu olan yenidoğanlarda kontralateral testisin orşiopeksisini yapın. Prenatal torsiyonda cerrahinin zamanlaması genellikle klinik bulgulara göre belirlenir.	Zayıf
Klinik kararı fizik muayeneye dayandırın. Akut skrotumu değerlendirmek için Doppler ultrason kullanımı faydalıdır, ancak bu müdahaleyi geciktirmemelidir.	Güçlü
Apendiks testisin torsiyonunu konservatif olarak yönetin. Şüpheli durumlarda ve kalıcı ağrısı olan hastalarda cerrahi eksplorasyon yapın.	Güçlü
Semptomların başlamasından sonraki 24 saat içinde tüm testis torsiyonu vakalarında acil cerrahi eksplorasyon yapın. Prenatal torsiyonda cerrahinin zamanlaması genellikle klinik bulgulara göre belirlenir.	Güçlü

KAYNAKLAR

1. Campbell-Walsh, 4. Cilt, Kısım XVII, sayfa 3587
2. Campbell-Walsh, 4. Cilt, Kısım XVII, sayfa 3586
3. Bingol-Kologlu, M., et al. An exceptional complication following appendectomy: acute inguinal and scrotal suppuration. Int Urol Nephrol, 2006. 38: 663. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160451/>
4. Dayanir, Y.O., et al. Epididymoorchitis mimicking testicular torsion in Henoch-Schonlein purpura. Eur Radiol, 2001. 11: 2267. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11702171/>
5. Diamond, D.A., et al. Neonatal scrotal haematoma: mimicker of neonatal testicular torsion. BJU Int, 2003. 91: 675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699483/>
6. Ha, T.S., et al. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schonlein purpura. Acta Paediatr, 2007. 96: 552. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17306010/>
7. Hara, Y., et al. Acute scrotum caused by Henoch-Schonlein purpura. Int J Urol, 2004. 11: 578. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15242376/>
8. Klin, B., et al. Acute idiopathic scrotal edema in children--revisited. J Pediatr Surg, 2002. 37: 1200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12149702/>
9. Krause, W. Is acute idiopathic scrotal edema in children a special feature of neutrophilic ecc-

- rine hidradenitis? *Dermatology*, 2004. 208: 86; author reply 86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730248/>
9. Matsumoto, A., et al. Torsion of the hernia sac within a hydrocele of the scrotum in a child. *Int J Urol*, 2004. 11: 789. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15379947/>
 10. Myers, J.B., et al. Torsion of an indirect hernia sac causing acute scrotum. *J Pediatr Surg*, 2004. 39: 122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694389/>
 11. Ng, K.H., et al. An unusual presentation of acute scrotum after appendicitis. *Singapore Med J*, 2002. 43: 365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12437045/>
 12. Singh, S., et al. Acute scrotum in children: a rare presentation of acute, non-perforated appendicitis. *Pediatr Surg Int*, 2003. 19: 298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682749/>
 13. van Langen, A.M., et al. Acute idiopathic scrotal oedema: four cases and a short review. *Eur J Pediatr*, 2001. 160: 455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11475590/>
 15. Vlazakis, S., et al. Right acute hemiscrotum caused by insertion of an inflamed appendix. *BJU Int*, 2002. 89: 967. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010250/>
 16. D'Andrea, A., et al. US in the assessment of acute scrotum. *Crit Ultrasound J*, 2013. 5: S8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/doi:10.1186/2036-7902-5-S1-S8/>
 17. Davis, J.E., et al. Scrotal emergencies. *Emerg Med Clin North Am*, 2011. 29: 469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782069/>
 18. Jimoh, B.M., et al. Idiopathic scrotal hematoma in neonate: a case report and review of the literature. *Case Rep Urol*, 2014. 2014: 212914. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982811/>
 19. Matzek, B.A., et al. Traumatic testicular dislocation after minor trauma in a pediatric patient. *J Emerg Med*, 2013. 45: 537. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899815/>
 20. Wright, S., et al. Emergency ultrasound of acute scrotal pain. *Eur J Emerg Med*, 2015. 22: 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910960/>
 21. Yusuf, G.T., et al. A review of ultrasound imaging in scrotal emergencies. *J Ultrasound*, 2013. 16: 171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24432171/>
 22. Yerkes, E.B., et al. Management of perinatal torsion: today, tomorrow or never? *J Urol*, 2005. 174: 1579. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148656/>
 23. Nussbaum Blask, A.R., et al. Color Doppler sonography and scintigraphy of the testis: a prospective, comparative analysis in children with acute scrotal pain. *Pediatr Emerg Care*, 2002. 18: 67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11973493/>
 24. Paltiel, H.J., et al. Acute scrotal symptoms in boys with an indeterminate clinical presentation: comparison of color Doppler sonography and scintigraphy. *Radiology*, 1998. 207: 223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9530319/>
 25. Terai, A., et al. Dynamic contrast-enhanced subtraction magnetic resonance imaging in diagnostics of testicular torsion. *Urology*, 2006. 67: 1278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765192/>
 26. Yuan, Z., et al. Clinical study of scrotum scintigraphy in 49 patients with acute scrotal pain: a comparison with ultrasonography. *Ann Nucl Med*, 2001. 15: 225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545192/>
 27. Mushtaq, I., et al. Retrospective review of paediatric patients with acute scrotum. *ANZ J Surg*, 2003. 73: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12534742/>
 28. Haj, M., et al. Effect of external scrotal cooling on the viability of the testis with torsion in rats. *Eur Surg Res*, 2007. 39: 160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17341878/>
 29. Campbell-Walsh, 4. Cilt, Kısım XVII, sayfa 3590
 30. Visser, A.J., et al. Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU Int*, 2003. 92: 200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887467/>
 31. Tryfonas, G., et al. Late postoperative results in males treated for testicular torsion during childhood. *J Pediatr Surg*, 1994. 29: 553. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8014814/>
 32. Anderson, M.J., et al. Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. *J Urol*, 1992. 147: 1545. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593686/>
 33. EAU Guidelines, 2022

BÖLÜM 19

TESTİS KANSERİNİN ERKEN TANISINDA KENDİ KENDİNE TESTİS MUAYENESİ

Bilal GÜNAYDIN¹

GİRİŞ

Sağlık alanındaki gelişmeler, toplumdaki risk faktörlerine maruziyette farkındalığın artmasına, tanı süreçlerindeki hızlı ilerlemeler ve teknolojiye sağlık alanının hızlı adaptasyonuna rağmen ne yazık ki testis tümörlerinde farkındalık yeterli yol alamamıştır.

Testis tümörleri nadir kanserlerdir (1). Dünyada yılda yaklaşık 8000-10000 yeni vaka bildirilmektedir (2). Testis kanserleri coğrafi, ırksal ve etnik farklılıklar göstermektedir; öyle ki Asya ve Afrikada insidansı 100.000 de 1'in altında ve ABD'de siyahi toplumda 100.000 de 1,2 gibi düşük iken, Kuzey Avrupa ülkelerinden Danimarka ve Norveç'te 100.000 de 9,2 ve 9,9 gibi daha yüksek insidanslar mevcuttur (3). Testis kanseri insidansında son 40 yılda 2 kat olmak üzere genel bir artış söz konusu olmakla birlikte beyaz ırkta daha belirgindir (4). İnsidans artarken testis kanseri tedavisinde kür %95'lerdedir ve ABD'de testis kanserine bağlı ölüm yıllık 400 hastada bildirilmektedir (2,5). 15-49 yaşları arası erkeklerde en sık görülen kanser iken, 15-19 yaş aralığında en sık görülen ikinci kanserdir (6). Ortalama görülme yaşı 33 tür (7). Türkiye'de ise birleşik veri tabanına göre erkeklerde görülen kanserler içerisinde 15-19 yaş aralığında %19,6 ve 20-24 yaş aralığında %30,1 ile birinci sırada yer alırken; 24-45 yaş aralığında kolorektal, trakea-bronş-akciğer ve tiroid kanserlerinden sonra %8,3 ile 4. sırada yer almaktadır (8). Testis kanserinde tedaviye başlama zamanı, ne yazık ki hastalığın geç farkedilmesine bağlı olarak hala uzamaktadır (9).

Testis tümörleri nadir görülen tümörler olmasına rağmen etkilediği grup genç, sağlıklı ve üretken erkek popülasyon olduğundan farkındalığının arttırılması, erken tanı ve tedavi sürecinin erken başlanabilmesi açısından çok önemlidir. Testis tümörlerinde bir tarama programının olmaması, göreceli olarak nadir görülebilmesi, tanı konulduğunda gerek cerrahi, gerek tümör tipine göre kemoterapi veya

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Niğde Ömer Halis Demir Üniversitesi; Üroloji AD., bilalgun@hotmail.com

mal olmuş kişilerin yaşadıklarını paylaşmaları veya böylesine organizasyonlarda yer almaları toplumun bilinçlenmesi ve farkındalığının artması noktasında çok etkili olmaktadır.

Farkındalığı arttırırken toplum içerisindeki dinamikler de göz önüne alınmalı ve yapılacak etkinlikler ve uygulamalar toplumla bağdaşmalıdır. Öyle ki İbiyote ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında katılımcılara çeşitli sorular sormuşlar ve katılımcıların %37'si testislerine dokunmaktan utandıklarını, %15'i testislerine dokunmanın günah olduğunu düşündüklerini rapor etmişlerdir (27).

Kendi kendine testis muayenesinin farkındalığının arttırılması ve toplumun bilinçlendirilmesi erken tanı için tek başına yeterli değildir. Testis kanserli hasta grubu genç ve sağlıklı erkeklerdir. Dolayısı ile bu hasta grubunda hastalığı ve tedaviyi reddetme diğer kanser gruplarına göre daha yüksek oranda görülebilmektedir (28). Hastalar, reddetme dışında kanser korkusu, cinsel güç kaybı korkusu, utanma gibi sebeplerle testiste anormallik saptasalar bile hekime başvurmamaktadırlar (17). Benzer şekilde farklı bir çalışmada ise katılımcıların %69'unun testis kanseri saptama korkusu ile muayene yapmak istemediklerini saptanmıştır (27). Bu sebep ile testis kanserinin tanı konulduğunda yüksek başarı ile tedavi edilebilir olduğu topluma anlatılmalı ve bunun ilgili toplum tarafından anlaşıldığı ortaya konulmalıdır.

SONUÇ

Testis tümörünün erken tanısı ancak ve ancak kendi kendine testis muayenesi ile mümkündür. Kendi kendine testis muayenesi sıcak bir duş esnasında veya sonrasında yapılmalıdır. Testis muayenesinin yaygınlaştırılabilmesi ve toplumda kabul görebilmesi için öncelikli olarak testis tümörünün ne olduğu ve tedavi başarısının çok yüksek olduğu anlatılmalıdır. Kendi kendine testis muayenesi için toplumda var olan ön yargılar ve kısıtlayıcı faktörler ortaya konulmalı, toplumun kendi sosyal ve kültürel dinamikleri göz önünde bulundurularak etkinlikler ve uygulamalar planlanmalıdır. Günümüzün en önemli geniş ve farklı kitlelere ulaşabilme olanağı sağlayan sosyal medya ve dijital platformlar amaca uygun olarak kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. National Organization for Rare Disorders. Testicular Cancer. 2019. Available from: <https://rare-diseases.org/rare-diseases/testicular-cancer/>.
2. American Cancer Society. Facts About Testicular Cancer | Testicular Cancer Statistics. 2019. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/testicular-cancer/>
3. Znaor A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts et al. Global patterns in testicular cancer incidence and mortality in 2020. *Int J Cancer* 2022 151(5): 692-698.

4. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010
5. Stoneham S, Murray M, Thomas B, et al. AYA testis cancer: The unmet challenge. *Pediatr Blood Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd; 2019;66. Available from: 10.1002/pbc.27796.
6. National Health Service. Testicular cancer - NHS. 2019. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/testicular-cancer/>.
7. Brazier Y. What to know about testicular cancer. 2019. Available from: <https://www.medical-newstoday.com/articles/166993.php#treatment>
8. Türkiye kanser istatistikleri 2017 TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
9. Ugwumba FO, Aghaji AE. Testicular cancer: management challenges in an African developing country. *South African Med J*. 2010;100: 114-118
10. Stephenson AJ, Gilligan TD. Neoplasm of the testis. *Cample -Walsh Urology* 10 ed. Male genitalia 2012 vol 1: 837-870,
11. Neriman Akyolcu, Gülay Altun Uğraş Kendi Kendine Meme Muayenesi: Erken Tanıda Ne Kadar Önemli? *The Journal of Breast Health* 2011, 7(1): 10-14
12. K M Cummings, D Lampone, C Mettlin, et al. What young men know about testicular cancer *Prev Med*. 1983 Mar;12(2): 326-30.
13. Rovito MJ, Adams WB, Craycraft M et al. The Association Between Testicular Self-Examination and Stages of Testicular Cancer Diagnosis: A Cross-Sectional Analysis..*J Adolesc Young Adult Oncol*. 2022 Feb;11(1):41-47. doi: 10.1089/jayao.2021.0020.
14. Khadra A, Oakeshott P. Pilot study of testicular cancer awareness and testicular self examination in men attending two South London general practices. *Family Practice* 2002;19:294-296
15. Kuzgunbay B. Testis tümörü erken tanısında kendi kendine muayenin yeri: Dünyada ve Türkiye'de durum. *Üroonkoloji Bülteni* 2014;13:127-129
16. Kuzgunbay B, Yaycioglu O, Soyupak B, et al. Public awareness of testicular cancer and self-examination in Turkey: a multicenter study of Turkish Urooncology Society. *Urol Oncol* 2013;31: 386-391
17. Köse O, Kaygısız M, Dinçel Ç. Testis tümörlerinde klinik bulgular ve ayırıcı tanı. Dinçel Ç (ed) *Üroonkoloji* 2. basım . İZMİR. Meta Basım Matbaacılık 2013 ; 743-747
18. Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin N Am* 2007;34:109-117.
19. Temür B. N. , Karazeybek E., Aksoy N., Özdemir C. Kendi kendine testis muayenesi eğitiminde 3D baskılı modellerin kullanımı. 4. Uluslararası 12. Ulusal Türk Cerrahi Ve Ameliyathane Hemşireliği Kongresi, Antalya, Türkiye, 13 - 16 Ocak 2022, Ss.849
20. Moul JW, Paulsen DF, Dodge RK et al. Delay in diagnosis and survival in testicular cancer: Impact of effective therapy and changes during 18 years. *J Urol* 1990;143 : 520-523
21. Göçgeldi E, Koçak N. Kendi Kendine Testis Muayenesi Konusunda Genç Erişkin Erkeklerle Verilen Eğitimin Değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2010; 52: 270-275.
22. Stephan RA. The clinical presentation of testicular tumors. *Br J Urol* 1962;34: 448-453
23. Dachs RJ, Garb JL, White C, et al. Male collage students' compliance with testicular examination. *J Adolesc Health Care* 1989; 10:295-299
24. Sheley JF, Kinchen EW, Morgan DH, et al. Limited impact of testicular examination promotion. *J Community Health* 1991; 16: 117-118.
25. Sawaya GF, Guirguis-Blake J, LeFevre M, et al. Update on the methods of the US preventive services task force: Estimating certainly and magnitude of net benefit. *Ann Intern Med* 2007; 147: 871-875.
26. Casey RG, Grainger R, Butler MR, et al. Public awareness of testis cancer and the prevalence of testicular self examination -changing patterns over 20 years. *Urology* 2010; 76: 915-918
27. Ibiyote BM, Suleiman EK, Ampofe AG. The awareness and practice of testicular self-examination among male undergraduates in Nigeria: a descriptive cross-sectional study. *BMC Med Edu* 2022; 22: 495-500
28. Moul JW, Paulsen DF, Walther PJ. Refusal of cancer treatment in testicular cancer patients. *J nat Can Inst*.1989; 81:1587-1588

BÖLÜM 20

ÜRETRA DARLIKLARINDA LOKAL TEDAVİ ARAYIŞLARI

Fatih EKREN¹

GİRİŞ

Üretra darlığı genellikle üriner sisteme yapılan üretral kateterizasyon, endoskopik üriner sistem cerrahileri gibi iyatrojenik nedenler ile oluşmaktadır. Travma, geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, üriner sistem taş hastalığı da üretra darlığına sebep olan diğer başlıca nedenlerdir. Üretra darlıkları transüretral yolla yapılan müdahaleler ile çoğunlukla tedavi edilebilen bir hastalık olmakla beraber tekrarlayıcı olması özelliği ile hastanın yineleyen tedavi ihtiyacı duyması ve üriner enfeksiyon, işeme zorluğu gibi yakınmalar oluşturmaları sonucunda kişinin hayat kalitesini bozmaktadır. Günümüzde üretroplasti üretra darlıkları için altın standart tedavi halini almıştır. Sık tekrarlayan tedavi gereksinimleri, üretroplasti ihtiyacı, üretroplasti için greft gereksinimi gibi nedenler ile alternatif tedavi yaklaşımları yönünden üretra darlıklarının tedavisinde birçok deneysel çalışma yapılmış ve gelecek dönemde de yapılmaya devam edecektir.

ÜRETRA ANATOMİSİ

Erkek üretrası genito-üriner membran ile anterior ve posterior üretra olarak iki ayrı bölüme ayrılan 18-20 cm uzunlukta ve 8-9 mm çapta mesane içerisinde depolanan idrarın dış üretral meatus ile vücut dışına atılımını sağlayan tübüler bir yapıdır. Anterior üretra, korpus spongiosum ile sarılı olarak; dış üretral meatus, üretranın en dar kısmı olan fossa navikülaris, penil üretra ve bulber üretra bölümlerinden oluşmaktadır. Posterior üretra ise membranöz üretra, prostatik üretra ve mesane boynu bölümlerini kapsar. Üretra posterior üretra bölümünde transisyonel epitel ile örtülü iken bulber ve penil üretrada psödostratifiye kolumnar epitel, fossa navikülariste ise nonkeratinize skuamöz epitel ile döşelidir. Cowper bezi ve Littre bezleri üretraya açılan salgı bezleridir(1).

¹ Op. Dr. İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği
fekren@gmail.com

yada intraüretral instilasyon yolu ile kullanımın birbirinden farkı olmadan inflamasyon ve spongiofibrozis oluşumunu anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuştur (77).

Transüretral prostat rezeksiyonu sırasında üretra ısısının korunması, siklook-sijenaz-2 inhibitör kullanımı gibi çalışmalar da mevcut olup bu ajanların etkinliği ve güvenilirliği için daha geniş serili çalışmalar gereklidir (15).

SONUÇ

Üretra darlığı artan pelvik travma, endoskopik üriner sistem cerrahisi, üretral kateterizasyon gibi nedenler ile sıklığı artan bir hastalıktır. Rekürrens oranı yüksekliği ve tekrarlayan tedavi ihtiyacı dikkate alındığında üretral dilatasyon ve endoskopik tedavi ile yönetim başarısı düşüktür. Açık üretroplasti her ne kadar altın standart tedavi olarak kabul edilmekteyse de günümüzün tedavi trendi olan minimal invaziv tedavi yaklaşımına uygun alternatif tedavi arayışları her geçen gün daha fazla artmaktadır. Buna yönelik birçok moleküler temelli hayvansal model ortaya konmuş ve bu modellerden yola çıkarak klinik çalışmalar yapılmaktadır. MMC veya steroid kullanımı gibi bazı kılavuzlara giren uygulama önerileri olmakla beraber standart uygulama haline gelebilen bir uygulama halen mevcut değildir. Mevcut çalışmaların ivmesi dikkate alındığında üretra darlıklarında üretroplasti tedavisine gidişi engellemeye yönelik yeni ajanların da denendiği daha geniş serili çalışmaların devam edeceği aşikardır.

KAYNAKLAR

1. ŞİMŞEK, A., & KADIOĞLU, A. Üretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu.
2. SEVİM, M., & ARAS, B. (2019). Kadın Üretra Darlıkları. *Journal of Reconstructive Urology*, 9(2), 57-62.
3. Batur, A. F., Kutman, K. G., Akdeniz, E., & Bolat, M. S. (2015). Erkek Üretra Darlıkları ve Tedavi Stratejileri.
4. Bugeja, S., Payne, S. R., Eardley, I., & Mundy, A. R. (2021). The standard for the management of male urethral strictures in the UK: a consensus document. *Journal of Clinical Urology*, 14(1), 10-20.
5. Jordan GH, McCammon KA. Surgery of the penis and urethra. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell- Walsh urology*. 10th ed. Philadelphia:WB Saunders; 2012.p.956-1000.
6. Steenkamp, J. W., Heyns, C. F., & De Kock, M. L. S. (1997). Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *The journal of Urology*, 157(1), 98-101.
7. Steenkamp, J. W., Heyns, C. F., & De Kock, M. L. (1997). Outpatient treatment for male urethral strictures--dilatation versus internal urethrotomy. *South African Journal of surgery. Suid-afrikaanse Tydskrif vir Chirurgie*, 35(3), 125-130.
8. Wong, S. S., Aboumarzouk, O. M., Narahari, R., O'Riordan, A., & Pickard, R. (2012). Simple

- urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
9. Iversen Hansen, R., Guldberg, O., & Møller, I. (1981). Internal urethrotomy with the Sachse urethrotome. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 15(3), 189-191.
 10. Wright, J. L., Wessells, H., Nathens, A. B., & Hollingworth, W. (2006). What is the most cost-effective treatment for 1 to 2-cm bulbar urethral strictures: societal approach using decision analysis. *Urology*, 67(5), 889-893.
 11. Mustafa, M., Abugaber, D., Nurigorgel, S., Sefik, E., Horsanali, O., & Sadaqah, W. (2011). Urethroplasty; Wide Range of Therapeutic Indications and Surgical Techniques. *Current Concepts of Urethroplasty*
 12. Milroy, E. J. G., Cooper, J. E., Wallsten, H., Chapple, C. R., Eldin, A., Seddon, A. M., & Rowles, P. M. (1988). A new treatment for urethral strictures. *The Lancet*, 331(8600), 1424-1427.
 13. De Vocht, T. F., Van Venrooij, G. E. P. M., & Boon, T. A. (2003). Self-expanding stent insertion for urethral strictures: a 10-year follow-up. *BJU international*, 91(7), 627-630.
 14. Hussain, M., Greenwell, T. J., Shah, J., & Mundy, A. (2004). Long-term results of a self-expanding wallstent in the treatment of urethral stricture. *BJU international*, 94(7), 1037-1039.
 15. Raheem, O. A., & Buckley, J. C. (2014). Adjunctive maneuvers to treat urethral stricture: a review of the world literature. *Translational Andrology and Urology*, 3(2), 170.
 16. Jordan, G. H., Wessells, H., Secrest, C., Squadrito, J. F., McAninch, J. W., Levine, L., ... & United States Study Group. (2013). Effect of a temporary thermo-expandable stent on urethral patency after dilation or internal urethrotomy for recurrent bulbar urethral stricture: results from a 1-year randomized trial. *The Journal of urology*, 190(1), 130-136.
 17. Lumen, N., Campos-Juanatey, F., Greenwell, T., Martins, F. E., Osman, N. I., Riechardt, S., ... & Dimitropoulos, K. (2021). European Association of Urology guidelines on urethral stricture disease (part 1): management of male urethral stricture disease. *European Urology*, 80(2), 190-200.
 18. Kulkarni, S. B., Bhat, A., Bhatyal, H. S., Sharma, G. R., Dubey, D. D., Khattar, N., ... & Joshi, P. M. (2021). The Urological Society of India Guidelines for the management of urethral stricture (Executive Summary). *Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India*, 37(1), 6.
 19. Djordjevic, M. L. (2016). Treatment of urethral stricture disease by internal urethrotomy, dilation, or stenting. *European Urology Supplements*, 15(1), 7-12.
 20. Kamal, B. A. (2001). The use of the diode laser for treating urethral strictures. *BJU international*, 87(9), 831-833.
 21. Guazzieri, S., Bertoldin, R., D'Inca, G., De Marchi, G., Mazzariol, C., Galetti-Prayer, T., & Cecchetti, W. (2001). 980-nm diode laser treatment for recurrent urethral strictures. *European urology*, 39(Suppl. 2), 19-22.
 22. Becker, H. C., Miller, J., Nöske, H. D., Klask, J. P., & Weidner, W. (1995). Transurethral laser urethrotomy with argon laser: experience with 900 urethrotomies in 450 patients from 1978 to 1993. *Urologia Internationalis*, 55(3), 150-153.
 23. Wang, L., Wang, Z., Yang, B., Yang, Q., & Sun, Y. (2010). Thulium laser urethrotomy for urethral stricture: a preliminary report. *Lasers in Surgery and Medicine*, 42(7), 620-623.
 24. Blois, G., Warner, R., & Cohen, M. (1988). Treatment of urethral diseases with neodymium: YAG laser. *Urology*, 32(2), 106-110.
 25. Vicente, J., Salvador, J., & Caffaratti, J. (1990). Endoscopic urethrotomy versus urethrotomy plus Nd-YAG laser in the treatment of urethral stricture. *European urology*, 18, 166-168.
 26. Yenice, M. G., Seker, K. G., Sam, E., Colakoglu, Y., Atar, F. A., Sahin, S., ... & Tugcu, V. (2018). Comparison of cold-knife optical internal urethrotomy and holmium: YAG laser internal urethrotomy in bulbar urethral strictures. *Central European Journal of Urology*, 71(1), 114.
 27. Chen, J., Qian, L., Zheng, B., & Lu, M. (2018). Comparison of holmium laser combined ureteroscopy and cold knife urethrotomy in treatment of simple urethral stricture: a 5 year follow-up

- study. *Int J Clin Exp Med*, 11(12), 13792-13796.
28. Holzhauer, C., Roelofs, A. W., Kums, A. C., Weijerman, P. C., & van Balken, M. R. (2018). Is the laser mightier than the sword? A comparative study for the urethrotomy. *World journal of urology*, 36(4), 663-666.
29. Cecen, K., Karadag, M. A., Demir, A., & Kocaaslan, R. (2014). PlasmaKinetic™ versus cold knife internal urethrotomy in terms of recurrence rates: a prospective randomized study. *Urologia Internationalis*, 93(4), 460-463.
30. Özcan, L., Polat, E. C., Ötünçtemur, A., Önen, E., Cebeci, O. Ö., Memik, Ö., ... & Özbek, E. (2015). Internal urethrotomy versus plasmakinetic energy for surgical treatment of urethral strictur. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*.
31. Basok, E. K., Basaran, A., Gurbuz, C., Yildirim, A., & Tokuc, R. (2008). Can bipolar vaporization be considered an alternative energy source in the endoscopic treatment of urethral strictures and bladder neck contracture?. *International braz j urol*, 34, 577-586.
32. Koc, E., Arca, E., Surucu, B., & Kurumlu, Z. (2008). An open, randomized, controlled, comparative study of the combined effect of intralesional triamcinolone acetonide and onion extract gel and intralesional triamcinolone acetonide alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Dermatologic Surgery*, 34(11), 1507-1514.
33. Kurt, O., Gevher, F., Yazici, C. M., Erboga, M., Dogru, M., & Aktas, C. (2017). Effect of mitomycin-C and triamcinolone on preventing urethral strictures. *International braz j urol*, 43, 939-945.
34. Eltahawy, E., Gur, U., Virasoro, R., Schlossberg, S. M., & Jordan, G. H. (2008). Management of recurrent anastomotic stenosis following radical prostatectomy using holmium laser and steroid injection. *BJU international*, 102(7), 796-798.
35. Tabassi, K. T., Yarmohamadi, A., & Mohammadi, S. (2011). Triamcinolone injection following internal urethrotomy for treatment of urethral stricture. *Urology Journal*, 8(2), 132.
36. Venkatachalam, T. P., Ponnusamy, P., Karuppaiah, P. B., & Darlington, C. D. (2015). Effects of Intralesional Triamcinolone injection following Internal Urethrotomy in treatment of Stricture urethra-A prospective analytical experimental study. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSRJDMS)*, 14(11), 27-34.
37. Ergün, O., Güzel, A., Armağan, A., Koşar, A., & Ergün, A. G. (2015). A prospective, randomized trial to evaluate the efficacy of clean intermittent catheterization versus triamcinolone ointment and contractubex ointment of catheter following internal urethrotomy: long-term results. *International Urology and Nephrology*, 47(6), 909-913.
38. HOSSEINI, S., Kaviani, A., & Golshan, A. R. (2008). Clean intermittent catheterization with triamcinolone ointment following internal urethrotomy.
39. Regmi, S., Adhikari, S. C., Yadav, S., Singh, R. R., & Bastakoti, R. (2018). Efficacy of use of triamcinolone ointment for clean intermittent self catheterization following internal urethrotomy. *JNMA: Journal of the Nepal Medical Association*, 56(212), 745.
40. Yıldırım, M. E., Kaynar, M., Ozyuvali, E., Badem, H., Cakmak, M., Kosem, B., & Cimentepe, E. (2015). The effectiveness of local steroid injection after internal urethrotomy to avoid recurrence. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 87(4), 295-298.
41. Vanni, A. J., Zinman, L. N., & Buckley, J. C. (2011). Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. *The Journal of urology*, 186(1), 156-160.
42. Ayyildiz, A., Nuhoglu, B., GüLERKAYA, B., Caydere, M., ÜSTÜN, H., Germiyanoglu, C., & Erol, D. (2004). Effect of intraurethral Mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture. *International Journal of Urology*, 11(12), 1122-1126.
43. Chang, I. Y., Kim, J. N., Kim, S. O., Han, M., Huh, J. S., Maeng, Y. H., & Yoon, S. P. (2015). Morphological effects of mitomycin C on urothelial responses to experimentally-induced urethral stricture in rats. *International Journal of Urology*, 22(7), 702-709.
44. Shin, D. E., Kim, C. S., Rho, J., & Moon, H. Y. (2009). Effect of mitomycin-C on experimentally

- induced urethral stricture in rats. *Korean Journal of Urology*, 50(8), 805-811.
45. Mazdak, H., Meshki, I., & Ghassami, F. (2007). Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. *European urology*, 51(4), 1089-1092.
46. Ali, L., Shahzad, M., Orakzai, N., Khan, I., & Ahmad, M. (2015). Efficacy of mitomycin C in reducing recurrence of anterior urethral stricture after internal optical urethrotomy. *Korean Journal of Urology*, 56(9), 650-655.
47. Moradi, M., Derakhshandeh, K., Karimian, B., & Fasihi, M. (2016). Safety and efficacy of In
48. Caplan, A. I., & Correa, D. (2011). The MSC: an injury drugstore. *Cell stem cell*, 9(1), 11-15.
49. Castiglione, F., Hedlund, P., Van der Aa, F., Bivalacqua, T. J., Rigatti, P., Van Poppel, H., ... & Albersen, M. (2013). Intratunical injection of human adipose tissue-derived stem cells prevents fibrosis and is associated with improved erectile function in a rat model of Peyronie's disease. *European urology*, 63(3), 551-560.
50. Castiglione, F., Dewulf, K., Hakim, L., Weyne, E., Montorsi, F., Russo, A., ... & Hedlund, P. (2016). Adipose-derived stem cells counteract urethral stricture formation in rats. *European urology*, 70(6), 1032-1041.
51. Sangkum, P., Yafi, F. A., Kim, H., Bouljihad, M., Ranjan, M., Datta, A., ... & Hellstrom, W. J. (2016). Effect of adipose tissue-derived stem cell injection in a rat model of urethral fibrosis. *Canadian Urological Association Journal*, 10(5-6), E175.
52. Shi, Z., Wang, Q., & Jiang, D. (2020). The preventative effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cell exosomes on urethral stricture in rats. *Translational Andrology and Urology*, 9(5), 2071.
53. Gottipamula, S., Sundarrajan, S., Chokalingam, K., & Sridhar, K. N. (2019). The effect of human amniotic epithelial cells on urethral stricture fibroblasts. *Journal of Clinical and Translational Research*, 5(1), 44.
54. Olschewski, T., Kröpfl, D., & Seegenschmiedt, M. H. (2003). Endourethral brachytherapy for prevention of recurrent urethral stricture following internal urethrotomy—first clinical experiences and results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 57(5), 1400-1404.
55. Sun, Y. H., Xu, C. L., Gao, X., Jin, Y. N., Wang, L. H., Liao, G. Q., ... & Ma, Y. J. (2001). Intraurethral brachytherapy for prevention of recurrent urethral stricture after internal urethrotomy or transurethral resection of scar. *Journal of endourology*, 15(8), 859-861.
56. Pines, M., & Nagler, A. (1998). Halofuginone: a novel antifibrotic therapy. *General Pharmacology: The Vascular System*, 30(4), 445-450.
57. NAGLER, A., GOFRIT, O., OHANA, M., PODE, D., GENINA, O., & PINES, M. (2000). The effect of halofuginone, an inhibitor of collagen type I synthesis, on urethral stricture formation: in vivo and in vitro study in a rat model. *The Journal of urology*, 164(5), 1776-1780.
58. Krane, L. S., Gorbachinsky, I., Sirintrapun, J., Yoo, J. J., Atala, A., & Hodges, S. J. (2011). Halofuginone-coated urethral catheters prevent periurethral spongiofibrosis in a rat model of urethral injury. *Journal of endourology*, 25(1), 107-112.
59. Jaidane, M., Ali-El-Dein, B., Ounaies, A., Hafez, A. T., Mohsen, T., & Bazeed, M. (2003). The use of halofuginone in limiting urethral stricture formation and recurrence: an experimental study in rabbits. *The Journal of urology*, 170(5), 2049-2052.
60. Fu, D., Chong, T., Li, H., Zhang, H., & Wang, Z. (2014). Docetaxel inhibits urethral stricture formation, an initial study in rabbit model. *PLoS One*, 9(11), e112097.
61. Chong, T., Fu, D. L., Li, H. C., Zhang, H. B., Zhang, P., Gan, W. M., & Wang, Z. M. (2011). Rapamycin inhibits formation of urethral stricture in rabbits. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 338(1), 47-52.
62. Zhang, T., Zhao, W., Ren, T., Chen, J., Chen, Z., Wang, Y., ... & He, T. (2022). The Effects and Mechanisms of the Rapamycin-eluting Stent in Urethral Stricture Prevention in Rabbits. *Bal-*

kan Medical Journal, 39(2), 107.

63. MENEKŞE, G., Celik, H., Erdem, Y., GÜVENÇ, Y., ÇIKLA, U., Kul, H., ... & Bayar, M. A. (2015). Anti-Adhesion Properties of Contractubex® in A Rat Laminectomy Model: A Morphological and Histopathological Study. *Journal of Neurological Sciences*, 32(4).
64. Shirazi, M., Khezri, A., Samani, S. M., Monabbati, A., Kojoori, J., & Hassanpour, A. (2007). Effect of intraurethral captopril gel on the recurrence of urethral stricture after direct vision internal urethrotomy: Phase II clinical trial. *International journal of urology*, 14(3), 203-208.
65. Kim, H. M., Kang, D. I., Shim, B. S., & Min, K. S. (2010). Early experience with hyaluronic Acid instillation to assist with visual internal urethrotomy for urethral stricture. *Korean journal of urology*, 51(12), 853-857.
66. Chung, J. H., Kang, D. H., Choi, H. Y., Jeong, T. Y., Ha, U. S., Han, J. H., ... & Lee, S. W. (2013). The effects of hyaluronic acid and carboxymethylcellulose in preventing recurrence of urethral stricture after endoscopic internal urethrotomy: a multicenter, randomized controlled, single-blinded study. *Journal of Endourology*, 27(6), 756-762.
67. Yıldızhan, M., Dundar, M., Demirci, B., & Çulhacı, N. (2020). The effects of hyaluronic acid on traumatic urethral inflammation. *Urologia Internationalis*, 104(3-4), 283-286.
68. Portilla-de Buen, E., Ramirez-Contreras, J. P., Chefec-Ciociano, J. M., Lopez-Falcony, R., Garcia-Martinez, D., Vazquez-Camacho, J. G., ... & Gonzalez-Ojeda, A. (2021). Hyaluronic Acid Reduces Fibrosis in a Rabbit Model of Urethral Anastomosis. *Research and reports in urology*, 13, 257.
69. Nikolavsky, D., Manwaring, J., Bratslavsky, G., Caza, T., Landas, S., Hryniewicz-Jankowska, A., & Kotula, L. (2016). Novel concept and method of endoscopic urethral stricture treatment using liquid buccal mucosal graft. *The Journal of Urology*, 196(6), 1788-1795.
70. Guzmán-Esquivel, J., Delgado-Enciso, I., Baltazar-Rodríguez, L. M., Rodríguez-Hernández, A., Juárez-Pineda, U., & Melnikov, V. (2011). Metalloproteinase-1 usefulness in urethral stricture treatment. *International urology and nephrology*, 43(3), 763-769.
71. Sangkum, P., Yafi, F. A., Kim, H., Bouljihad, M., Ranjan, M., Datta, A., ... & Hellstrom, W. J. (2015). Collagenase Clostridium histolyticum (Xiaflex) for the treatment of urethral stricture disease in a rat model of urethral fibrosis. *Urology*, 86(3), 647-e1.
72. Ayyıldız, A., Akgül, K. T., Cebeci, Ö., Nuhoglu, B., Çaydere, M., Üstün, H., & Germiyanoglu, C. (2007). Intraurethral honey application for urethral injury: an experimental study. *International Urology and Nephrology*, 39(3), 815-821.
73. Dündar, M., Koçak, I., Erkus, M., & Erol, H. (2002). The effect of diltiazem on the healing of traumatic urethral inflammation. *Urologia internationalis*, 68(4), 268-272.
74. Kilinc, M. F., Doluoglu, O. G., Eser, P. E., Yildiz, Y., Yazar, V. M., Ayyildiz, A., & Hucumenoglu, S. (2019). Intraurethral erythropoietin to prevent fibrosis and improve urethral healing: an experimental study in a rat model. *Urology*, 123, 297-e9.
75. Sahinkanat, T., Ozkan, K. U., Ciralik, H., Ozturk, S., & Resim, S. (2009). Botulinum toxin-A to improve urethral wound healing: an experimental study in a rat model. *Urology*, 73(2), 405-409.
76. Yardimci, I., Karakan, T., Resorlu, B., Doluoglu, O. G., Ozcan, S., Aydın, A., ... & Eroglu, M. (2015). The effect of intraurethral dexpantenol on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral trauma. *Urology*, 85(1), 274-e9.
77. Aydın, A., Sonmez, M. G., Oltulu, P., Kocabas, R., Sonmez, L. O., Taskapu, H. H., & Balasar, M. (2020). IS there a Difference in Platelet-Rich Plasma Application Method and Frequency to Protect Against Urethra Stricture?. *Urology Journal*, 6100-6100.

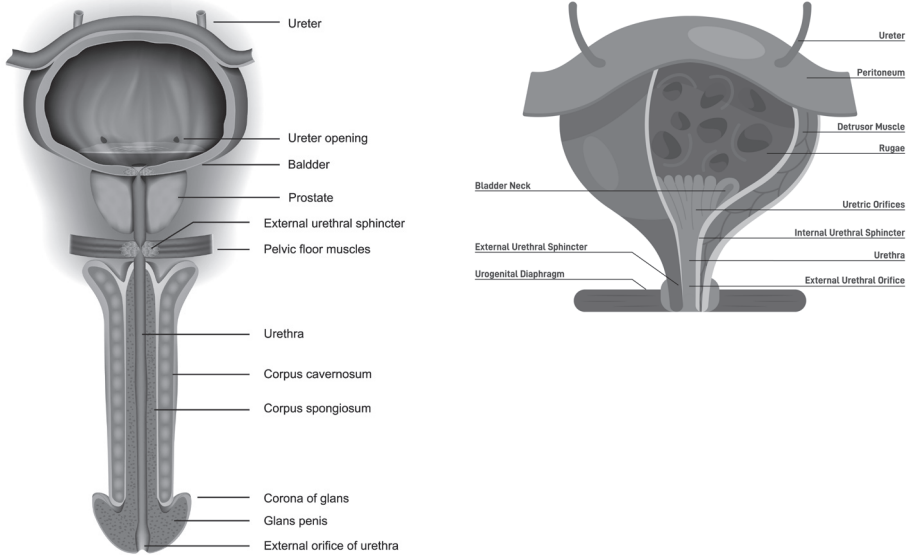
BÖLÜM 21

ÜRETRA YARALANMALARI

Rahmi ASLAN¹

GİRİŞ

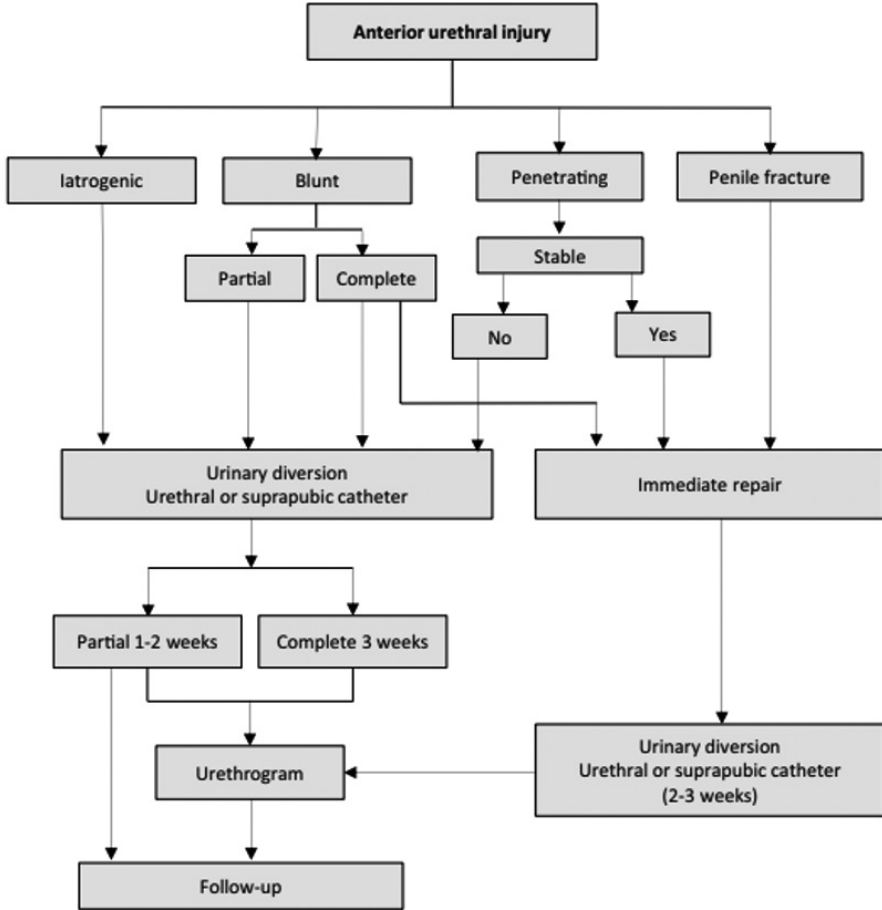
Kadınlarda üretra yaklaşık 4 cm uzunluğunda olup oldukça kısadır bu nedenle erkeklere oranla çok nadir yaralanma görülür. Erkeklerde üretra mesane boyun kısmından penis ucuna kadar uzanan yaklaşık 18-20 cm uzunluğunda bir kanaldır. Erkek üretrasının ana görevi idrar ve semen sıvısının drenajını sağlamaktır. Üretra anterior ve posterior olmak üzere ikiye ayrılır. Anterior üretra; penil ve bulbar üretradan oluşur. Posterior üretra; membranöz ve prostatik üretradan oluşur. (1) (şekil 1)



Şekil 1. Erkek ve Kadın Üretra

Üretral yaralanmaların sınıflandırılması (2-5)

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Üroloji Kliniği, draslan65@hotmail.com



Şekil 4. Anterior üretral yaralınmalarda tedavi algoritması (EUA Guideline 2022)

KAYNAKLAR

1. Standing S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice 39th Edition. Churchill Livingstone 2004
2. Summerton DJ, Djakovic N, Kitrey ND et al. Guidelines on Urological Trauma. European Association of Urology. 2015: 1-60.
3. Latini, J.M., et al. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. Urology, 2014. 83:
4. Bjurlin, M.A., et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of penetrating external genital injuries. J Trauma Acute Care Surg, 2013. 74: 839. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425745/>
5. Palminteri, E., et al. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. Urology, 2013. 81: 191.
6. Chapple, C., Barbagli G, Jordan G, et al. Consensus statement on urethral trauma. BJU Int, 2004. 93: 1195

7. Brandes, S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. Urol Clin North Am, 2006. 33:87
8. Şimşek A., Akkaş F. 2016 Mesane ve Üretral Travmalar Editörler: Önder Yaman, Ateş Kadioğlu, Ali İhsan Taşçı, Güncel Üroloji Kitabı: 163-174 İstanbul Nobel Tıp Kitabevi.
9. Battaloglu, E., et al. Urethral injury in major trauma. Injury, 2019. 50: 1053. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30857738/>
10. Cinman, N.M., et al. Gunshot wounds to the lower urinary tract: a single-institution experience. J Trauma Acute Care Surg, 2013. 74: 725.
11. Sylla, P., et al. Urethral Injury and Other Urologic Injuries During Transanal Total Mesorectal Excision: An International Collaborative Study. Annals of surgery, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567502/>
12. Brandes, S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. Urol Clin North Am, 2006. 33:87
13. Sagalowsky AI, and Peters, PC, : Genitourinary Travma , in Walsh, P, C, Retik, AB, Vaughan, ED, Wein, A, J., eds . “Campbell’s Urology” Vol 3 , Chapter 99 , seventh edition, Philadelphia, London , Toronto, Montreal, Sidney Tokyo , Saunders Comp. 1998.:3085- 3120
14. Akbulut MF, Tunç HM, Ürogenital Travmalar. Editörler: Sarıkaya S, Kadioğlu A Türkiye Esru Asistan El Kitabı. İstanbul Tıp Kitabevi, 2016, 297-99.
15. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22544337/>
16. Brandes, S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. Urol Clin North Am, 2006. 33: 87.
17. Hadji zacharia, P, Inaba K, Teixeira PG, et al. Evaluation of immediate endoscopic realignment as a treatment modality for traumatic urethral injuries. J Trauma, 2008. 64: 1443.
18. Elshout, P.J., et al. Outcomes of Early Endoscopic Realignment Versus Suprapubic Cystostomy and Delayed Urethroplasty for Pelvic Fracture-related Posterior Urethral Injuries: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017
19. Figler, B.D., et al. Multi-disciplinary update on pelvic fracture associated bladder and urethral injuries. Injury, 2012. 43: 1242
20. Gomez, R.G., et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Pelvic fracture urethral injuries. Urology, 2014. 83: S48
21. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. BJU Int, 2011. 108: 630.

BÖLÜM 22

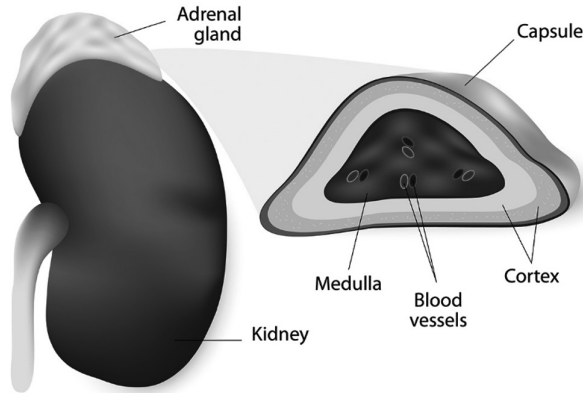
ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Ali KUTTA ÇELİK¹

GİRİŞ

Üriner sistem böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan oluşan ve normalde steril olan bir sistemdir. Bu anatomik bölgelerden herhangi birinde veya birkaçında oluşan enfeksiyonları Üriner sistem enfeksiyonları(ÜSE) olarak tanımlanır, hastaların en sık şikayeti idrar yaparken yanma ve sık idrara çıkmadır. Böbrekler ve üreterler üst üriner sistem, mesane ve üretra ise alt üriner sistem olarak tanımlanır.

Üriner sistem kanın süzülerek idrara dönüştürüldüğü ve depolandığı, sonrasında ise vücuttan idrarın atıldığı bir organ kompleksidir. Böbrekler sayesinde kan kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum gibi elektrolitlerin dengesini düzenler, akciğerlerle birlikte vücut asit-baz dengesini sağlayan temel 2 organdan birisini oluşturur. Aynı zamanda böbreklerin üst kısmında böbreküstü bezler(Adrenal bezler) bulunur. Adrenal bez korteks ve medulla olmak üzere 2 kısımdan oluşur ve bu katmanlar salgıladıkları mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve seks hormonları ile vücutta kritik görevler üstlenirler(Şekil 1).



Şekil 1. (böbrek ve adrenal gland). Copyright Johns Hopkins Medicine

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, drakcelik27@yahoo.com.tr

Tablo 5

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonunda antimikrobiyal tedavi ve profilaksi rejimi

Antibiyotik	Günlük Profilaktik doz	Tedavi dozu*
Trimetoprim sulfametoksazol	40 mg/200 mg	160 mg/800 mg günde iki kez
Nitrofurantoin	50-100 mg	100 mg günde iki kez
Sefalekssin	125/250 mg	250-500 mg günde dört kez
Sefaklor	250 mg	250-500 mg günde üç kez
Norfloksasin	200 mg	200 mg günde iki kez

* Relaps yoksa üç günlük tedavi veya nitrofurantoin kullanılmalıdır. Cefixim, cefpodoxim-axetil ve diğer florokinolonlar tedavide kullanılabilir

Tekrarlayan ÜŞİ profilaksisinde 7-10 günde kullanılan 3 gram PO fosfomisin bir diğer seçenek olarak bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ahmed Al-Badr Ghadeer Al-Shaikh. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women. *Sultan Qaboos Univ Med J*.2013 Aug; 13(3): 359–367.Published online 2013 Jun 25.doi:10.12816/0003256
2. Eroğlu C. Üriner sistem enfeksiyonları. *İnfeksiyon* 2001;15:25-31
3. Dieter RS. Sterile pyuria: a differential diagnosis. *Compr Ther*. 2000;26(3):150–152. [PubMed] [Google Scholar]
4. Hacımustafaoğlu M. *Klinik ipuçları*. <http://www.jpjTurkey.org/upload/documents/200701/47.pdf>
5. Ciragil P, Kurutas EP, Miraloglu M, “New Markers: Urine Xanthine Oxidase and Myeloperoxidase in the Early Detection of Urinary Tract Infection”, *Disease Markers*, vol. 2014, Article ID 269362, 5 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/269362>
6. Özüt H. İdrar yolu enfeksiyonları. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M(eds). *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 2. basım. İstanbul:Nobel tıp kitabevleri,2002;1:1059-1070
7. de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Andres Canut. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). DOI:10.1016/j.eimc.2016.11.005
8. Coşkun Ö. Rekürren üriner sistem enfeksiyonları. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008; 50: 226-231

BÖLÜM 23

ÜROLOJİ'DE KÖK HÜCRE VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Mithat EKŞİ¹

Doku mühendisliği; hastalık veya travmatik süreçlerden kaynaklanan hasarın ardından doku işlevini geri kazandırmak ya da geliştirmek amacıyla biyomühendislik, malzeme bilimleri ve yaşam bilimleri kullanan disiplinler arası bir alandır. Doku mühendisliğiyle elde edilen ürünler yapısal (kemik ve kıkırdak), salgısal (karaciğer, pankreas), bariyer (cilt), biyokimyasal ve transport sağlamak gibi amaçlarla kullanılabilir. Bu alanda elde edilen veriler klinik uygulamaların yanı sıra, etkinlik ve toksikoloji için ilaç testleri sırasında ve doku gelişimi ve morfogenez üzerine yapılan temel çalışmaları içerir. Rejeneratif tıp terimi genellikle doku mühendisliği ile eş anlamlı olarak kullanılır fakat rejeneratif tıp sıklıkla kök hücrelerin hücre kaynağı olarak kullanılmasını ima etmektedir. Doku mühendisliğinin genel prensipleri, değiştirilecek dokuya işlevsel, yapısal ve mekanik olarak eşit veya ondan daha iyi olan üç boyutlu canlı yapı oluşturmak için canlı hücrelerin doğal/sentetik bir destek veya iskele ile birleştirilmesini içerir. Böyle bir yapının geliştirilmesi, dört anahtar materyalin dikkatli bir şekilde seçilmesini gerektirir; iskele, büyüme faktörleri, hücre dışı matriks ve hücreler.

Doku mühendisliği alanında belirgin ilerlemeler kaydedilmekle birlikte, organ ve doku replasmanı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Optimal hücre kaynağı, iskele tasarım ve in vitro biyoreaktörler, vaskülarize doku ve organlar oluşturmak için mikrofabrikasyon teknolojisinin kullanımı ve geliştirilmesi hala araştırılmaktadır. Kök hücre araştırmalarında multipotent ya da pluripotent kök hücre kullanımıyla ilgili birçok gelişme sağlanmakla birlikte bu hücrelerin kullanımıyla ilgili etik, yasal ve sosyal kısıtlılıklar devam etmektedir.

GİRİŞ

Kür elde edilemeyen son dönem hastalık ya da doku kayıplarında organ transplantasyonu ya da yapay transplantasyonlar başarılı bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Organ transplantasyonu, organ sıkıntısı ve yaşam boyu immunsupresyon

¹ Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
xxxx@gmail.com

İkibinli yılların başında doku mühendisliği şirketleri de dahil olmak üzere, umduklarını bulamayan yatırımcılar sektörde düşüşe yol açan yüksek riskli girişimleri finanse etmeyi bıraktılar.(49) 2004 yılında yapılan bir araştırma, cilt, kırık ve diğer yapısal uygulamalardaki aktivitenin %50'den fazla azaldığını ve yaklaşık 800 tam zamanlı çalışanın işini kaybettiğini ortaya koydu.(50) Kök hücre firmalarındaki artışla birlikte bu çalışanların bir kısmı işe geri dönmüş ve bu sayede geçici bir diriliş sağlanmış olsa da, 2008 yılından itibaren yeni başlangıçlı işlerin finanse edilmesi çok sınırlı kalmıştır. Mesane, kornea ve bronş tüpleri gibi bazı alanlarda önemli gelişmeler yaşanmasına rağmen, yıllarca süren araştırmalara rağmen, kan damarları, kalp ve karaciğer gibi dokular klinik olarak kabul edilebilir çözümler sunmaktan uzaktır. Doku mühendisliğinin son 30 yıllık macerası sırasında geliştirilen moleküler ve hücre biyoloji, mikro ve nanosistem mühendislikleri alanlarında gelişmeler büyük ölçüde temel sorunu çözme eğiliminde olan ve her zaman klinik sorunları hedeflemeyen bilim insanları ve mühendisler tarafından geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bu teknolojilerden bazıları, 2002 yılından itibaren yılda yaklaşık %25 oranında büyüyen ve 3 milyar doların üzerinde bir pazar oluşturan moleküler teşhislerin gelişmesine yol açmıştır.(51,52) Sonuç olarak doku mühendisleri, enerjilerini gerçek bir etkiye sahip ve klinik problemleri çözmeye odaklı projeler için harcamalıdır.

Doku Mühendisliği ve Kök Hücre Tedavilerinin Geleceği

Optimal hücre kaynağı, optimal iskelenin tasarımı ve in vitro biyoreaktörler, mikrofabrikasyon teknolojisinin kullanımı ve geliştirilmesiyle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Uygun bir multipotent veya pluripotent kök hücrenin araştırılması ve kullanılması, ortaya çıkan bir kavramdır. Kök hücre araştırmalarının birçok alanı ve bunların potansiyel klinik uygulamaları tartışmalarla ilişkilidir. Bu sebeple etik, yasal ve sosyal konuları detaylıca irdelemek ve tartışmak gereklidir. Bu alandaki birçok teknik soru halen cevaplanmamıştır ve bu amaçla cerrahlar, mühendisler, kimyagerler ve biyologların yakın disiplinler arası iş birliği gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Knight MAF, Evans GRD. Tissue engineering: Progress and challenges. Vol. 114, Plastic and Reconstructive Surgery. 2004.
2. Fuchs JR, Nasser BA, Vacanti JP. Tissue engineering: A 21st century solution to surgical reconstruction. In: Annals of Thoracic Surgery. 2001. p. 577-91.
3. Shieh SJ, Vacanti JP. State-of-the-art tissue engineering: From tissue engineering to organ building. Surgery. 2005;137(1):1-7.
4. Stock UA, Vacanti JP. Tissue Engineering: Current State and Prospects. Annu Rev Med. 2001;52(1):443-51.
5. Naughton GK. From lab bench to market: Critical issues in tissue engineering. In: Annals of the

- New York Academy of Sciences. 2002. p. 372–85.
6. Vats A, Tolley NS, Polak JM, Gough JE. Scaffolds and biomaterials for tissue engineering: A review of clinical applications. Vol. 28, Clinical Otolaryngology and Allied Sciences. 2003. p. 165–72.
7. Whitaker MJ, Quirk RA, Howdle SM, Shakesheff KM. Growth factor release from tissue engineering scaffolds. J Pharm Pharmacol. 2001;53(11):1427–37.
8. Koh CJ, Atala A, Trounson A. Therapeutic cloning and tissue engineering\nNuclear transfer in human medicine and animal breeding. Curr Top Dev Biol. 2004;60(1):1–15.
9. Vats A, Tolley NS, Polak JM, Buttery LDK. Stem cells: Sources and applications. Vol. 27, Clinical Otolaryngology and Allied Sciences. 2002. p. 227–32.
10. Atala A. Tissue engineering and regenerative medicine: Concepts for clinical application. Vol. 7, Rejuvenation Research. 2004. p. 15–31.
11. Bisceglie V. Über die antineoplastische Immunität - I. Mitteilung. Heterologe Einpflanzung von Tumoren in Hühnerembryonen. Z Krebsforsch. 1934;40(1):122–40.
12. Chick W, Like A, Lauris V. Beta cell culture on synthetic capillaries: an artificial endocrine pancreas. Science (80-). 1975;187(4179):847–9.
13. O'Connor NE, Mulliken JB, Banks-Schlegel S, Kehinde O, Green H. Grafting of Burns With Cultured Epithelium Prepared From Autologous Epidermal Cells. Lancet. 1981;317(8211):75–8.
14. Rheinwatd JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinized colonies from single cells. Cell. 1975;6(3):331–43.
15. Green H, Kehinde O, Thomas J. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. Proc Natl Acad Sci U S A. 1979;76(11):5665–8.
16. Burke JF, Yannas O V, Quinby WC, Bondoc CC, Jung WK. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. Ann Surg. 1981;194(4):413–27.
17. Bell E, Ehrlich HP, Buttle DJ, Nakatsuji T. Living tissue formed in vitro and accepted as skin-equivalent tissue of full thickness. Science (80-). 1981;211(4486):1052–4.
18. Langer R, Vacanti JP. Artificial organs. Sci Am. 1995;273(3):130–3.
19. Khademhosseini A, Vacanti JP, Langer R. Progress in tissue. Sci Am. 2009;300(5):64–71.
20. Thomson JA. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science (80-). 1998;282(5391):1145–7.
21. McKay R. Stem cells - Hype and hope. Vol. 406, Nature. 2000. p. 361–4.
22. Bader A, Macchiarini P. Moving towards in situ tracheal regeneration: the bionic tissue engineered transplantation approach. J Cell Mol Med. 2010;14(7):1877–89.
23. Price AP, England KA, Matson AM, Blazar BR, Panoskaltsis-Mortari A. Development of a decellularized lung bioreactor system for bioengineering the lung: The matrix reloaded. Tissue Eng - Part A. 2010;16(8):2581–91.
24. Fang NT, Xie SZ, Wang SM, Gao HY, Wu CG, Pan LF. Construction of tissue-engineered heart valves by using decellularized scaffolds and endothelial progenitor cells. Chin Med J (Engl). 2007;120(8):696–702.
25. Hilbert SL, Yanagida R, Souza J, Wolfenbarger L, Jones AL, Krueger P, et al. Prototype anionic detergent technique used to decellularize allograft valve conduits evaluated in the right ventricular outflow tract in sheep. In: Journal of Heart Valve Disease. 2004. p. 831–40.
26. Boland T, Mironov V, Gutowska A, Roth EA, Markwald RR. Cell and organ printing 2: Fusion of cell aggregates in three-dimensional gels. Anat Rec - Part A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003;272(2):497–502.
27. Wilson WC, Boland T. Cell and organ printing 1: Protein and cell printers. Anat Rec - Part A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003;272(2):491–6.
28. Liu JS, Bury MI, Fuller NJ, Sturm RM, Ahmad N, Sharma AK. Bone Marrow Stem/Progenitor Cells Attenuate the Inflammatory Milieu Following Substitution Urethroplasty. Sci Rep. 2016

- Oct;6:35638.
29. Bianco P, Robey PG. Stem cells in tissue engineering. Vol. 414, Nature. 2001. p. 118–21.
30. Kern A, Liu K, Mansbridge J. Modification of fibroblast γ -interferon responses by extracellular matrix. *J Invest Dermatol*. 2001;117(1):112–8.
31. Hughes GC, Annex BH. Angiogenic therapy for coronary artery and peripheral arterial disease. Vol. 3, Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2005. p. 521–35.
32. Wakitani S, Mitsuoka T, Nakamura N, Toritsuka Y, Nakamura Y, Horibe S. Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae: Two case reports. *Cell Transplant*. 2004;13(5):595–600.
33. Cohen I, Robinson D, Melamed E, Nevo Z. Use of a novel joint-simulating culture system to grow organized ex-vivo three-dimensional cartilage-like constructs from embryonic epiphyseal cells. *Iowa Orthop J*. 2005;25:102–7.
34. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, Segev H, Amit M, Gepstein A, et al. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *J Clin Invest*. 2001;108(3):407–14.
35. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410(6829):701–5.
36. Tang DQ, Cao LZ, Burkhardt BR, Xia CQ, Litherland SA, Atkinson MA, et al. In vivo and in vitro characterization of insulin-producing cells obtained from murine bone marrow. *Diabetes*. 2004;53(7):1721–32.
37. Ma W, Fitzgerald W, Liu QY, O'Shaughnessy TJ, Maric D, Lin HJ, et al. CNS stem and progenitor cell differentiation into functional neuronal circuits in three-dimensional collagen gels. *Exp Neurol*. 2004;190(2):276–88.
38. Risbud M V, Shapiro IM, Vaccaro AR, Albert TJ. Stem cell regeneration of the nucleus pulposus. *Spine J*. 2004;4(6 SUPPL.):S348–53.
39. Guan Y, Ou L, Hu G, Wang H, Xu Y, Chen J, et al. Tissue engineering of urethra using human vascular endothelial growth factor gene-modified bladder urothelial cells. *Artif Organs*. 2008 Feb;32(2):91–9.
40. Moore T. an Artificial Bladder. *Lancet*. 1953 Jun;261(6772):1176–8.
41. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature*. 1963 Feb;197(4866):452–4.
42. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS, Maureen Owen. *Cell Tissue Kinet* [Internet]. 1970 Oct;3(4):393–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5523063>
43. Atala A, Freeman MR, Vacanti JP, Shepard J, Retik AB. Implantation in vivo and retrieval of artificial structures consisting of rabbit and human urothelium and human bladder muscle. *J Urol*. 1993 Aug;150(2 SUPPL.):608–12.
44. Zhang Y, Kropp BP, Lin HK, Cowan R, Cheng EY. Bladder Regeneration with Cell-Seeded Small Intestinal Submucosa. *Tissue Eng*. 2004;10(1–2):181–7.
45. Drewa T, Sir J, Czajkowski R, Wozniak A. Scaffold seeded with cells is essential in urothelium regeneration and tissue remodeling in vivo after bladder augmentation using in vitro engineered graft. *Transplant Proc*. 2006;38(1):133–5.
46. Davis NE, Mooney R, Callanan A, Flood HD, McGloughlin TM. Augmentation cystoplasty and extracellular matrix scaffolds: An ex vivo comparative study with autogenous detubularised ileum. *PLoS One*. 2011;6(5):e20323.
47. Moon KH, Ko IK, Yoo JJ, Atala A. Kidney diseases and tissue engineering. *Methods*. 2016 Apr;99:112–9.
48. Hwang WS, Ryu YJ, Park JH, Park ES, Lee EG, Koo JM, et al. Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst. *Science* (80-). 2004;303(5664):1669–74.
49. Mansbridge JN. Tissue-engineered skin substitutes in regenerative medicine. Vol. 20, Current Opinion in Biotechnology. 2009. p. 563–7.

50. Lysaght MJ, Hazlehurst AL. Tissue Engineering: The End of the Beginning. *Tissue Eng.* 2004;10(1-2):309-20.
51. Ross JS, Ginsburg GS. The integration of molecular diagnostics with therapeutics: Implications for drug development and pathology practice. Vol. 119, *American Journal of Clinical Pathology*. 2003. p. 26-36.
52. Ross JS, Ginsburg GS. Integrating diagnostics and therapeutics: Revolutionizing drug discovery and patient care. Vol. 7, *Drug Discovery Today*. 2002. p. 859-64.

BÖLÜM 24

ÜST ÜRİNER SİSTEM DEĞİŞİCİ EPİTEL KANSERLERİNDE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Mehmet Fatih ŞAHİN¹
H. Murat AKGÜL²

GİRİŞ

Günümüzde tüm üriner sistemin direk olarak endoskopik görüntüleme ile değerlendirilebilmesi ve diğer görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve yaygınlaşması, üst üriner sistem değişici epitel kanserlerinde (ÜÜSDEK) erken tanı oranını artırmış ve standart yaklaşım ilkelerinde değişiklikler oluşturmuştur. ÜÜSDEK’de artık nefron/böbrek koruyucu konservatif tedavi seçenekleri daha sık tercih edilmeye başlanmış ve tedavi yaklaşımında önemli bir alternatif halini almıştır. ÜÜSDEK’de tedavi yaklaşımlarında güvenli cerrahi kontrol en önemli parametre olmalıdır (1). Ancak ÜÜSDEK’in rölatif olarak daha az görülmesi ve prospektif randomize çalışmaların yetersiz olması nedeniyle tedavi yaklaşımları değişken olabilmektedir. Tedavi yaklaşımını belirlemede ana unsur ise hastalığın düşük ve yüksek riskli grupta olmasıdır. Düşük ve yüksek riskli ÜÜSDEK risk sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir (2). Genel olarak eğer düşük riskli ÜÜSDEK mevcut ise konservatif tedavi seçenekleri öncelikli olarak değerlendirilmelidir. Yüksek riskli ÜÜSDEK’de ise tümör lokasyonundan bağımsız olarak ‘ipsilateral distal üreter ve mesane ‘cuff’ eksizyonunu içerecek biçimde yapılan radikal nefroüretrektomi’ günümüzde altın standart olarak yerini korumaktadır. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzuna göre önerilen tedavi yaklaşımları Tablo 2’de gösterilmiştir (2). Bu derlemede, ÜÜSDEK ’de standart tedavi yaklaşımında temel ilkeler, cerrahi teknikler ve cerrahi alternatifleri hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

¹ Op. Dr., Çorlu Devlet Hastanesi, mfatihsahin@gmail.com

² Doç. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD., drmuratakul@gmail.com

ise lenf nodu yayılımı düşük oranda olduğu için (%2,2) lenfadenektomi yapılmayabilir. Bu oran T2- T4 tümörlerde %16'ya kadar çıkmakta olup lenfadenektomi yapılması hasta sağkalım üzerine önemli etkiye sahiptir (33).

TAKİP

ÜÜSDEK rekürrens oranlarının yüksek olması nedeniyle metakron mesane tümörü oluşumu, lokal rekürrens ve uzak metastaz açısından yakın takip gereklidir. Mesane tümörlerinin takibine benzer şekilde; yüksek riskli tümörlerde ilk 2 yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir ve sonraki yıllar 5 yıla kadar yıllık sistoskopi yapılmalı ve idrar sitolojileri alınmalıdır. Üst üriner sistemin değerlendirilmesi ise BT-ürografi çekimi ile yapılmalıdır. BT ürografi çekimleri yüksek riskli tümörlerde ilk 2 yıl 6 ayda bir kez sonrasında ise yıllık olarak tekrarlanmalıdır (2). Böbrek koruyucu tedavi yaklaşımları uygulanması durumunda yakın takip radikal nefroüretarektomiye göre çok daha fazla önem kazanır (24). Endoürolojik yaklaşımlarda gelişmelere rağmen böbrek koruyucu cerrahi yöntemlerinde rekürrens oranları daha fazla olup, takiplerde sistoskopi ile beraber mutlaka üreteroskopi de yapılmalıdır (35).

SONUÇ

Günümüzde üst üriner sistem değişici epitel kanserlerinde 'Radikal nefroüretarektomi + Mesane 'cuff' eksizyonunu' halen altın standart tedavi seçeneğidir. Ancak tümörün derecesi, boyutu, lokalizasyonu ve hastanın renal fonksiyonları, komorbiditeleri dikkate alınarak farklı tedavi yaklaşımları değerlendirilebilir. Endoüroloji alanındaki gelişmelerle beraber seçilmiş hastalarda böbrek veya nefron koruyucu konservatif tedavi seçenekleri daha çok tercih edilmeye başlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yalçın V, Özkan B. Üst üriner sistem tümörlerinde açık cerrahi tedavi. Özen H., Türkeri L.Üroonkoloji Kitabı.1. basım, Ankara: Üroonkoloji Derneği; 2007.401-14.
2. Rouprêt M, Babjuk M, Böhle A et al. Guidelines on Urethelial carcinomas of the upper urinary. European Association of Urology; 2022.
3. Sagalowsky AI, Jarrett TW, Flanigan RC. Urothelial tumors of the urinary tract. Wein AJ. Campbell-Walsh Urology.10th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.1516-53.
4. Bilen CY. Üst üriner sistemin değişici epitel karsinomunda laparoskopik nefroüretarektomi. Üroonkoloji Bülteni 2008; 4:31-37.
5. Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV, et al. Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operation. J Urol. 2003;169: 2072-75. Doi: 10.1097/01.ju.0000067469.01244.5c
6. Rai BP, Shelley M, Coles B, et al. Surgical management for upper urinary tract transitional cell carcinoma. Cochrane Database. SystRev 2011; Issue 4. Doi: 10.1002/14651858.CD007349.pub2

7. Clements MB, et al. Robotic-Assisted Surgery for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Comparative Survival Analysis. *Ann Surg Oncol*, 2018. 25: 2550. Doi: 10.1245/s10434-018-6557-8
8. Steinberg GD. Nephroureterectomy. Graham SD, Glenn JF. Glenn's Urologic Surgery. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven:1998.147-155.
9. Rai BP, Shelley M, Coles B, et al. Surgical management for upper urinary tract transitional cell carcinoma (UUT-TCC): a systematic review. *BJU Int*. 2012;110(10):1426-35. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11341.x
10. Minowade S, Homma Y, Takeuchi T, et al. Long term outcome of endoscopic biopsy and subsequent nephroureterectomy for upper tract tumor. *Int J Urol*.2001;8: 6-9. Doi: 10.1046/j.1442-2042.2001.00236.x
11. Şimşir A, Çal Ç. Nefroureterektomi ve Cuff eksizyonu. Mungan A. Üroonkoloji Açık cerrahi Atlası. 1. basım, Ankara: Üroonkoloji Derneği; 2001.89-93.
12. Xylinas E, et al. Impact of Distal Ureter Management on Oncologic Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 2014. 65: 210. Doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.052
13. Bazeed MA, Scharfe T, Becht E, et al. Local excision of urothelial cancer of the upper urinary tract. *EurUrol*.1986;12:89-95. Doi: 10.1159/000472588
14. Ziegelbaum M, Novick AC, Strem SB, et al. Conservative surgery for transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol*. 1987; 138:1146-49. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)43529-4
15. Gill WB, Lu CT, Thomsen S. Retrograde brushing: a new technique for obtaining histologic and cytologic material from ureteral, renal pelvic and renal caliceal lesions. *J Urol*.1973; 109:573-78. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)60483-x
16. Huffman JL, Bagley DH, Lyon ES, et al. Endoscopic diagnosis and treatment of upper tract urothelial tumors. *Cancer*. 1985; 55:1422-28. Doi: 10.1002/1097-0142(19850315)55:6<1422::aid-cncr2820550642>3.0.co;2-f
17. Seisen T, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 70: 1052. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.027
18. Zincke H, Neves RJ. Feasibility of conservative surgery for transitional cell cancer of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am*.1984; 11:717-24.
19. Cutress ML, et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int*, 2012. 110: 1608. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11169.x
20. Foerster B, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol*, 2019. 37: 430. Doi: 10.1016/j.urolonc.2019.02.004
21. Babaian RJ, Johnson DE. Primary carcinoma of the ureter. *J Urol*.1980; 123:357-59. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)55935-2
22. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int*. 2012;110(8):1134-41. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10960.x
23. Fang D, Seisen T, Yang K, et al. A systematic review and meta-analysis of oncological and renal function outcomes obtained after segmental ureterectomy versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur J SurgOncol*. 2016. Doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.008
24. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *EurUrol*. 2016. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.014
25. Wenske S, Olsson CA, Benson MC. Outcomes of distal ureteral reconstruction through re-implantation with psoas hitch, Boari flap, or ureteroneocystostomy for benign or malignant ureteral obstruction or injury. *Urology*. 2013; 82(1):231-36. Doi: 10.1016/j.urology.2013.02.046
26. Sankari B. Iatrogenic and traumatic urothelial injuries. Novick AC. Operative Urology at the

- Cleveland Clinic. 1st edition. New Jersey: Humano Press; 2006:215-22.
27. Warwick RT, Worth PH. The psoas bladder-hitch procedure for the replacement of the lower third of the ureter. *Br J Urol*. 1969;41(6):701-9. Doi: 10.1111/j.1464-410x.1969.tb09981.x
 28. Fisch M. Psoas Hitch. Hohenfeller R, Fitzpatrick J, McAninch J. *Advanced Urologic Surgery*. 3rd edition, Massachusetts: Blackwell; 2005:73-5.
 29. Stein R, Rubenwolf P, Ziesel C, et al. Psoas hitch and Boari flap ureteroneocystostomy. *BJU Int*. 2013;112(1):137-55. Doi: 10.1111/bju.12103
 30. Zorlu F, Şahin AF. Üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde nefron koruyucu yaklaşımlar. Mungan A. *Üroonkoloji Açık cerrahi Atlası*. 1. basım, Ankara: Üroonkoloji Derneği; 2011:95-104.
 31. Dong F, et al. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score matched study. *Int J Clin Oncol*, 2019. 24: 296. Doi: 10.1007/s10147-018-1356-6
 32. Lenis AT, et al. Role of surgical approach on lymph node dissection yield and survival in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2018. 36: 9 e1. Doi: 10.1016/j.urolonc.2017.09.001
 33. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2010; 75: 118-23. Doi: 10.1016/j.urology.2009.07.1296
 34. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL, et al. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer*. 2003; 98: 55-61. Doi: 10.1002/cncr.11446
 35. Cornu, JN, Roupert M, Carpentier X, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol*. 2010; 28: 151-56. Doi: 10.1007/s00345-009-0494-x

BÖLÜM 25

VARİKOSEL

Murat DEMİR¹

GİRİŞ

Varikozel testis pleksus pampiniformis venlerinin anormal dilatasyonu demektir. Erkeklerde %15 oranında görüldüğü bildirilse de bu oranın biraz daha yüksek olabileceği tahmin edilmektedir. Varikozel genellikle ergenlik döneminde başlar ve genellikle sol tarafta görülmektedir (1). Bunun nedeni sol gonadal venin renal vene dik olarak açılmasından dolayı sol gonadal vende artmış hidrostatik basınçtır. Sağ gonadal ven, vena cava inferiora daha eğik açıyla açıldığı için sağda daha nadir görülmektedir. Ancak yine de varikozel bilateral olabilmektedir. Ancak tek başına sağ varikozel sekonder etyolojik faktörleri düşündürür (2).

İlerlemiş varikozel olguları skrotum üzerinde dışardan görünebilen yılanvari kıvrımlar oluşturur. Valsalva ile şişer ve dekomprese olabilir. Varikozel muayene ve derecelendirmesi fizik muayene ile yapılır (2). Bunun yanında ultrasonografi ile ven çaplarının ölçülmesi ve reflü akımın gösterilmesi de tanıya yardımcıdır. Varikozel herhangi bir semptom vermeyebileceği gibi zonklayıcı tarzda testis ağrısına da neden olabilir (2-4). Bunun yanında testisler de atrofi ve infertiliteye de neden olabilir. Bunun nedeni artan testiküler sıcaklıkla beraber germ hücrelerin kaybıdır. Varikozel erkeklerde infertilitenin bilinen en sık nedenidir. Ayrıca düzeltilenir sebepler arasında da ilk sıradadır. Primer infertil hastaların %40'ında görülürken sekonder infertil hastaların %80'inde varikozel bulunur. Varikozel ile infertilite arasındaki ilişki net aydınlatılmadıysa da varikozelin sperm konsantrasyonu, sperm morfoloji ve motilitesiyle beraber sperm DNA hasarına neden olduğu bilinmektedir (3-5).

VARİKOSEL KAYNAKLI ERKEK İNFERTİLİTESİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

Testiküler Hipertermi

Genişlemiş ven yapısı ve bozulmuş ven kapakçık sistemi nedeniyle venlerdeki kan retrograd olarak reflü olur. Bu testiste ısı artışına neden olarak daha fazla serbest

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., urologmurat72@gmail.com

Laparoskopik Varikoselektomi

Daha çok transperitoneal uygulanan bu yöntemde en önemli avantaj internal spermatic arterin daha net ortaya konması ve daha az ven bağlanmasına ihtiyaç duyulmasıdır. Ayrıca bilateral tedavinin uygulanabilmesi de avantajlarından. Ancak eksternal spermatic venler bu yöntemde bağlanamadığı için nüks oranı yüksektir. Ayrıca hidrosel gelişme ihtimali de yüksek olduğu için bu yöntem pek tercih edilmemektedir (21).

Anjiyografik Varikoselektomi

Lima ve ark. (22) tarafından tanımlanan bu yöntemde transfemoral veya transjuguler yolla spermatic vene ulaşip sklerozan ajanla venin kapatılması esasına dayanır. Anestezi gerekmemesi, ağrının olmaması, iyileşmenin hızlı olması avantajlarından. Ancak nüks oranları yüksek olması tercih edilmesini önlemiştir. Primer varikozel tedavisinde nadiren önerilse de tekrarlayan varikozellerde tercih edilebilir bir yöntemdir (22).

SONUÇ

Sonuç olarak varikozel erkek infertilitesinin bilinen en sık nedeni ve düzeltilebilir en sık nedenidir. Varikozelin semen parametlerini oksidatif stresi artırarak bozabildiği gösterilmiştir. Oligoastenospermik, klinik olarak anlamlı varikozeli olan ve açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda varikoselektomi yararlı olabilir. Yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranları ile en yaygın önerilen yöntem mikroskonik varikoselektomidir.

KAYNAKLAR

1. Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: Part 1. Nature Reviews. Urology; 2012; 9(12): 678–690. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.197>
2. Lipshultz LI, Corriere JN. Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. The Journal of Urology; 1997; 117(2): 175–176. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58387-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58387-1)
3. Amelar RD, Dubin L. Therapeutic implications of left, right, and bilateral varicocelectomy. Urology; 1987; 30: 53–59.
4. Damsgaard J, Joensen UN, Carlsen E, et al. Varicocele is associated with impaired semen quality and reproductive hormone levels: A study of 7035 healthy young men from six European countries. European Urology; 2016; 70(6): 1019–1029. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.044>
5. Jarow JP, Coburn M, Sigman M. Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. Urology; 1996; 47(1): 73–76. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)80385-9](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)80385-9)
6. Smith R, Kaune H, Parodi D, et al. (2007). Extent of sperm DNA damage in spermatozoa from men examined for infertility. Relationship with oxidative stress. Revista Medica De Chile; 2007; 135(3): 279–286. /S0034-98872 007000300001

7. Ko EY, Sabanegh ES, Agarwal A. Male infertility testing: Reactive oxygen species and antioxidant capacity. *Fertility and Sterility*; 2014; 102(6): 1518–1527. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.020>
8. Tian L, Han H, Lei HE, et al. Significant alterations of 6-keto prostaglandin F1a and NO levels in spermatic vein plexus patients with varicocele. *Andrologia*; 2018; 50, e12993. <https://doi.org/10.1111/and.12993>
9. Comhaire F, Kunnen M. Selective retrograde venography of the internal spermatic vein: A conclusive approach to the diagnosis of varicocele. *Andrologia*; 1976; 8(1), 11–24.
10. Erfani Majd N, Sadeghi N, Tavalaei M, et al. Evaluation of oxidative stress in testis and sperm of rat following induced varicocele. *Urology Journal*; 2019; 16(3): 300–306. <https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4740>
11. Liu J, Qian SY, Guo Q, et al. Cadmium generates reactive oxygen- and carbon- centered radical species in rats: 3 Insights from in vivo spin-trapping studies. *Free Radical Biology & Medicine*; 2008; 45(4): 475–481. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.04.041>
12. Hu W, Zhou PH, Zhang XB, et al. Roles of adrenomedullin and hypoxia-inducible factor 1 alpha in patients with varicocele. *Andrologia*; 2015; 47(8): 951–957. <https://doi.org/10.1111/and.12363>
13. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Human Reproduction Update*; 2015; 21(1): 56–83. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu042>
14. Cocuzza MS, Tiseo BC, Srougi V, et al. Diagnostic accuracy of physical examination compared with color Doppler ultrasound in the determination of varicocele diagnosis and grading: Impact of urologists' experience. *Andrology*; 2020; 8(5): 1160–1166. <https://doi.org/10.1111/andr.12797>
15. Paick S, Choi WS. Varicocele and testicular pain: a review. *The World Journal of Men's Health*; 2019; 37(1): 4. <https://doi.org/10.5534/wjmh.170010>
16. Asafu-Adjei D, Judge C, Deibert CM, et al. Systematic review of the impact of varicocele grade on response to surgical management. *The Journal of Urology*; 2020; 203(1): 48–56. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000311>
17. Pelit ES, Yeni E. Varikoselektomide cerrahi tekniklerin karşılaştırmalı analizi. *Androloji Bülteni*; 2018; 20(3): 85–89. doi: 10.24898/tandro.2018.60352
18. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *Journal of Andrology*; 2009;30:33–40. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.005967>
19. ERDEM E. (Ed.). (2022). *İnfertil Erkeğin Tedavisinde Cerrahi Yöntemler*. Akademisyen Kitabevi.
20. Ou N, Zhu J, Zhang W, et al. Bilateral is superior to unilateral varicocelectomy in infertile men with bilateral varicocele: Systematic review and meta-analysis. *Andrologia*; 2019; 51(11): e13462. <https://doi.org/10.1111/and.13462>
21. Wang Q, Liu Y, Wang L. Open, Laparoscopic, and Microsurgical Varicocelectomy for Male Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Journal of Surgery*; 2020; 82(4): 478–485. <https://doi.org/10.1007/s12262-019-02011-1>
22. Lima SS, Castro MP, Costa OF. A new method for the treatment of varicocele. *Andrologia*; 1978; 10(2): 103–106.