Ürofarmakoloji

Üroloji Pratiğinde İlaç Tedavisi — Klinik Kılavuz

Dr. Alican Çatık

Taslak sürüm, 17.10.2026
88 bölüm, 10 ek

İçindekiler

Önsöz ve kullanım kılavuzu 6

Kısım I: Temel İlkeler

1. Alt üriner sistemin nörofarmakolojisi 10
2. Böbrek ve ilaç 14
3. Özel popülasyonlar 18
4. İlaç etkileşimleri 22
5. İlaca bağlı ürolojik tablolar 26

Kısım II: Enfeksiyon ve Antimikrobiyal Tedavi

6. Antimikrobiyal tedavinin temel ilkeleri 31
7. Antibiyotik sınıfları 36
8. Klinik senaryolara göre antibiyotik seçimi 52
9. Cerrahi antibiyotik profilaksisi 59
10. Tekrarlayan İYE'nin önlenmesi 63
11. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar 69
12. Spesifik enfeksiyonlar 73

Kısım III: Antisepsi, Dezenfeksiyon ve Sterilizasyon

13. Cilt ve mukoza antiseptikleri 79
14. Cerrahi el antisepsisi ve ameliyathane hijyeni 82
15. Dezenfeksiyon 84
16. Ürolojik ekipmanın reprocessing'i 87
17. Sterilizasyon yöntemleri 89

Kısım IV: Alt Üriner Sistem Semptomları ve BPH

18. α1-adrenerjik reseptör blokerleri 92
19. 5α-redüktaz inhibitörleri 101
20. PDE5 inhibitörlerinin AÜSS'de kullanımı 107
21. Kombinasyon tedavileri 111
22. Fitoterapi 115
23. Noktüri ve noktürnal poliüri 120

Kısım V: Aşırı Aktif Mesane, İnkontinans ve Nörojen Mesane

24. Antimuskarinikler 126
25. β3-adrenerjik agonistler 138
26. Onabotulinumtoksin A 143
27. Stres üriner inkontinansta farmakoterapi 148
28. Az aktif mesane ve üriner retansiyon 153

29. Nörojen alt üriner sistem disfonksiyonu 158

Kısım VI: Mesane Ağrı Sendromu / İntersitisyel Sistit

30. Oral tedaviler 165
31. İntravezikal tedaviler 170
32. Kronik pelvik ağrı sendromu ve kronik prostatitte farmakoterapi 174

Kısım VII: Taş Hastalığı

33. Renal kolikte analjezi 178
34. Medikal ekspulsif tedavi 184
35. Metabolik değerlendirmeye göre medikal tedavi 188
36. Kemolitoliz 196
37. Stent semptomlarının farmakolojik yönetimi 198
38. Fitoterapötikler ve takviyeler 201

Kısım VIII: Androloji ve Cinsel Tıp

39. Erektil disfonksiyon 204
40. Priapizm 212
41. Ejakülasyon bozuklukları 216
42. Peyronie hastalığı 220
43. Hipogonadizm ve testosteron tedavisi 224
44. Erkek infertilitesi 229
45. Kadın cinsel disfonksiyonu 232
46. Erkek kontrasepsiyonu ve gelişmekte olan ajanlar 235

Kısım IX: Ürolojik Onkoloji

47. Prostat kanseri 238
48. ADT yan etkilerinin yönetimi 250
49. Kas invaziv olmayan mesane kanseri: intravezikal tedavi 255
50. Kas invaziv ve metastatik mesane kanseri 262
51. Üst üriner sistem ürotelyal karsinomu 267
52. Böbrek hücreli karsinom 270
53. Testis tümörleri 276
54. Penis kanseri 279
55. Adrenal tümörler 282
56. Onkolojik destek tedavisi 287

Kısım X: Tanısal Ajanlar ve Görüntüleme Farmakolojisi

57. Kontrast maddeler 292
58. Nükleer tıp ajanları 295
59. Endoskopik görüntüleme ajanları 298

Kısım XI: Perioperatif Farmakoloji

60. Lokal ve rejyonel anestezi 302
61. Postoperatif analjezi ve ERAS 305
62. Antikoagülan ve antiagregan yönetimi 308
63. Hemostaz ve kanama kontrolü 313
64. İrrigasyon sıvıları ve TUR sendromu 317
65. Kateter ve stent ilişkili farmakoloji 320

Kısım XII: Pediatrik Üroloji

66. Enürezis 324
67. VUR'da antibiyotik profilaksisi 328
68. İnmemiş testis 331
69. Fimozis ve labial füzyon 333
70. Pediatrik nörojen mesane 335
71. Çocukta antibiyotik ve analjezik dozlama 338

Kısım XIII: Kadın Ürolojisi ve Genitoüriner Menopoz Sendromu

72. Vajinal östrojenler, prasteron, ospemifen 342
73. Prolapsus cerrahisinde perioperatif lokal östrojen 345

Kısım XIV: Böbrek Nakli ve Renovasküler Farmakoloji

74. İmmünsupresif ajanlar 348
75. Rejeksiyon tedavisi 352
76. Nakil sonrası profilaksiler 354
77. Nakil hastasında ürolojik ilaç kullanımı 356
78. Renovasküler hipertansiyon 359

Kısım XV: Diğer Ürolojik Durumlar

79. Semptomatik tedaviler 362
80. Retroperitoneal fibrozis 364
81. Radyasyon sistiti ve proktiti 367
82. Kronik skrotal ağrı ve postvazektomi ağrısı 370
83. Lenfosel ve şilöz asit 372
84. Hidrosel ve spermatosel skleroterapisi 374
85. Ürolojik travmada farmakoloji 376

Kısım XVI: Gelecek ve Araştırma

86. Ürolojide farmakogenomik 380
87. Geliştirilmekte olan ajanlar 383
88. Ürolojide ilaç araştırması metodolojisi 386

Ekler

A. Renal fonksiyona göre doz ayarı tablosu 390
B. Gebelik ve laktasyonda ürolojik ilaç güvenliği 393

C. Pediatrik doz tablosu 395
D. Kritik ilaç etkileşimleri 397
E. Antikolinerjik yük skorları 400
F. Türkiye'de ruhsat ve SUT geri ödeme durumu 402
G. Prosedürlere göre antibiyotik profilaksisi 406
H. İntravezikal ajanların hazırlanması 408
I. Ürolojik acil ilaç kartları 410
J. Kısaltmalar ve dizin 413

Dizin

İlaç dizini 416

Önsöz ve Kullanım Kılavuzu

Bu kitap, üroloji pratiğinde reçete edilen, uygulanan ya da hastanın tedavisini etkileyen ilaçları tek bir kaynakta toplamak amacıyla hazırlanmaktadır. Hedef okuyucu üroloji asistanı ve uzmanı, ürolojiyle çalışan farmakologlar ve klinik eczacılardır.

Kitabın yapısı

Kitap on altı kısımdan oluşur. Kısım I temel farmakolojik ilkeleri, sonraki kısımlar ise klinik alanları ele alır. Her klinik bölüm aynı iskeleti izler:

1. **Fizyoloji ve hedef** — ilacın etki ettiği yolak, kısa ve klinik odaklı
2. **İlaç monografları** — her etken madde için standart şablon
3. **Karşılaştırma tabloları** — aynı sınıftaki ajanların yan yana özellikleri
4. **Klinik uygulama** — hasta seçimi, başlangıç, izlem, tedavi değişikliği
5. **Kılavuz önerileri** — EAU (gerekirse AUA) önerilerinin özeti
6. **Kilit noktalar** — sınav ve hızlı tekrar için
7. **Seçilmiş kaynaklar**

Monograf şablonu

Her ilaç monografı aynı sırayla şu alanları içerir:

Şablon

Sınıf / Mekanizma
Farmakolojik sınıf ve moleküler hedef

Farmakokinetik
Biyoyararlanım, yarı ömür, metabolizma (CYP), atılım

Endikasyonlar
Onaylı ve yaygın endikasyon dışı (off-label) kullanımlar

Doz
Başlangıç, titrasyon, idame ve maksimum doz

Renal / hepatik ayar
GFR ve Child-Pugh sınıfına göre öneriler

Yan etkiler
Sık ve ciddi yan etkiler

Kontrendikasyonlar
Mutlak ve göreli

Etkileşimler
Klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimleri

Kılavuz
EAU/AUA önerisi ve kanıt düzeyi

Türkiye
Ruhsat, ticari form ve SUT geri ödeme notları

Kutular

Kilit nokta
Bölümün mutlaka bilinmesi gereken bilgileri özetler.

Klinik ipucu
Günlük pratikte işe yarayan, kılavuzlarda ayrıntısıyla yer almayan pratik bilgiler.

Dikkat
Ciddi yan etki, kontrendikasyon veya sık yapılan hatalar.

Önemli uyarı

Doz bilgileri hakkında
Doz ve kullanım bilgileri güncel kılavuzlar ve ürün bilgileri esas alınarak hazırlanmıştır; ancak ruhsat bilgileri, ürün formları ve geri ödeme koşulları değişebilir. Reçete etmeden önce güncel Kısa Ürün Bilgisi (KÜB), TİTCK kayıtları ve SUT hükümleri kontrol edilmelidir. **Türkiye** alanındaki ürün ve SUT bilgileri Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberleri (ilacabak, ilacrehberi) ve TİTCK KÜB kayıtları taranarak güncellenmiştir; özet tablo Ek F'dedir. "Bulunamadı" ibaresi, ürünün Türkiye'de kesinlikle bulunmadığı değil, bu kaynaklarda kaydına rastlanmadığı anlamına gelir.

Sürüm notu

Bu bir **taslak sürümdür**. Bölümler partiler halinde yazılmaktadır; henüz yazılmamış bölümler içindekiler listesinde planlanan alt başlıklarıyla birlikte "hazırlanıyor" olarak işaretlidir.

Kısım I

Temel İlkeler

1. Alt üriner sistemin nörofarmakolojisi
2. Böbrek ve ilaç
3. Özel popülasyonlar
4. İlaç etkileşimleri
5. İlaca bağlı ürolojik tablolar

Bölüm 1

Alt üriner sistemin nörofarmakolojisi

İki fazlı bir organ

Alt üriner sistem iki karşıt işlev arasında geçiş yapar: **depolama** (mesane gevşek, çıkım kapalı) ve **boşaltım** (mesane kasılır, çıkım açılır). Bu geçiş, omurilik, beyin sapı ve korteks arasındaki bir anahtar devresiyle kontrol edilir. Ürolojik farmakoterapinin hemen tamamı, bu devrenin bir bileşenini güçlendirmeye veya baskılamaya dayanır.

	Depolama fazı	Boşaltım fazı
Baskın sistem	Sempatik (hipogastrik sinir, T10–L2) + somatik (pudendal sinir, S2–S4)	Parasempatik (pelvik sinir, S2–S4)
Detrüsör	Gevşek (β3)	Kasılı (M3)
Mesane boynu / iç sfinkter	Kapalı (α1)	Açık (NO, α1 tonusunun kalkması)
Dış (çizgili) sfinkter	Kasılı (nikotinik, Onuf çekirdeği)	Gevşek
Santral kontrol	Pontin miksiyon merkezi baskılanmış; periakuaduktal gri madde ve prefrontal korteks kontrolü	Pontin miksiyon merkezi aktif

Efferent innervasyon ve reseptörler

Parasempatik sistem

Sakral preganglionik nöronlar pelvik ganglionlarda sinaps yapar. Postganglionik uçlardan salınan **asetilkolin**, detrüsördeki muskarinik reseptörlere bağlanır.

- **M3:** Kontraksiyonun asıl aracısı (Gq → fosfolipaz C → IP_3 → hücre içi Ca^{2+} artışı; ayrıca Rho-kinaz ile kalsiyum duyarlılaşması).
- **M2:** Sayıca baskın (~%80); adenilat siklazı inhibe ederek β3 aracılı gevşemeyi baskılar. Denervasyon ve obstrüksiyonda rolü artabilir.
- **ATP (purinerjik, P2X1):** Parasempatik uçlardan asetilkolinle birlikte salınır. İnsanda sağlıklı mesanede küçük bir kısmı oluşturan **atropine dirençli kontraksiyon**, detrüsör aşırı aktivitesi, interstisyel sistit ve obstrüksiyonda belirginleşir. Bu durum antimuskariniklerin neden bazı hastalarda yetersiz kaldığını açıklar.

Farmakolojik karşılık: Antimuskarinikler (Bölüm 24), onabotulinumtoksin A (Bölüm 26), kolinerjik agonistler (Bölüm 28).

Sempatik sistem

Torakolomber preganglionik nöronlar, hipogastrik sinir aracılığıyla mesane, mesane boynu, prostat ve üretraya ulaşır. Postganglionik uçlardan **noradrenalin** salınır.

Reseptör	Lokalizasyon	Etki	Hedefleyen ilaçlar
β3	Detrüsör (baskın β alt tipi), ürotel	Gevşeme (cAMP)	Mirabegron, vibegron (Bölüm 25)
α1A	Prostat stroması, mesane boynu, prostatik üretra, vas deferens	Kontraksiyon	Tamsulosin, silodosin, alfuzosin (Bölüm 18)
α1D	Detrüsör, sakral omurilik, distal üreter	Depolama semptomlarına katkı, üreter tonusu	Tamsulosin (α1D afinitesi), MET (Bölüm 34)
α1B	Damarlar	Vazokonstrüksiyon	Selektif olmayan α-blokerlerin hipotansif etkisi
α2	Presinaptik, santral	Noradrenalin salınımının inhibisyonu	—

Somatik sistem

Sakral ön boynuzdaki **Onuf çekirdeği** motor nöronları, pudendal sinir aracılığıyla dış üretral sfinkteri ve pelvik taban kaslarını innerve eder (nikotinik asetilkolin reseptörleri). Onuf çekirdeği, serotonerjik ve noradrenerjik inen yolaklarla güçlü şekilde uyarılır.

Farmakolojik karşılık: Duloksetin (SNRI) Onuf çekirdeğini uyararak sfinkter tonusunu artırır (Bölüm 27). Nöromüsküler blokerler ve botulinum toksin sfinkteri gevşetir (detrüsör-sfinkter dissinerjisi; Bölüm 29).

Nitrerjik ve diğer gevşetici yolaklar

Mesane boynu ve üretrada **nitrik oksit (NO)**, boşaltım sırasında düz kasın gevşemesini sağlar (cGMP). Bu yolak **PDE5 inhibitörlerinin** AÜSS'deki etkisinin temelini oluşturur (Bölüm 20). PDE izoformları (PDE1, PDE4, PDE5) mesane, prostat ve üretrada farklı oranlarda bulunur.

Afferent innervasyon: depolama semptomlarının kaynağı

Mesane dolumu, iki tip afferent lifle algılanır:

Lif tipi	Özellik	Rolü
Aδ (miyelinli)	Gerilime duyarlı; normal dolum duyusunu iletir	Fizyolojik miksiyon refleksi
C lifleri (miyelinsiz)	Normalde "sessiz"; inflamasyon, nörolojik hasar ve obstrüksiyonda aktive olur; TRPV1 eksprese eder	Ağrı, sıkışma, nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi

Ürotel bir sinyal organıdır. Ürotel hücreleri yalnızca bir bariyer değil, gerilme ve kimyasal uyarılara yanıt veren aktif bir sensördür:

- Dolum sırasında **ATP** (P2X3 reseptörleri üzerinden afferentleri uyarır), **asetilkolin**, NO ve prostaglandinler salar.
- Ürotel ve suburotelyal interstisyel hücrelerde muskarinik reseptörler, β3 reseptörleri ve **TRP kanalları** (TRPV1, TRPV4, TRPM8, TRPA1) bulunur.
- Antimuskarinikler, β3 agonistler ve botulinum toksinin depolama fazındaki etkilerinin önemli bir kısmı bu **afferent yolak** üzerinden gerçekleşir.

Neden "boşaltım ilacı" depolama semptomlarını düzeltir?

Antimuskarinikler terapötik dozlarda boşaltım kontraksiyonunu belirgin şekilde bozmaz; asıl etkileri depolama fazında ürotel ve suburotelyal muskarinik reseptörler üzerinden **afferent sinyali azaltmaktır**. Bu nedenle sıkışmayı azaltırken çoğu hastada rezidüyü anlamlı şekilde artırmazlar.

Santral kontrol

- **Pontin miksiyon merkezi (Barrington çekirdeği):** Boşaltımı başlatan "anahtar".
- **Periakuaduktal gri madde:** Mesane doluluğu bilgisini toplar.
- **Prefrontal korteks, insula ve anterior singulat korteks:** Bilinçli kontrol ve uygun zaman/yer kararı.

Santral düzeyde ilaç hedefleri: serotonin (5-HT1A), dopamin (D1 inhibitör, D2 uyarıcı), GABA, glutamat, opioidler (miksiyon refleksini baskılar; retansiyon nedeni), kannabinoidler.

Klinik karşılıklar:

- Parkinson hastalığında D1 aracılı inhibisyonun kaybı → detrüsör aşırı aktivitesi.
- Opioidler ve anestezikler → postoperatif retansiyon (Bölüm 28).
- Antimuskariniklerin santral M1 blokajı → bilişsel yan etkiler (Bölüm 24).

Prostat ve mesane boynunun farmakolojik hedefleri

Bileşen	Hedef	İlaç
Dinamik (düz kas tonusu)	α1A	α1-blokerler
Statik (epitel ve stroma hacmi)	5α-redüktaz / DHT	5ARI
Düz kas gevşemesi, perfüzyon	PDE5 / cGMP	Tadalafil
İnflamasyon	COX, sitokinler	NSAİİ'ler (sınırlı rol), fitoterapötikler

Özet şema

Fizyolojik işlev	Aracı	Reseptör	Arttıran ilaç	Azaltan ilaç
Detrüsör kontraksiyonu	Asetilkolin	M3 (M2)	Betanekol	Antimuskarinikler, botulinum toksin
Detrüsör gevşemesi	Noradrenalin	β3	Mirabegron, vibegron	—
Mesane boynu/ prostat tonusu	Noradrenalin	α1A/α1D	Psödoefedrin, midodrin	α1-blokerler
Dış sfinkter tonusu	Asetilkolin (somatik)	Nikotinik	Duloksetin (Onuf çekirdeği)	Botulinum toksin, nöromüsküler blokerler
Afferent duyarlılık	ATP, nörotrofinler	P2X3, TRPV1	—	Botulinum toksin, antimuskarinikler, β3 agonistler
Üretra gevşemesi	NO	sGC → cGMP	PDE5 inhibitörleri	—

Seçilmiş kaynaklar

1. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:453–466.
2. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004;84:935–986.
3. Birder L, Andersson KE. Urothelial signaling. *Physiol Rev.* 2013;93:653–680.
4. Michel MC, Vrydag W. α1-, α2- and β-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol*. 2006;147(Suppl 2):S88–S119.

Bölüm 2

Böbrek ve ilaç

Renal farmakokinetik

Böbrek, ilaçların ve metabolitlerinin atılımında üç mekanizma kullanır:

Mekanizma	Özellik	Örnek
Glomerüler filtrasyon	Yalnızca plazma proteinlerine bağlanmamış serbest ilaç filtre edilir; GFR ile doğru orantılı	Aminoglikozitler, vankomisin, levofloksasin
Aktif tübüler sekresyon	Proksimal tübülde taşıyıcılar (OAT1/3, OCT2, MATE1/2-K, P-gp); doyurulabilir, yarışmalı inhibisyon olabilir	Penisilinler, metotreksat, trospiyum, metformin, digoksin
Tübüler geri emilim	Pasif difüzyon; lipofilik ve iyonize olmayan formda; idrar pH'ından etkilenir	Lityum (sodyumla birlikte), salisilatlar

Transporter etkileşimlerinin klinik örnekleri:

- Trimetoprim, kreatinin ve potasyumun tübüler sekresyonunu azaltır → gerçek GFR değişmeden kreatininde yükselme ve hiperkalemi.
- Probenesid, penisilinlerin sekresyonunu azaltarak düzeylerini artırır.
- Simetidin ve dolutegravir benzer şekilde kreatinin sekresyonunu engeller.

İdrar pH'ı ve ilaç atılımı

Zayıf asitler alkalen idrarda, zayıf bazlar asidik idrarda daha fazla iyonize olur; iyonize form geri emilemez ve atılım artar ("iyon tuzağı").

İdrar pH'ının etkisi	Klinik örnek
Alkalinizasyon zayıf asit atılımını artırır	Salisilat ve fenobarbital zehirlenmesinde sodyum bikarbonat
Metenamin asidik idrar gerektirir	pH <6 olmalı; alkalinize edici ilaçlarla birlikte verilmez (Bölüm 10)
Mitomisin C asidik idrarda yıkılır	İntravezikal MMC öncesi alkalinizasyon (Bölüm 49)
Aminoglikozitler alkalen idrarda daha etkili	
Nitrofurantoin asidik idrarda daha etkili	
Sülfonamid ve metotreksat kristalleri asidik idrarda çöker	Hidrasyon ve alkalinizasyon

Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi

- **eGFR (CKD-EPI 2021):** Kronik böbrek hastalığı evrelemesinde standarttır; mL/dk/1,73 m² cinsinden.
- **Cockcroft-Gault kreatinin klerensi (CrCl):** Birçok ürün bilgisindeki doz ayarı bu formüle göre yapılmıştır; gerçek vücut ağırlığına göre mL/dk cinsinden hesaplanır.

$$\text{CrCl (mL/dk)} = [(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo (kg)}] / [72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}] \times (\text{kadınsa } 0{,}85)$$

- Aşırı obez, kaşektik, ampute ve yaşlı hastalarda her iki tahmin de yanıltıcı olabilir; dar terapötik aralıklı ilaçlarda ölçülmüş klirens veya sistatin C kullanılabilir.
- **Akut böbrek hasarında** kreatinin kararlı durumda olmadığından tahmini formüller güvenilmezdir; doz, klinik duruma ve ilaç düzeylerine göre ayarlanır.

Pratik ilke

Ürün bilgisinde doz ayarı CrCl'ye göre verilmişse Cockcroft-Gault, eGFR'ye göre verilmişse vücut yüzey alanından bağımsız (mL/dk) eGFR kullanılması önerilir. Aminoglikozit, vankomisin ve kolistin gibi ilaçlarda düzey izlemi formüllerden daha güvenilirdir.

Doz ayarı ilkeleri

1. **Yükleme dozu** genellikle değişmez (dağılım hacmine bağlıdır).
2. **İdame dozu** iki şekilde ayarlanır: - Doz azaltma (aralık aynı): Kararlı ve dalgalanması az düzey; zamana bağımlı antibiyotikler. - Aralık uzatma (doz aynı): Yüksek pik; konsantrasyona bağımlı ajanlar (aminoglikozitler).
3. **Aktif veya toksik metabolitler** birikebilir: morfin (morfin-6-glukuronid), petidin (normeperidin), tramadol, gabapentinoidler.

Ürolojide sık kullanılan ilaçların renal doz ayarları **Ek A**'da toplu olarak verilmiştir.

Diyaliz ve sürekli renal replasman tedavisi

İlacın diyalizle uzaklaştırılmasını belirleyen faktörler:

- **Molekül büyüklüğü** (küçük moleküller kolay geçer)
- **Proteine bağlanma** (yüksek bağlanma → az uzaklaştırılır)
- **Dağılım hacmi** (büyük Vd → az uzaklaştırılır)
- Membran tipi ve diyaliz yöntemi

Hemodiyalizle belirgin uzaklaştırılan ilaçlar (aminoglikozitler, birçok β-laktam, vankomisin [yüksek akımlı membranda], metformin, lityum) **diyaliz sonrasında** dozlanır. CRRT'de klirens sürekli olduğundan dozlar genellikle intermitan hemodiyalizden daha yüksektir; klinik eczacı desteği önerilir.

Nefrotoksik ilaçlar

Mekanizma	İlaçlar
Hemodinamik (afferent vazokonstriksiyon / efferent dilatasyon)	NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri/ARB'ler, kalsinörin inhibitörleri, kontrast madde
Akut tübüler nekroz	Aminoglikozitler, amfoterisin B, kolistin, sisplatin, ifosfamid, iyotlu kontrast, vankomisin (özellikle piperasilin-tazobaktamla)
Akut interstisyel nefrit	β-laktamlar, PPI'lar, NSAİİ'ler, florokinolonlar, sülfonamidler, immün kontrol noktası inhibitörleri
Kristal nefropatisi	Asiklovir (IV), sülfonamidler, metotreksat, indinavir, trimetoprim-sülfametoksazol (yüksek doz)
Glomerüler hasar	NSAİİ'ler (minimal değişiklik), bisfosfonatlar (pamidronat: FSGS), VEGF inhibitörleri (proteinüri, trombotik mikroanjiyopati)
Ozmotik nefroz	IVIG (sükroz içeren), mannitol

> **"Üçlü darbe"**
> ACE inhibitörü veya ARB + diüretik + NSAİİ kombinasyonu, özellikle yaşlı ve hacim açığı olan hastada akut böbrek hasarı riskini belirgin şekilde artırır. Renal kolik veya postoperatif ağrı için NSAİİ reçete edilen hastada bu kombinasyon sorgulanmalıdır.

Nefroproteksiyon ilkeleri:

- Gereksiz nefrotoksik ilaçlardan kaçınma ve kombinasyonlarını sınırlama
- Yeterli hidrasyon (kontrast, sisplatin, metotreksat öncesi)
- Düzey izlemi (aminoglikozit, vankomisin)
- Perioperatif dönemde ACE inhibitörü/ARB ve diüretiklerin geçici olarak kesilmesinin değerlendirilmesi

Kilit noktalar

Özet

- Filtrasyon yalnızca serbest ilaç için; sekresyon taşıyıcılarla ve yarışmalı inhibisyona açık.
- Trimetoprim ve simetidin kreatinin sekresyonunu engeller: GFR değişmeden kreatinin artar.
- İdrar pH'ı metenamin, MMC ve kristal oluşturan ilaçlar için kritik.
- Ürün bilgisi CrCl'ye göre doz veriyorsa Cockcroft-Gault kullan.
- Yükleme dozu değişmez; idame dozunda doz azaltma veya aralık uzatma.
- ACE inhibitörü/ARB + diüretik + NSAİİ = akut böbrek hasarı riski.

Seçilmiş kaynaklar

1. Matzke GR, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80:1122–1137.
2. Inker LA, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med.* 2021;385:1737–1749.
3. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1897–1908.

Bölüm 3

Özel popülasyonlar

Yaşlı hasta

Üroloji hastalarının önemli bir kısmı yaşlıdır ve çok sayıda ilaç kullanır. Yaşla birlikte:

Değişiklik	Farmakolojik sonuç
Böbrek fonksiyonunda azalma (serum kreatinin normal görünse bile)	Renal atılan ilaçların birikmesi
Yağ dokusunun artması, total vücut suyunun azalması	Lipofilik ilaçların (benzodiazepinler, oksibutinin) dağılım hacmi ve yarı ömrü artar
Karaciğer kan akımı ve faz I metabolizmasında azalma	İlk geçiş metabolizması olan ilaçlarda düzey artışı
Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış	Santral yan etkilere yatkınlık (antikolinerjikler)
Baroreseptör refleksinde azalma	α-blokerlerle ortostatik hipotansiyon ve düşme

Beers kriterleri ve antikolinerjik yük

Amerikan Geriatri Derneği **Beers kriterleri**, yaşlıda kaçınılması gereken veya dikkatle kullanılması gereken ilaçları listeler. Ürolojiyle ilgili başlıca maddeler:

- **Güçlü antikolinerjik ilaçlar** (oksibutinin dahil mesane antimuskarinikleri, birinci kuşak antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar): Demans veya bilişsel bozukluğu olan hastada kaçınılmalıdır.
- **α1-blokerler (doksazosin, terazosin, prazosin)** hipertansiyon tedavisinde rutin olarak önerilmez (ortostatik hipotansiyon).
- **Desmopressin:** Noktüri ve noktürnal poliüri tedavisinde hiponatremi riski nedeniyle kaçınılmalıdır (başka seçenekler varsa).
- **Nitrofurantoin:** Uzun süreli kullanımdan ve CrCl <30 mL/dk'da kaçınılmalıdır.
- **Erkekte AÜSS/BPH varken** güçlü antikolinerjiklerden kaçınılmalıdır (retansiyon).
- **NSAİİ'ler** uzun süreli kullanımda dikkat (GİS kanaması, böbrek).

Antikolinerjik yük: Hastanın tüm ilaçlarının toplam antikolinerjik etkisi ölçeklerle (ACB, ADS, ARS) hesaplanabilir. Toplam ACB skoru ≥3 bilişsel bozulma, düşme ve mortalite riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Ayrıntılı liste **Ek E**'dedir.

Yaşlıda reçete yazarken

- "Düşük başla, yavaş artır."
- Her yeni semptomun bir ilaç yan etkisi olup olmadığını sorgula (reçeteleme kaskadı).
- İlaç listesini her vizitte gözden geçir; gereksiz ilaçları kes (deprescribing).
- Düşme riski, bilişsel durum ve böbrek fonksiyonu tedavi seçiminde belirleyicidir.

Gebelik ve laktasyon

Gebelikte ürolojik ilaç kullanımı en sık İYE, asemptomatik bakteriüri, renal kolik ve hidronefroz nedeniyle gündeme gelir.

Durum	Güvenli kabul edilen seçenekler	Kaçınılması gerekenler
İYE / asemptomatik bakteriüri	Sefalosporinler, fosfomisin, amoksisilin-klavulanat, nitrofurantoin (son haftalar hariç)	Florokinolonlar, tetrasiklinler, TMP-SMX (ilk ve son trimester), aminoglikozitler (ototoksisite; zorunlu değilse)
Renal kolik	Parasetamol, kısa süreli opioid	NSAİİ'ler (özellikle 20. haftadan sonra)
Taş/hidronefroz	Drenaj (DJ stent, nefrostomi), gerekirse URS	MET (α-bloker) için yeterli güvenlik verisi yok

Kategori sistemleri hakkında: Eski FDA harf kategorileri (A, B, C, D, X) 2015'te kaldırılmış, yerine anlatısal risk özeti getirilmiştir. Güncel bilgiler için ürün bilgisi, ulusal teratoloji bilgi servisleri ve LactMed gibi kaynaklar kullanılmalıdır. Ayrıntılı tablo **Ek B**'dedir.

Erkekte gebelik açısından önemli ilaçlar:

- **5ARI (finasterid, dutasterid):** Gebe partner tablet/kapsüle dokunmamalıdır.
- **Teratojenik tedaviler** (ör. bazı kemoterapötikler, mikofenolat, asetohidroksamik asit) kullanan erkeklerde kontrasepsiyon gereklidir.

Pediatrik hasta

- Dozlar genellikle **kiloya (mg/kg)** veya vücut yüzey alanına göre hesaplanır; erişkin dozu aşılmamalıdır.
- Yenidoğanda böbrek ve karaciğer fonksiyonu olgunlaşmamıştır; ilk aylarda doz aralıkları uzundur.
- Pediatrik ürolojide sık kullanılan ilaçlar (antibiyotik profilaksisi, antikolinerjikler, desmopressin) ve dozları Kısım XII ve **Ek C**'dedir.

- **Kaçınılması gerekenler:** Florokinolonlar (seçilmiş komplike enfeksiyonlar dışında), tetrasiklinler (8 yaş altı), seftriakson yenidoğanda kalsiyumla birlikte, nitrofurantoin 1 aydan küçüklerde, kodein ve tramadol 12 yaş altında (ultra hızlı CYP2D6 metabolizmasıyla solunum depresyonu).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyonunun azalması, böbrek fonksiyonu gibi tek bir sayıyla ölçülemez. **Child-Pugh sınıflaması** ürün bilgilerinde en sık kullanılan ölçüttür.

Child-Pugh	Genel yaklaşım	Ürolojik örnekler
A (hafif)	Çoğu ilaçta ayar gerekmez	—
B (orta)	Yoğun hepatik metabolizması olan ilaçlarda doz azaltımı	Solifenasin, darifenasin, mirabegron: maksimum düşük doz; abirateron: kaçın
C (ağır)	Birçok ilaç kontrendike	Tamsulosin, silodosin, alfuzosin, dutasterid, darifenasin, fesoterodin, mirabegron, abirateron, duloksetin

Hepatotoksik potansiyeli olan ürolojik ilaçlar: flutamid, siproteron, bikalutamid, abirateron, pazopanib, amoksisilin-klavulanat, nitrofurantoin (uzun süreli), ketokonazol, antitüberküloz ilaçları.

Böbrek nakli alıcısı

Nakil hastalarında ürolojik ilaç kullanımının ayrıntıları Kısım XIV'tedir. Temel noktalar:

- **Kalsinörin inhibitörleri (takrolimus, siklosporin) CYP3A4 ve P-gp substratlarıdır**; bu yolakları inhibe eden (klaritromisin, flukonazol, diltiazem) veya indükleyen (rifampisin, enzalutamid, apalutamid) ilaçlar düzeylerini dramatik şekilde değiştirir.
- NSAİİ'lerden kaçınılır (greft fonksiyonu).
- TMP-SMX profilaksisi (PJP ve İYE) ilk aylarda standarttır; hiperkalemiye dikkat.
- Asemptomatik bakteriüri, nakilden 2 ay sonra tedavi edilmez.

Kilit noktalar

Özet

- Yaşlıda böbrek fonksiyonu normal kreatininle bile azalmıştır; düşük başla, yavaş artır.
- Beers: demans hastasında güçlü antikolinerjiklerden, yaşlıda noktüri için desmopressinden kaçın.
- Toplam antikolinerjik yük ≥3 bilişsel bozulma ve düşme riskiyle ilişkili.
- Gebelikte florokinolon, tetrasiklin ve son trimesterde NSAİİ ve nitrofurantoin kullanılmaz.
- 12 yaş altında kodein ve tramadol kullanılmaz.
- Child-Pugh C'de birçok α-bloker, antimuskarinik, mirabegron ve abirateron kontrendikedir.
- Nakil hastasında kalsinörin inhibitörü etkileşimleri her reçetede kontrol edilmelidir.

Seçilmiş kaynaklar

1. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71:2052–2081.
2. Boustani M, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008;4:311–320.
3. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:1147–1161.

Bölüm 4

İlaç etkileşimleri

Mekanizmalar

Tip	Mekanizma	Örnek
Farmakokinetik — emilim	Şelasyon, pH değişikliği, P-gp	Florokinolon + kalsiyum/demir/antasit; pazopanib + PPI
Farmakokinetik — metabolizma	CYP enzim inhibisyonu veya indüksiyonu	Klaritromisin + silodosin; enzalutamid + apiksaban
Farmakokinetik — atılım	Tübüler sekresyon için yarışma	Trimetoprim + metotreksat
Farmakodinamik — aditif	Aynı yönde etki	α-bloker + PDE5 inhibitörü (hipotansiyon); iki antikolinerjik
Farmakodinamik — antagonist	Zıt yönde etki	Antimuskarinik + kolinesteraz inhibitörü

CYP450 sistemi

Enzim	Ürolojik substratlar	Güçlü inhibitörler	Güçlü indükleyiciler
CYP3A4	Tamsulosin, silodosin, alfuzosin, doksazosin, dutasterid, PDE5 inhibitörleri, solifenasin, darifenasin, oksibutinin, fesoterodin (5-HMT), dapoksetin, TKİ'ler, dosetaksel, kabazitaksel, takrolimus, siklosporin	Klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, ritonavir/kobisistat, greyfurt suyu (orta)	**Rifampisin**, karbamazepin, fenitoin, **enzalutamid**, **apalutamid**, mitotan, St John's wort
CYP2D6	Tolterodin, darifenasin (kısmen), tamsulosin (kısmen), metoprolol, tramadol, kodein, trisiklikler	Paroksetin, fluoksetin, bupropion, kinidin; orta: **mirabegron**, duloksetin, abirateron, darifenasin	(İndüksiyon klinik olarak önemsiz)
CYP1A2	Duloksetin, tizanidin, teofilin, klozapin	**Siprofloksasin**, fluvoksamin	Sigara
CYP2C9	Varfarin, NSAİİ'ler, sülfonilüreler	Flukonazol, TMP-SMX (sülfametoksazol)	Rifampisin, enzalutamid

P-glikoprotein (P-gp): Silodosin, dabigatran, apiksaban, rivaroksaban, edoksaban, digoksin ve kalsinörin inhibitörleri P-gp substratlarıdır. Siklosporin, verapamil, amiodaron ve klaritromisin P-gp inhibitörüdür.

Ürolojide kritik etkileşimler

Kontrendike veya ciddi etkileşimler

Kombinasyon	Sonuç	Yaklaşım
PDE5 inhibitörü + nitrat / riosiguat	Ağır hipotansiyon	Kontrendike (Bölüm 39)
Silodosin veya alfuzosin + güçlü CYP3A4 inhibitörü	Bloker düzeyinde belirgin artış, hipotansiyon	Kontrendike
Siprofloksasin + tizanidin	Tizanidin düzeyinde ~10 kat artış, hipotansiyon, sedasyon	Kontrendike
Duloksetin + siprofloksasin veya fluvoksamin	Duloksetin düzeyinde belirgin artış	Kontrendike
Linezolid + SSRI/SNRI/ tramadol	Serotonin sendromu	Kaçınılmalı
Dapoksetin + SSRI/MAOİ/ linezolid	Serotonin sendromu	Kontrendike
TMP-SMX + ACE inhibitörü/ ARB/spironolakton	Hiperkalemi	Kaçın veya yakın potasyum izlemi
TMP-SMX + metotreksat	Kemik iliği toksisitesi	Kaçınılmalı
TMP-SMX veya flukonazol + varfarin	INR artışı, kanama	INR izlemi, doz azaltımı
Allopürinol veya febuksostat + azatioprin/merkaptopürin	Ciddi miyelosupresyon	Doz %25'e indirilir veya kombinasyondan kaçınılır
Karbapenem + valproik asit	Valproat düzeyinde dramatik düşüş, nöbet	Kaçınılmalı
Enzalutamid/apalutamid + DOAC, kalsinörin inhibitörü, bazı TKİ'ler	Etkinlik kaybı	Alternatif ilaç (ör. DMAH, darolutamid)
Rifampisin + takrolimus/ siklosporin, kontraseptif, DOAC	Etkinlik kaybı, rejeksiyon	Alternatif veya yakın düzey izlemi
Abirateron + Radyum-223	Kırık ve ölüm artışı	Birlikte kullanılmaz
Botulinum toksin + aminoglikozitler	Nöromüsküler blokajın artması	Dikkat
Metenamin + idrar alkalinizanları veya sülfonamidler	Etkisizlik; kristalüri	Birlikte kullanılmaz

Farmakodinamik etkileşimler

Hipotansiyon ve düşme: α1-blokerler + PDE5 inhibitörleri + antihipertansifler + dapoksetin + trisiklikler + opioidler. Yaşlıda kombinasyonlar dikkatle titre edilmelidir.

Antikolinerjik yük: Mesane antimuskarinikleri + trisiklik antidepresanlar + birinci kuşak antihistaminikler + antipsikotikler + antiparkinson ilaçları. Bilişsel bozulma, kabızlık ve retansiyon riski artar (Bölüm 3, Ek E).

QT uzaması: Vardenafil, solifenasin (yüksek doz), tolterodin (yüksek doz), florokinolonlar, makrolidler, ADT, 5-HT3 antagonistleri, metadon, sitalopram, alfuzosin (yüksek doz). Birden fazla QT uzatan ilaç kullanan, hipokalemi veya hipomagnezemisi olan hastada EKG izlemi önerilir.

Serotonin sendromu: SSRI/SNRI (duloksetin dahil), tramadol, linezolid, metilen mavisi (IV), triptanlar, dapoksetin.

Kanama riski: Antikoagülanlar + antiagreganlar + NSAİİ'ler + SSRI'lar + yüksek doz balık yağı veya bitkisel ürünler (ginkgo, saw palmetto teorik). Cerrahi öncesi tüm ilaç ve takviyeler sorgulanmalıdır (Bölüm 62).

Etkileşim kontrolünün pratik yolu

Her yeni reçetede şu soruları sor:

1. Hasta güçlü bir CYP3A4 inhibitörü veya indükleyicisi kullanıyor mu? (Antifungaller, makrolidler, HIV ilaçları, rifampisin, ARPI'lar)
2. Kalsinörin inhibitörü, varfarin, DOAC veya digoksin gibi dar terapötik aralıklı ilaç var mı?
3. Hipotansiyon, antikolinerjik yük, QT veya serotonin sendromu açısından aditif etki var mı?
4. Böbrek veya karaciğer fonksiyonu ilaç düzeylerini değiştiriyor mu?

Ayrıntılı etkileşim tablosu **Ek D**'dedir.

Kilit noktalar

Özet

- CYP3A4 ürolojik ilaçların çoğunun ana metabolik yoludur; klaritromisin, azol antifungaller ve ritonavir güçlü inhibitörler; rifampisin, enzalutamid ve apalutamid güçlü indükleyicilerdir.
- Siprofloksasin CYP1A2 inhibitörüdür: tizanidin ve duloksetinle kontrendike.
- Mirabegron orta düzey CYP2D6 inhibitörüdür: metoprolol ve flekainid düzeyini artırır.
- Nitrat + PDE5i, linezolid + serotonerjik ilaçlar, karbapenem + valproat, allopürinol + azatioprin kritik etkileşimlerdir.
- Farmakodinamik etkileşimler: hipotansiyon, antikolinerjik yük, QT ve serotonin sendromu.

Seçilmiş kaynaklar

1. U.S. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers; güncel sürüm.
2. Hisaka A, et al. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol Ther.* 2010;125:230–248.
3. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112–1120.

Bölüm 5

İlaca bağlı ürolojik tablolar

Ürolojik semptomların önemli bir kısmı ilaç kaynaklıdır. Ayrıntılı ilaç öyküsü, gereksiz tetkik ve tedavilerin önüne geçer.

İlaca bağlı üriner retansiyon ve işeme güçlüğü

Ayrıntılar Bölüm 28'dedir. En sık suçlanan gruplar: antikolinerjikler, opioidler, α-adrenerjik agonistler (dekonjestanlar), trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, benzodiazepinler ve anestezikler.

İlaca bağlı inkontinans

Mekanizma	İlaçlar
Poliüri / idrar hacminde artış	Diüretikler, SGLT2 inhibitörleri, lityum, kafein, alkol
Sfinkter tonusunda azalma	α1-blokerler (kadında stres inkontinansı), ACE inhibitörü öksürüğü
Taşma inkontinansı (retansiyon)	Antikolinerjikler, opioidler, kalsiyum kanal blokerleri
Bilişsel bozulma / sedasyon	Benzodiazepinler, hipnotikler, antipsikotikler, antikolinerjikler
Detrüsör aşırı aktivitesi	Kolinesteraz inhibitörleri, bazı antipsikotikler (klozapin: enürezis)
Konstipasyon (dolaylı)	Opioidler, antikolinerjikler, demir, kalsiyum kanal blokerleri

İlaca bağlı taş oluşumu

Mekanizma	İlaçlar
İlacın kendisinin kristalleşmesi	İndinavir, atazanavir, sülfadiazin, triamteren, efedrin/guaifenesin, seftriakson (çocukta), silikat içeren antasitler
Metabolik değişiklik	Topiramat ve zonisamid (karbonik anhidraz inhibisyonu → hipositratüri, kalsiyum fosfat taşı), asetazolamid, loop diüretikleri (hiperkalsiüri), kalsiyum + D vitamini (yüksek doz), C vitamini (>1 g/gün; oksalat), allopürinol (ksantin taşı, nadir), laksatif kötüye kullanımı (amonyum ürat), urikozürik ajanlar

Hemorajik sistit

Siklofosfamid ve ifosfamid: Metaboliti **akrolein** mesane ürotelinde doğrudan hasar oluşturur. Akut dönemde hemorajik sistit, uzun dönemde fibrozis ve **mesane kanseri** riski artar.

Önleme:

- **Mesna** (akroleini bağlar ve inaktive eder): ifosfamid ve yüksek doz siklofosfamidle birlikte
- Yeterli hidrasyon ve sık işeme
- Siklofosfamid sabah verilmeli, gece boyunca mesanede metabolit birikmesi önlenmelidir

Diğer nedenler: Pelvik radyoterapi (Bölüm 81), BK virüs ve adenovirüs (Bölüm 12), ketamin (aşağıda), intravezikal ajanlar (BCG, mitomisin C).

Tedavi seçenekleri Bölüm 63'tedir.

İlaca bağlı cinsel işlev bozuklukları

Bozukluk	Sık suçlanan ilaçlar
Erektil disfonksiyon	Tiyazid diüretikler, β-blokerler (özellikle eski kuşak), spironolakton, SSRI'lar, antipsikotikler, 5ARI'ler, ADT, opioidler, H2 blokerleri (simetidin), antiepileptikler
Libido azalması	ADT, 5ARI'ler, SSRI'lar, opioidler, antiandrojenler, spironolakton, hormonal kontraseptifler (kadın)
Ejakülasyon bozuklukları	α1-blokerler (tamsulosin, silodosin), SSRI'lar, antipsikotikler, trisiklikler
Priapizm	İntrakavernozal vazoaktif ajanlar, trazodon, antipsikotikler (α-blokajı güçlü olanlar), α-blokerler, kokain, antikoagülanlar, testosteron
Jinekomasti	Spironolakton, bikalutamid, 5ARI'ler, östrojenler, simetidin, ketokonazol, digoksin, anabolik steroidler

Ketamin üropatisi

Kronik ketamin kullanımı (çoğunlukla rekreasyonel), **ağır ülseratif sistit**, küçük kapasiteli kontrakte mesane, üreter darlıkları, hidronefroz ve papiller nekroza yol açabilir.

- **Belirtiler:** Şiddetli sıklık, sıkışma, suprapubik ağrı, hematüri; steril piyüri.
- **Tedavi:** Ketamin kullanımının bırakılması en önemli adımdır; erken dönemde kısmen geri dönüşlüdür. Semptomatik tedavi (analjezikler, antikolinerjikler,

intravezikal hiyalüronik asit), bağımlılık tedavisi için yönlendirme. İleri olgularda mesane augmentasyonu veya sistektomi + diversiyon.

İlaca bağlı retroperitoneal fibrozis

Suçlanan ilaçlar: Ergot alkaloidleri (metiserjid, bromokriptin, pergolid, kabergolin), β-blokerler, hidralazin, metildopa, bazı biyolojik ajanlar. İlacın kesilmesi ilk adımdır; tedavi Bölüm 80'dedir.

Diğer ilaç ilişkili ürolojik tablolar

Tablo	İlaçlar
İdrar renk değişikliği	Kırmızı-turuncu: rifampisin, fenazopiridin; kahverengi: nitrofurantoin, metronidazol; mavi-yeşil: metilen mavisi, amitriptilin, propofol
Akut interstisyel nefrit	β-laktamlar, PPI'lar, NSAİİ'ler, immün kontrol noktası inhibitörleri
Pseudotümör/kitle benzeri lezyonlar	Sistitis glandularis ve eozinofilik sistit (bazı ilaçlar, ör. tranilast)
Mesane kanseri riski	Siklofosfamid, pioglitazon (tartışmalı), aristolokik asit içeren bitkisel ürünler (ÜÜS kanseri), fenasetin (tarihsel)

Özet

- Yeni ortaya çıkan AÜSS, retansiyon, inkontinans veya cinsel işlev bozukluğunda ilk adım ilaç listesidir.
- Topiramat ve zonisamid hipositratüri ve kalsiyum fosfat taşı yapar.
- Siklofosfamid/ifosfamid: akrolein → hemorajik sistit ve mesane kanseri; mesna ve hidrasyon.
- Ketamin üropatisi: kontrakte mesane ve üreter darlıkları; kullanımın bırakılması esastır.
- Aristolokik asit (bitkisel ürünler) üst üriner sistem ürotelyal karsinomu ile ilişkilidir.

Seçilmiş kaynaklar

1. Verhamme KM, et al. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 2008;31:373–388.
2. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs.* 2004;64:245–275.

3. Jhang JF, Hsu YH, Kuo HC. Possible pathophysiology of ketamine-related cystitis and associated treatment strategies. *Int J Urol.* 2015;22:816–825.

Kısım II

Enfeksiyon ve Antimikrobiyal Tedavi

6. Antimikrobiyal tedavinin temel ilkeleri
7. Antibiyotik sınıfları
8. Klinik senaryolara göre antibiyotik seçimi
9. Cerrahi antibiyotik profilaksisi
10. Tekrarlayan İYE'nin önlenmesi
11. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
12. Spesifik enfeksiyonlar

Bölüm 6

Antimikrobiyal tedavinin temel ilkeleri

Üropatojenler

İdrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) büyük çoğunluğu, perineal ve periüretral bölgeyi kolonize eden bağırsak florası kaynaklıdır.

Klinik tablo	Başlıca etkenler
Komplike olmayan sistit ve piyelonefrit	*E. coli* (%70–80), *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus* (genç kadın)
Komplike İYE, kateterle ilişkili İYE	*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Candida*
Ürolojik girişim sonrası	Yukarıdakilere ek olarak çoklu ilaca dirençli Gram-negatifler, enterokoklar
Enfeksiyon (struvit) taşı	Üreaz üreten bakteriler: *Proteus*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Morganella*, *Ureaplasma*
Akut epididimit (<35 yaş, cinsel aktif)	*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*
Akut epididimit (>35 yaş, AÜSS, girişim öyküsü)	Enterik Gram-negatifler

Direnç mekanizmaları

Genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar (GSBL / ESBL)

Sınıf / Mekanizma

Penisilinleri, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize eden plazmid kökenli enzimler (en sık CTX-M ailesi). β-laktamaz inhibitörleriyle (klavulanat, tazobaktam) kısmen inhibe olur.

Endikasyonlar

Klinik anlamı: Türkiye toplum kaynaklı *E. coli* izolatlarında GSBL oranı yüksektir; bu nedenle üçüncü kuşak sefalosporinler ampirik tedavide sıklıkla yetersiz kalır.

Kılavuz
Ağır enfeksiyonda karbapenem standart seçenektir. Hafif–orta İYE'de duyarlılığa göre fosfomisin, nitrofurantoin, pivmesilinam, aminoglikozit veya piperasilin-tazobaktam kullanılabilir.

AmpC β-laktamazlar

Sınıf / Mekanizma
Kromozomal (*Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Serratia*, *Morganella* — "ESCPM" grubu) veya plazmid kökenli sefalosporinazlar. Kromozomal tipte üçüncü kuşak sefalosporin tedavisi sırasında **derepresyon** ile direnç gelişebilir.

Kılavuz
Sefepim ve karbapenemler genellikle etkilidir. Ciddi enfeksiyonda üçüncü kuşak sefalosporinlerden kaçınılır.

Karbapenemazlar

Sınıf / Mekanizma
Karbapenemleri hidrolize eden enzimler:

- **Sınıf A (KPC)**
  Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-relebaktam etkilidir.
- **Sınıf B (metallo-β-laktamaz: NDM, VIM, IMP)**
  Avibaktam ile inhibe olmaz. Seftazidim-avibaktam + aztreonam kombinasyonu veya sefiderokol kullanılır.
- **Sınıf D (OXA-48 ve benzerleri)**
  Türkiye'de en sık karbapenemaz tipidir. Seftazidim-avibaktam etkilidir.

Kılavuz
Karbapenem dirençli Enterobacterales enfeksiyonlarında enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ve fenotipik/moleküler karbapenemaz tiplendirmesi tedavi seçimini belirler.

Diğer önemli direnç sorunları:

- **Florokinolon direnci:** Türkiye'de toplum kaynaklı *E. coli*'de yüksektir; ampirik kullanım yerel direnç oranına göre değerlendirilmelidir.
- **Vankomisine dirençli enterokok (VRE):** Linezolid, daptomisin; alt İYE'de fosfomisin veya nitrofurantoin.

- **Çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa*:** Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, sefiderokol, kolistin.

Ampirik tedavi ve yerel direnç

EAU, ampirik tedavide kullanılacak bir ajanın yerel direnç oranı belirli bir eşiğin üzerindeyse (komplike olmayan sistitte trimetoprim-sülfametoksazol ve sefalosporinler için **%20**, piyelonefritte florokinolonlar için **%10**) ampirik olarak kullanılmamasını önerir. Bu nedenle her klinik, kendi antibiyogram verilerini yıllık olarak gözden geçirmelidir.

Ampirik seçimde sorulacak sorular

1. Enfeksiyon komplike mi? (Erkek, gebelik, anatomik/fonksiyonel anomali, kateter, immünsüpresyon, yakın zamanda girişim)
2. Son 3–6 ayda antibiyotik kullanımı veya hastane yatışı var mı?
3. Daha önceki kültürlerde dirençli etken (GSBL, karbapenemaz) üremiş mi?
4. Sepsis bulgusu var mı? (qSOFA, laktat, organ disfonksiyonu)
5. Kaynak kontrolü (obstrüksiyon, apse, kateter) gerekiyor mu?

Antibiyogram yorumlama

- **S (duyarlı), I (artırılmış dozla duyarlı), R (dirençli):** EUCAST tanımında "I" artık "orta" değil, **"yüksek dozla duyarlı"** anlamına gelir. Bu ajan, yüksek doz veya uzatılmış infüzyonla kullanılabilir.
- **İdrar kırılma noktaları:** Bazı ajanlar (fosfomisin, nitrofurantoin) için kırılma noktaları yalnızca alt İYE için geçerlidir; bu ajanların sistemik enfeksiyonda kullanılmaması gerekir.
- **İntrinsik direnç:** Örneğin *Proteus* nitrofurantoine, *Klebsiella* ampisiline, enterokoklar sefalosporinlere doğal olarak dirençlidir; antibiyogramda duyarlı görünse bile kullanılmamalıdır.

Farmakokinetik / farmakodinamik (PK/PD) hedefler

PK/PD sınıfı	Hedef	Ajanlar	Doz stratejisi
Zamana bağımlı	Serbest ilaç konsantrasyonunun MİK üzerinde kalma süresi (%fT>MİK)	β-laktamlar, karbapenemler	Sık doz, **uzatılmış veya sürekli infüzyon**

PK/PD sınıfı	Hedef	Ajanlar	Doz stratejisi
Konsantrasyona bağımlı	Cmaks/MİK	Aminoglikozitler	**Günde tek yüksek doz**
Maruziyet bağımlı	EAA/MİK	Florokinolonlar, vankomisin, linezolid	Yeterli toplam günlük doz, vankomisinde EAA rehberli izlem

İdrar konsantrasyonu

Alt İYE'de belirleyici olan **idrar** konsantrasyonudur. Nitrofurantoin ve fosfomisin idrarda yüksek, serumda düşük konsantrasyona ulaşır; bu nedenle sistit için idealdir, piyelonefrit ve ürosepsis için uygun değildir. Tigesiklin ve moksifloksasin ise idrara çok az geçer; İYE tedavisinde kullanılmamalıdır.

Antimikrobiyal yönetişim (stewardship)

Ürolojide antibiyotik kullanımının önemli kısmı uygunsuzdur: asemptomatik bakteriürinin tedavisi, gereğinden uzun cerrahi profilaksi ve geniş spektrumlu ajanların gereksiz kullanımı en sık örneklerdir.

Temel ilkeler:

- Tedavi öncesinde kültür al.
- Ampirik tedaviyi 48–72. saatte kültür sonucuna göre **daralt** (de-eskalasyon).
- Mümkün olan en kısa etkili süreyi kullan.
- Parenteral tedaviden, klinik iyileşme sağlandığında oral tedaviye geç.
- Asemptomatik bakteriüriyi, girişim öncesi ve gebelik dışında tedavi etme.
- Cerrahi profilaksiyi tek doz veya en fazla 24 saat ile sınırla.

Florokinolon kısıtlamaları

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) 2018–2019'da, ciddi ve kalıcı olabilen yan etkiler (tendinopati, periferik nöropati, nöropsikiyatrik etkiler, aort anevrizması ve diseksiyonu) nedeniyle florokinolon kullanımını kısıtlamıştır. Florokinolonlar, diğer seçeneklerin uygun olmadığı durumlar dışında komplike olmayan sistitte kullanılmamalı ve tekrarlayan İYE profilaksisinde verilmemelidir.

Kilit noktalar

Özet

- *E. coli* komplike olmayan İYE'nin %70–80'inden sorumludur; Türkiye'de GSBL ve florokinolon direnci yüksektir.
- Türkiye'de en sık karbapenemaz OXA-48'dir (seftazidim-avibaktam etkili); metallo-β-laktamazlarda avibaktam etkisizdir.
- Yerel direnç %20'nin (sistit) veya %10'un (piyelonefritte florokinolon) üzerindeyse o ajan ampirik olarak kullanılmaz.
- EUCAST "I" = yüksek dozla duyarlı.
- β-laktamlar zamana, aminoglikozitler konsantrasyona bağımlıdır.
- Nitrofurantoin ve fosfomisin yalnızca alt İYE içindir; tigesiklin ve moksifloksasin İYE'de kullanılmaz.
- 48–72. saatte kültüre göre de-eskalasyon yapılmalıdır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters; güncel sürüm.
3. Tamma PD, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis.* 2024; çevrimiçi yayın.
4. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. EMA/175398/2019.

Bölüm 7

Antibiyotik sınıfları

Bu bölüm ürolojide kullanılan antibiyotikleri sınıf sınıf ele alır. Klinik senaryolara göre seçim Bölüm 8'de, cerrahi profilaksi Bölüm 9'da, uzun süreli profilaksi Bölüm 10'da yer alır. Parenteral ajanlarda renal doz ayarı ürün bilgisine ve klinik eczacı önerisine göre yapılmalıdır; aşağıdaki değerler erişkin içindir.

Alt İYE'ye özgü oral ajanlar

Fosfomisin trometamol

Sınıf / Mekanizma
Fosfonik asit türevi; peptidoglikan sentezinin ilk basamağını (MurA enzimi) inhibe eder. Diğer sınıflarla çapraz direnç yoktur.

Farmakokinetik
Tek 3 g dozdan sonra idrarda 24–48 saat boyunca MİK'in çok üzerinde konsantrasyon sağlanır; böbrekle değişmeden atılır.

Endikasyonlar
Kadında komplike olmayan sistit (GSBL üreten *E. coli* dahil). Endikasyon dışı: prostat biyopsisi profilaksisi, erkekte sistit ve bazı komplike alt İYE'lerde tekrarlanan doz.

Doz
3 g tek doz, aç karnına, tercihen yatmadan önce mesane boşaltıldıktan sonra. Endikasyon dışı tekrar dozlama: 3 g her 48–72 saatte bir, toplam 3 doz.

Renal / hepatik ayar
CrCl <10 mL/dk'da kullanılmaz.

Yan etkiler
Diyare, bulantı, baş ağrısı, vajinit.

Kontrendikasyonlar
Ağır renal yetmezlik, aşırı duyarlılık.

Etkileşimler
Metoklopramid emilimi azaltır.

Kılavuz
EAU: komplike olmayan sistitte birinci seçenek (güçlü). Piyelonefrit ve sistemik enfeksiyonda oral form kullanılmaz.

Türkiye
Ruhsatlı: Monurol 3 g granül saşe ve çok sayıda eşdeğer; beyaz reçete.

Fosfomisin disodyum (intravenöz)

Sınıf / Mekanizma
Fosfomisinin parenteral formu.

Endikasyonlar
Çoklu ilaca dirençli Gram-negatif ve Gram-pozitif enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisinin bir parçası (komplike İYE dahil).

Doz
Günde 12–24 g, 2–3 doza bölünerek (ör. 4–8 g her 8 saatte); renal fonksiyona göre ayarlanır.

Yan etkiler
Sodyum yükü (her gram yaklaşık 14 mmol Na), hipernatremi, hipokalemi, kalp yetmezliğinde sıvı yüklenmesi.

Kılavuz
Tek başına kullanımda direnç gelişebilir; genellikle kombinasyonda.

Türkiye
Ruhsatlı: Fosit 1 g ve 4 g IV infüzyonluk liyofilize toz flakon.

Nitrofurantoin

Sınıf / Mekanizma
Bakteriyel nitroredüktazlarla aktive edilen ve DNA, ribozom ve metabolik enzimlere zarar veren reaktif ara ürünler oluşturan nitrofuran türevi. Çok noktalı etki nedeniyle direnç gelişimi düşüktür.

Farmakokinetik
Serum düzeyi terapötik değildir; idrarda yüksek konsantrasyon. Renal fonksiyon azaldıkça idrar düzeyi düşer, sistemik toksisite artar.

Endikasyonlar
Komplike olmayan sistit; tekrarlayan İYE profilaksisi. *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* ve *Pseudomonas* doğal olarak dirençlidir.

Doz
Makrokristal: 50–100 mg günde 4 kez, 5 gün. Makrokristal/monohidrat (uzun salımlı): 100 mg günde 2 kez, 5 gün. Profilaksi: 50–100 mg yatarken.

Renal / hepatik ayar
eGFR <45 mL/dk'da genellikle önerilmez; 30–44 mL/dk'da dirençli etkenlerde kısa süreli kullanım ancak fayda zarardan fazlaysa düşünülür. eGFR <30 mL/dk'da kontrendikedir.

Yan etkiler
Bulantı (yemekle alınmalı), idrarın kahverengi renklenmesi. Uzun süreli kullanımda **pulmoner toksisite** (akut hipersensitivite pnömonisi veya kronik interstisyel fibrozis), **hepatotoksisite**, periferik nöropati.

Kontrendikasyonlar
eGFR <30 mL/dk, G6PD eksikliği (hemoliz), **gebeliğin son dönemi (38–42. hafta) ve doğum eylemi** (yenidoğanda hemolitik anemi), 1 aydan küçük bebekler.

Etkileşimler
Magnezyum içeren antasitler emilimi azaltır.

Kılavuz
EAU: komplike olmayan sistitte birinci seçenek (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı: Piyeloseptyl 50 mg kapsül, 100 mg tablet ve 25 mg/5 mL oral süspansiyon. Uzatılmış salımlı makrokristal/monohidrat (100 mg günde 2 kez) formu ilaç rehberlerinde bulunamadı.

Uzun süreli nitrofurantoin

Profilaksi amacıyla aylarca nitrofurantoin kullanan hastalarda öksürük, nefes darlığı ve yorgunluk sorgulanmalı; karaciğer enzimleri izlenmelidir. Pulmoner reaksiyonlar özellikle yaşlı kadınlarda bildirilmiştir.

Pivmesilinam

Sınıf / Mekanizma
Mesilinamın ön ilacı; penisilin bağlayıcı protein 2'ye (PBP-2) selektif bağlanan amidinopenisilin. Gram-negatiflere etkilidir; GSBL üreten *E. coli* çoğunlukla duyarlıdır.

Endikasyonlar
Komplike olmayan sistit.

Doz
400 mg günde 3 kez, 3–5 gün.

Yan etkiler
Bulantı, özofageal irritasyon (bol suyla, oturarak alınmalı). Uzun süreli kullanımda karnitin eksikliği.

Kontrendikasyonlar
Penisilin alerjisi, karnitin eksikliği, özofagus darlığı.

Kılavuz
EAU: komplike olmayan sistitte birinci seçenek (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı: Pivmesid 400 mg film kaplı tablet. İlaç rehberlerinde SGK geri ödeme bilgisi yer almamaktadır.

Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX)

Sınıf / Mekanizma
Folat sentez yolağının iki basamağının ardışık inhibisyonu (dihidropteroat sentaz ve dihidrofolat redüktaz).

Farmakokinetik
İyi oral biyoyararlanım, prostat dokusuna iyi geçiş (trimetoprim). Böbrekle atılır.

Endikasyonlar
Sistit (yerel direnç <%20 ise), piyelonefrit (duyarlı etkende), kronik bakteriyel prostatit (alternatif), profilaksi, *Pneumocystis* profilaksisi (nakil hastası).

Doz
160/800 mg günde 2 kez; sistitte 3 gün, piyelonefritte 14 gün. Profilaksi: 40/200 mg yatarken veya haftada 3 kez.

Renal / hepatik ayar
CrCl 15–30 mL/dk: dozun yarısı; CrCl <15 mL/dk: önerilmez.

Yan etkiler
Döküntü, **Stevens-Johnson sendromu**, **hiperkalemi** (amilorid benzeri etki), serum kreatinininde artış (tübüler sekresyon inhibisyonu; gerçek GFR düşüşü olmadan), kemik iliği supresyonu, hepatit.

Kontrendikasyonlar
Sülfonamid alerjisi, G6PD eksikliği, gebeliğin ilk trimesteri (folat antagonizması) ve son dönemi (yenidoğanda kernikterus), ağır hepatik veya renal yetmezlik.

Etkileşimler
ACE inhibitörleri, ARB'ler, spironolakton ile ciddi hiperkalemi; **varfarin** etkisini artırır; **metotreksat** toksisitesi; fenitoin düzeyi artar.

Kılavuz
EAU: yerel *E. coli* direnci <%20 olduğunda alternatif seçenek.

Türkiye
Ruhsatlı; yerel direnç oranı yüksek olduğu için ampirik kullanımda dikkat.

Florokinolonlar

Siprofloksasin

Sınıf / Mekanizma
DNA giraz (Gram-negatiflerde) ve topoizomeraz IV inhibitörü; konsantrasyon ve maruziyet bağımlı bakterisidal etki.

Farmakokinetik
Oral biyoyararlanım yaklaşık %70; prostat ve böbrek dokusuna iyi geçer. Böbrekle atılır. CYP1A2 inhibitörüdür.

Endikasyonlar
Piyelonefrit (yerel direnç <%10 ise ampirik), komplike İYE, bakteriyel prostatit, epididimit (enterik etken). *P. aeruginosa*'ya etkili oral ajan.

Doz
Oral 500–750 mg günde 2 kez; IV 400 mg günde 2–3 kez. Piyelonefrit: 7 gün. Kronik bakteriyel prostatit: 4–6 hafta.

Renal / hepatik ayar
CrCl 30–50 mL/dk: 250–500 mg günde 2 kez; CrCl <30 mL/dk: 250–500 mg 18–24 saatte bir.

Yan etkiler
Tendinit ve **tendon rüptürü** (yaş >60, kortikosteroid kullanımı, böbrek nakli ile risk artar), **periferik nöropati**, santral sinir sistemi etkileri (konfüzyon, deliryum, nöbet), **QT uzaması**, disglisemi, **aort anevrizması ve diseksiyonu**, *C. difficile*, fotosensitivite.

Kontrendikasyonlar
Florokinolon kaynaklı tendon hastalığı öyküsü, tizanidin ile birlikte kullanım, çocuk ve ergenler (göreli), gebelik ve laktasyon.

Etkileşimler
Tizanidin (kontrendike), teofilin ve kafein düzeyi artar (CYP1A2), varfarin etkisi artar. Kalsiyum, magnezyum, alüminyum, demir ve çinko emilimi belirgin şekilde azaltır (2 saat önce veya 6 saat sonra alınmalı). QT uzatan ilaçlar.

Kılavuz
EAU: komplike olmayan sistitte kullanılmamalıdır. EMA kısıtlamaları geçerlidir (Bölüm 6).

Türkiye
Ruhsatlı; yerel direnç yüksek.

Levofloksasin

Sınıf / Mekanizma
Florokinolon; siprofloksasine göre Gram-pozitif etkinliği daha iyi, *P. aeruginosa* etkinliği biraz daha düşük.

Farmakokinetik
Biyoyararlanım yaklaşık %99; oral ve IV dozlar eşdeğerdir. Böbrekle değişmeden atılır.

Endikasyonlar
Piyelonefrit, komplike İYE, bakteriyel prostatit, epididimit.

Doz
750 mg günde tek doz, 5 gün (piyelonefrit); 500 mg günde tek doz (prostatit, 4 hafta).

Renal / hepatik ayar
750 mg rejiminde CrCl 20–49 mL/dk: 750 mg 48 saatte bir; CrCl 10–19 mL/dk: 750 mg yükleme, sonra 500 mg 48 saatte bir.

Yan etkiler / Kontrendikasyonlar / Etkileşimler
Siprofloksasinle benzer; CYP1A2 etkileşimi yoktur.

Kılavuz
EAU: piyelonefritte yerel direnç <%10 ise ampirik oral seçenek.

Türkiye
Ruhsatlı.

β-laktamlar

Amoksisilin-klavulanat

Sınıf / Mekanizma
Aminopenisilin + β-laktamaz inhibitörü.

Endikasyonlar
Sistit (gebelikte duyarlı etkende), enterokok kaynaklı İYE (ampisiline duyarlı *E. faecalis*), hayvan ısırığı ve yumuşak doku enfeksiyonları.

Doz
Oral 875/125 mg günde 2 kez veya 500/125 mg günde 3 kez.

Renal / hepatik ayar
CrCl <30 mL/dk'da 875 mg form kullanılmaz; doz aralığı uzatılır.

Yan etkiler
Diyare, kolestatik hepatit (özellikle yaşlı erkekte), döküntü.

Kontrendikasyonlar
Penisilin alerjisi, önceki amoksisilin-klavulanat ilişkili hepatit.

Kılavuz
EAU: sistitte ampirik birinci seçenek değildir (etkinliği daha düşük).

Türkiye
Ruhsatlı.

Oral sefalosporinler (sefuroksim aksetil, sefiksim, sefpodoksim, seftibuten, sefaleksin)

Sınıf / Mekanizma
PBP'lere bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe eden β-laktamlar.

Endikasyonlar
Sistit (yerel direnç <%20 ise), piyelonefritte parenteral tedavi sonrası oral devam (duyarlı etkende), gebelikte İYE ve profilaksi (sefaleksin).

Doz
Sefuroksim aksetil 250–500 mg günde 2 kez; sefiksim 400 mg günde tek doz; sefpodoksim 200 mg günde 2 kez (piyelonefrit, 10 gün); seftibuten 400 mg günde tek doz (piyelonefrit, 10 gün); sefaleksin 500 mg günde 2–4 kez; profilakside 125–250 mg yatarken.

Renal / hepatik ayar
CrCl <30 mL/dk'da doz aralığı uzatılır.

Yan etkiler
Diyare, döküntü, *C. difficile*.

Kontrendikasyonlar
Sefalosporinlere anafilaksi.

Kılavuz
EAU: oral β-laktamlar, piyelonefritte florokinolonlara göre daha az etkilidir; mümkünse başlangıç parenteral dozla (ör. seftriakson) birlikte kullanılmalıdır.

Türkiye
Ruhsatlı örnekler: sefiksim (Suprax tablet ve süspansiyon), sefpodoksim (Orelox 200 mg tablet), sefuroksim aksetil (çok sayıda ürün). Seftibuten için Türkiye ürünü bulunamadı.

Seftriakson

Sınıf / Mekanizma
Üçüncü kuşak sefalosporin.

Farmakokinetik
Uzun yarı ömür (yaklaşık 8 saat), günde tek doz. Safra ve idrarla atılır; renal ayar gerekmez.

Endikasyonlar
Piyelonefrit, komplike İYE, ürosepsis (GSBL olasılığı düşükse), gonore, epididimit (CYBE riski), cerrahi profilaksi.

Doz
1–2 g IV/IM günde tek doz. Gonore: 500 mg–1 g IM tek doz (Bölüm 11).

Renal / hepatik ayar
Gerekmez (ağır renal + hepatik yetmezlik birlikteyse en fazla 2 g/gün).

Yan etkiler
Biliyer çamur ve psödolitiyazis, diyare, *C. difficile*, immün hemolitik anemi (nadir).

Kontrendikasyonlar
Yenidoğanda **kalsiyum içeren IV sıvılarla** birlikte kullanım (presipitasyon), hiperbilirubinemik yenidoğan.

Kılavuz
EAU: piyelonefrit ve komplike İYE'de ampirik parenteral seçenek; GSBL oranı yüksek bölgelerde dikkat.

Türkiye
Ruhsatlı.

Sefepim

Sınıf / Mekanizma
Dördüncü kuşak sefalosporin; *P. aeruginosa* ve AmpC üreten Enterobacterales'e etkili.

Doz
1–2 g IV her 8–12 saatte.

Renal / hepatik ayar
CrCl ≤60 mL/dk'da ayar gerekir.

Yan etkiler
Nörotoksisite (ensefalopati, miyoklonus, nonkonvülsif status epileptikus), özellikle doz ayarı yapılmamış renal yetmezlikte.

Kılavuz
Komplike İYE ve ürosepsiste ampirik seçenek.

Türkiye
Ruhsatlı.

Piperasilin-tazobaktam

Sınıf / Mekanizma
Antipsödomonal penisilin + β-laktamaz inhibitörü.

Endikasyonlar
Komplike İYE, ürosepsis, Fournier gangreni (kombinasyonla), nozokomiyal enfeksiyonlar.

Doz
4,5 g IV her 6–8 saatte; ciddi enfeksiyonda **uzatılmış infüzyon** (4 saat) tercih edilir.

Renal / hepatik ayar
CrCl ≤40 mL/dk'da doz azaltılır veya aralık uzatılır.

Yan etkiler
Diyare, hipokalemi, trombositopeni, **vankomisinle birlikte kullanımda akut böbrek hasarı riskinde artış**.

Kılavuz
GSBL bakteriyemisinde karbapeneme göre daha düşük etkinlik gösterilmiştir (MERINO); bu durumda karbapenem tercih edilir.

Türkiye
Ruhsatlı.

Karbapenemler

Ertapenem

Sınıf / Mekanizma
Karbapenem; *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve enterokoklara **etkisizdir**.

Farmakokinetik
Uzun yarı ömür, günde tek doz.

Endikasyonlar
GSBL üreten Enterobacterales'in yol açtığı komplike İYE ve piyelonefrit (*Pseudomonas* riski düşükse); ayaktan parenteral tedavi.

Doz
1 g IV/IM günde tek doz.

Renal / hepatik ayar
CrCl ≤30 mL/dk: 500 mg günde tek doz.

Yan etkiler
Diyare, nöbet (nadir).

Etkileşimler
Valproik asit düzeyini belirgin şekilde düşürür (tüm karbapenemler için geçerli; nöbet riski).

Kılavuz
Karbapenem koruyucu stratejide grup 2 karbapenemlerin (meropenem, imipenem) yerine tercih edilebilir.

Türkiye
Ruhsatlı.

Meropenem

Sınıf / Mekanizma
Geniş spektrumlu karbapenem; *P. aeruginosa*'ya etkili.

Endikasyonlar
GSBL ve AmpC üreten etkenlerle ürosepsis, ağır komplike İYE, nozokomiyal enfeksiyon.

Doz
1 g IV her 8 saatte (ağır enfeksiyonda 2 g her 8 saatte, uzatılmış infüzyon).

Renal / hepatik ayar
CrCl 26–50 mL/dk: 1 g her 12 saatte; 10–25 mL/dk: 500 mg her 12 saatte; <10 mL/dk: 500 mg her 24 saatte.

Yan etkiler
Diyare, *C. difficile*, nöbet (imipeneme göre daha düşük risk).

Etkileşimler
Valproik asit (kontrendike kabul edilir).

Kılavuz
Ağır GSBL enfeksiyonlarında standart tedavi. Gereksiz kullanımı karbapenem direncini hızlandırır.

Türkiye
Ruhsatlı.

Yeni β-laktam / β-laktamaz inhibitörleri ve sefiderokol

Ajan	Erişkin dozu (normal renal fonksiyon)	Etkili olduğu başlıca direnç	Etkisiz olduğu
Seftazidim-avibaktam	2,5 g IV her 8 saatte, 2 saatlik infüzyon	GSBL, AmpC, KPC, **OXA-48**, MDR *P. aeruginosa* (bir kısmı)	Metallo-β-laktamazlar (NDM, VIM) — aztreonam ile kombine edilir
Seftolozan-tazobaktam	1,5 g IV her 8 saatte (İYE)	MDR *P. aeruginosa*, GSBL	Karbapenemazlar
Meropenem-vaborbaktam	4 g IV her 8 saatte, 3 saatlik infüzyon	KPC	OXA-48, MBL
İmipenem-relebaktam	1,25 g IV her 6 saatte	KPC, MDR *P. aeruginosa*	OXA-48, MBL
Sefiderokol	2 g IV her 8 saatte, 3 saatlik infüzyon	MBL dahil karbapenemazlar, MDR *P. aeruginosa*, *A. baumannii* (kanıt tartışmalı), *S. maltophilia*	Gram-pozitifler, anaeroplar

Tümünde renal yetmezlikte doz ayarı gerekir. Bu ajanlar yalnızca kültür ve karbapenemaz tiplendirmesi sonucuna göre, enfeksiyon hastalıkları uzmanıyla birlikte kullanılmalıdır.

Aminoglikozitler

Gentamisin

Sınıf / Mekanizma

30S ribozom alt birimine bağlanarak protein sentezini bozar; konsantrasyon bağımlı bakterisidal, uzun post-antibiyotik etki.

Farmakokinetik

Böbrekle değişmeden atılır; idrarda çok yüksek konsantrasyona ulaşır.

Endikasyonlar

Komplike İYE ve ürosepsiste kombinasyon (β-laktamla), cerrahi profilaksi, tekrarlayan İYE'de intravezikal instilasyon (Bölüm 29), enterokok endokarditinde sinerji.

Doz

Genişletilmiş aralıklı doz: 5–7 mg/kg IV günde tek doz (obez hastada düzeltilmiş vücut ağırlığı). Cerrahi profilaksi: 5 mg/kg tek doz.

Renal / hepatik ayar
Renal yetmezlikte doz aralığı serum düzeyine göre uzatılır; çukur düzey <1 mg/L hedeflenir.

Yan etkiler
Nefrotoksisite (proksimal tübül; çoğunlukla geri dönüşlü), **ototoksisite** (vestibüler ve koklear; kalıcı olabilir, mitokondriyal genetik yatkınlık), nöromüsküler blokaj.

Kontrendikasyonlar
Myastenia gravis, önceden var olan ciddi işitme kaybı (göreli).

Etkileşimler
Loop diüretikleri (ototoksisite), vankomisin, amfoterisin B, siklosporin, kontrast madde (nefrotoksisite), nöromüsküler blokerler ve **botulinum toksin** (Bölüm 26).

Kılavuz
EAU: komplike İYE'de β-laktamla birlikte ampirik seçenek. Tedavi 5–7 günü aşacaksa düzey izlemi zorunludur.

Türkiye
Ruhsatlı.

Amikasin

Sınıf / Mekanizma
Aminoglikozit; aminoglikozit modifiye edici enzimlere daha dayanıklıdır, GSBL üreten etkenlerde duyarlılık oranı yüksektir.

Doz
15–20 mg/kg IV günde tek doz; düzey izlemi.

Yan etkiler / Etkileşimler
Gentamisinle benzer.

Kılavuz
GSBL oranı yüksek bölgelerde komplike İYE'de karbapenem koruyucu seçenek.

Türkiye
Ruhsatlı.

Gram-pozitiflere yönelik ajanlar

Vankomisin

Sınıf / Mekanizma
Glikopeptit; peptidoglikan öncüllerinin D-Ala-D-Ala ucuna bağlanır.

Endikasyonlar
MRSA, ampisiline dirençli enterokok enfeksiyonları; penil protez enfeksiyonu; *C. difficile* kolitinde oral.

Doz
15–20 mg/kg IV her 8–12 saatte (ağır enfeksiyonda 20–35 mg/kg yükleme); **EAA rehberli doz** (EAA/MİK 400–600). Oral (*C. difficile*): 125 mg günde 4 kez, 10 gün.

Renal / hepatik ayar
Düzey izlemiyle.

Yan etkiler
Nefrotoksisite (piperasilin-tazobaktamla artar), infüzyon reaksiyonu (hızlı infüzyonda "vankomisin infüzyon reaksiyonu"), ototoksisite (nadir), nötropeni.

Türkiye
Ruhsatlı.

Teikoplanin

Sınıf / Mekanizma
Glikopeptit; uzun yarı ömür, IM uygulanabilir.

Doz
Yükleme 6–12 mg/kg her 12 saatte 3 doz, sonra 6–12 mg/kg günde tek doz.

Yan etkiler
Vankomisine göre daha az nefrotoksik; trombositopeni.

Kılavuz
Türkiye'de MRSA ve enterokok enfeksiyonlarında yaygın kullanılır.

Türkiye
Ruhsatlı.

Linezolid

Sınıf / Mekanizma
Oksazolidinon; 50S alt birimine bağlanarak başlangıç kompleksinin oluşumunu engeller.

Farmakokinetik
Oral biyoyararlanım yaklaşık %100.

Endikasyonlar
VRE ve MRSA enfeksiyonları, VRE'ye bağlı komplike İYE.

Doz
600 mg oral/IV günde 2 kez.

Yan etkiler
Miyelosupresyon (özellikle 2 haftadan uzun kullanımda trombositopeni), laktik asidoz, periferik ve optik nöropati (uzun kullanım).

Etkileşimler
Zayıf MAO inhibitörüdür: **SSRI, SNRI (duloksetin dahil), tramadol** ile serotonin sendromu; tiramin içeren gıdalar ve sempatomimetiklerle hipertansif reaksiyon.

Türkiye
Ruhsatlı.

Daptomisin

Sınıf / Mekanizma
Siklik lipopeptit; kalsiyum bağımlı membran depolarizasyonu.

Endikasyonlar
VRE ve MRSA bakteriyemisi, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu. VRE kaynaklı komplike İYE'de endikasyon dışı.

Doz
6–12 mg/kg IV günde tek doz.

Yan etkiler
Miyopati ve CK yüksekliği (haftalık CK izlemi; statinler geçici kesilmeli), eozinofilik pnömoni.

Kontrendikasyonlar
Pnömonide kullanılmaz (sürfaktan tarafından inaktive edilir).

Türkiye
Ruhsatlı.

Son seçenek ajanlar

Kolistin (kolistimetat sodyum)

Sınıf / Mekanizma
Polimiksin; dış membran lipopolisakkaritine bağlanarak membran bütünlüğünü bozar.

Farmakokinetik
İnaktif ön ilaç (kolistimetat) idrarla atılır ve idrarda kısmen aktif kolistine dönüşür; bu nedenle karbapenem dirençli etkenlere bağlı İYE'de kullanılabilir.

Endikasyonlar
Karbapenem dirençli *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve Enterobacterales; genellikle kombinasyon tedavisi.

Doz
Yükleme 9 milyon IU, sonra günde 9 milyon IU (2–3 doza bölünmüş); renal fonksiyona göre ayar.

Yan etkiler
Nefrotoksisite (sık, doz bağımlı), nörotoksisite (parestezi, nöromüsküler blokaj).

Kılavuz
Yeni β-laktam/β-laktamaz inhibitörlerinin bulunduğu durumlarda daha az toksik seçenekler tercih edilir.

Türkiye
Ruhsatlı.

Tigesiklin İYE'de kullanılmaz

Tigesiklin geniş spektrumlu olmasına karşın idrara çok az geçer; İYE ve ürosepsis tedavisinde kullanılmamalıdır. Benzer şekilde moksifloksasinin idrar konsantrasyonu düşüktür.

Kilit noktalar

Özet

- Sistitte birinci seçenekler: fosfomisin 3 g tek doz, nitrofurantoin 5 gün, pivmesilinam 3–5 gün.
- Nitrofurantoin: eGFR <30'da kontrendike, <45'te genellikle önerilmez; gebeliğin son haftalarında ve G6PD eksikliğinde kullanılmaz.
- TMP-SMX: ACE inhibitörü/ARB/spironolaktonla hiperkalemi; kreatinin yalancı artışı; varfarin ve metotreksat etkileşimi.
- Florokinolonlar: tendon, sinir, aort, QT ve SSS yan etkileri; tizanidinle kontrendike; katyonlarla şelasyon.
- Ertapenem *Pseudomonas* ve enterokoka etkisizdir; tüm karbapenemler valproat düzeyini düşürür.
- Aminoglikozitler: günde tek doz, düzey izlemi; nefro- ve ototoksisite.
- Linezolid: serotonin sendromu (SSRI, duloksetin, tramadol), uzun kullanımda trombositopeni.
- Seftazidim-avibaktam OXA-48 ve KPC'ye etkili, metallo-β-laktamazlara etkisiz.
- Tigesiklin ve moksifloksasin İYE'de kullanılmaz.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Harris PNA, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with E coli or Klebsiella pneumoniae bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial (MERINO). *JAMA.* 2018;320:984–994.
3. Huttner A, et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:1781–1789.
4. Rybak MJ, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77:835–864.
5. Tamma PD, et al. IDSA guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections; güncel sürüm.

Bölüm 8

Klinik senaryolara göre antibiyotik seçimi

Bu bölümdeki rejimler EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuzu esas alınarak hazırlanmıştır. Ampirik seçim her zaman yerel antibiyogram verisiyle birlikte değerlendirilmeli, kültür sonucu çıktığında tedavi daraltılmalıdır. İlaç ayrıntıları için Bölüm 7'ye bakınız.

Komplike olmayan sistit (premenopozal, gebe olmayan kadın)

Tanı. Tipik semptomları (dizüri, sıklık, sıkışma) olan ve vajinal akıntısı olmayan kadında tanı klinik olarak konur; kültür zorunlu değildir. Kültür; piyelonefrit şüphesi, 4 haftada düzelmeyen veya tekrarlayan semptomlar, atipik tablo ve gebelikte gereklidir.

Seçenek	Rejim
Birinci seçenek	Fosfomisin trometamol 3 g tek doz
	Nitrofurantoin makrokristal 50–100 mg günde 4 kez, 5 gün
	Nitrofurantoin uzun salımlı 100 mg günde 2 kez, 5 gün
	Pivmesilinam 400 mg günde 3 kez, 3–5 gün
Alternatif (yerel *E. coli* direnci <%20 ise)	Sefadroksil 500 mg günde 2 kez, 3 gün
	Trimetoprim-sülfametoksazol 160/800 mg günde 2 kez, 3 gün
	Trimetoprim 200 mg günde 2 kez, 5 gün (gebelikte kullanılmaz)

Antibiyotik dışı yaklaşım

Hafif–orta semptomları olan seçilmiş kadınlarda yalnızca semptomatik tedavi (ör. ibuprofen) ve gerekirse ertelenmiş antibiyotik reçetesi tartışılabilir. Bu yaklaşım antibiyotik kullanımını azaltır; ancak semptom süresi biraz uzayabilir ve piyelonefrit riski hafifçe artar. Hasta seçimi ve bilgilendirme şarttır.

Erkekte sistit

Erkekte İYE prostat tutulumu dışlanamadığı için komplike kabul edilir. Kültür alınmalıdır.

- TMP-SMX 160/800 mg günde 2 kez, **7 gün**
- Duyarlılığa göre florokinolon, 7 gün
- Fosfomisin ve nitrofurantoin, prostat dokusuna yeterli geçmediği için yalnızca prostat tutulumu düşünülmeyen seçilmiş olgularda kullanılır.
- Ateş, perineal ağrı veya prostat hassasiyeti varsa akut bakteriyel prostatit gibi tedavi edilir.

Akut piyelonefrit

Değerlendirme. İdrar kültürü ve antibiyogram; üriner obstrüksiyon veya taş şüphesinde görüntüleme (ultrasonografi, gerekirse BT).

Ayaktan oral tedavi (hafif–orta, komplike olmayan):

Rejim	Süre
Siprofloksasin 500–750 mg günde 2 kez	7 gün
Levofloksasin 750 mg günde tek doz	5 gün
TMP-SMX 160/800 mg günde 2 kez (duyarlılık biliniyorsa)	14 gün
Sefpodoksim 200 mg günde 2 kez	10 gün
Seftibuten 400 mg günde tek doz	10 gün

Florokinolon, yerel direnç <%10 ise ampirik olarak kullanılabilir. Oral β-laktam veya TMP-SMX ampirik başlanacaksa ilk doz olarak uzun etkili parenteral ajan (ör. seftriakson 1 g veya bir aminoglikozit) verilmesi önerilir.

Parenteral tedavi (yatan hasta):

- Siprofloksasin 400 mg IV günde 2 kez veya levofloksasin 750 mg IV günde tek doz
- Seftriakson 1–2 g IV günde tek doz veya sefotaksim 2 g günde 3 kez
- Sefepim 1–2 g IV günde 2 kez
- Piperasilin-tazobaktam 4,5 g IV günde 3–4 kez
- Gentamisin 5 mg/kg IV veya amikasin 15 mg/kg IV günde tek doz
- GSBL şüphesinde veya erken kültür sonucunda: ertapenem 1 g günde tek doz, meropenem 1 g günde 3 kez

- Karbapenem direnci şüphesinde: seftazidim-avibaktam, seftolozan-tazobaktam (Bölüm 7)

Klinik iyileşme sağlandığında (ateşsiz 24–48 saat, oral alım mümkün) duyarlılığa göre oral tedaviye geçilir.

Komplike İYE

Tanım. Anatomik veya fonksiyonel anomali, kateter, taş, obstrüksiyon, immünsüpresyon, erkek cinsiyet, gebelik, diyabet veya yakın zamanda yapılmış girişim varlığında gelişen İYE.

Temel ilke: Antibiyotik tedavisi kadar **altta yatan nedenin düzeltilmesi** (obstrüksiyonun drenajı, kateterin değiştirilmesi veya çıkarılması) önemlidir.

Ampirik kombinasyonlar (EAU):

- Amoksisilin + aminoglikozit
- İkinci kuşak sefalosporin + aminoglikozit
- Üçüncü kuşak sefalosporin IV

Florokinolonlar, yalnızca hasta ağır değilse, son 6 ayda florokinolon kullanmamışsa ve yerel direnç <%10 ise ampirik olarak kullanılabilir.

Süre: Genellikle 7 gün; erkekte prostatit dışlanamıyorsa **14 gün**. Ateşin hızla düştüğü ve kaynağın kontrol edildiği hastalarda 7 gün yeterlidir.

Ürosepsis

Ürosepsis, ürogenital kaynaklı enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtı sonucunda gelişen, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonudur.

İlk saat

1. Kültürleri (kan ve idrar) al, ancak antibiyotiği geciktirme.
2. Ampirik geniş spektrumlu parenteral antibiyotiği **tanıdan sonraki ilk 1 saat içinde** başlat.
3. Sıvı resüsitasyonu ve gerekirse vazopressör (noradrenalin) desteği başlat.
4. Obstrüksiyon varsa **kaynak kontrolü** yap: perkütan nefrostomi veya DJ stent. Sepsis tablosunda kesin taş tedavisi ertelenir.

Ampirik seçim: Hastanın risk faktörlerine ve yerel direnç verilerine göre:

- Toplum kaynaklı, direnç riski düşük: üçüncü kuşak sefalosporin ± aminoglikozit, piperasilin-tazobaktam
- GSBL riski (önceki kültür, yakın antibiyotik kullanımı, girişim): karbapenem (meropenem; *Pseudomonas* riski yoksa ertapenem) ± aminoglikozit
- Karbapenem direnci riski: enfeksiyon hastalıkları ile birlikte yeni ajanlar
- Enterokok şüphesi (önceki sefalosporin tedavisi, kateter): ampisilin veya vankomisin eklenmesi değerlendirilir

Süre: Genellikle 7–10 gün; drenaj sağlanmamış apse veya bakteriyemi süreklilik gösteriyorsa daha uzun.

Kateterle ilişkili İYE

- **Asemptomatik kateter bakteriürisi tedavi edilmez.**
- Semptomatik KİYE'de, kateter 2 haftadan uzun süredir yerindeyse kültür **yeni takılan kateterden** alınmalı ve antibiyotikten önce kateter değiştirilmelidir.
- Süre: Hızlı yanıt veren hastada 7 gün, gecikmiş yanıtta 10–14 gün.
- Kateterin gereksiz kalmasından kaçınmak en etkili önleme yöntemidir.
- Kateter takılırken veya çıkarılırken rutin antibiyotik profilaksisi önerilmez.

Asemptomatik bakteriüri

Durum	Tarama ve tedavi
Sağlıklı premenopozal kadın, postmenopozal kadın, diyabet, yaşlı, yerleşik kateter, omurilik yaralanması, böbrek nakli (>2 ay)	Taranmaz, **tedavi edilmez**
Mukozayı ihlal eden ürolojik girişim öncesi (TUR-P, TUR-MT, URS, PNL)	Taranır ve **tedavi edilir** (kısa süreli, işleme yakın zamanda)
Gebelik	EAU: taranması ve kısa süreli standart tedavi ile tedavi edilmesi önerilir

Gebelikte İYE

- Güvenli kabul edilen seçenekler: fosfomisin, sefalosporinler (sefaleksin, sefuroksim, seftriakson), amoksisilin-klavulanat (duyarlı etkende).
- **Nitrofurantoin**: ilk trimesterde göreli dikkat, **son trimesterde (özellikle 38. haftadan sonra) kaçınılır**.

- **TMP-SMX**: ilk trimesterde (folat antagonizması) ve son trimesterde (kernikterus) kaçınılır.
- **Florokinolonlar ve tetrasiklinler** kullanılmaz.
- Piyelonefrit: hastaneye yatış ve parenteral sefalosporin (ör. seftriakson).
- Tedavi sonrası kontrol kültürü alınmalıdır. Tekrarlayan İYE'de gebelik boyunca sefaleksin 125–250 mg veya nitrofurantoin 50 mg (son haftalar hariç) yatarken profilaksi düşünülebilir.

Akut bakteriyel prostatit

- **Prostat masajı yapılmaz** (bakteriyemi riski).
- Kültür (orta akım idrar ve kan) alınır.
- Ampirik parenteral tedavi piyelonefrit/komplike İYE gibidir (yüksek doz β-laktam, florokinolon, ± aminoglikozit).
- Klinik iyileşme sonrası prostat dokusuna iyi geçen oral ajana geçilir (florokinolon veya TMP-SMX).
- Toplam süre **2–4 hafta**.
- Retansiyonda üretral kateter veya suprapubik sistostomi; ateş 48–72 saatte düşmezse prostat apsesi için görüntüleme (TRUS veya MR) yapılır ve gerekirse drenaj uygulanır.

Kronik bakteriyel prostatit

- Tanı: Meares-Stamey dört kap veya iki kap (pre-/post-masaj) testi.
- **Florokinolon** (levofloksasin 500 mg günde tek doz veya siprofloksasin 500 mg günde 2 kez) **4–6 hafta**.
- Florokinolon kullanılamıyorsa TMP-SMX (4–6 hafta).
- *C. trachomatis*: doksisiklin 100 mg günde 2 kez, 10 gün veya EAU tablosundaki makrolid rejimi.
- *T. vaginalis*: metronidazol 500 mg günde 3 kez, 14 gün.

Akut epididimit ve orşiepididimit

Olası etken	Rejim
CYBE riski (genç, cinsel aktif)	Seftriakson 500 mg–1 g IM tek doz + doksisiklin 100 mg günde 2 kez, 10–14 gün
Enterik etken (ileri yaş, AÜSS, girişim, insertif anal ilişki öyküsü olmayan)	Levofloksasin 500 mg günde tek doz, 10–14 gün

Olası etken	Rejim
İnsertif anal ilişki	Seftriakson + levofloksasin

Torsiyon her zaman dışlanmalıdır. Destekleyici tedavi: skrotal elevasyon, NSAİİ. Apse gelişirse drenaj veya orşiektomi gerekebilir. Partner bildirimi ve tedavisi CYBE kaynaklı olgularda zorunludur.

Fournier gangreni

Acil cerrahi debridman, tedavinin temelidir; antibiyotik tedavisi tamamlayıcıdır.

Ampirik geniş spektrumlu tedavi (polimikrobiyal: Gram-pozitif, Gram-negatif, anaerop):

- Piperasilin-tazobaktam + vankomisin (veya linezolid)
- Karbapenem + vankomisin (veya linezolid)
- Grup A streptokok veya klostridyum şüphesinde **klindamisin** eklenmesi (toksin üretimini baskılar)

Tedavi, debridman sırasında alınan doku kültürüne göre daraltılır.

Böbrek apsesi ve amfizematöz piyelonefrit

- **Böbrek apsesi:** <3 cm ise genellikle yalnızca antibiyotik; ≥3–5 cm veya yanıtsız olgularda perkütan drenaj. Hematojen yayılımda *S. aureus* düşünülmelidir.
- **Amfizematöz piyelonefrit:** Çoğunlukla kontrolsüz diyabetiklerde; parenteral geniş spektrumlu antibiyotik, glisemik kontrol ve obstrüksiyon varsa drenaj. Ağır olgularda nefrektomi.

Kilit noktalar

Özet

- Komplike olmayan sistit: fosfomisin, nitrofurantoin, pivmesilinam birinci seçenek.
- Erkekte İYE komplike sayılır: 7 gün tedavi, kültür şart.
- Piyelonefrit: florokinolon ancak yerel direnç <%10 ise ampirik; oral β-laktamdan önce parenteral ilk doz.
- Ürosepsis: ilk 1 saatte antibiyotik + kaynak kontrolü.
- Asemptomatik bakteriüri yalnızca mukozayı ihlal eden girişim öncesi ve gebelikte tedavi edilir.
- KİYE: kateter değiştirilip yeni kateterden kültür.
- Akut prostatitte masaj yok; toplam 2–4 hafta. Kronik bakteriyel prostatitte florokinolon 4–6 hafta.
- Epididimitte CYBE riski varsa seftriakson + doksisiklin.
- Fournier: önce debridman; geniş spektrum + klindamisin.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Gupta K, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by IDSA and ESCMID. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e103–e120.
3. Nicolle LE, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68:e83–e110.
4. Evans L, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181–1247.
5. Workowski KA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1–187.

Bölüm 9

Cerrahi antibiyotik profilaksisi

Temel ilkeler

Cerrahi antibiyotik profilaksisinin amacı, işlem sırasında dokuya ulaşan bakterilerin sayısını, konak savunmasının baş edebileceği düzeye indirmektir. Profilaksi bir tedavi değildir; mevcut enfeksiyon önceden tedavi edilmelidir.

Profilaksinin dört kuralı

1. **Zamanlama:** İnsizyon veya girişimden önceki **60 dakika** içinde (vankomisin ve florokinolonlarda 120 dakika).
2. **Doz:** Tam terapötik doz; obez hastada kiloya göre artırılmış doz (ör. sefazolin ≥120 kg'da 3 g).
3. **Tekrar doz:** Uzun süren işlemlerde ilacın yarı ömrünün yaklaşık iki katı geçince (sefazolin için 4 saat) veya 1500 mL'nin üzerinde kanamada.
4. **Süre:** Tek doz; en fazla **24 saat**. Kateter, dren veya stent varlığı profilaksiyi uzatmak için gerekçe değildir.

İşlem öncesi idrar kültürü: Mukozayı ihlal eden girişimlerden önce (TUR, URS, PNL) kültür alınmalı; bakteriüri varsa duyarlılığa göre işlem öncesinde tedavi edilmelidir. Pozitif kültürde verilen tedavi profilaksi değil, hedefe yönelik tedavidir.

Ajan seçimi

Cerrahi tipi	Önerilen ajan	β-laktam alerjisinde
Temiz (skrotal cerrahi, açık genital cerrahi)	Çoğunlukla gerekmez; risk faktörü varsa sefazolin 2 g	Klindamisin 900 mg veya vankomisin 15 mg/kg
Temiz-kontamine, üriner sistem açılan (nefrektomi, prostatektomi, endoskopik)	Sefazolin 2 g, sefuroksim 1,5 g veya gentamisin 5 mg/kg; yerel flora ve hastanın kültürüne göre	Gentamisin ± klindamisin veya vankomisin
Bağırsak segmenti kullanılan (radikal sistektomi + üriner diversiyon)	Sefazolin 2 g + metronidazol 500 mg veya sefuroksim 1,5 g + metronidazol veya ertapenem 1 g	Gentamisin + klindamisin veya metronidazol
Protez (penil protez, artifisyel üriner sfinkter)	Vankomisin 15 mg/kg + gentamisin 5 mg/kg (veya sefazolin)	Vankomisin + gentamisin/aztreonam

Yerel flora ve hasta öyküsü

Ürolojik profilakside sık etken Gram-negatif bağırsak florasıdır; sefazolin enterik Gram-negatiflerin bir kısmında yetersiz kalabilir. Hastanın önceki kültürlerinde GSBL üreten etken varsa profilaksi bu etkene göre seçilmelidir (ör. amikasin, ertapenem veya fosfomisin; prostat biyopsisinde rektal sürüntü kültürüne göre hedefe yönelik seçim).

Prosedürlere göre öneriler (EAU)

Prosedür	Profilaksi önerisi
Ürodinami	Önerilmez
Tanısal ve kontrol sistoskopi	Önerilmez
Şok dalga litotripsi (stent/nefrostomi yoksa)	Önerilmez
Şok dalga litotripsi (stent, nefrostomi veya enfeksiyon taşı varlığında)	Bireysel değerlendirme
Üreteroskopi	Tek doz önerilir
Perkütan nefrolitotomi	Tek doz önerilir; büyük taş ve hidronefroz gibi yüksek riskli hastalarda işlem öncesi kısa süreli tedavi düşünülebilir
TUR-P ve diğer prostat endoskopik cerrahileri	Önerilir
TUR-MT	Büyük tümör ve risk faktörü olan hastalarda düşünülebilir
Transrektal prostat biyopsisi	Önerilir (aşağıya bakınız)
Transperineal prostat biyopsisi	Antibiyotik profilaksisinin gerekliliği tartışmalıdır; antibiyotiksiz yaklaşımı destekleyen randomize veriler giderek artmaktadır
Nefrektomi, radikal prostatektomi	Tek doz (temiz-kontamine)
Radikal sistektomi + diversiyon	Önerilir (bağırsak florasını kapsayan)
Penil protez, AÜS	Önerilir
Kateter takılması/çıkarılması	Önerilmez

Prostat biyopsisi

> **Transperineal yol tercih edilir**
> EAU, enfeksiyon komplikasyonlarının belirgin şekilde daha az olması nedeniyle prostat biyopsisinde **transperineal** yolu önermektedir (güçlü öneri). Transrektal biyopsi sonrası ateşli İYE ve ürosepsis riski, özellikle florokinolon direncinin yüksek olduğu bölgelerde önemli bir sorundur.

Transrektal biyopsi yapılacaksa:

- Rektal mukozanın **povidon iyot** ile temizlenmesi önerilir.
- Profilaksi seçenekleri:
  - **Hedefe yönelik profilaksi:** Rektal sürüntü kültürüne göre seçilen ajan
  - **Genişletilmiş profilaksi:** İki farklı sınıftan ajan kombinasyonu
  - **Alternatif ajanlar:** Fosfomisin trometamol (ör. 3 g işlemden önce, bazı protokollerde ikinci doz), sefalosporin, aminoglikozit
- Florokinolonların bu endikasyonda kullanımı AB'de EMA kararıyla kısıtlanmıştır.

Biyopsi sonrası ateş: Ürosepsis olarak kabul edilir; kan ve idrar kültürü alınıp derhal geniş spektrumlu parenteral tedavi (GSBL riski yüksekse karbapenem) başlanır.

Penil protez ve artifisyel üriner sfinkter

- Profilaksi: vankomisin + gentamisin (veya sefazolin + gentamisin); işlem sonrası 24 saati aşmamalı.
- Ek önlemler: preoperatif klorheksidin ile cilt hazırlığı, kılların kesilmesi (tıraş değil), "temas yok" tekniği, antibiyotik kaplı veya hidrofilik kaplı implant ve antibiyotik solüsyonuyla irrigasyon.
- Diyabetik hastada glisemik kontrol (HbA1c) ameliyat öncesi optimize edilmelidir.

Kilit noktalar

Özet

- Zamanlama: insizyondan önceki 60 dakika (vankomisin 120 dakika).
- Süre: tek doz, en fazla 24 saat; kateter ve dren uzatma gerekçesi değildir.
- Sistoskopi, ürodinami ve stentsiz SWL'de profilaksi önerilmez.
- URS ve PNL'de tek doz; TUR-P'de profilaksi önerilir.
- Prostat biyopsisinde transperineal yol tercih edilir; transrektalde povidon iyot ile rektal temizlik + hedefe yönelik veya genişletilmiş profilaksi.
- Önceki kültürde dirençli etken varsa profilaksi ona göre seçilir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Bratzler DW, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:195–283.
3. Lightner DJ, et al. Best practice statement on urologic procedures and antimicrobial prophylaxis. *J Urol.* 2020;203:351–356.
4. Pradere B, et al. Nonantibiotic strategies for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2021;205:653–663.

Bölüm 10

Tekrarlayan İYE'nin önlenmesi

Tanım ve değerlendirme

Tekrarlayan İYE (tİYE): Son 6 ayda en az 2 veya son 12 ayda en az 3 kültürle kanıtlanmış semptomatik İYE.

Değerlendirmede amaç, düzeltilebilir bir neden aramaktır: rezidü idrar, taş, obstrüksiyon, divertikül, fistül, vajinal atrofi, inkontinans, kontrolsüz diyabet. Komplike olmayan tİYE'si olan genç kadında **rutin sistoskopi ve kapsamlı görüntüleme önerilmez**; atipik tablo (hematüri, taş öyküsü, *Proteus* üremesi, erkek cinsiyet) varsa ileri inceleme yapılır.

Basamaklı önleme yaklaşımı

Basamak	Yaklaşım
1	Davranışsal öneriler ve risk faktörlerinin düzeltilmesi
2	Antimikrobiyal olmayan önleme: vajinal östrojen (postmenopozal), immünoprofilaksi, metenamin hippürat, D-mannoz, probiyotik, kızılcık, intravezikal GAG
3	Antimikrobiyal profilaksi: sürekli düşük doz veya postkoital; seçilmiş hastada hastanın kendi başlattığı kısa tedavi

Davranışsal öneriler: Yeterli sıvı alımı (premenopozal kadınlarda günlük sıvı alımının artırılması rekürensi azaltmıştır), işemenin ertelenmemesi, koit sonrası işeme, spermisit içeren kontraseptiflerden kaçınılması.

Antimikrobiyal olmayan seçenekler

Vajinal östrojen

Sınıf / Mekanizma
Vajinal epitelde glikojen ve laktobasil kolonizasyonunu artırarak pH'ı düşürür; üropatojen kolonizasyonunu azaltır.

Endikasyonlar
Postmenopozal kadında tİYE önlenmesi.

Doz
Estriol krem (ör. 0,5 mg) ilk 2 hafta her gece, sonra haftada 2 kez; estradiol vajinal tablet 10 µg ilk 2 hafta her gün, sonra haftada 2 kez.

Yan etkiler
Lokal irritasyon; sistemik etki minimal.

Kılavuz
EAU: postmenopozal kadında tİYE'yi önlemek için vajinal östrojen önerilir (güçlü).

Türkiye
Estriol vajinal ovül (Ovestin 0,5 mg) mevcuttur; ayrıntılar Bölüm 72'de.

İmmünoprofilaksi — OM-89 (oral *E. coli* lizatı)

Sınıf / Mekanizma
18 farklı üropatojenik *E. coli* suşundan hazırlanmış bakteriyel lizat; mukozal ve sistemik bağışıklığı uyarır.

Endikasyonlar
Kadında tİYE önlenmesi.

Doz
1 kapsül her sabah aç karnına, 3 ay; sonra 3 ay ara; ardından her ayın ilk 10 günü 1 kapsül, 3 ay (destek doz).

Yan etkiler
GİS yakınmaları, baş ağrısı, deri reaksiyonları.

Kılavuz
EAU: tİYE'de immünoaktif profilaksi önerilir.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

İmmünoprofilaksi — MV140 (sublingual polibakteriyel aşı)

Sınıf / Mekanizma
İnaktive edilmiş *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* ve *E. faecalis* içeren sublingual sprey.

Doz
Günde 2 püskürtme dil altına, 3 ay.

Kılavuz
Randomize çalışmalarda tİYE sıklığında anlamlı azalma gösterilmiştir. Ruhsat durumu ülkeye göre değişir.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Metenamin hippürat

Sınıf / Mekanizma
Asidik idrarda (pH <6) formaldehite hidrolize olan antiseptik; direnç gelişmez.

Endikasyonlar
Anatomik anomalisi olmayan kadında tİYE önlenmesi.

Doz
1 g günde 2 kez.

Renal / hepatik ayar
Ağır renal ve hepatik yetmezlikte kontrendike.

Yan etkiler
Bulantı, dispepsi, döküntü, dizüri.

Etkileşimler
İdrarı alkalinize eden ajanlar (potasyum sitrat, sodyum bikarbonat, asetazolamid) etkisini azaltır; sülfonamidlerle birlikte kullanılmamalıdır (kristalüri).

Kılavuz
EAU: ALTAR çalışmasında düşük doz antibiyotik profilaksisine göre daha kötü olmadığı gösterilmiştir; anatomik anomalisi olmayan kadınlarda önerilir (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı (Hippurin 1 g film tablet). Normal reçete; SGK geri ödeme listesinde. Türkiye KÜB'üne göre idrar pH'ı ≤5,5 olmalıdır; metabolik asidoz, gut, ağır dehidratasyon ve GFR ≤10 mL/dk'da kontrendikedir.

D-mannoz

Sınıf / Mekanizma
Tip 1 fimbriyalı *E. coli*'nin FimH adezinine bağlanarak bakterinin ürotele tutunmasını engeller.

Doz
Çalışmalarda genellikle 2 g/gün.

Kılavuz
EAU: çalışmaların sonuçları çelişkili olduğundan zayıf öneri; son büyük randomize çalışmada (MERIT) plaseboya üstünlük gösterilmemiştir.

Türkiye
Gıda takviyesi olarak satılmaktadır.

Kızılcık ürünleri

Sınıf / Mekanizma
A tipi proantosiyanidinler bakteriyel adezyonu azaltır.

Kılavuz
Cochrane analizinde (2023) semptomatik İYE riskinde azalma gösterilmiştir; ancak ürünler arasında standardizasyon eksiktir. EAU: zayıf öneri.

Etkileşimler
Yüksek miktarda kızılcık suyu varfarin etkisini artırabilir.

Probiyotikler: Vajinal laktobasil preparatları (*L. crispatus*) ile küçük çalışmalarda yarar bildirilmiştir; kanıt sınırlıdır.

İntravezikal glikozaminoglikan (GAG) replasmanı: Hiyalüronik asit ± kondroitin sülfat instilasyonları; diğer yöntemlerin başarısız olduğu hastalarda düşünülebilir (zayıf öneri).

Antimikrobiyal profilaksi

Antimikrobiyal olmayan yöntemlerle yeterli sonuç alınamadığında kullanılır. Hastaya yan etkiler ve direnç gelişimi konusunda bilgi verilmelidir.

Ajan	Sürekli profilaksi (yatarken)	Postkoital profilaksi
Nitrofurantoin	50–100 mg	50–100 mg
Fosfomisin trometamol	3 g her 10 günde bir	—
Trimetoprim	100 mg	100 mg
TMP-SMX	40/200 mg günlük veya haftada 3 kez	40/200–80/400 mg
Sefaleksin	125–250 mg	250 mg
Sefaklor	250 mg	—

Süre: Genellikle 3–6 ay; sonra kesilip izlenir. Gebelikte sefaleksin veya sefaklor tercih edilir.

Hastanın kendi başlattığı tedavi: İlaca uyumlu, eğitimli ve yılda az sayıda atak geçiren hastaya önceden verilmiş kısa süreli tedavi (ör. fosfomisin 3 g), semptomlar başladığında kendi başlatması için verilebilir.

Florokinolon profilaksisi

Florokinolonlar tekrarlayan İYE profilaksisinde **kullanılmamalıdır** (EMA kısıtlaması).

Özel gruplar

- **Postmenopozal kadın:** Vajinal östrojen birinci basamaktır.
- **Nörojen mesane ve TAK:** Uzun süreli antibiyotik profilaksisi önerilmez; seçilmiş hastada intravezikal gentamisin (Bölüm 29).
- **Kalıcı kateter:** Profilaksi önerilmez.
- **Böbrek nakli:** Erken dönemde TMP-SMX profilaksisi (PJP profilaksisiyle birlikte; Bölüm 76).

Kilit noktalar

Özet

- tİYE: 6 ayda ≥2 veya 12 ayda ≥3 kanıtlanmış İYE.
- Komplike olmayan genç kadında rutin sistoskopi ve kapsamlı görüntüleme gerekmez.
- Önce davranışsal öneriler ve antibiyotik dışı yöntemler; sonra antibiyotik profilaksisi.
- Postmenopozal kadında vajinal östrojen birinci basamaktır.
- Metenamin hippürat 1 g × 2, antibiyotik profilaksisine göre daha kötü değildir (ALTAR); idrar alkalinizanlarıyla birlikte kullanılmaz.
- OM-89 ve MV140 immünoprofilaksi seçenekleridir.
- Florokinolonlar profilakside kullanılmaz.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; güncel sürüm.

2. Harding C, et al. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial (ALTAR). *BMJ.* 2022;376:e068229.
3. Hooton TM, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1509–1515.
4. Williams G, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;11:CD001321.
5. Hayward G, et al. D-mannose for prevention of recurrent urinary tract infection among women: a randomized clinical trial (MERIT). *JAMA Intern Med.* 2024;184:619–628.
6. Lorenzo-Gómez MF, et al. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:50.

Bölüm 11

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar

Ürolog, CYBE'lerle en sık üretrit, epididimit, genital ülser ve genital siğil olarak karşılaşır. Tüm olgularda HIV, sifiliz ve hepatit B/C testi önerilmeli; partner bildirimi ve tedavisi sağlanmalı, tedavi tamamlanana kadar cinsel ilişkiden kaçınılması söylenmelidir.

Aşağıdaki rejimler Avrupa (IUSTI) ve ABD (CDC 2021) kılavuzlarına dayanmaktadır. İki kılavuzun farklı olduğu yerlerde her ikisi de belirtilmiştir.

Üretritler

Etken	Birinci seçenek	Alternatif
N. gonorrhoeae	**Avrupa (IUSTI):** Seftriakson 1 g IM tek doz + azitromisin 2 g oral tek doz. **CDC:** Seftriakson 500 mg IM tek doz (≥150 kg: 1 g); klamidya dışlanmadıysa doksisiklin eklenir	Sefiksim 800 mg oral tek doz + azitromisin (IM uygulama mümkün değilse)
C. trachomatis	Doksisiklin 100 mg günde 2 kez, 7 gün	Azitromisin 1 g tek doz (gebelikte tercih edilir)
M. genitalium	Direnç testi rehberli (CDC): makrolid duyarlıysa doksisiklin 7 gün, ardından azitromisin 1 g + 500 mg/gün 3 gün; makrolid dirençliyse doksisiklin 7 gün, ardından moksifloksasin 400 mg/gün 7 gün	Pristinamisin, minosiklin (dirençli olgularda)
T. vaginalis (erkek)	Metronidazol 2 g tek doz (CDC) veya 500 mg günde 2 kez 7 gün	Tinidazol 2 g tek doz
Nongonokokal, etken belirlenmemiş	Doksisiklin 100 mg günde 2 kez, 7 gün	

Test-of-cure

Gonore tedavisinden sonra, özellikle faringeal enfeksiyonda ve sefalosporin direnci yaygınlaşırken, test-of-cure önerilir. *M. genitalium*'da tedavi sonrası 3. haftadan önce test yapılmamalıdır.

Metronidazol ve alkol

Metronidazol ve tinidazol ile tedavi sırasında ve sonrasında 24–72 saat alkol alınmamalıdır (disülfiram benzeri reaksiyon olasılığı). Metronidazol varfarin etkisini artırır.

Genital ülserler

Hastalık	Birinci seçenek	Not
Primer, sekonder ve erken latent sifiliz	Benzatin penisilin G 2,4 milyon Ü IM tek doz	Penisilin alerjisinde doksisiklin 100 mg günde 2 kez, 14 gün. Jarisch-Herxheimer reaksiyonu konusunda bilgilendir
Geç latent sifiliz	Benzatin penisilin G 2,4 milyon Ü IM haftada bir, 3 hafta	
Şankroid (*H. ducreyi*)	Azitromisin 1 g tek doz veya seftriakson 250 mg IM tek doz	Siprofloksasin 500 mg günde 2 kez 3 gün alternatif
Lenfogranüloma venereum	Doksisiklin 100 mg günde 2 kez, **21 gün**	Bubolar aspirasyon gerekebilir
Genital herpes, ilk atak	Asiklovir 400 mg günde 3 kez veya valasiklovir 1 g günde 2 kez, 7–10 gün	
Genital herpes, tekrarlayan atak	Valasiklovir 500 mg günde 2 kez 3 gün veya 1 g günde tek doz 5 gün	Prodromda başlanmalı
Genital herpes, baskılayıcı tedavi	Valasiklovir 500 mg–1 g günde tek doz veya asiklovir 400 mg günde 2 kez	Yılda ≥6 atakta

Genital siğil (HPV)

İmikimod %5 krem

Sınıf / Mekanizma

TLR-7 agonisti; lokal interferon-α ve diğer sitokin salınımını uyarır.

Endikasyonlar

Dış genital ve perianal siğiller; penil intraepitelyal neoplazi (endikasyon dışı, Bölüm 54).

Doz

Haftada 3 kez yatmadan önce uygulanır, 6–10 saat sonra yıkanır; en fazla 16 hafta.

Yan etkiler
Lokal eritem, erozyon, yanma; nadiren grip benzeri sistemik belirtiler.

Kontrendikasyonlar
Gebelikte önerilmez. Kondom ve diyafram lateksini zayıflatabilir.

Kılavuz
Hastanın kendisinin uygulayabileceği birinci basamak tedavilerden biri.

Türkiye
Ruhsatlı: Aldara %5 krem.

Podofilotoksin %0,5 solüsyon/%0,15 krem

Sınıf / Mekanizma
Antimitotik; mikrotübül oluşumunu engeller.

Doz
Günde 2 kez, 3 gün uygulama + 4 gün ara; en fazla 4 döngü.

Yan etkiler
Lokal ağrı, inflamasyon, erozyon.

Kontrendikasyonlar
Gebelik, açık yaralar.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Diğer seçenekler: Sinekatekinler %10–15 merhem (yeşil çay ekstresi; günde 3 kez, en fazla 16 hafta), kriyoterapi, trikloroasetik asit (gebelikte kullanılabilir), cerrahi eksizyon, elektrokoter veya lazer ablasyon. Meatal ve intraüretral siğillerde endoskopik ablasyon gerekebilir.

Korunma: HPV aşısı (9-valan) genital siğil ve HPV ilişkili kanser riskini azaltır; ulusal aşı programı ve yaş önerilerine göre uygulanır.

Korunma stratejileri

- **HIV pre-maruziyet profilaksisi (PrEP):** Tenofovir disoproksil fumarat + emtrisitabin; yüksek riskli bireylerde.
- **Doksisiklin post-maruziyet profilaksisi (doxy-PEP):** Seçilmiş yüksek riskli erkeklerde korunmasız ilişkiden sonraki 72 saat içinde 200 mg tek doz; sifiliz ve klamidyayı azaltır, gonore üzerindeki etkisi daha sınırlıdır. Direnç gelişimi kaygısı nedeniyle kullanımı ulusal politikalara bağlıdır.

Kilit noktalar

Özet

- Gonore: seftriakson temeldir (Avrupa: 1 g + azitromisin 2 g; CDC: 500 mg monoterapi).
- Klamidya: doksisiklin 7 gün birinci seçenek; gebelikte azitromisin.
- *M. genitalium*: makrolid direnç testine göre doksisiklin + azitromisin veya moksifloksasin.
- Erken sifiliz: benzatin penisilin 2,4 milyon Ü IM tek doz.
- LGV: doksisiklin 21 gün.
- Genital siğilde imikimod ve podofilotoksin hasta tarafından uygulanır; podofilotoksin gebelikte kontrendikedir.
- Her CYBE olgusunda HIV, sifiliz ve hepatit testi + partner tedavisi.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Workowski KA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1–187.
3. Unemo M, et al. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS.* 2021; çevrimiçi yayın.
4. Jensen JS, et al. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:641–650.

Bölüm 12

Spesifik enfeksiyonlar

Genitoüriner tüberküloz

Genitoüriner tüberküloz (GÜ-TB), akciğer dışı tüberkülozun en sık formlarından biridir. Hematojen yayılımla böbrekte başlar, aşağıya doğru üreter, mesane ve genital organlara ilerler. **Steril piyüri**, tekrarlayan hematüri, kalsifikasyonlar, üreter darlıkları ve küçük kapasiteli mesane tipik bulgulardır. Tanı, en az üç sabah idrarında ARB boyaması, kültür ve PCR (Xpert MTB/RIF) ile konur.

Standart antitüberküloz tedavi

Sınıf / Mekanizma
İzoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z) ve etambutol (E) kombinasyonu.

Endikasyonlar
İlaca duyarlı GÜ-TB.

Doz
2 ay HRZE + 4 ay HR (toplam 6 ay). Kiloya göre sabit doz kombinasyonları kullanılır. Komplike olgularda (ör. eşlik eden HIV, yaygın hastalık) süre uzatılabilir.

Renal / hepatik ayar
Pirazinamid ve etambutol renal yetmezlikte haftada 3 kez verilir. Hepatotoksisite izlemi gerekir.

Yan etkiler
Hepatotoksisite (H, R, Z), periferik nöropati (H; **piridoksin** 10–25 mg/gün eklenir), optik nörit (E; görme keskinliği ve renk görme izlemi), hiperürisemi ve artralji (Z), idrar ve gözyaşının turuncu renklenmesi (R).

Etkileşimler
Rifampisin güçlü CYP3A4 ve P-gp indükleyicisidir: oral kontraseptifler, varfarin, DOAC'lar, kalsinörin inhibitörleri, kortikosteroidler, birçok antiretroviral, PDE5 inhibitörleri, ARPI'lar ve TKİ'lerin düzeyini belirgin şekilde düşürür.

Kılavuz
EAU: GÜ-TB'de standart 6 aylık tedavi; cerrahi girişim tercihen 4–6 haftalık tedaviden sonra.

Türkiye
Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı aracılığıyla yürütülür.

Üreter darlığı izlemi

Tedavi sırasında iyileşmeye bağlı fibrozis nedeniyle üreter darlığı gelişebilir veya mevcut darlık artabilir. İlk 2–3 ay içinde ultrasonla hidronefroz izlenmelidir; gerekirse DJ stent veya nefrostomi uygulanır. Kortikosteroidlerin darlığı önlemedeki rolü tartışmalıdır.

İntravezikal BCG sonrası BCG enfeksiyonları

BCG instilasyonu sonrası gelişen ciddi lokal veya sistemik reaksiyonlar (granülomatöz prostatit, epididimoorşit, BCG sepsisi) da bu başlık altında değerlendirilir. *M. bovis* doğal olarak **pirazinamide dirençlidir**; tedavi izoniazid ve rifampisin (± etambutol) ile yapılır. Ayrıntılar Bölüm 49'dadır.

Fungal İYE

Etkenler: Çoğunlukla *Candida albicans*; *C. glabrata* ve *C. krusei* flukonazole azalmış duyarlılık veya direnç gösterir.

Risk faktörleri: Kalıcı kateter, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, diyabet, immünsüpresyon, yoğun bakım yatışı, üriner sistem anomalisi.

Klinik tablo	Yaklaşım
Asemptomatik kandidüri	Tedavi edilmez; kateter çıkarılır veya değiştirilir. **İstisnalar:** nötropenik hasta, çok düşük doğum ağırlıklı bebek, ürolojik girişim öncesi
Semptomatik sistit (flukonazole duyarlı)	Flukonazol 200 mg (3 mg/kg) günde tek doz, 14 gün
Piyelonefrit	Flukonazol 200–400 mg (3–6 mg/kg) günde tek doz, 14 gün
Flukonazole dirençli *C. glabrata*	Amfoterisin B deoksikolat 0,3–0,6 mg/kg/gün IV, 1–7 gün ± flusitozin
Flukonazole dirençli sistit (alternatif)	Amfoterisin B mesane irrigasyonu: 50 mg/L steril su, 5 gün
Fungus topu	Cerrahi/endoskopik çıkarma + sistemik antifungal; nefrostomi varsa lokal amfoterisin B irrigasyonu
Ürolojik girişim öncesi	Flukonazol 400 mg (6 mg/kg) veya amfoterisin B, işlemden birkaç gün önce ve sonra

Ekinokandinler ve vorikonazol idrara geçmez

Kaspofungin, mikafungin, anidulafungin ve vorikonazol idrarda yeterli konsantrasyona ulaşmaz; *Candida* sistitinde etkisizdir. Lipid amfoterisin formülasyonları da idrar yolu için deoksikolat forma göre daha az uygundur. Kandidemi ile birlikte renal parankim tutulumu varsa sistemik tedavi kandidemi kılavuzuna göre yapılır.

Flukonazol

Sınıf / Mekanizma
Triazol; ergosterol sentezinde lanosterol 14α-demetilazı (CYP51) inhibe eder.

Farmakokinetik
İdrarda aktif ve yüksek konsantrasyonda atılır; bu nedenle *Candida* İYE'sinde tercih edilen azoldür.

Doz
Yukarıdaki tabloya bakınız.

Renal / hepatik ayar
CrCl <50 mL/dk'da yükleme dozundan sonra idame dozu yarıya indirilir.

Yan etkiler
Hepatotoksisite, QT uzaması, GİS yakınmaları.

Etkileşimler
CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörüdür: varfarin, fenitoin, sülfonilüreler, kalsinörin inhibitörleri, bazı statinler ve antimuskariniklerin (solifenasin, darifenasin) düzeyini artırır.

Türkiye
Ruhsatlı.

Şistozomiyaz (bilharziyaz)

Schistosoma haematobium, Afrika ve Orta Doğu'da endemiktir. Kronik enfeksiyon; terminal hematüri, mesane duvarında fibrozis ve kalsifikasyon, üreter darlıkları ve **skuamöz hücreli mesane kanseri** ile ilişkilidir. Endemik bölgeden gelen göçmenlerde ve seyahat öyküsü olanlarda akılda tutulmalıdır. Tanı, öğle saatlerinde toplanan idrarda yumurta görülmesi ve seroloji ile konur.

Prazikuantel

Sınıf / Mekanizma
Parazit tegumentinde kalsiyum geçirgenliğini artırarak kontraksiyon ve paralizi oluşturur.

Doz
40 mg/kg oral tek doz veya iki doza bölünerek aynı gün; yemekle birlikte.

Yan etkiler
Karın ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, ürtiker (ölen parazitlere karşı reaksiyon).

Etkileşimler
Rifampisin prazikuantel düzeyini belirgin şekilde düşürür (birlikte kullanılmamalı).

Kılavuz
Erken (immatür) evrelerdeki parazitlere daha az etkilidir; akut şistozomiyazda 6–8 hafta sonra tekrar doz gerekebilir.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Viral enfeksiyonlar

BK poliomavirüs

BK virüsü, toplumda yaygın olarak asemptomatik latent enfeksiyon oluşturur. İmmünsüpresyon altında reaktive olarak iki önemli tabloya yol açar:

- **BK virüs nefropatisi (böbrek nakli):** Greft disfonksiyonunun önemli bir nedenidir. Plazma BK virüs PCR ile tarama yapılır. Temel tedavi **immünsüpresyonun azaltılmasıdır**; leflunomid, siprofloksasin ve IVIG'in yararı kanıtlanmamıştır (Bölüm 76).
- **Hemorajik sistit (hematopoetik kök hücre nakli):** Destekleyici tedavi (sürekli mesane irrigasyonu, pıhtı tahliyesi, transfüzyon, trombosit desteği). Ağır olgularda sidofovir (sistemik düşük doz veya intravezikal) kullanılabilir; nefrotoksisite nedeniyle dikkat gerekir. İntravezikal hiyalüronik asit, hiperbarik oksijen ve alum diğer seçeneklerdir (Bölüm 63).

Adenovirüs

Özellikle çocuklarda ve kök hücre nakli alıcılarında hemorajik sistite yol açar. Sağlıklı çocukta kendini sınırlar. İmmünsüprese hastada sidofovir kullanılabilir.

Kilit noktalar

Özet

- GÜ-TB: steril piyüri; 2HRZE + 4HR; izoniazidle piridoksin; cerrahi 4–6 hafta tedaviden sonra.
- Rifampisin güçlü CYP3A4 indükleyicisidir: kontraseptif, antikoagülan, kalsinörin inhibitörü, ARPI ve TKİ düzeylerini düşürür.
- *M. bovis* (BCG) pirazinamide doğal olarak dirençlidir.
- Asemptomatik kandidüri tedavi edilmez (nötropeni, prematüre bebek ve ürolojik girişim hariç).
- *Candida* İYE'sinde flukonazol tercih edilir; ekinokandinler ve vorikonazol idrara geçmez.
- Şistozomiyaz: prazikuantel 40 mg/kg; skuamöz hücreli mesane kanseri riski.
- BK virüs nefropatisinde temel tedavi immünsüpresyonun azaltılmasıdır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Pappas PG, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e1–e50.
3. Nahid P, et al. Official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e147–e195.
4. Colley DG, et al. Human schistosomiasis. *Lancet.* 2014;383:2253–2264.
5. Hirsch HH, Randhawa PS; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33:e13528.

Kısım III

Antisepsi, Dezenfeksiyon ve Sterilizasyon

13. Cilt ve mukoza antiseptikleri
14. Cerrahi el antisepsisi ve ameliyathane hijyeni
15. Dezenfeksiyon
16. Ürolojik ekipmanın reprocessing'i
17. Sterilizasyon yöntemleri

Bölüm 13

Cilt ve mukoza antiseptikleri

Temel kavramlar

- **Antiseptik:** Canlı doku (deri, mukoza) üzerinde mikroorganizma yükünü azaltan ajan.
- **Dezenfektan:** Cansız yüzey ve aletlerde kullanılan ajan (Bölüm 15).
- **Sterilizasyon:** Sporlar dahil tüm mikroorganizmaların yok edilmesi (Bölüm 17).

Antiseptik ajanlar

Klorheksidin glukonat

Sınıf / Mekanizma
Katyonik bisbiguanid; bakteri hücre membranına bağlanarak geçirgenliği bozar. Deride kalıcı (rezidüel) etki gösterir.

Spektrum
Gram-pozitif bakterilere çok etkili, Gram-negatiflere ve mayalara etkili; sporlara etkisiz, bazı virüslere sınırlı etki.

Formlar
%2 klorheksidin + %70 izopropil alkol (cilt hazırlığı); %4 sulu sabun (el ve vücut yıkama); %0,05 sulu solüsyon (mukoza, genital bölge, üretral kateterizasyon); kayganlaştırıcı jel içinde.

Avantaj
Alkollü klorheksidin, cerrahi alan hazırlığında povidon iyota göre cerrahi alan enfeksiyonunu daha fazla azaltmıştır.

Yan etkiler / dikkat
Anafilaksi (nadir ama ciddi; kateter jelleri dahil tüm ürünler sorgulanmalı); alkollü formlar mukozada ve açık yarada kullanılmaz; **göz** (keratit), **orta kulak** ve **meninks** ile temasından kaçınılmalıdır; alkollü solüsyon kurumadan elektrokoter kullanımında **yangın riski**. 2 aydan küçük bebeklerde deri irritasyonu ve kimyasal yanık.

Povidon iyot

Sınıf / Mekanizma
İyodoforlar; serbest iyot proteinleri ve nükleik asitleri oksitler.

Spektrum
Geniş (bakteri, virüs, mantar; uzun temasla bazı sporlar).

Formlar
%10 sulu solüsyon (cilt ve **mukoza**, vajinal ve perineal hazırlık); alkollü formlar.

Ürolojik kullanım
Genital ve perineal hazırlık, **transrektal biyopsi öncesi rektal temizlik** (Bölüm 9), skleroterapi (Bölüm 83).

Yan etkiler / dikkat
Kan ve organik maddeyle inaktive olur; etki için kurumaya bırakılmalıdır. Uzun süreli geniş yüzey uygulamasında, yenidoğanda ve tiroid hastalığında **iyot emilimi** (tiroid fonksiyon bozukluğu). Kontakt dermatit.

Oktenidin dihidroklorür

Sınıf / Mekanizma
Katyonik yüzey aktif madde; membran hasarı.

Kullanım
Mukoza, yara ve genital bölge antisepsisi; kateterizasyon öncesi meatal temizlik.

Dikkat
Basınçla dokulara enjekte edildiğinde (ör. kapalı yara kavitelerine) doku hasarı ve ödem bildirilmiştir; drenajsız boşluklara verilmemelidir.

Ajan	Hızlı etki	Rezidüel etki	Mukozada kullanım	Not
Alkol (%60–90)	Çok hızlı	Yok	Hayır	Sporlara etkisiz
Klorheksidin (alkollü)	Hızlı	**Var**	Hayır	Cilt hazırlığında ilk seçenek
Klorheksidin (sulu, %0,05)	Orta	Var	Evet	Genital/mukoza
Povidon iyot (sulu)	Orta (kuruma süresi)	Sınırlı	**Evet**	Mukoza ve vajinal hazırlık
Oktenidin	Hızlı	Var	Evet	Mukoza ve yara

Ürolojide pratik uygulamalar

- **Cerrahi alan hazırlığı:** Ciltte alkollü klorheksidin tercih edilir; genital/perineal mukozada sulu povidon iyot veya sulu klorheksidin.
- **Tıraş yerine kıl kesme:** Gerekiyorsa ameliyattan hemen önce makineyle; jiletle tıraş cerrahi alan enfeksiyonunu artırır.
- **Penil protez ve AÜS cerrahisi:** Klorheksidinle preoperatif duş ve alkollü klorheksidinle cilt hazırlığı önerilir.
- **Üretral kateterizasyon:** Aseptik teknik; meatal temizlik için steril su, serum fizyolojik veya sulu antiseptik.

Kilit noktalar

Özet

- Ciltte alkollü klorheksidin, cerrahi alan enfeksiyonunu povidon iyota göre daha fazla azaltır.
- Mukozada alkollü solüsyon kullanılmaz; sulu povidon iyot, sulu klorheksidin veya oktenidin.
- Klorheksidin anafilaksisi nadir ama ciddidir; alkollü solüsyon kurumadan koter kullanılmaz.
- Povidon iyot transrektal biyopsi öncesi rektal temizlikte kullanılır.

Seçilmiş kaynaklar

1. Darouiche RO, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med.* 2010;362:18–26.
2. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, 2nd ed.; 2018.

Bölüm 14

Cerrahi el antisepsisi ve ameliyathane hijyeni

El hijyeni

Sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde en etkili tek önlem el hijyenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün **"El hijyeninin 5 anı"**: hastaya dokunmadan önce, aseptik işlemden önce, vücut sıvısıyla temas riskinden sonra, hastaya dokunduktan sonra ve hastanın çevresine dokunduktan sonra.

Yöntem	Ne zaman
Alkol bazlı el ovma (20–30 saniye)	Eller gözle görünür kirli değilse rutin el hijyeni
Sabun ve su ile yıkama (40–60 saniye)	Eller görünür kirliyse, *C. difficile* ve norovirüs gibi sporlu/zarfsız etkenlerle temas sonrasında (alkol bu etkenlere yetersizdir)

Cerrahi el antisepsisi

İki yöntem eşdeğer kabul edilir:

1. **Alkol bazlı cerrahi el ovma:** Ellerin ve önkolların, üreticinin önerdiği süre boyunca (genellikle 3–5 dakika toplam temas) alkollü solüsyonla ovulması; tercihen rezidüel etkili ajan (ör. klorheksidin) içeren ürünler. Önceden eller sabunla yıkanmış ve tamamen kurutulmuş olmalıdır.
2. **Antiseptik sabunla fırçalama:** %4 klorheksidin veya povidon iyot sabunla 2–5 dakika yıkama; tırnak altları temizlenir, sert fırçalamadan kaçınılır (deri hasarı).

Genel kurallar: Takı ve saat çıkarılır; tırnaklar kısa, takma tırnak yok; ilk vakadan önce tırnak temizliği.

Ameliyathane hijyeni ve cerrahi alan enfeksiyonunun önlenmesi

Önlem	Not
Uygun antibiyotik profilaksisi	Zamanlama, doz, süre (Bölüm 9)
Normotermi	Hipotermi enfeksiyon riskini artırır

Önlem	Not
Perioperatif glisemik kontrol	Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda
Ameliyathane trafiğinin ve kapı açılmalarının en aza indirilmesi	
Laminer hava akımı ve pozitif basınç	Protez cerrahisinde özellikle önemli
Preoperatif klorheksidinli duş	Özellikle implant cerrahisinde
Nazal *S. aureus* taşıyıcılarında dekolonizasyon (mupirosin + klorheksidin)	Seçilmiş yüksek riskli cerrahiler

Kilit noktalar

Özet

- Rutin el hijyeninde alkol bazlı ovma; *C. difficile* temasında sabun ve su.
- Cerrahi el antisepsisinde alkol bazlı ovma ile antiseptik sabunla yıkama eşdeğerdir.
- Normotermi, glisemik kontrol ve doğru profilaksi cerrahi alan enfeksiyonunu azaltır.

Seçilmiş kaynaklar

1. World Health Organization. WHO guidelines on hand hygiene in health care; 2009.
2. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, 2nd ed.; 2018.

Bölüm 15

Dezenfeksiyon

Spaulding sınıflaması

Tıbbi cihazların yeniden işlenmesinde gereken düzey, cihazın vücutla temas biçimine göre belirlenir.

Sınıf	Temas	Gereken işlem	Ürolojik örnekler
Kritik	Steril doku veya damar sistemine giriş	**Sterilizasyon**	Rijit ve fleksibl üreteroskop, nefroskop, cerrahi aletler, laparoskopik aletler, biyopsi iğneleri, lazer fiberleri
Yarı kritik	Mukoza veya bütünlüğü bozuk deri	**Yüksek düzey dezenfeksiyon (YDD)** — mümkünse sterilizasyon	Fleksibl sistoskop, transrektal ultrason probu
Kritik olmayan	Bütünlüğü sağlam deri	Düşük–orta düzey dezenfeksiyon	Kan basıncı manşonu, muayene masası, ürodinami cihazının dış yüzeyi

Üriner sistem "steril" midir?

Mesane ve üst üriner sistem normalde steril kabul edildiğinden, mesaneye ve özellikle üst üriner sisteme giren endoskoplar ideal olarak **sterilize edilmelidir**. Pratikte fleksibl sistoskoplar çoğu merkezde yüksek düzey dezenfeksiyonla işlenmektedir; üreteroskoplar ise kritik cihaz olarak sterilize edilmelidir.

Yüksek düzey dezenfektanlar

Ajan	Temas süresi (yaklaşık, ürüne göre)	Avantaj	Dezavantaj
Glutaraldehit (%2)	20 dakika (ürüne göre 10–45)	Ucuz, malzeme uyumlu	Solunum yolu ve deri irritasyonu, mesleki astım; proteinleri fikse eder; havalandırma şart
Ortoftalaldehit (OPA, %0,55)	5–12 dakika	Hızlı, glutaraldehitten daha az irritan	**Mesane kanseri hastalarında tekrarlanan sistoskopi sonrası anafilaksi** bildirilmiştir — mesane kanseri hastalarında kullanılmamalıdır; deri ve mukozada gri boyanma

Ajan	Temas süresi (yaklaşık, ürüne göre)	Avantaj	Dezavantaj
Perasetik asit	5–12 dakika (otomatik sistemlerde)	Hızlı, organik madde varlığında etkin, çevre dostu	Korozif; bazı malzemelerle uyumsuz
Hidrojen peroksit (stabilize, %2–7,5)	8–30 dakika	Toksik kalıntı bırakmaz	Bazı metaller ve lastiklerle uyumsuz
Klor dioksit		Hızlı	Korozif

Önce temizlik

Hiçbir dezenfektan veya sterilizasyon yöntemi, **mekanik temizliğin** yerini tutmaz. Organik madde (kan, mukus, taş tozu) ve biyofilm dezenfektanın etkinliğini belirgin şekilde azaltır. Kullanım sonrası hemen ön temizlik, kanalların fırçalanması ve enzimatik deterjanla yıkama, başarılı yeniden işlemenin ön koşuludur.

Düşük–orta düzey dezenfektanlar

Kritik olmayan yüzeyler için: alkoller (%70), kuaterner amonyum bileşikleri, fenolikler, klor bileşikleri (sodyum hipoklorit; *C. difficile* sporlarına karşı 1000–5000 ppm).

Kilit noktalar

Özet

- Spaulding: kritik → sterilizasyon; yarı kritik → yüksek düzey dezenfeksiyon; kritik olmayan → düşük düzey.
- Üreteroskop ve nefroskop kritik cihazlardır; sterilize edilmelidir.
- OPA, tekrarlayan sistoskopi yapılan mesane kanseri hastalarında anafilaksi riski nedeniyle kullanılmamalıdır.
- Mekanik temizlik olmadan dezenfeksiyon başarısız olur.

Seçilmiş kaynaklar

1. Rutala WA, Weber DJ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. CDC; 2008 (güncellenmiş sürüm).
2. Sokol WN. Nine episodes of anaphylaxis following cystoscopy caused by Cidex OPA (ortho-phthalaldehyde) high-level disinfectant in 4 patients after cystoscopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:392–397.

Bölüm 16

Ürolojik ekipmanın reprocessing'i

Yeniden işleme döngüsü

1. **Kullanım noktasında ön temizlik:** Dış yüzeyin silinmesi, kanalların hemen yıkanması (organik maddenin kurumasının önlenmesi)
2. **Sızıntı testi** (fleksibl endoskoplar)
3. **Manuel temizlik:** Enzimatik deterjan, kanal fırçalama, durulama
4. **Görsel inceleme** (gerekirse büyüteç veya boroskop)
5. **Yüksek düzey dezenfeksiyon** veya **sterilizasyon** (Bölüm 15, 17)
6. **Durulama** (steril veya filtrelenmiş su) ve **kurutma** (kanallarda alkol ve basınçlı hava)
7. **Saklama:** Kuru, kapalı ve dikey dolaplar; izlenebilirlik kaydı

Cihaza özgü noktalar

Cihaz	Spaulding sınıfı	Not
Rijit sistoskop, rezektoskop, nefroskop	Kritik/yarı kritik	Buhar sterilizasyonu (ısıya dayanıklı); optikler üretici talimatına göre
Fleksibl sistoskop	Yarı kritik	Otomatik endoskop yıkama-dezenfeksiyon cihazı ile YDD veya düşük ısı sterilizasyonu
Fleksibl üreteroskop	**Kritik**	Düşük ısı sterilizasyonu (hidrojen peroksit plazma, perasetik asit); dar ve uzun kanallar nedeniyle temizlik zorlu
Transrektal ultrason probu	Yarı kritik	Kılıf kullanılsa bile **YDD** gerekir (kılıflarda mikroperforasyon); iğne kılavuzları kritik — sterilizasyon
Transperineal biyopsi kılavuzları	Kritik	Sterilizasyon veya tek kullanımlık
Lazer fiberleri	Kritik	Ucu kesilip yeniden hazırlanan fiberler sterilize edilir; tek kullanımlık fiberler tekrar kullanılmaz
Robotik aletler	Kritik	Karmaşık yapı; üretici talimatına göre temizlik ve buhar sterilizasyonu; kullanım sayısı sınırlı

Cihaz	Spaulding sınıfı	Not
Ürodinami ekipmanı	Kateterler tek kullanımlık; transdüserler ve cihaz yüzeyi kritik olmayan	

Fleksibl endoskop kaynaklı salgınlar

Yetersiz temizlenmiş veya hasarlı fleksibl endoskoplarla çoklu ilaca dirençli Gram-negatif bakteri (*P. aeruginosa*, karbapenemaz üreten Enterobacterales) bulaşları bildirilmiştir. Kanal hasarı, yetersiz kurutma ve biyofilm başlıca nedenlerdir. Düzenli **mikrobiyolojik sürveyans kültürleri**, hasar kontrolleri ve hasta–cihaz izlenebilirliği önerilir.

Tek kullanımlık endoskoplar

Avantajları: Çapraz bulaş riskinin ortadan kalkması, yeniden işleme ve tamir maliyetlerinin olmaması, her zaman hazır olması.

Dezavantajları: Vaka başı maliyet, çevresel atık yükü, bazı modellerde görüntü kalitesi ve manevra kabiliyeti farkları.

Karar; merkezin vaka hacmi, tamir oranları, yeniden işleme altyapısı ve enfeksiyon kontrol verilerine göre verilmelidir.

Kilit noktalar

Özet

- Yeniden işlemenin en kritik adımı kullanımdan hemen sonra yapılan temizliktir.
- Fleksibl üreteroskop kritik cihazdır; düşük ısı sterilizasyonu gerekir.
- TRUS probu kılıf kullanılsa bile YDD gerektirir; iğne kılavuzları sterilize edilir.
- Fleksibl endoskop kaynaklı MDR bulaşları için sürveyans ve izlenebilirlik önemlidir.

Seçilmiş kaynaklar

1. Rutala WA, Weber DJ. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. CDC; 2008 (güncellenmiş sürüm).

Bölüm 17

Sterilizasyon yöntemleri

Yöntemler

Yöntem	Koşullar (tipik)	Uygun malzemeler	Avantaj	Dezavantaj
Buhar (otoklav)	121 °C'de 15–30 dk veya 134 °C'de 3–18 dk (döngüye göre)	Isıya ve neme dayanıklı metal aletler, rijit endoskoplar (uygun olanlar), tekstil	En güvenilir, ucuz, hızlı, toksik kalıntı yok	Isıya duyarlı malzemelere zarar
Etilen oksit (EtO)	37–63 °C, uzun döngü + havalandırma (saatler)	Isıya duyarlı, karmaşık cihazlar	Geniş malzeme uyumu, iyi penetrasyon	**Toksik ve karsinojen**, uzun havalandırma süresi, yanıcı
Hidrojen peroksit gaz plazma	~50 °C, 30–75 dk	Isıya duyarlı aletler, fleksibl endoskoplar (uyumlu modeller), optikler	Hızlı, toksik kalıntı yok	Selüloz (kağıt, tekstil) ve sıvılarla uyumsuz; uzun ve dar lümenlerde sınırlamalar
Perasetik asit (sıvı kimyasal)	50–56 °C, ~12 dk (otomatik sistem)	Daldırılabilir ısıya duyarlı aletler	Hızlı, kullanım noktasında	Malzemeler hemen kullanılmalı (paketlenmeden)
Düşük sıcaklık buhar formaldehit		Isıya duyarlı aletler		Formaldehit kalıntısı

Sterilizasyonun doğrulanması

İndikatör tipi	Ne gösterir
Fiziksel/mekanik	Döngü parametreleri (süre, sıcaklık, basınç) — cihaz kayıtları
Kimyasal indikatörler	Paketin işlemden geçtiği (sınıf 1) veya kritik parametrelere ulaşıldığı (sınıf 4–6, entegre indikatörler)
Biyolojik indikatörler	Dirençli spor (buhar için *Geobacillus stearothermophilus*) öldürülmüş mü — en güvenilir kanıt
Bowie-Dick testi	Ön vakumlu buhar sterilizatörlerinde hava çıkışı ve buhar penetrasyonu (günlük)

Paketleme ve raf ömrü: Olaya bağlı raf ömrü — paket hasarsız, kuru ve uygun koşullarda saklandığı sürece sterildir.

Acil (flash) sterilizasyon: Paketlenmemiş aletin hızlı buhar döngüsüyle sterilizasyonu; yalnızca acil durumlarla sınırlı tutulmalı, implantlar için kullanılmamalıdır.

Prion hastalıkları

Creutzfeldt-Jakob hastalığı şüphesi olan hastalarda kullanılan aletler için standart sterilizasyon yetersizdir; özel protokoller (uzatılmış buhar döngüleri, sodyum hidroksit) veya tek kullanımlık malzeme gereklidir. Ürolojide risk düşük olsa da kurumsal politikalar izlenmelidir.

Kilit noktalar

Özet

- Isıya dayanıklı aletlerde buhar sterilizasyonu ilk tercihtir.
- Isıya duyarlı aletlerde hidrojen peroksit plazma, etilen oksit veya perasetik asit.
- Biyolojik indikatör sterilizasyonun en güvenilir kanıtıdır; Bowie-Dick testi günlük yapılır.
- Flash sterilizasyon implantlarda kullanılmaz.

Seçilmiş kaynaklar

1. Rutala WA, Weber DJ. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. CDC; 2008 (güncellenmiş sürüm).
2. ISO 17665-1. Sterilization of health care products — Moist heat; güncel sürüm.

Kısım IV

Alt Üriner Sistem Semptomları ve BPH

18. α1-adrenerjik reseptör blokerleri
19. 5α-redüktaz inhibitörleri
20. PDE5 inhibitörlerinin AÜSS'de kullanımı
21. Kombinasyon tedavileri
22. Fitoterapi
23. Noktüri ve noktürnal poliüri

Bölüm 18

α1-adrenerjik reseptör blokerleri

Fizyoloji ve hedef

Prostat stroması, prostatik üretra ve mesane boynundaki düz kas tonusu, sempatik (noradrenerjik) uyarıyla α1-adrenerjik reseptörler üzerinden sürdürülür. Benign prostat obstrüksiyonunda (BPO) mesane çıkım direnci iki bileşenden oluşur: prostat hacmine bağlı **statik** bileşen ve düz kas tonusuna bağlı **dinamik** bileşen. α1-blokerler dinamik bileşeni hedefler.

α1 reseptörlerinin üç alt tipi vardır:

Alt tip	Başlıca dağılım	Klinik anlamı
α1A	Prostat stroması (prostattaki α1 reseptörlerinin yaklaşık %70'i), prostatik üretra, mesane boynu, vas deferens, seminal veziküller	Obstrüksiyonun gevşetilmesi; ejakülasyon bozuklukları
α1B	Damar düz kası	Ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi
α1D	Detrüsör, sakral omurilik, damarlar	Depolama semptomlarına olası katkı

İlk kuşak ajanların (prazosin) kısa etkili ve hipotansif olması, uzun etkili (doksazosin, terazosin) ve sonrasında üroselektif (alfuzosin) ile α1A-selektif (tamsulosin, silodosin) ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. "Üroselektivite" iki farklı yolla sağlanır: reseptör alt tipi selektivitesi (tamsulosin, silodosin) ve doku dağılımına bağlı klinik selektivite (alfuzosin).

Etkinliğin büyüklüğü

α1-blokerler IPSS'de yaklaşık %30–40, Qmax'ta yaklaşık %20–25 iyileşme sağlar. Etki günler içinde başlar ve prostat hacminden bağımsızdır. Ancak prostat hacmini küçültmez; uzun dönemde akut üriner retansiyon (AÜR) ve cerrahi gereksinimi riskini azaltmaz (MTOPS).

Ajanlar eşdeğer dozlarda benzer semptomatik etkinlik gösterir. Seçimi belirleyen esas olarak yan etki profili, etkileşimler ve hastanın komorbiditeleridir.

İlaç monografları

Tamsulosin

Sınıf / Mekanizma
α1A/α1D-selektif reseptör antagonisti

Farmakokinetik
Değiştirilmiş salımlı (MR) kapsül ve OCAS (oral kontrollü absorpsiyon sistemi) tablet formları mevcuttur. Yarı ömür yaklaşık 10–15 saat. CYP3A4 ve CYP2D6 ile metabolize olur; idrar ve feçesle atılır.

Endikasyonlar
BPH'ye bağlı AÜSS. Endikasyon dışı: distal üreter taşında medikal ekspulsif tedavi (bkz. Bölüm 34), stent semptomları (Bölüm 37), AÜR sonrası kateter çekme denemesi (TWOC), kadında fonksiyonel mesane çıkım obstrüksiyonu.

Doz
0,4 mg günde tek doz. MR kapsül her gün aynı öğünden sonra alınır; OCAS tablet aç ya da tok alınabilir. Titrasyon gerekmez.

Renal / hepatik ayar
CrCl >10 mL/dk'da ayar gerekmez; daha düşük değerlerde veri sınırlı. Hafif–orta hepatik yetmezlikte ayar gerekmez, ağır yetmezlikte kontrendike.

Yan etkiler
Ejakülasyon bozukluğu (anejakülasyon, ejakülat hacminde azalma), baş dönmesi, rinit/burun tıkanıklığı, ortostatik hipotansiyon (doksazosin ve terazosine göre daha az). İntraoperatif floppy iris sendromu (IFIS) riski en yüksek ajandır.

Kontrendikasyonlar
Aşırı duyarlılık, ortostatik hipotansiyon öyküsü, ağır hepatik yetmezlik.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol tamsulosin AUC'yi yaklaşık 2,8 kat artırır) ile birlikte kullanımdan kaçınılmalı; güçlü CYP2D6 inhibitörleri ile dikkatli olunmalıdır. PDE5 inhibitörleri ve antihipertansiflerle aditif hipotansif etki.

Kılavuz
EAU: orta–şiddetli AÜSS'si olan erkeklere α1-bloker önerilir (güçlü öneri).

Türkiye
Ruhsatlı: Tamprost MR 0,4 mg ve çok sayıda eşdeğer (ör. Floprost MR, Tamidra MR, Tulomac MR); beyaz reçete.

Silodosin

Sınıf / Mekanizma
Yüksek derecede α1A-selektif antagonist (α1A/α1B selektivitesi tamsulosinden belirgin olarak yüksek)

Farmakokinetik
Yarı ömür yaklaşık 13 saat (aktif glukuronid metaboliti daha uzun). CYP3A4, UGT2B7 ve alkol/aldehit dehidrojenaz ile metabolize olur; P-glikoprotein substratıdır.

Endikasyonlar
BPH'ye bağlı AÜSS. Endikasyon dışı: medikal ekspulsif tedavi, stent semptomları.

Doz
8 mg günde tek doz, yemekle birlikte.

Renal / hepatik ayar
CrCl 30–50 mL/dk: başlangıç 4 mg, bir hafta sonra 8 mg'a çıkılabilir. CrCl <30 mL/dk: önerilmez. Ağır hepatik yetmezlikte önerilmez.

Yan etkiler
Ejakülasyon bozukluğu çok sık (pivotal çalışmalarda yaklaşık %20–28; çoğunlukla emisyon yokluğu, retrograd ejakülasyon değil). Ortostatik hipotansiyon nadir. IFIS.

Kontrendikasyonlar
Ağır renal ve hepatik yetmezlik, güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanım.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, klaritromisin, itrakonazol, ritonavir) ve güçlü P-gp inhibitörleri (siklosporin) ile birlikte kullanılmamalıdır.

Kılavuz
EAU: tüm α1-blokerler AÜSS için önerilir (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı: Urorec 4 mg ve 8 mg kapsül. SUT: ayaktan tedavide uzman hekimlerce veya uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce, yatarak tedavide tüm hekimlerce reçete edilebilir.

Alfuzosin

Sınıf / Mekanizma
Alt tip selektif olmayan, klinik olarak üroselektif α1-bloker

Farmakokinetik
Uzatılmış salımlı (XL) tablet; yemekle alındığında biyoyararlanım artar. CYP3A4 ile yoğun metabolize olur. Yarı ömür yaklaşık 10 saat.

Endikasyonlar
BPH'ye bağlı AÜSS. BPH ile ilişkili AÜR'de kateter çekme denemesinin başarısını artırmak (ALFAUR çalışması).

Doz
10 mg günde tek doz, her gün aynı yemekten hemen sonra.

Renal / hepatik ayar
Hafif–orta renal yetmezlikte ayar gerekmez; CrCl <30 mL/dk'da dikkatli kullanılmalıdır. Orta ve ağır hepatik yetmezlikte kontrendike.

Yan etkiler
Baş dönmesi, baş ağrısı, ortostatik hipotansiyon. Ejakülasyon bozukluğu tamsulosin ve silodosine göre belirgin olarak daha az. QT uzaması (yüksek dozlarda).

Kontrendikasyonlar
Orta–ağır hepatik yetmezlik, güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle kullanım, başka bir α1-blokerle kombinasyon.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri kontrendikedir. QT uzatan ilaçlarla dikkatli olunmalıdır.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri (sınıf olarak).

Türkiye
Ruhsatlı: Xatral XL, Xalfu XL ve Alfutu 10 mg uzatılmış salımlı tablet; beyaz reçete. SUT: ayaktan tedavide uzman hekimlerce veya uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce, yatarak tedavide tüm hekimlerce reçete edilebilir.

Doksazosin

Sınıf / Mekanizma
Alt tip selektif olmayan, uzun etkili α1-bloker

Farmakokinetik
Yarı ömür yaklaşık 22 saat. Hepatik (CYP3A4) metabolizma. Standart tablet ve GITS (gastrointestinal terapötik sistem) formları vardır.

Endikasyonlar
BPH'ye bağlı AÜSS, hipertansiyon. Feokromositomada preoperatif α-blokaj (bkz. Bölüm 55).

Doz
Standart tablet: 1 mg ile başlanır, 1–2 haftalık aralıklarla 2 mg, 4 mg ve en fazla 8 mg'a titre edilir. GITS: 4 mg ile başlanır, gerekirse 8 mg'a çıkılır.

Renal / hepatik ayar
Renal ayar gerekmez. Hepatik yetmezlikte dikkatli kullanılmalı, ağır yetmezlikte kaçınılmalıdır.

Yan etkiler
İlk doz hipotansiyonu ve senkop, baş dönmesi, yorgunluk, periferik ödem. ALLHAT'ta monoterapi olarak hipertansiyon tedavisinde kalp yetmezliği riskinde artış izlenmiştir; bu nedenle hipertansiyonda tek başına birinci seçenek değildir.

Kontrendikasyonlar
Ortostatik hipotansiyon öyküsü, kinazolin türevlerine aşırı duyarlılık.

Etkileşimler
PDE5 inhibitörleriyle birlikte belirgin hipotansiyon riski; kombinasyon gerekiyorsa her ikisi en düşük dozla başlatılmalı ve hasta α-bloker tedavisinde stabil olmalıdır.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri (sınıf olarak). Hipertansif hastada iki etkinin birlikte istenmesi seçim nedeni olabilir.

Türkiye
Ruhsatlı: Cardura 2 ve 4 mg tablet, Cardura XL 4 ve 8 mg kontrollü salımlı tablet, Kardozin 2 ve 4 mg tablet.

Terazosin

Sınıf / Mekanizma
Alt tip selektif olmayan α1-bloker

Farmakokinetik
Yarı ömür yaklaşık 12 saat; hepatik metabolizma.

Endikasyonlar
BPH'ye bağlı AÜSS, hipertansiyon.

Doz
1 mg yatarken başlanır; ilk doz hipotansiyonu nedeniyle kademeli olarak 2 mg, 5 mg ve gerekirse 10 mg'a çıkılır. Tedaviye birkaç gün ara verilirse yeniden 1 mg'dan başlanmalıdır.

Renal / hepatik ayar
Renal ayar gerekmez; hepatik yetmezlikte dikkatli olunmalıdır.

Yan etkiler
İlk doz senkobu, baş dönmesi, asteni, burun tıkanıklığı.

Kontrendikasyonlar
Ortostatik hipotansiyon, senkop öyküsü.

Etkileşimler
Antihipertansifler ve PDE5 inhibitörleri ile aditif hipotansiyon.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri (sınıf olarak).

Türkiye
Ruhsatlı: Hytrin 5 mg ve Teraumon 5 mg tablet.

Karşılaştırma tablosu

	Tamsulosin	Silodosin	Alfuzosin	Doksazosin	Terazosin
Selektivite	α1A/α1D	Yüksek α1A	Klinik üroselektif	Selektif değil	Selektif değil
Günlük doz	0,4 mg	8 mg	10 mg	1→8 mg (GITS 4–8 mg)	1→10 mg
Titrasyon	Yok	Yok*	Yok	Var (GITS hariç)	Var
Ortostatik hipotansiyon	Düşük	Çok düşük	Düşük–orta	Yüksek	Yüksek
Ejakülasyon bozukluğu	Orta–yüksek	En yüksek	Düşük	Düşük	Düşük
IFIS riski	En yüksek	Yüksek	Var	Var	Var
Hipertansiyonda ek yarar	Yok	Yok	Yok	Var	Var

*Orta renal yetmezlikte 4 mg ile başlanır.

Klinik uygulama

Hasta seçimi. Orta–şiddetli AÜSS'si olan, semptomlarından rahatsız erkeklerde yaşam tarzı önerilerinin ardından ilk basamak farmakolojik tedavidir. Prostat hacmi küçük (<40 mL) ve progresyon riski düşük hastada tek başına yeterlidir. Büyük prostat ve yüksek progresyon riski varsa 5ARI ile kombinasyon değerlendirilmelidir (Bölüm 21).

Ajan seçimi.

- Cinsel aktif ve ejakülasyon korunması önemli genç hasta: alfuzosin veya doksazosin tercih edilebilir; tamsulosin ve silodosinde ejakülasyon değişikliği önceden anlatılmalıdır.
- Ortostatik hipotansiyon, düşme riski yüksek yaşlı hasta veya çok sayıda antihipertansif kullanan hasta: silodosin veya tamsulosin.
- Kontrolsüz hipertansiyonu da olan hasta: doksazosin düşünülebilir, ancak antihipertansif rejim kardiyolojiyle birlikte planlanmalıdır.
- Planlanmış katarakt cerrahisi: tedavi başlatmadan önce katarakt cerrahisinin tamamlanması önerilir.

Değerlendirme. Etki ilk 1–2 haftada belirginleşir. Yanıt 4–12. haftada IPSS ile değerlendirilir. Yanıt yoksa tanı yeniden gözden geçirilmeli (depolama semptomları baskın mı, noktürnal poliüri var mı, detrüsör az aktivitesi mi?) ve gerekirse ürodinami planlanmalıdır.

İntraoperatif floppy iris sendromu (IFIS)

Katarakt cerrahisi sırasında irisin dalgalanması, prolapsusu ve progresif miyozu ile karakterizedir. En sık tamsulosin ile bildirilmiştir, ancak tüm α1-blokerlerle görülebilir. İlacı ameliyattan önce kesmenin riski güvenilir biçimde azalttığı gösterilmemiştir, çünkü iris dilatör kasındaki etki kalıcı olabilir. Önemli olan, hastanın göz hekimine α1-bloker kullandığını (geçmişte kullanmış olsa bile) bildirmesidir.

Ejakülasyon bozukluğu nasıl anlatılmalı?

Tamsulosin ve silodosinle görülen "kuru orgazm" çoğunlukla vas deferens ve seminal veziküllerdeki α1A blokajına bağlı **emisyon yokluğudur**; retrograd ejakülasyon tek başına mekanizma değildir. Durum zararsızdır ve ilaç kesildiğinde geri döner. Hastaya önceden anlatılması tedaviye uyumu belirgin şekilde artırır.

Akut üriner retansiyon. BPH ile ilişkili AÜR'de kateter takıldıktan sonra 2–3 gün α1-bloker (alfuzosin veya tamsulosin) verilmesi kateter çekme denemesinin başarısını artırır.

Kadın hasta. Primer mesane boynu obstrüksiyonu ve fonksiyonel boşaltım disfonksiyonunda endikasyon dışı kullanılabilir; kanıt düzeyi sınırlıdır.

Kılavuz önerileri (EAU — Erkekte nörojenik olmayan AÜSS)

- Orta–şiddetli AÜSS'si olan erkeklere α1-bloker önerilir (güçlü).
- α1-blokerlerin etki büyüklüğü sınıf içinde benzerdir; seçim yan etki profiline göre yapılır.
- Uzun dönem progresyon (AÜR, cerrahi) riskini azaltmak için tek başına yeterli değildir; büyük prostatta kombinasyon değerlendirilir.

Kilit noktalar

Özet

- α1A prostattaki baskın alt tiptir; α1B damarlarda hipotansiyondan sorumludur.
- Tüm α1-blokerler benzer semptomatik etkinliğe sahiptir; etki günler içinde başlar.
- Prostat hacmini küçültmez, AÜR ve cerrahi riskini uzun dönemde azaltmaz.
- Doksazosin ve terazosin titrasyon gerektirir; ilk doz hipotansiyonuna dikkat.
- Silodosin: en yüksek ejakülasyon bozukluğu, en düşük hipotansiyon; CrCl <30 mL/dk'da önerilmez.
- Alfuzosin: ejakülasyonu en az etkileyen, güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle kontrendike.
- IFIS: göz hekimini bilgilendirmek, ilacı kesmekten daha önemlidir.
- PDE5 inhibitörleriyle kombinasyonda hasta stabil olmalı ve düşük dozla başlanmalıdır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Management of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. McConnell JD, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia (MTOPS). *N Engl J Med.* 2003;349:2387–2398.
3. McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG; ALFAUR Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology.* 2005;65:83–89.
4. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:664–673.

5. Michel MC, Vrydag W. α1-, α2- and β-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006;147(Suppl 2):S88–S119.

Bölüm 19

5α-redüktaz inhibitörleri

Fizyoloji ve hedef

Testosteron, prostatta 5α-redüktaz enzimiyle androjen reseptörüne yaklaşık 5–10 kat daha güçlü bağlanan dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. Prostat büyümesi DHT'ye bağımlıdır. Enzimin iki klinik açıdan önemli izoenzimi vardır:

İzoenzim	Başlıca dağılım	İnhibe eden ajan
Tip 1	Deri, sebase bezler, karaciğer; prostatta az	Dutasterid
Tip 2	Prostat, seminal veziküller, epididim, saç folikülleri	Finasterid, dutasterid

5α-redüktaz inhibitörleri (5ARI) prostat epitelinde apoptozu indükler ve **statik** obstrüksiyon bileşenini hedefler. Prostat hacmi 6–12 ayda yaklaşık %18–28 küçülür.

Etkinliğin özellikleri

- Klinik etki yavaştır: semptomatik iyileşme en erken 3–6 ayda belirginleşir, maksimum etki yaklaşık 12 ayda ortaya çıkar.
- Etki prostat hacmiyle ilişkilidir: **>40 mL** (veya PSA >1,4–1,6 ng/mL) olan hastalarda anlamlıdır.
- α1-blokerlerden farklı olarak uzun dönemde **AÜR ve cerrahi gereksinimi riskini yaklaşık yarıya indirir** (PLESS, MTOPS, CombAT).

İlaç monografları

Finasterid

Sınıf / Mekanizma
Tip 2 5α-redüktaz inhibitörü (yarışmalı)

Farmakokinetik
Oral biyoyararlanım yaklaşık %65–80. Yarı ömür yaklaşık 6 saat, ancak enzim inhibisyonu çok daha uzun sürer. Hepatik CYP3A4 metabolizması. Serum DHT düzeyini yaklaşık %70 azaltır.

Endikasyonlar
Büyümüş prostata bağlı orta–şiddetli AÜSS; AÜR ve cerrahi riskini azaltma. Endikasyon dışı: prostatik kaynaklı tekrarlayan hematüri (prostatik vaskülariteyi ve VEGF ekspresyonunu azaltır). 1 mg doz androjenetik alopesi endikasyonundadır.

Doz
5 mg günde tek doz, yemekten bağımsız.

Renal / hepatik ayar
Renal ayar gerekmez. Hepatik yetmezlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Yan etkiler
Libido azalması, erektil disfonksiyon, ejakülat hacminde azalma ve ejakülasyon bozuklukları (ilk yılda en belirgin, sonra azalır); jinekomasti ve meme hassasiyeti (yaklaşık %1–2); depresif belirtiler bildirilmiştir. Erkek meme kanseri bildirimleri vardır; meme kitlesi gelişirse değerlendirilmelidir.

Kontrendikasyonlar
Kadınlar ve çocuklar. Gebe veya gebelik olasılığı olan kadınlar kırık/ezilmiş tabletlere dokunmamalıdır (erkek fetüste dış genital gelişim anomalisi riski).

Etkileşimler
Klinik açıdan anlamlı etkileşim azdır.

Kılavuz
EAU: prostat hacmi >40 mL ve/veya PSA yüksekliği olan orta–şiddetli AÜSS'li erkeklere 5ARI önerilir (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı: 5 mg film kaplı tablet (ör. Dilaprost) ve çok sayıda eşdeğer; beyaz reçete. 1 mg ürünler androgenetik alopesi içindir.

Dutasterid

Sınıf / Mekanizma
Tip 1 ve tip 2 5α-redüktaz inhibitörü (dual inhibitör)

Farmakokinetik
Yumuşak kapsül, biyoyararlanım yaklaşık %60. Çok uzun yarı ömür (yaklaşık 3–5 hafta); kararlı duruma ancak yaklaşık 6 ayda ulaşılır. CYP3A4 ve CYP3A5 ile metabolize olur. Serum DHT'yi yaklaşık %90–95 azaltır.

Endikasyonlar
Büyümüş prostata bağlı orta–şiddetli AÜSS; AÜR ve cerrahi riskini azaltma. Tamsulosinle sabit kombinasyon (0,5 mg/0,4 mg) mevcuttur (Bölüm 21).

Doz
0,5 mg günde tek doz. Kapsül çiğnenmemeli ve açılmamalıdır (orofaringeal mukoza irritasyonu).

Renal / hepatik ayar
Renal ayar gerekmez. Hafif–orta hepatik yetmezlikte dikkatli olunmalı; ağır hepatik yetmezlikte kontrendike.

Yan etkiler
Finasteride benzer: libido azalması, ED, ejakülasyon bozukluğu, jinekomasti.

Kontrendikasyonlar
Kadınlar, çocuklar ve ergenler; ağır hepatik yetmezlik. Kapsül içeriği deriden emilebildiği için gebe kadınlar sızıntı yapan kapsüllere dokunmamalıdır.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir, ketokonazol) dutasterid düzeyini artırabilir.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri (sınıf olarak). Finasterid ile dutasterid arasında klinik etkinlik açısından anlamlı fark gösterilmemiştir.

Türkiye
Ruhsatlı: Avodart, Bepros, Dutapros ve Restad 0,5 mg yumuşak kapsül. SUT: üroloji uzman hekimlerince veya bu uzmanın düzenlediği 6 ay süreli uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir.

Kan bağışı
5ARI kullanan erkekler, ilaç kan yoluyla gebe bir alıcıya geçebileceği için kan bağışından kaçınmalıdır. Son dozdan sonra bekleme süresi finasterid için yaklaşık 1 ay, dutasterid için uzun yarı ömrü nedeniyle **6 ay**dır.

Karşılaştırma tablosu

	Finasterid	Dutasterid
İnhibe edilen izoenzim	Tip 2	Tip 1 + Tip 2
Serum DHT azalması	~%70	~%90–95
Doz	5 mg/gün	0,5 mg/gün
Yarı ömür	~6 saat	~3–5 hafta
Prostat hacminde azalma	~%20	~%25
Klinik etkinlik farkı	Anlamlı fark gösterilmemiştir	

	Finasterid	Dutasterid
Kan bağışı için bekleme	~1 ay	6 ay

PSA'ya etkisi ve prostat kanseri

5ARI tedavisi 6–12 ay içinde serum PSA düzeyini **yaklaşık %50** düşürür. Bu nedenle:

- Tedaviden önce bazal PSA ölçülmelidir.
- En az 6 ay tedavi alan hastada ölçülen PSA, yorumlanırken **2 ile çarpılmalıdır**.
- 5ARI altında PSA'nın en düşük değerinden (nadir) sonra sürekli yükselmesi, ilaç uyumu kontrol edildikten sonra prostat kanseri açısından değerlendirme gerektirir.
- Serbest/total PSA oranı 5ARI'den belirgin şekilde etkilenmez.

Kemoprevensiyon çalışmaları

- **PCPT** (finasterid, 7 yıl): prostat kanseri sıklığında yaklaşık %25 göreli azalma; ancak yüksek dereceli (Gleason 7–10) tümörlerde artış.
- **REDUCE** (dutasterid, 4 yıl): yaklaşık %23 göreli azalma; yüksek dereceli tümörlerde benzer sinyal.

Yüksek dereceli tümör artışının kısmen bir saptama yanlılığı (küçülen prostatta biyopsinin duyarlılığının artması) olduğu düşünülmektedir. Uzun dönem izlemde prostat kanserine bağlı mortalitede artış gösterilmemiştir. Bununla birlikte FDA ve EAU, 5ARI'leri prostat kanserinden korunma amacıyla **önermemektedir**.

Klinik uygulama

Hasta seçimi. Prostat hacmi >40 mL (TRUS veya MR ile ölçülmüş) veya PSA'sı yüksek olan, orta–şiddetli AÜSS'li ve progresyon riski taşıyan hastalar. Hacim bilinmiyorsa PSA, hacim için iyi bir vekil göstergedir.

Bilgilendirme. Hastaya etkinin aylar içinde ortaya çıkacağı, tedavinin uzun süreli olduğu ve kesildiğinde prostatın yeniden büyüyeceği anlatılmalıdır. Cinsel yan etkiler mutlaka konuşulmalıdır.

Prostatik hematüri. Benign prostat kaynaklı tekrarlayan hematüride finasterid kanamayı azaltır. Diğer nedenler (mesane tümörü, üst üriner sistem) mutlaka dışlanmalıdır. TUR-P öncesi kanamayı azaltmak amacıyla kısa süreli kullanımına ilişkin veriler tutarsızdır.

Post-finasterid sendromu

5ARI kesildikten sonra da süren cinsel, nöropsikiyatrik (depresyon, anksiyete, bilişsel şikayetler) ve fiziksel belirtiler bu adla bildirilmektedir. Nedensellik ve sıklığı tartışmalıdır; ancak ruhsat bilgilerine depresyon ve intihar düşüncesi uyarıları eklenmiştir. Tedavi başlamadan önce hastayla konuşulmalı ve ruh hali değişiklikleri sorgulanmalıdır.

Kılavuz önerileri (EAU)

- Prostat hacmi >40 mL ve/veya PSA yüksekliği olan, orta–şiddetli AÜSS'li ve progresyon riski taşıyan erkeklere 5ARI önerilir (güçlü).
- 5ARI, AÜR ve cerrahi riskini azaltmak amacıyla uzun süreli tedavi olarak kullanılabilir.
- Prostat kanserinden korunma amacıyla önerilmez.

Kilit noktalar

Özet

- Finasterid tip 2, dutasterid tip 1 + 2 izoenzimini inhibe eder; klinik etkinlikleri benzerdir.
- Etki yavaştır (3–6 ay), prostat hacmini %18–28 küçültür ve AÜR/cerrahi riskini yaklaşık yarıya indirir.
- Yalnızca büyük prostatta (>40 mL) anlamlı etkilidir.
- PSA 6–12 ayda yaklaşık yarıya iner: ölçülen değer ×2 ile yorumlanır.
- Gebe kadınlar tablet/kapsüle dokunmamalı; kan bağışı için bekleme süresi dutasteridde 6 aydır.
- Prostatik hematüride finasterid kanamayı azaltır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Management of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. McConnell JD, 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 (PLESS). *N Engl J Med.* 1998;338:557–563.

3. Thompson IM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer (PCPT). *N Engl J Med.* 2003;349:215–224.
4. Andriole GL, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer (REDUCE). *N Engl J Med.* 2010;362:1192–1202.
5. Thompson IM Jr, et al. Long-term survival of participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med.* 2013;369:603–610.

Bölüm 20

PDE5 inhibitörlerinin AÜSS'de kullanımı

Fizyoloji ve hedef

Nitrik oksit (NO), guanilat siklazı aktive ederek siklik GMP (cGMP) düzeyini artırır ve düz kas gevşemesine yol açar. Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) cGMP'yi yıkar. PDE5 yalnızca korpus kavernozumda değil; prostat, mesane boynu, üretra, detrüsör ve bu dokuları besleyen damarlarda da bulunur.

AÜSS'deki etkiyi açıklayan mekanizmalar:

- Prostat, mesane boynu ve üretra düz kasında gevşeme
- Pelvik ve prostatik damarlarda perfüzyon artışı, iskemik hasarın azalması
- Mesane afferent sinir aktivitesinin azalması
- Prostatta inflamasyon ve proliferasyon sinyallerinin azalması

Etkinliğin özellikleri

Günlük tadalafil 5 mg, plaseboya göre IPSS'de yaklaşık 2–3 puanlık ek iyileşme sağlar. Ancak **Qmax'ı ve rezidü idrarı anlamlı şekilde değiştirmez**; yani etki obstrüksiyonun giderilmesinden çok semptomların hafiflemesine dayanır. Eşlik eden ED'si olan hastada iki sorunu tek ilaçla tedavi etme avantajı vardır.

Yalnızca tadalafil 5 mg'ın günlük kullanımı AÜSS endikasyonu için onaylıdır. Sildenafil ve vardenafil bu endikasyonda çalışılmış olsa da onaylı değildir.

İlaç monografı

Tadalafil (günlük düşük doz)

Sınıf / Mekanizma
Selektif PDE5 inhibitörü

Farmakokinetik
Yarı ömür yaklaşık 17,5 saat; günlük dozda kararlı duruma yaklaşık 5 günde ulaşılır. Yemekten etkilenmez. CYP3A4 ile metabolize olur.

Endikasyonlar
BPH'ye bağlı AÜSS (ED olsun ya da olmasın); ED (Bölüm 39).

Doz
5 mg günde tek doz, her gün yaklaşık aynı saatte. Etki 2–4 haftada belirginleşir, değerlendirme 12. haftada yapılır.

Renal / hepatik ayar
CrCl 30–50 mL/dk: 2,5 mg ile başlanması önerilir. CrCl <30 mL/dk: günlük kullanım önerilmez. Ağır hepatik yetmezlikte (Child-Pugh C) önerilmez.

Yan etkiler
Baş ağrısı, dispepsi, sırt ve kas ağrısı, yüzde kızarma, burun tıkanıklığı. Nadir: ani işitme kaybı, non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION).

Kontrendikasyonlar
Herhangi bir formda **nitrat** kullanımı (son dozdan sonra en az 48 saat nitrat verilmemelidir), riosiguat ile birlikte kullanım, cinsel aktivitenin önerilmediği kalp hastalığı (yakın zamanda MI, kararsız angina, ağır kalp yetmezliği), NAION öyküsü.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (ketokonazol, ritonavir) günlük doz en fazla 2,5 mg olmalıdır. Güçlü CYP3A4 indükleyicileri (rifampisin) etkiyi azaltır. α1-blokerler ve antihipertansiflerle aditif hipotansiyon.

Kılavuz
EAU: orta–şiddetli AÜSS'si olan (ED'li ya da ED'siz) erkeklere PDE5 inhibitörü önerilir (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı: Cialis 5 mg ve çok sayıda eşdeğer; beyaz reçete. İlaç rehberlerinde yer alan SUT kısıtlaması yalnızca pulmoner arteriyel hipertansiyon endikasyonuna aittir; ED ve BPH-AÜSS için tanımlı bir geri ödeme koşulu bulunamadı.

Nitrat etkileşimi

PDE5 inhibitörü kullanan hastada göğüs ağrısı gelişirse acil serviste nitrat verilmeden önce son tadalafil dozunun zamanı mutlaka sorgulanmalıdır. Tadalafilin uzun yarı ömrü nedeniyle bu süre en az **48 saattir**. Hastaya bu bilgi yazılı olarak verilmelidir.

α1-blokerlerle kombinasyon

Tadalafil ile α1-bloker kombinasyonu, monoterapiye göre semptomlarda ve Qmax'ta ek iyileşme sağlayabilir. Kombinasyonu destekleyen çalışmalar küçük ve kısa sürelidir; EAU bu kombinasyonu rutin olarak önermemektedir. Kullanılacaksa:

- Hasta α1-bloker tedavisinde stabil olmalıdır.
- Tamsulosin, silodosin veya alfuzosin gibi hipotansif etkisi düşük ajanlar tercih edilmelidir.
- Doksazosin ve terazosinle birlikte kullanımda belirgin hipotansiyon riski vardır.

Bazı ülkelerde tadalafil–tamsulosin ve tadalafil–finasterid sabit kombinasyonları ruhsatlıdır. Finasteridle kombinasyonda tadalafil, 5ARI etkisi ortaya çıkana kadar ilk aylarda semptomatik destek sağlar.

Klinik uygulama

İdeal aday. Orta–şiddetli AÜSS'si ile birlikte ED'si de olan erkek. ED'si olmayan hastada da kullanılabilir; ancak maliyet ve Qmax'ı iyileştirmemesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygun olmayan hasta. Nitrat kullanan, ağır kardiyovasküler hastalığı olan, CrCl <30 mL/dk olan veya belirgin obstrüksiyonu ve yüksek rezidüsü olan hasta.

İlk vizitte sorulacaklar

Nitrat (dil altı dahil) ve riosiguat kullanımı, yakın zamanda geçirilmiş kardiyak olay, kullanılan α1-bloker ve antihipertansifler, görme kaybı öyküsü ve CYP3A4 inhibitörü kullanımı.

Kılavuz önerileri (EAU)

- Orta–şiddetli AÜSS'si olan, ED'si olan ya da olmayan erkeklere PDE5 inhibitörü önerilir (güçlü).
- α1-bloker + PDE5 inhibitörü kombinasyonu rutin olarak önerilmez.

Kilit noktalar

Özet

- AÜSS için yalnızca tadalafil 5 mg/gün onaylıdır.
- IPSS'yi iyileştirir; Qmax ve rezidü idrarı anlamlı şekilde değiştirmez.
- ED ve AÜSS birlikteyse tek ilaçla iki sorun tedavi edilir.
- Nitrat kullanımı mutlak kontrendikasyondur; son dozdan sonra en az 48 saat nitrat verilmez.
- CrCl <30 mL/dk'da günlük kullanım önerilmez; CrCl 30–50 mL/dk'da 2,5 mg ile başlanır.
- α1-blokerlerle kombinasyonda hipotansiyona dikkat; doksazosin ve terazosinle özellikle.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Management of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Oelke M, 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.* 2012;61:917–925.
3. Gacci M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012;61:994–1003.

Bölüm 21

Kombinasyon tedavileri

Neden kombinasyon?

Erkekte AÜSS çok faktörlüdür: prostat büyümesi (statik bileşen), düz kas tonusu (dinamik bileşen), detrüsör aşırı aktivitesi ve noktürnal poliüri sıklıkla bir arada bulunur. Farklı mekanizmalara etki eden ilaçların birlikte kullanılması iki amaca hizmet eder:

1. **Progresyonu önlemek:** α1-bloker + 5ARI
2. **Persistan depolama semptomlarını tedavi etmek:** α1-bloker + antimuskarinik veya β3 agonist

α1-bloker + 5α-redüktaz inhibitörü

Pivotal çalışmalar

- **MTOPS** (doksazosin + finasterid, ortalama 4,5 yıl): klinik progresyon riskinde göreli azalma doksazosinle %39, finasteridle %34, kombinasyonla **%66**. AÜR ve invaziv tedavi riskini anlamlı şekilde azaltan finasterid ve kombinasyon kollarıydı; doksazosin tek başına bu riski azaltmadı.
- **CombAT** (dutasterid + tamsulosin, 4 yıl, prostat ≥30 mL, PSA 1,5–10 ng/mL): kombinasyon, AÜR veya BPH'ye bağlı cerrahi riskini tamsulosine göre yaklaşık **%66** azalttı; dutasteride göre fark anlamlı değildi. Semptomatik yarar ilk 9 aydan sonra kombinasyon lehine belirginleşti.

Endikasyon. Orta–şiddetli AÜSS'si olan ve progresyon riski yüksek (prostat >40 mL, PSA yüksek, ileri yaş, Qmax düşük, rezidü yüksek) erkekler.

Pratik noktalar.

- Kombinasyonun ek semptomatik yararı ancak 6–12 aydan sonra ortaya çıkar; bu nedenle ilk yılın sonundan önce değerlendirme yapılmamalıdır.
- 5ARI'nin tam etkisine ulaşmasından sonra (6–12 ay) α1-blokerin kesilmesi denenebilir; hastaların bir kısmında semptomlar kötüleşmez. Bu yaklaşım ilaç yükünü ve yan etkileri azaltır.
- Dutasterid 0,5 mg + tamsulosin 0,4 mg sabit kombinasyonu tedavi uyumunu kolaylaştırır.

- Yan etkiler iki ilacın yan etkilerinin toplamıdır; özellikle cinsel yan etkiler (ejakülasyon bozukluğu, libido azalması) kombinasyonda daha sık görülür.

α1-bloker + antimuskarinik

Endikasyon. α1-bloker monoterapisine rağmen orta–şiddetli **depolama** semptomları (sıkışma, sıklık, sıkışma tipi inkontinans) devam eden erkekler.

Kanıt

TIMES (tolterodin + tamsulosin), NEPTUNE (solifenasin 6 mg + tamsulosin OCAS 0,4 mg sabit kombinasyonu) ve benzeri çalışmalarda kombinasyon, depolama semptomlarında monoterapiden üstün bulunmuştur. Seçilmiş hastalarda AÜR sıklığı düşüktür (genellikle %1'in altında).

Güvenlik.

- Tedavi öncesi ve sırasında **rezidü idrar (PVR)** ölçülmelidir.
- PVR'si yüksek (genellikle **>150 mL** sınır olarak kullanılır) veya belirgin obstrüksiyonu olan hastada dikkatli olunmalıdır.
- Yaşlı ve bilişsel risk taşıyan hastada antikolinerjik yük göz önünde bulundurulmalı, β3 agonist tercih edilmelidir (Bölüm 24–25).

α1-bloker + β3 agonist

Endikasyon. α1-bloker sonrası persistan depolama semptomları; antikolinerjik yan etkilerden kaçınılması gereken hasta.

Kanıt

Tamsulosine eklenen mirabegron (MATCH, PLUS çalışmaları), depolama semptomlarında plaseboya göre anlamlı iyileşme sağlamış ve AÜR riskini anlamlı şekilde artırmamıştır. Vibegronun tamsulosinle birlikte kullanımına ilişkin veriler de benzer güvenlik sinyali göstermektedir.

Antimuskarinik + β3 agonist

Monoterapiye yanıtı yetersiz AAM'de iki farklı mekanizmanın birlikte kullanılması (ör. solifenasin 5 mg + mirabegron 50 mg; SYNERGY, BESIDE çalışmaları) etkinliği artırır. Ayrıntılar Bölüm 25'tedir.

5ARI + PDE5 inhibitörü

Tadalafil 5 mg + finasterid 5 mg kombinasyonu, finasterid monoterapisine göre ilk aylarda semptomlarda daha hızlı iyileşme sağlar. ED'si de olan, büyük prostatlı hastada mantıklı bir seçenektir. Bazı ülkelerde sabit kombinasyon olarak ruhsatlıdır.

Tedavi algoritması

Klinik tablo	Önerilen tedavi
Orta–şiddetli AÜSS, prostat <40 mL	α1-bloker (veya tadalafil 5 mg)
Orta–şiddetli AÜSS, prostat >40 mL, progresyon riski	α1-bloker + 5ARI
Büyük prostat, semptomları hafif, progresyondan korunma isteniyor	5ARI monoterapi
α1-bloker sonrası persistan depolama semptomları, PVR düşük	+ antimuskarinik veya + β3 agonist
AÜSS + ED	Tadalafil 5 mg (gerekirse + 5ARI)
Baskın noktürnal poliüri	Desmopressin değerlendirmesi (Bölüm 23)

Kılavuz önerileri (EAU)

- Orta–şiddetli AÜSS'si olan ve progresyon riski yüksek (ör. prostat >40 mL) erkeklere α1-bloker + 5ARI kombinasyonu önerilir (güçlü).
- α1-bloker monoterapisi sonrası orta–şiddetli depolama semptomları devam eden erkeklerde antimuskarinik veya β3 agonist eklenmesi önerilir (zayıf). Belirgin obstrüksiyon ve yüksek PVR'de dikkatli olunmalıdır.

Kilit noktalar

Özet

- α1-bloker + 5ARI: progresyonu (AÜR, cerrahi) önlemenin en etkili ilaç stratejisi; MTOPS'ta %66 göreli risk azalması.
- Kombinasyonun ek yararı 6–12 aydan sonra ortaya çıkar; sonrasında α1-bloker kesilmesi denenebilir.
- Persistan depolama semptomlarında antimuskarinik veya β3 agonist eklenir; PVR izlenmelidir.
- Yaşlı ve bilişsel risk taşıyan hastada β3 agonist tercih edilir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Management of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. McConnell JD, et al. MTOPS. *N Engl J Med.* 2003;349:2387–2398.
3. Roehrborn CG, 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.* 2010;57:123–131.
4. Kaplan SA, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial (TIMES). *JAMA.* 2006;296:2319–2328.
5. van Kerrebroeck P, et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 3 trial (NEPTUNE). *Eur Urol.* 2013;64:1003–1012.
6. Kakizaki H, et al. Mirabegron add-on therapy to tamsulosin for the treatment of overactive bladder in men with lower urinary tract symptoms (MATCH). *Eur Urol Focus.* 2020;6:729–737.

Bölüm 22

Fitoterapi

Genel bakış

Bitkisel ürünler, özellikle Avrupa'da AÜSS tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Değerlendirmelerini zorlaştıran temel sorunlar şunlardır:

- **Standardizasyon eksikliği:** Aynı bitkiden elde edilen ürünler ekstraksiyon yöntemine (hekzan, etanol, CO_2) ve içeriklerine göre farklılık gösterir. Bir ürünün sonucu diğerine genellenemez.
- **Etki mekanizmalarının belirsizliği:** Çoğunun in vitro antiandrojenik, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkileri tanımlanmıştır, ancak klinik karşılıkları net değildir.
- **Çalışma kalitesi:** Pek çok çalışma küçük, kısa süreli ve plasebo yanıtının yüksek olduğu bir alandadır.
- **Yasal statü:** Birçok ürün ilaç değil, gıda takviyesi olarak satılır.

Kanıtın özeti

Cochrane analizleri, saw palmetto ürünlerinin plaseboya göre AÜSS'de klinik olarak anlamlı iyileşme sağlamadığını göstermiştir. EAU, yalnızca **hekzan ekstresi Serenoa repens** için, cinsel yan etkilerden kaçınmak isteyen hastalarda zayıf bir öneri vermektedir. Diğer ürünler için kanıt kılavuz önerisine yetecek düzeyde değildir.

Ürün monografları

Serenoa repens (saw palmetto) — hekzan ekstresi

Sınıf / Mekanizma

Yağ asitleri ve fitosterollerden zengin ekstre. In vitro 5α-redüktaz (tip 1 ve 2) inhibisyonu, α1-adrenerjik ve muskarinik reseptörlere bağlanma, antiinflamatuvar etkiler bildirilmiştir.

Farmakokinetik

İnsan farmakokinetik verileri sınırlıdır.

Endikasyonlar
Hafif–orta AÜSS; ilaç tedavisine bağlı cinsel yan etkilerden kaçınmak isteyen hasta.

Doz
320 mg/gün (tek doz veya 160 mg × 2).

Renal / hepatik ayar
Veri yok.

Yan etkiler
Hafif gastrointestinal yakınmalar. Cinsel fonksiyon ve PSA üzerinde anlamlı etkisi yoktur.

Kontrendikasyonlar
Aşırı duyarlılık.

Etkileşimler
Antikoagülan ve antiagregan ilaçlarla kanama riskinde artış teorik olarak bildirilmiştir; birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Kılavuz
EAU: potansiyel yan etkilerden, özellikle cinsel fonksiyonla ilgili olanlardan kaçınmak isteyen AÜSS'li erkeklere hekzan ekstresi saw palmetto önerilebilir (zayıf).

Türkiye
İlaç rehberlerinde ruhsatlı beşeri ilaç olarak bulunamadı; piyasadaki ürünlerin yasal statüsü ve ekstre tipi ürüne göre değişir.

Pygeum africanum (Afrika erik ağacı kabuğu)

Sınıf / Mekanizma
Fitosteroller, pentasiklik triterpenler ve ferulik asit esterleri; antiinflamatuvar ve fibroblast proliferasyonunu baskılayıcı etkiler bildirilmiştir.

Endikasyonlar
Hafif–orta AÜSS.

Doz
Genellikle 100–200 mg/gün standardize ekstre.

Yan etkiler
Hafif gastrointestinal yakınmalar.

Kılavuz
Kanıt düzeyi kılavuz önerisi için yetersiz. Eski meta-analizler mütevazı semptomatik yarar bildirmiş, ancak çalışmalar küçük ve kısa sürelidir.

Türkiye
İlaç rehberlerinde ruhsatlı beşeri ilaç olarak bulunamadı; piyasadaki ürünlerin yasal statüsü ve ekstre tipi ürüne göre değişir.

Cucurbita pepo (kabak çekirdeği)

Sınıf / Mekanizma
Δ7-steroller, yağ asitleri, tokoferoller; olası antiandrojenik ve antiinflamatuvar etkiler.

Endikasyonlar
Hafif AÜSS.

Doz
Ürüne göre değişir (yağ veya ekstre).

Yan etkiler
Çok nadir.

Kılavuz
Bir büyük randomize çalışmada (GRANU) 12 ayda kabak çekirdeği, plaseboya göre IPSS yanıtında sınırlı ama anlamlı fark gösterirken, ekstre formu göstermemiştir. Kılavuz önerisi için kanıt yetersiz.

Türkiye
Gıda takviyesi olarak yaygın.

Urtica dioica (ısırgan otu kökü)

Sınıf / Mekanizma
Lektinler, polisakkaritler, lignanlar; seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) bağlanmasının inhibisyonu ve aromataz inhibisyonu ileri sürülmüştür.

Endikasyonlar
Hafif–orta AÜSS; sıklıkla Serenoa veya Pygeum ile kombinasyon halinde.

Doz
Ürüne göre değişir.

Yan etkiler
Hafif gastrointestinal yakınmalar, nadiren alerjik deri reaksiyonları.

Kılavuz
Kanıt yetersiz.

Türkiye
İlaç rehberlerinde ruhsatlı beşeri ilaç olarak bulunamadı; piyasadaki ürünlerin yasal statüsü ve ekstre tipi ürüne göre değişir.

Çavdar polen ekstresi (Secale cereale)

Sınıf / Mekanizma
Polen ekstresi; antiinflamatuvar etki, üretra ve mesane boynunda gevşeme ileri sürülmüştür.

Endikasyonlar
Hafif–orta AÜSS; kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu (bkz. Bölüm 32).

Doz
Ürüne göre değişir.

Yan etkiler
Nadir; polen alerjisi olanlarda dikkat.

Kılavuz
AÜSS için kanıt yetersiz. KP/KPAS'ta küçük çalışmalarda semptomatik yarar bildirilmiştir.

Türkiye
İlaç rehberlerinde ruhsatlı beşeri ilaç olarak bulunamadı; piyasadaki ürünlerin yasal statüsü ve ekstre tipi ürüne göre değişir.

Klinik uygulama

Kimlere düşünülebilir? Semptomları hafif–orta olan, ilaç tedavisinin cinsel yan etkilerinden kaçınmak isteyen veya "doğal" ürünlere güçlü tercih bildiren hastalar. Bu hastalara beklentiyi gerçekçi tutacak şekilde kanıtın sınırlı olduğu açıkça anlatılmalıdır.

Hastaya sorulması gereken

Hastaların önemli bir kısmı bitkisel ürün kullandığını kendiliğinden söylemez. Özellikle antikoagülan kullanan veya cerrahi planlanan hastada, eczaneden ya da internetten alınan takviyeler doğrudan sorulmalıdır.

Takviyeler ve progresyon

Bitkisel ürünlerin AÜR ve cerrahi gereksinimini azalttığına dair kanıt yoktur. Büyük prostatlı ve progresyon riski yüksek hastada fitoterapi, 5ARI tedavisinin yerini tutmaz.

Kilit noktalar

Özet

- Ürünler arasında standardizasyon yoktur; bir ürünün sonucu diğerine genellenemez.
- EAU yalnızca hekzan ekstresi Serenoa repens için zayıf öneri vermektedir.
- Fitoterapötikler cinsel fonksiyonu ve PSA'yı belirgin şekilde etkilemez.
- Progresyonu önlediklerine dair kanıt yoktur.
- Antikoagülan kullananlarda ve cerrahi öncesinde takviye kullanımı sorgulanmalıdır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Management of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Tacklind J, et al. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD001423.
3. Vahlensieck W, et al. Effects of pumpkin seed in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the one-year, randomized, placebo-controlled GRANU study. *Urol Int.* 2015;94:286–295.
4. Wilt T, et al. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD001044.

Bölüm 23

Noktüri ve noktürnal poliüri

Tanımlar ve patofizyoloji

Noktüri: Ana uyku dönemi içinde idrar yapmak için uyanma. Her uyanmadan önce ve sonra uyku olmalıdır. Klinik olarak rahatsız edici olması genellikle ≥2 epizotta belirginleşir.

Noktürnal poliüri (NP): Gece üretilen idrar hacminin 24 saatlik idrar hacmine oranının artması. Uluslararası tanımda bu oran **genç erişkinde >%20, 65 yaş üstünde >%33** kabul edilir. Tanı, en az 3 günlük **sıklık–hacim çizelgesi** ile konur.

Noktürinin üç ana mekanizması ve ilaç tedavisindeki karşılıkları:

Mekanizma	Örnek nedenler	Farmakolojik yaklaşım
Noktürnal poliüri	Vazopressin ritminin bozulması, kalp yetmezliği, periferik ödem, obstrüktif uyku apnesi, akşam sıvı/alkol/kafein tüketimi	Desmopressin, zamanlanmış diüretik, altta yatan nedenin tedavisi
Global poliüri (>40 mL/kg/24 saat)	Diyabetes mellitus, diyabetes insipidus, primer polidipsi, diüretikler	Altta yatan nedenin tedavisi
Azalmış mesane kapasitesi	AAM, BPO, interstisyel sistit, rezidü idrar	Antimuskarinik, β3 agonist, α1-bloker

Temel ilke

Noktüri bir tanı değil, semptomdur. Desmopressin başlanmadan önce sıklık–hacim çizelgesi ile mekanizma belirlenmeli; kalp yetmezliği, uyku apnesi, kontrolsüz diyabet ve ilaç kaynaklı nedenler dışlanmalıdır.

İlaç monografları

Desmopressin

Sınıf / Mekanizma

Sentetik vazopressin analoğu; selektif V2 reseptör agonisti. Toplayıcı kanallarda akuaporin-2 ekspresyonunu artırarak su geri emilimini artırır. Vazopressör (V1) etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

Farmakokinetik
Oral biyoyararlanım çok düşüktür (tablette %1'in altında); dilaltı formülasyonlarda daha yüksektir. Yarı ömür 2–3 saat. Böbrekle atılır; bu nedenle renal yetmezlikte birikir.

Endikasyonlar
Erişkinde idiyopatik noktürnal poliüriye bağlı noktüri; çocukta primer monosemptomatik enürezis (Bölüm 66); santral diyabetes insipidus; bazı kanama bozuklukları (parenteral).

Doz

- *Cinsiyete özgü düşük doz dilaltı formülasyonlar (noktüri için):* kadında 25 μg, erkekte 50 μg; yatmadan yaklaşık 1 saat önce.
- *Klasik tablet:* 0,1 mg yatarken; yanıta göre 0,2–0,4 mg'a çıkılabilir.
- *Klasik dilaltı (liyofilizat):* 60 μg; gerekirse 120–240 μg.
- Doz alınmadan 1 saat önce ile sonraki 8 saat boyunca sıvı alımı en aza indirilmelidir.

Renal / hepatik ayar
CrCl <50 mL/dk olan hastada noktüri endikasyonunda kontrendikedir.

Yan etkiler
Hiponatremi (en önemli risk; yaş, düşük bazal sodyum ve yüksek dozla artar), baş ağrısı, bulantı, ağız kuruluğu, periferik ödem. Ağır hiponatremi konfüzyon, nöbet ve komaya yol açabilir.

Kontrendikasyonlar
Hiponatremi veya hiponatremi öyküsü, primer veya psikojenik polidipsi, diüretik gerektiren kalp yetmezliği, CrCl <50 mL/dk, SIADH, loop diüretiği veya sistemik/inhale glukokortikoid kullanımı, akut sıvı-elektrolit dengesizliği yapan durumlar (gastroenterit, ateşli hastalık).

Etkileşimler
Hiponatremi riskini artıran ilaçlar: tiyazid diüretikler, SSRI'lar, trisiklik antidepresanlar, karbamazepin, klorpromazin, NSAİİ'ler, opioidler.

Kılavuz
EAU: 65 yaşın altındaki erkeklerde noktürnal poliüriye bağlı noktüriyi azaltmak için desmopressin önerilebilir (zayıf); 65 yaş ve üzerinde ancak sodyum izlemi ile dikkatli kullanılmalıdır.

Türkiye
Ruhsatlı: Minirin Melt 60, 120 ve 240 μg oral liyofilizat; Pridesmo 60 ve 120 μg dilaltı tablet; Desmovital burun spreyi; Octostim 15 μg/mL ampul. Cinsiyete özgü düşük doz formülasyon (25/50 μg) bulunamadı.

Sodyum izlemi

Desmopressin başlanmadan önce serum sodyumu normal olmalıdır. Sodyum, **tedavinin ilk haftasında (yaklaşık 4–8. gün), 1. ayda** ve her doz artışından sonra ölçülmelidir. 65 yaş ve üzerinde izlem daha sık yapılmalıdır. Baş ağrısı, bulantı, kilo artışı ve konfüzyon hiponatreminin erken belirtileri olabilir; hastaya bu belirtiler anlatılmalı ve ortaya çıktığında ilacı bırakıp başvurması söylenmelidir. Birçok ürün bilgisinde 65 yaş üzerinde klasik formülasyonlarla noktüri tedavisine başlanması önerilmemektedir.

Zamanlanmış loop diüretiği (endikasyon dışı)

Sınıf / Mekanizma

Loop diüretiği (ör. furosemid); günün geç saatinde diürez sağlayarak gece idrar üretimini azaltır.

Endikasyonlar

Periferik ödem veya sıvı yüklenmesi ile ilişkili noktürnal poliüri.

Doz

Furosemid 20–40 mg, yatmadan yaklaşık 6 saat önce (öğleden sonra).

Yan etkiler

Hipokalemi, hiponatremi, hipotansiyon, dehidratasyon.

Kılavuz

EAU: noktürnal poliüride kullanılabileceği belirtilmektedir; kanıt düzeyi düşüktür.

Klinik uygulama

Basamaklı yaklaşım.

1. Sıklık–hacim çizelgesi (en az 3 gün) ile mekanizmayı belirle.
2. Altta yatan hastalıkları tedavi et ve ilaçları gözden geçir (akşam alınan diüretikler, kalsiyum kanal blokerlerine bağlı ödem, lityum).
3. Davranışsal öneriler: akşam sıvı, alkol ve kafein kısıtlaması; öğleden sonra bacakları yukarı kaldırma ve kompresyon çorabı (ödemli hastada); uyku hijyeni.
4. Azalmış mesane kapasitesi baskınsa AAM/BPO tedavisi (antimuskarinik, β3 agonist, α1-bloker).
5. İdiyopatik noktürnal poliüri baskınsa ve kontrendikasyon yoksa desmopressin.

Hasta seçimi

Desmopressinden en çok yarar gören hasta, **kalp ve böbrek fonksiyonları normal, sodyumu normal, çizelgede net noktürnal poliürisi olan ve 65 yaşın altındaki** hastadır. Uyku apnesi şüphesi varsa (horlama, gündüz uykululuğu, obezite) önce uyku çalışması istenmelidir; CPAP tedavisi noktüriyi belirgin şekilde azaltabilir.

α1-blokerler ve 5ARI'ler noktüriyi yalnızca sınırlı ölçüde azaltır; noktürnal poliürisi olan hastada tek başına yeterli değildir.

Kılavuz önerileri (EAU)

- Noktüride önce sıklık–hacim çizelgesi ile değerlendirme yapılmalı ve altta yatan nedenler tedavi edilmelidir.
- Noktürnal poliüriye bağlı noktüride desmopressin önerilebilir; özellikle 65 yaş üzerinde sodyum izlemi zorunludur.

Kilit noktalar

Özet

- Noktürnal poliüri: gece idrar hacminin 24 saatlik hacme oranı >%33 (yaşlı), >%20 (genç).
- Desmopressin selektif V2 agonistidir; en önemli riski hiponatremidir.
- Sodyum bazalde, ilk hafta, 1. ay ve doz değişikliklerinde ölçülür.
- Kontrendikasyonlar: hiponatremi, polidipsi, kalp yetmezliği, CrCl <50 mL/dk, loop diüretiği veya glukokortikoid kullanımı.
- Ödemli hastada öğleden sonra verilen furosemid gece idrar üretimini azaltabilir.
- Uyku apnesi noktürinin sık ve gözden kaçan bir nedenidir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Management of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Hashim H, et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn.* 2019;38:499–508.

3. Weiss JP, et al. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol.* 2013;190:965–972.
4. Juul KV, et al. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia. *BJU Int.* 2017;119:776–784.

Kısım V

Aşırı Aktif Mesane, İnkontinans ve Nörojen Mesane

24. Antimuskarinikler
25. β3-adrenerjik agonistler
26. Onabotulinumtoksin A
27. Stres üriner inkontinansta farmakoterapi
28. Az aktif mesane ve üriner retansiyon
29. Nörojen alt üriner sistem disfonksiyonu

Bölüm 24

Antimuskarinikler

Fizyoloji ve hedef

Detrüsör kontraksiyonu, parasempatik pelvik sinir uçlarından salınan asetilkolinin **M3** reseptörlerine bağlanmasıyla gerçekleşir. Detrüsörde muskarinik reseptörlerin yaklaşık %80'i M2, %20'si M3 alt tipindedir; ancak kontraksiyonun asıl aracısı M3'tür. M2 reseptörleri, sempatik (β3) gevşemeyi baskılayarak dolaylı katkı sağlar.

Antimuskarinikler klasik olarak boşaltım fazındaki kontraksiyonu engellemek için tasarlanmıştır; ancak terapötik dozlarda boşaltım kontraksiyonu büyük ölçüde korunur. Klinik etkinin önemli kısmı **depolama fazında** ortaya çıkar:

- Ürotel ve suburotelyal miyofibroblastlardaki muskarinik reseptörler üzerinden **afferent sinyalin azalması**
- Dolum sırasında görülen istemsiz mikro-kontraksiyonların baskılanması

Alt tip	Başlıca dağılım	Antimuskarinik yan etki
M1	Beyin (korteks, hipokampus), tükürük bezleri	Bilişsel bozulma, bellek sorunları
M2	Kalp, detrüsör, beyin	Taşikardi
M3	Detrüsör, tükürük bezleri, bağırsak, iris/siliyer cisim	Ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme
M4–M5	Beyin	Belirsiz

Bu dağılım, yan etkilerden neden tamamen kaçınılamadığını açıklar: mesanedeki hedef reseptör (M3), ağız kuruluğu ve kabızlıktan da sorumludur.

Etkinliğin büyüklüğü

Antimuskarinikler plaseboya göre günlük sıkışma tipi inkontinans ve işeme sayısını ortalama yaklaşık 0,5–1 epizot azaltır. AAM'de plasebo yanıtı belirgin şekilde yüksektir. Ajanlar arasında etkinlik farkı küçüktür; **seçimi asıl belirleyen yan etki profili, farmakokinetik özellikler ve hastanın komorbiditeleridir.** Tedaviye uyum zayıftır: hastaların çoğu ilk yıl içinde ilacı bırakır.

İlaç monografları

Oksibutinin

Sınıf / Mekanizma
Antimuskarinik (M1 ve M3'e görece yüksek afinite), ek olarak doğrudan düz kas gevşetici ve lokal anestezik etki. Tersiyer amin, yüksek lipofilisite; kan-beyin bariyerini kolayca geçer.

Farmakokinetik
Hızlı salımlı (IR) formda yoğun ilk geçiş metabolizması (CYP3A4); aktif metaboliti **N-desetiloksibutinin**, tükürük bezlerinde yüksek konsantrasyona ulaşır ve ağız kuruluğunun başlıca nedenidir. Transdermal form ilk geçişi atlayarak bu metabolitin oluşumunu ve ağız kuruluğunu azaltır.

Endikasyonlar
AAM, sıkışma tipi inkontinans, nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi (oral ve intravezikal), pediatrik nörojen mesane (Bölüm 70).

Doz

- *IR tablet:* 2,5–5 mg günde 2–3 kez; en fazla 5 mg günde 4 kez. Yaşlıda 2,5 mg günde 2 kez ile başlanır.
- *Uzatılmış salımlı tablet:* 5–10 mg günde tek doz; gerekirse haftalık aralıklarla en fazla 30 mg'a çıkılır.
- *Transdermal flaster:* 3,9 mg/gün salan flaster haftada 2 kez değiştirilir.
- *İntravezikal:* nörojen mesanede temiz aralıklı kateterizasyonla birlikte (Bölüm 29).

Renal / hepatik ayar
Hepatik yetmezlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Yan etkiler
Ağız kuruluğu (en sık ve en belirgin), kabızlık, bulanık görme, baş dönmesi, uyku hali, **bilişsel bozulma ve konfüzyon** (özellikle yaşlıda), taşikardi, retansiyon. Transdermal formda uygulama yerinde kaşıntı ve eritem.

Kontrendikasyonlar
Üriner retansiyon, gastrik retansiyon veya ağır GİS obstrüksiyonu, kontrolsüz dar açılı glokom, myastenia gravis, ağır ülseratif kolit, toksik megakolon.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri düzeyini artırır. Diğer antikolinerjik ilaçlarla aditif yük. Kolinesteraz inhibitörleriyle (donepezil, rivastigmin) farmakolojik antagonizma.

Kılavuz
EAU: AAM'de antimuskarinikler önerilir (güçlü). Oral formu tolere edemeyen hastaya transdermal oksibutinin önerilebilir. Yaşlı ve bilişsel bozukluğu olan hastada oral oksibutinin kullanımından kaçınılmalıdır (Beers kriterleri).

Türkiye
Ruhsatlı: Uropan 5 mg tablet ve şurup; Kentera 3,9 mg/24 saat transdermal flaster. SUT'ta oral oksibutinin birinci basamak ajandır; transdermal oksibutinin ve diğer antimuskariniklerin geri ödemesi oral oksibutinine yanıtsızlık veya intoleransa bağlıdır.

Tolterodin

Sınıf / Mekanizma
Selektif olmayan antimuskarinik; in vivo mesaneye tükürük bezlerinden daha fazla etki gösterir. Tersiyer amin, düşük lipofilisite.

Farmakokinetik
CYP2D6 ile aktif metaboliti 5-hidroksimetil tolterodine (5-HMT) dönüşür; CYP2D6 zayıf metabolizörlerde CYP3A4 yolu öne çıkar. IR form yarı ömrü yaklaşık 2–3 saat (yaygın metabolizörde).

Endikasyonlar
AAM, sıkışma tipi inkontinans.

Doz
IR: 2 mg günde 2 kez. Uzatılmış salımlı (ER): 4 mg günde tek doz.

Renal / hepatik ayar
CrCl <30 mL/dk veya hepatik yetmezlikte: IR 1 mg günde 2 kez, ER 2 mg/gün.

Yan etkiler
Ağız kuruluğu (oksibutinine göre daha az), kabızlık, baş ağrısı, bulanık görme. Yüksek dozlarda QT uzaması bildirilmiştir.

Kontrendikasyonlar
Oksibutinindeki gibi sınıf kontrendikasyonları.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle IR 1 mg günde 2 kez / ER 2 mg/gün. QT uzatan ilaçlarla dikkat.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri (sınıf olarak).

Türkiye
Ruhsatlı: Detrusitol 1 ve 2 mg tablet, Detrusitol SR 4 mg kapsül ve eşdeğerleri (ör. Toldin, Toliver SR, Tolteridex SR, Toreda, Uridyn, Uristat). SUT: oral oksibutinine yanıt alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda uzman hekimlerce raporsuz ya da uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir.

Solifenasin

Sınıf / Mekanizma
Antimuskarinik, M3'e görece selektif.

Farmakokinetik
Biyoyararlanım yaklaşık %90; **uzun yarı ömür (45–68 saat)**. CYP3A4 ile metabolize olur.

Endikasyonlar
AAM, sıkışma tipi inkontinans. Tamsulosin OCAS ile sabit kombinasyonu mevcuttur (Bölüm 21).

Doz
5 mg günde tek doz; yetersiz yanıtta 10 mg'a çıkılabilir.

Renal / hepatik ayar
CrCl <30 mL/dk veya orta hepatik yetmezlikte (Child-Pugh B) en fazla 5 mg/gün. Ağır hepatik yetmezlikte önerilmez.

Yan etkiler
Ağız kuruluğu, kabızlık (10 mg dozda daha belirgin), bulanık görme, dispepsi. QT uzaması (özellikle yüksek dozda).

Kontrendikasyonlar
Sınıf kontrendikasyonları; hemodiyaliz; ağır hepatik yetmezlik; güçlü CYP3A4 inhibitörü kullanan ağır renal veya orta hepatik yetmezlikli hasta.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle en fazla 5 mg/gün.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri (sınıf olarak).

Türkiye
Ruhsatlı: 5 ve 10 mg film tablet, çok sayıda ürün (ör. Kinzy, Solfesire). SUT: oral oksibutinine yanıt alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda uzman hekimlerce raporsuz ya da uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir.

Darifenasin

Sınıf / Mekanizma
M3-selektif antimuskarinik. M1'e düşük afinitesi nedeniyle bilişsel yan etki potansiyelinin düşük olduğu öne sürülmüştür; yaşlı gönüllülerde yapılan çalışmalarda belleği plaseboya benzer şekilde etkilemiştir.

Farmakokinetik
Uzatılmış salımlı tablet; CYP3A4 ve CYP2D6 ile metabolize olur. P-glikoprotein substratıdır.

Endikasyonlar
AAM, sıkışma tipi inkontinans.

Doz
7,5 mg günde tek doz; 2 hafta sonra gerekirse 15 mg'a çıkılabilir.

Renal / hepatik ayar
Renal ayar gerekmez. Orta hepatik yetmezlikte en fazla 7,5 mg/gün; ağır hepatik yetmezlikte önerilmez.

Yan etkiler
Kabızlık (sınıfın en sık kabızlık yapan ajanlarından), ağız kuruluğu.

Kontrendikasyonlar
Sınıf kontrendikasyonları; ağır hepatik yetmezlik.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanılmamalıdır (bazı ürün bilgilerinde en fazla 7,5 mg/gün). Darifenasin orta düzey CYP2D6 inhibitörüdür; dar terapötik aralıklı CYP2D6 substratlarıyla (flekainid, trisiklik antidepresanlar) dikkatli olunmalıdır.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri (sınıf olarak).

Türkiye
Ruhsatlı: Emselex 7,5 ve 15 mg uzatılmış salımlı tablet. SUT: oral oksibutinine yanıt alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda uzman hekimlerce raporsuz ya da uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir.

Fesoterodin

Sınıf / Mekanizma
Antimuskarinik ön ilaç. Nonspesifik plazma esterazlarıyla hızla tolterodinin aktif metaboliti olan **5-HMT**'ye dönüşür. Bu dönüşüm CYP2D6'dan bağımsız olduğundan, metabolizör fenotipine bağlı değişkenlik tolterodine göre azdır.

Farmakokinetik
5-HMT, CYP2D6 ve CYP3A4 ile metabolize olur ve böbrekle atılır. Düşük lipofilisite ve P-gp substratı olması nedeniyle santral sinir sistemine geçişi sınırlıdır.

Endikasyonlar
AAM, sıkışma tipi inkontinans; pediatrik nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi (bazı ülkelerde onaylı).

Doz
4 mg günde tek doz; yanıta göre 8 mg'a çıkılabilir.

Renal / hepatik ayar
CrCl <30 mL/dk'da en fazla 4 mg/gün. Ağır hepatik yetmezlikte önerilmez.

Yan etkiler
Ağız kuruluğu (8 mg dozda belirgin), kabızlık. Yaşlıya özgü randomize çalışmada (SOFIA) bilişsel fonksiyonda plaseboya göre anlamlı kötüleşme gösterilmemiştir.

Kontrendikasyonlar
Sınıf kontrendikasyonları.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle en fazla 4 mg/gün.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri (sınıf olarak). Yaşlıda kanıtı en güçlü ajanlardan biridir.

Türkiye
Ruhsatlı: Toviaz 4 ve 8 mg, Fosetaz 4 ve 8 mg uzatılmış salımlı tablet. SUT: oral oksibutinine yanıt alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda uzman hekimlerce raporsuz ya da uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir.

Trospiyum klorür

Sınıf / Mekanizma
Selektif olmayan antimuskarinik; **kuaterner amin**. Kalıcı pozitif yükü ve hidrofilik yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerini çok sınırlı düzeyde geçer.

Farmakokinetik
Oral biyoyararlanım düşüktür (yaklaşık %10) ve yemekle belirgin şekilde azalır. **CYP ile metabolize olmaz**; büyük kısmı değişmeden böbrek tübüler sekresyonuyla atılır. İdrarda aktif ilaç bulunması, ürotelyal reseptörlere lokal etkiyi düşündürür.

Endikasyonlar
AAM, sıkışma tipi inkontinans, nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi.

Doz
20 mg günde 2 kez, aç karnına (yemekten en az 1 saat önce). Uzatılmış salımlı form: 60 mg sabah aç karnına.

Renal / hepatik ayar
CrCl <30 mL/dk'da 20 mg günde tek doz (yatarken); bu hastalarda uzatılmış salımlı form önerilmez. 75 yaş üstünde yanıta göre 20 mg/gün düşünülebilir.

Yan etkiler
Ağız kuruluğu, kabızlık; santral yan etkiler nadirdir.

Kontrendikasyonlar
Sınıf kontrendikasyonları; diyalize giren hasta.

Etkileşimler
CYP etkileşimi yoktur. Tübüler sekresyon için yarıştığı ilaçlarla (metformin, digoksin, prokainamid) etkileşim olasılığı vardır.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri (sınıf olarak). Bilişsel risk taşıyan ve çok ilaç kullanan hastada farmakokinetik açıdan avantajlıdır.

Türkiye
Ruhsatlı: Spasmex 30 mg ve Volterra 30 mg film tablet. SUT: oral oksibutinine yanıt alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda uzman hekimlerce raporsuz ya da uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir.

Propiverin

Sınıf / Mekanizma
Antimuskarinik ve kalsiyum kanal blokajı (karışık etki).

Farmakokinetik
Yoğun hepatik metabolizma; aktif metabolitleri vardır.

Endikasyonlar
AAM, sıkışma tipi inkontinans, nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi; çocukta enürezis ve AAM (bazı ülkelerde).

Doz
15 mg günde 2–3 kez; uzatılmış salımlı form 30 mg günde tek doz.

Renal / hepatik ayar
Ağır renal yetmezlikte en fazla 30 mg/gün; hepatik yetmezlikte dikkat.

Yan etkiler
Ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, baş dönmesi.

Kontrendikasyonlar
Sınıf kontrendikasyonları; taşiaritmi.

Etkileşimler
Diğer antikolinerjiklerle aditif etki.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri (sınıf olarak).

Türkiye
Ruhsatlı: Proverel 15 mg film kaplı tablet. SUT: oral oksibutinine yanıt alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda uzman hekimlerce raporsuz ya da uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir.

Karşılaştırma tablosu

Ajan	Kimyasal yapı	Selektivite	Metabolizma	Yarı ömür	Standart doz	Renal ayar (CrCl <30)
Oksibutinin	Tersiyer, lipofilik	M1/M3	CYP3A4	Kısa (IR)	5 mg 2–3×/gün; ER 5–30 mg	Dikkat
Tolterodin	Tersiyer	Selektif değil	CYP2D6, 3A4	2–3 sa (IR)	ER 4 mg	ER 2 mg
Solifenasin	Tersiyer	M3 > M2	CYP3A4	45–68 sa	5–10 mg	Maks. 5 mg
Darifenasin	Tersiyer	M3-selektif	CYP3A4, 2D6	~13–19 sa	7,5–15 mg	Ayar yok
Fesoterodin	Ön ilaç → 5-HMT	Selektif değil	Esteraz, sonra 2D6/3A4	~7 sa	4–8 mg	Maks. 4 mg
Trospiyum	**Kuaterner**	Selektif değil	**CYP yok**, renal	~20 sa	20 mg × 2	20 mg/gün
Propiverin	Tersiyer	Karışık (+Ca kanalı)	Hepatik	~15 sa	15 mg 2–3×	Maks. 30 mg

Bilişsel etkiler ve antikolinerjik yük

Antimuskarinik ilaçların yaşlıda bilişsel fonksiyon üzerindeki etkisi, AAM farmakoterapisinin en önemli güvenlik tartışmasıdır.

Gözlemsel çalışmalar

- Büyük bir prospektif kohortta, yüksek kümülatif antikolinerjik ilaç kullanımı demans riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (Gray ve ark., 2015).
- Birleşik Krallık'ta yapılan büyük bir vaka-kontrol çalışmasında, mesane antimuskariniklerinin yüksek kümülatif dozu demans riskinde yaklaşık 1,6 kat artışla ilişkilendirilmiştir (Coupland ve ark., 2019).

Bu çalışmalar gözlemseldir ve nedensellik kanıtlanmamıştır; ters nedensellik (erken demans döneminde başlayan inkontinans) olasılığı vardır. Buna karşın tutarlı sinyal nedeniyle yaşlı hastada ihtiyatlı yaklaşım genel kabul görmektedir.

Bilişsel riski etkileyen ilaç özellikleri:

- Kan-beyin bariyerini geçme kapasitesi: lipofilisite, moleküler büyüklük, yük (kuaterner amin trospiyum en az geçer)
- P-glikoprotein ile beyinden aktif dışa atım (darifenasin, trospiyum, fesoterodin)
- M1 afinitesi (darifenasin en düşük)
- Kan-beyin bariyerinin yaş, diyabet, inme ve nörodejeneratif hastalıklarla bozulması

Antikolinerjik yük skorları. Antikolinerjik Bilişsel Yük (ACB) ölçeğinde tüm mesane antimuskarinikleri en yüksek puanı (3) alır. Toplam skoru ≥3 olan hastalarda bilişsel bozulma, düşme ve mortalite riskinin arttığı bildirilmiştir. Hastanın tüm ilaç listesi (trisiklik antidepresanlar, birinci kuşak antihistaminikler, bazı antipsikotikler, antiparkinson ilaçları) birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıntılı tablo Ek E'dedir.

Reçeteleme kaskadı

Demans nedeniyle kolinesteraz inhibitörü (donepezil, rivastigmin, galantamin) kullanan hastada ortaya çıkan inkontinans antimuskariniklerle tedavi edildiğinde iki ilaç birbirinin etkisini azaltır ve bilişsel kötüleşme hızlanabilir. Bu hasta grubunda β3 agonist ve davranışsal tedavi öncelikli olmalıdır.

Bilişsel izlem

Yaşlı hastada tedavi öncesi kısa bir bilişsel tarama (ör. Mini-Cog, MoCA) yapılması ve kontrol vizitlerinde hasta ile yakınına bellek, dikkat ve günlük işlevlerdeki değişikliklerin sorulması önerilir. Bilişsel yük ve fonksiyonun prospektif olarak ölçüldüğü çalışmalar, AAM tedavisinde ilaç seçimini kanıta dayalı hale getirmek açısından önemli bir araştırma alanıdır.

Klinik uygulama

Başlamadan önce.

- İdrar tahlili (enfeksiyon ve hematürinin dışlanması), sıklık–hacim çizelgesi
- Erkekte ve risk taşıyan kadında PVR ölçümü
- Kabızlık, glokom ve bilişsel durumun sorgulanması
- İlaç listesinin antikolinerjik yük açısından gözden geçirilmesi

Başlangıç. Davranışsal tedavi (mesane eğitimi, sıvı ve kafein düzenlemesi, pelvik taban egzersizleri) ile birlikte başlanır. Değerlendirme 4–8. haftada yapılır. Yan etki varsa doz azaltılır, başka bir antimuskariniğe veya β3 agoniste geçilir.

Ajan seçimine yardımcı durumlar.

Durum	Tercih edilebilecek ajan
Yaşlı, bilişsel risk, polifarmasi	β3 agonist; antimuskarinik gerekiyorsa trospiyum, fesoterodin veya darifenasin
Oral tedaviye bağlı ağız kuruluğu	Transdermal oksibutinin, β3 agonist
Çok sayıda CYP3A4 etkileşimi	Trospiyum
Ciddi renal yetmezlik	Doz sınırlaması ile solifenasin, fesoterodin veya trospiyum
Kabızlığa yatkınlık	Darifenasinden kaçın; β3 agonist
Erkek, BPO, PVR düşük	α1-bloker + antimuskarinik veya β3 agonist

Erkekte kullanım. Belirgin obstrüksiyonu olmayan ve PVR'si düşük erkekte antimuskariniklerin AÜR riski düşüktür. PVR'si yüksek hastada (>150 mL) dikkatli olunmalı ve izlenmelidir.

Yanıtsızlık. İki farklı antimuskarinik ve/veya β3 agonist denenmesine rağmen yanıt alınamayan hasta "refrakter AAM" olarak kabul edilir ve ürodinami sonrası onabotulinumtoksin A, sakral nöromodülasyon veya perkütan tibial sinir stimülasyonu değerlendirilir (Bölüm 26).

Kılavuz önerileri (EAU — İdrar İnkontinansı ve Erkekte AÜSS)

- Konservatif tedaviye yanıt vermeyen sıkışma tipi inkontinansı olan erişkinlere antimuskarinik veya β3 agonist önerilir (güçlü).
- Oral antimuskariniği tolere edemeyen hastaya transdermal oksibutinin önerilebilir.
- Yaşlı ve bilişsel bozukluğu olan hastada antimuskarinikler dikkatle kullanılmalı; oksibutininden kaçınılmalıdır.

- Toplam antikolinerjik yük değerlendirilmelidir.
- Erkekte depolama semptomları baskınsa, PVR düşük ve belirgin obstrüksiyon yoksa antimuskarinik önerilebilir.

Kilit noktalar

Özet

- M3 kontraksiyondan sorumludur; ancak terapötik etki büyük ölçüde depolama fazında, afferent sinyalin azalmasıyla ortaya çıkar.
- Ajanlar arasında etkinlik farkı küçüktür; seçim yan etki ve farmakokinetiğe göre yapılır.
- Oksibutinin: en fazla ağız kuruluğu (N-desetil metaboliti) ve bilişsel risk; yaşlıda kaçınılmalı.
- Trospiyum: kuaterner amin, CYP'den bağımsız, renal atılım, aç karnına alınır.
- Darifenasin: M3-selektif; kabızlık sık.
- Fesoterodin: ön ilaç, 5-HMT; CYP2D6 değişkenliği az.
- Solifenasin ve fesoterodinde CrCl <30 mL/dk'da doz sınırı vardır.
- Sınıf kontrendikasyonları: retansiyon, gastrik retansiyon, kontrolsüz dar açılı glokom, myastenia gravis.
- Kolinesteraz inhibitörü kullanan hastada reçeteleme kaskadına dikkat.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol.* 2004;3:46–53.
3. Gray SL, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015;175:401–407.
4. Coupland CAC, et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control study. *JAMA Intern Med.* 2019;179:1084–1093.
5. Wagg A, et al. Efficacy, safety, and tolerability of fesoterodine in elderly patients with overactive bladder (SOFIA). *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:185–193.
6. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive and psychomotor function in elderly volunteers treated with darifenacin. *J Urol.* 2005;173:493–498.

7. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71:2052–2081.

Bölüm 25

β3-adrenerjik agonistler

Fizyoloji ve hedef

Mesanenin depolama fazında sempatik sistem (hipogastrik sinir) baskındır. Noradrenalin, detrüsörde baskın β-adrenerjik alt tip olan **β3** reseptörlerine bağlanarak adenilat siklaz–cAMP yolağı ve potasyum kanalları aracılığıyla detrüsör gevşemesine yol açar. Ayrıca afferent sinir aktivitesini ve dolum sırasındaki istemsiz mikro-kontraksiyonları azaltır.

β3 agonistler, antimuskariniklerden farklı bir yolak üzerinden etki eder. Bu nedenle:

- Antikolinerjik yan etkiler (ağız kuruluğu, kabızlık, bilişsel etkiler) plasebo düzeyindedir.
- Antimuskariniklerle kombine edildiğinde aditif etki elde edilir.
- Boşaltım fazındaki detrüsör kontraksiyonunu belirgin şekilde etkilemezler; obstrüksiyonu olan erkekte AÜR riski düşüktür.

Etkinlik

β3 agonistlerin etkinliği antimuskariniklerle benzerdir. Asıl avantajları **tolerabilite** ve **bilişsel güvenliktir**. Uzun dönem tedavi sürekliliği antimuskariniklere göre daha yüksektir.

İlaç monografları

Mirabegron

Sınıf / Mekanizma

Selektif β3-adrenerjik reseptör agonisti

Farmakokinetik

Uzatılmış salımlı tablet; biyoyararlanım 25 mg'da yaklaşık %29, 50 mg'da yaklaşık %35. Yarı ömür yaklaşık 50 saat. Çoklu yolaklarla metabolize olur (CYP3A4, butirilkolinesteraz, UGT). **Orta düzey CYP2D6 inhibitörüdür.**

Endikasyonlar

AAM, sıkışma tipi inkontinans. Pediatrik nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi (bazı ülkelerde onaylı).

Doz
25 mg günde tek doz ile başlanabilir; 50 mg standart idame dozudur. Tablet bütün olarak yutulur, çiğnenmez.

Renal / hepatik ayar

- eGFR 15–29 mL/dk: en fazla 25 mg/gün
- eGFR <15 mL/dk veya diyaliz: önerilmez
- Orta hepatik yetmezlik (Child-Pugh B): en fazla 25 mg/gün
- Ağır hepatik yetmezlik (Child-Pugh C): önerilmez
- Güçlü CYP3A4 inhibitörü kullanan, hafif–orta renal veya hepatik yetmezlikli hastada: en fazla 25 mg/gün

Yan etkiler
Hipertansiyon veya kan basıncında artış, idrar yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, nazofarenjit, taşikardi. Ağız kuruluğu ve kabızlık plaseboya benzer sıklıkta.

Kontrendikasyonlar
Ağır kontrolsüz hipertansiyon (sistolik ≥180 mmHg ve/veya diyastolik ≥110 mmHg).

Etkileşimler
CYP2D6 substratlarının düzeyini artırır: metoprolol, desipramin, flekainid, propafenon, tioridazin — dar terapötik aralıklı olanlarda dikkat ve gerekirse doz azaltımı. **Digoksin** düzeyini artırır: digoksin en düşük dozla başlanmalı veya düzey izlenmelidir. Güçlü CYP3A4 indükleyicileri mirabegron düzeyini azaltır.

Kılavuz
EAU: konservatif tedaviye yanıt vermeyen AAM'de β3 agonist önerilir (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı: Betmiga 50 mg, Begamir 25 ve 50 mg, Urotrexin 25 ve 50 mg uzatılmış salımlı tablet. SUT: oral oksibutinine yanıt alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda uzman hekimlerce raporsuz ya da uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilir.

Vibegron

Sınıf / Mekanizma
Yüksek derecede selektif β3-adrenerjik reseptör agonisti

Farmakokinetik
Yarı ömür yaklaşık 60–70 saat; büyük kısmı değişmeden feçes ve idrarla atılır. **CYP2D6'yı inhibe etmez**; CYP etkileşim potansiyeli düşüktür.

Endikasyonlar
AAM, sıkışma tipi inkontinans. ABD'de BPH tedavisi alan erkeklerde AAM semptomları için de onaylıdır.

Doz
75 mg günde tek doz; titrasyon gerekmez. Tablet ezilerek yumuşak gıdaya karıştırılabilir.

Renal / hepatik ayar
eGFR ≥15 mL/dk'da ayar gerekmez; eGFR <15 mL/dk (diyaliz dahil) ve ağır hepatik yetmezlikte çalışılmamıştır, önerilmez.

Yan etkiler
Baş ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, diyare, bulantı. Ambulatuvar kan basıncı izlem çalışmasında kan basıncında klinik olarak anlamlı artış gösterilmemiştir.

Kontrendikasyonlar
Aşırı duyarlılık.

Etkileşimler
Digoksin düzeyini artırır; digoksin düzeyi izlenmelidir. Diğer CYP etkileşimleri klinik olarak anlamlı değildir.

Kılavuz
EAU: β3 agonistler sınıf olarak güçlü öneri. Vibegron AB'de 2024'te ruhsat almıştır.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Karşılaştırma tablosu

	Mirabegron	Vibegron
Doz	25–50 mg	75 mg (titrasyon yok)
CYP2D6 inhibisyonu	Var (orta)	Yok
Kan basıncı etkisi	Hafif artış olası; ağır kontrolsüz HT'de kontrendike	Klinik olarak anlamlı artış gösterilmemiş
Renal ayar	eGFR 15–29: maks. 25 mg	eGFR ≥15: ayar yok
Digoksin etkileşimi	Var	Var
Tablet ezilebilir mi?	Hayır	Evet
Erkek/BPH verisi	Tamsulosine ekleme çalışmaları (MATCH, PLUS)	ABD onayı BPH tedavisi alan erkekleri de kapsar

Kombinasyon tedavileri

Antimuskarinik + β3 agonist. Monoterapiye yetersiz yanıt veren AAM hastasında solifenasin 5 mg + mirabegron 50 mg kombinasyonu, her iki monoterapiye göre inkontinans epizotlarında ve işeme sıklığında ek iyileşme sağlamıştır (SYNERGY, BESIDE). Kombinasyonda yan etkiler esas olarak antimuskarinik bileşenden kaynaklanır.

α1-bloker + β3 agonist. Erkekte α1-bloker sonrası persistan depolama semptomlarında kullanılır (Bölüm 21).

Özel durumlar

Yaşlı ve bilişsel risk taşıyan hasta. Antikolinerjik etkisi olmadığından, yaşlı ve bilişsel risk taşıyan hastada birinci seçenek olarak tercih edilir. 65 yaş üstü hastalarda yapılan çalışmalarda (ör. mirabegron için PILLAR) etkinlik ve güvenlik genel popülasyonla benzer bulunmuştur. Kognitif fonksiyonu prospektif olarak değerlendiren çalışmalarda bilişsel kötüleşme gösterilmemiştir.

Kardiyovasküler hastalık. β3 reseptörleri kalpte de bulunur. Terapötik dozlarda mirabegron nabızda hafif artışa yol açabilir; QT'yi klinik olarak anlamlı uzatmaz. Kontrolsüz hipertansiyonda mirabegron başlanmamalı, kontrollü hipertansiyonda kan basıncı izlenmelidir.

Nörojen mesane. Mirabegronun nörojenik detrüsör aşırı aktivitesinde (omurilik yaralanması, MS) etkinliğine ilişkin randomize veriler giderek artmaktadır; antimuskariniklere ek veya alternatif olarak kullanılabilir (Bölüm 29).

Pratik ipuçları

- Kan basıncı tedavi öncesi ve başlangıçtan sonraki ilk vizitte ölçülmelidir (mirabegron).
- Metoprolol, flekainid veya propafenon kullanan hastada mirabegron yerine vibegron düşünülebilir.
- Yutma güçlüğü olan hastada vibegron ezilerek verilebilir; mirabegron ezilemez.
- Etki 4–8 haftada değerlendirilir; 12 haftaya kadar artmaya devam edebilir.

Kılavuz önerileri (EAU)

- Konservatif tedaviye yanıt vermeyen AAM'de β3 agonist önerilir (güçlü).

- Monoterapiye yanıtsız hastada antimuskarinik ile β3 agonist kombinasyonu önerilebilir.
- Erkekte α1-bloker sonrası persistan depolama semptomlarında β3 agonist eklenebilir.

Kilit noktalar

Özet

- β3 agonistler detrüsörü cAMP yolağı ile gevşetir; etkinlik antimuskariniklere benzer.
- Antikolinerjik yan etki yoktur; yaşlı ve bilişsel risk taşıyan hastada tercih edilir.
- Mirabegron: ağır kontrolsüz hipertansiyonda kontrendike; CYP2D6 inhibitörü; digoksin düzeyini artırır.
- Vibegron: 75 mg sabit doz, CYP2D6 inhibisyonu yok, kan basıncına anlamlı etkisi yok, ezilebilir.
- Antimuskariniklerle kombinasyon aditif etki sağlar.
- Obstrüksiyonu olan erkekte AÜR riski düşüktür.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Khullar V, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial (SCORPIO). *Eur Urol.* 2013;63:283–295.
3. Staskin D, et al. International phase III, randomized, double-blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR. *J Urol.* 2020;204:316–324.
4. Herschorn S, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int.* 2017;120:562–575.
5. Wagg A, et al. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged ≥65 yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur Urol.* 2020;77:211–220.

Bölüm 26

Onabotulinumtoksin A

Fizyoloji ve hedef

Botulinum toksin A, *Clostridium botulinum* tarafından üretilen bir nörotoksindir. Ağır zincir sinir ucuna bağlanarak endositozla hücreye girer; hafif zincir, sinaptik vezikül füzyonu için gerekli **SNAP-25** proteinini parçalar. Sonuç olarak asetilkolin ve diğer nörotransmitterlerin salınımı engellenir.

Mesanedeki etkisi iki bileşenlidir:

- **Efferent:** Detrüsöre asetilkolin salınımının azalması, istemsiz kontraksiyonların baskılanması
- **Afferent:** Ürotel ve suburotelyal sinirlerde ATP, substans P ve CGRP salınımının azalması; TRPV1 ve P2X3 reseptör ekspresyonunun düşmesi. Sıkışma hissindeki azalma büyük ölçüde bu mekanizmaya bağlanır.

Etki 1–2 hafta içinde başlar. Sinir terminallerinin yeniden filizlenmesiyle 6–12 ayda azalır; tekrarlayan enjeksiyonlar gerekir.

Ürünler birbirinin yerine kullanılamaz

Botulinum toksin ürünlerinin (onabotulinumtoksin A, abobotulinumtoksin A, inkobotulinumtoksin A) **ünite değerleri birbirine eşdeğer değildir** ve birbirine dönüştürülemez. Bu bölümdeki dozlar yalnızca onabotulinumtoksin A içindir; ürolojide ruhsatlı ve en çok çalışılmış ajan budur.

İlaç monografı

Onabotulinumtoksin A (intradetrüsör)

Sınıf / Mekanizma

Nöromüsküler kavşakta SNAP-25'i parçalayan nörotoksin; presinaptik asetilkolin salınımının inhibisyonu

Farmakokinetik

Lokal etki; sistemik dolaşıma anlamlı geçiş beklenmez. Etki süresi idiyopatik AAM'de yaklaşık 6–9 ay, nörojenik detrüsör aşırı aktivitesinde yaklaşık 9–10 ay.

Endikasyonlar
Antimuskarinik ve/veya β3 agoniste yanıt vermeyen veya tolere edemeyen idiyopatik AAM; nörojenik detrüsör aşırı aktivitesine bağlı inkontinans (omurilik yaralanması, multipl skleroz); pediatrik nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi (bazı ülkelerde onaylı). Endikasyon dışı: detrüsör-sfinkter dissinerjisinde sfinkter enjeksiyonu, mesane ağrı sendromu.

Doz

- *İdiyopatik AAM:* **100 Ü**; 10 mL serum fizyolojikle sulandırılır, 20 noktaya 0,5 mL olarak enjekte edilir.
- *Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi (erişkin):* **200 Ü**; 30 mL serum fizyolojikle sulandırılır, 30 noktaya 1 mL olarak enjekte edilir.
- *Pediatrik nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi (5 yaş ve üzeri):* 6 Ü/kg, en fazla 200 Ü.
- Tekrar enjeksiyon, önceki etki azaldığında ve en erken **12 hafta** sonra yapılır.

Renal / hepatik ayar
Gerekmez.

Yan etkiler
İdrar yolu enfeksiyonu (en sık), **rezidü artışı ve üriner retansiyon** (temiz aralıklı kateterizasyon gereksinimi), hematüri, disüri. Nadiren uzak etki yayılımı: genel güçsüzlük, disfaji, diplopi, solunum güçlüğü.

Kontrendikasyonlar
Aktif idrar yolu enfeksiyonu; temiz aralıklı kateterizasyon yapmayı kabul etmeyen veya yapamayan hastada rezidü/retansiyon; myastenia gravis, Lambert-Eaton sendromu, motor nöron hastalıkları gibi nöromüsküler kavşak hastalıkları (göreli); aşırı duyarlılık.

Etkileşimler
Aminoglikozitler ve nöromüsküler iletiyi etkileyen diğer ilaçlar (kürar benzeri ajanlar) toksinin etkisini artırabilir. Antikoagülan ve antiagregan kullanımı kanama riski açısından değerlendirilmelidir.

Kılavuz
EAU: konservatif tedavi ve farmakoterapiye yanıt vermeyen sıkışma tipi inkontinansı olan erişkinlere onabotulinumtoksin A 100 Ü önerilir (güçlü). Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesinde de güçlü öneri.

Türkiye
Ruhsatlı: Botox 100 IU flakon. SUT'ta subservikal omurilik hasarı veya multipl skleroza bağlı nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi ile sıkışma tipi inkontinans, sıkışma ve sık idrar semptomları olan AAM için ayrı koşullar tanımlıdır; reçeteler üroloji veya kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarınca düzenlenir. Rapor ve uygulama aralığı koşulları için güncel SUT metnine bakılmalıdır.

Uygulama protokolü

İşlem öncesi.

1. İdrar kültürü negatif olmalıdır; aktif enfeksiyon varsa tedavi edilip işlem ertelenir.
2. Hastaya retansiyon ve temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) olasılığı anlatılmalı, gerekirse TAK eğitimi verilmeli ve hastanın TAK'ı kabul ettiği belgelenmelidir.
3. Antikoagülan ve antiagregan tedavi merkez protokolüne göre yönetilir (Bölüm 62).
4. Profilaktik antibiyotik verilir (merkez antibiyogramına göre; ayrıntılar Bölüm 9).

Anestezi. İdiyopatik AAM'de çoğunlukla intravezikal lokal anestezi ile fleksibl veya rijit sistoskopi altında yapılır. Lidokain çözeltisi mesaneye verilerek 15–30 dakika bekletilir; doz ve konsantrasyon merkez protokolüne göre belirlenir. Nörojen hastada genel veya spinal anestezi gerekebilir.

Teknik.

- Enjeksiyonlar detrüsör kasının içine, yaklaşık 2 mm derinliğe ve eşit aralıklarla dağıtılarak yapılır.
- Klasik olarak trigon korunur; ancak trigonu içeren enjeksiyonlarda vezikoüreteral reflü veya yan etkilerde artış gösterilmemiştir.
- Son enjeksiyondan sonra iğne kanalı serum fizyolojikle yıkanarak ilacın tamamının verildiğinden emin olunur.

İşlem sonrası.

- İşlem sonrası işeme gözlenir.
- **PVR yaklaşık 2 hafta sonra** ölçülür.
- PVR yüksekse ve semptomatikse (veya genellikle >200 mL ise) TAK başlanır.
- Etki 2–4 haftada değerlendirilir.

> **Otonomik disrefleksi**
>
> T6 ve üzeri seviyede omurilik yaralanması olan hastalarda sistoskopi ve mesane distansiyonu **otonomik disrefleksiyi** tetikleyebilir. Bu hastalarda işlem sırasında kan basıncı yakından izlenmeli, anestezi ekibiyle birlikte hazırlık yapılmalıdır (yönetim için Bölüm 29).

Etkinlik ve güvenlik verileri

	İdiyopatik AAM (100 Ü)	Nörojenik DAA (200 Ü)
İnkontinans epizotlarında azalma	Plaseboya göre belirgin; hastaların bir kısmında tam kuruluk	Plaseboya göre belirgin
Etki süresi	~6–9 ay	~9–10 ay
İYE	En sık yan etki	En sık yan etki
Yeni TAK gereksinimi	Pivotal çalışmalarda yaklaşık %6	TAK yapmayan MS hastalarında belirgin olarak daha yüksek; omurilik yaralanmalı hastaların çoğu zaten TAK yapar

Doz ve retansiyon riski

İdiyopatik AAM'de 100 Ü'nün üzerindeki dozlar etkinliği anlamlı şekilde artırmazken retansiyon riskini artırır. Retansiyon riski yaşlı, erkek, bazal PVR'si yüksek ve diyabetik hastalarda daha yüksektir.

Diğer ürolojik kullanımlar

- **Detrüsör-sfinkter dissinerjisi:** Eksternal üretral sfinktere transperineal veya transüretral enjeksiyon (genellikle 100 Ü); endikasyon dışı, etkisi geçicidir.
- **Mesane ağrı sendromu / interstisyel sistit:** Hidrodistansiyonla birlikte intradetrüsör enjeksiyon (Bölüm 31).
- **BPH:** İntraprostatik enjeksiyon randomize çalışmalarda plasebodan üstün bulunmamıştır; önerilmez.
- **Pediatrik nörojen mesane:** Bölüm 70.

Kılavuz önerileri (EAU)

- Farmakoterapiye yanıt vermeyen sıkışma tipi inkontinansta onabotulinumtoksin A 100 Ü önerilir (güçlü).
- Hastaya TAK gereksinimi ve İYE riski anlatılmalı; hasta TAK'ı kabul etmelidir.
- Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesinde onabotulinumtoksin A, konservatif tedaviye yanıt alınamadığında en etkili minimal invaziv tedavidir.

Kilit noktalar

Özet

- Mekanizma: SNAP-25 parçalanması → asetilkolin salınımı ↓; afferent etkisi sıkışma hissini azaltır.
- Doz: idiyopatik AAM 100 Ü (20 nokta), nörojenik DAA 200 Ü (30 nokta), çocuk 6 Ü/kg (maks. 200 Ü).
- Ürünlerin ünite değerleri birbirine dönüştürülemez.
- En sık yan etki İYE; ikinci önemli risk TAK gerektiren retansiyondur.
- Aktif İYE'de yapılmaz; TAK'ı kabul etmeyen hastaya önerilmez.
- Tekrar enjeksiyon en erken 12 hafta sonra.
- Aminoglikozitler etkiyi artırabilir; T6 üzeri omurilik yaralanmasında otonomik disrefleksi riski vardır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults; EAU Guidelines on Neuro-Urology. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Nitti VW, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* 2013;189:2186–2193.
3. Cruz F, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (DIGNITY). *Eur Urol.* 2011;60:742–750.
4. Amundsen CL, et al. OnabotulinumtoxinA vs sacral neuromodulation on refractory urgency urinary incontinence in women: a randomized clinical trial (ROSETTA). *JAMA.* 2016;316:1366–1374.

Bölüm 27

Stres üriner inkontinansta farmakoterapi

Fizyoloji ve hedef

Stres üriner inkontinans (SÜİ), karın içi basınç artışı sırasında üretral kapanma basıncının mesane basıncının altına düşmesiyle ortaya çıkar. Kontinansı sağlayan mekanizmalar:

- **Üretral sfinkter kompleksi:** İç düz kas (α1-adrenerjik innervasyon) ve dış çizgili kas (rabdosfinkter; somatik pudendal sinir)
- **Mukozal koaptasyon:** Östrojene duyarlı submukozal damar pleksusu ve mukoza
- **Anatomik destek:** Pelvik taban kasları ve fasya

Pudendal sinirin motor nöronları sakral omurilikteki **Onuf çekirdeğindedir**. Bu çekirdek, serotonerjik ve noradrenerjik desenden yolaklarla yoğun şekilde uyarılır; bu bilgi duloksetinin etki mekanizmasının temelini oluşturur.

Farmakoterapinin yeri

SÜİ'de ilaç tedavisinin rolü sınırlıdır. Birinci basamak tedavi pelvik taban kas eğitimi ve yaşam tarzı değişiklikleri, kalıcı tedavi ise cerrahidir. İlaçlar; cerrahiyi istemeyen veya cerrahi için uygun olmayan hastada ya da cerrahiye kadar geçici iyileşme amacıyla kullanılır.

İlaç monografları

Duloksetin

Sınıf / Mekanizma

Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI). Onuf çekirdeğinde serotonin ve noradrenalin düzeyini artırarak pudendal motor nöron aktivitesini ve depolama fazında rabdosfinkter kontraksiyonunu güçlendirir.

Farmakokinetik

Yarı ömür yaklaşık 12 saat. CYP1A2 ve CYP2D6 ile metabolize olur; orta düzey CYP2D6 inhibitörüdür.

Endikasyonlar
Kadında orta–şiddetli SÜİ (AB'de onaylı; ABD'de bu endikasyonda onaylı değildir). Ayrıca depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, diyabetik nöropatik ağrı. Endikasyon dışı: prostatektomi sonrası inkontinans.

Doz
40 mg günde 2 kez. Bulantıyı azaltmak için **20 mg günde 2 kez ile 2 hafta başlanıp** sonra 40 mg günde 2 kez'e çıkılması önerilir. Etki 2–4 haftada değerlendirilir. Kesilirken kademeli azaltılmalıdır.

Renal / hepatik ayar
CrCl <30 mL/dk'da kullanılmamalıdır. Hepatik yetmezlikte kontrendikedir.

Yan etkiler
Bulantı (en sık; tedaviyi bırakmanın ana nedeni), ağız kuruluğu, yorgunluk, uykusuzluk, kabızlık, baş dönmesi, terleme. Kan basıncında artış. İntihar düşüncesi riski (özellikle genç erişkinlerde). Kesilme sendromu.

Kontrendikasyonlar
MAO inhibitörleriyle birlikte kullanım (ve kesildikten sonraki 14 gün), güçlü CYP1A2 inhibitörleri (fluvoksamin, siprofloksasin, enoksasin), hepatik yetmezlik, CrCl <30 mL/dk, kontrolsüz hipertansiyon.

Etkileşimler
Serotonerjik ilaçlarla serotonin sendromu (tramadol, triptanlar, diğer antidepresanlar). Antikoagülan ve antiagreganlarla kanama riskinde artış. CYP2D6 substratlarının düzeyini artırır.

Kılavuz
EAU: SÜİ'de geçici iyileşme amacıyla duloksetin önerilebilir; yan etkiler nedeniyle dikkatli titre edilmelidir (zayıf). Hastaya yan etkiler ve tedaviyi bırakma oranının yüksek olduğu anlatılmalıdır.

Türkiye
Ruhsatlı (çok sayıda ürün). SUT'ta erişkin kadınlarda orta ve şiddetli SÜİ için ayrı bir reçeteleme koşulu tanımlıdır: uzman hekimlerce raporsuz veya uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce.

Vajinal östrojen

Sınıf / Mekanizma
Lokal östrojen; üretra ve vajen epitelinin proliferasyonunu, submukozal vaskülariteyi ve kollajen içeriğini artırarak mukozal koaptasyonu iyileştirir; vajinal pH'ı düşürür ve laktobasil kolonizasyonunu destekler.

Farmakokinetik
Düşük doz vajinal preparatlarda sistemik emilim minimaldir.

Endikasyonlar
Vulvovajinal atrofisi olan postmenopozal kadında idrar inkontinansı (SÜİ, AAM, karışık tip), tekrarlayan İYE önlenmesi (Bölüm 10), genitoüriner menopoz sendromu (Bölüm 72).

Doz
Ürüne göre değişir (estriol krem, estradiol vajinal tablet veya halka). Tipik olarak ilk 2 hafta her gün, sonra haftada 2–3 kez idame.

Yan etkiler
Lokal irritasyon, vajinal akıntı, meme hassasiyeti (nadir).

Kontrendikasyonlar
Açıklanamayan vajinal kanama. Meme kanseri öyküsü olan hastada onkoloji ile birlikte değerlendirilmelidir.

Kılavuz
EAU: idrar inkontinansı ve vulvovajinal atrofi semptomları olan postmenopozal kadınlara vajinal östrojen önerilir (güçlü).

Türkiye
Estriol vajinal ovül (Ovestin 0,5 mg) mevcuttur; ayrıntılar Bölüm 72'de.

Sistemik östrojen inkontinansı kötüleştirir
Büyük randomize çalışmalarda (HERS, WHI) **oral sistemik** hormon replasman tedavisi, idrar inkontinansını iyileştirmemiş, aksine yeni inkontinans gelişimini ve mevcut inkontinansın kötüleşmesini artırmıştır. İnkontinans tedavisi amacıyla sistemik östrojen kullanılmamalıdır.

Önerilmeyen ilaçlar

İlaç	Mekanizma	Neden önerilmez
α-adrenerjik agonistler (efedrin, psödoefedrin, midodrin)	Üretral düz kas tonusunu artırır	Etkinliği sınırlı; hipertansiyon, aritmi, uykusuzluk. Fenilpropanolamin hemorajik inme riski nedeniyle piyasadan çekilmiştir.
İmipramin	Antikolinerjik + α-adrenerjik etki	Kanıt yetersiz; antikolinerjik yük, kardiyak toksisite, düşme riski
Sistemik östrojen	—	İnkontinansı kötüleştirir

Erkekte prostatektomi sonrası inkontinans

Radikal prostatektomi sonrası inkontinansta temel tedavi pelvik taban kas eğitimi ve gerektiğinde cerrahidir (sling, artifisyel üriner sfinkter). Duloksetin endikasyon dışı

olarak pelvik taban eğitimine eklenebilir; küçük çalışmalarda kontinansın daha erken sağlanmasına katkı bildirilmiştir, ancak yan etkiler nedeniyle bırakma oranı yüksektir. Depolama semptomları eşlik ediyorsa antimuskarinik veya β3 agonist kullanılabilir.

Klinik uygulama

Duloksetin başlamadan önce

- Hastaya bulantının ilk haftalarda sık olduğu ve genellikle azaldığı anlatılmalıdır.
- Düşük dozla başlanmalı, yemekle alınmalıdır.
- Depresyon öyküsü, intihar düşüncesi ve kullanılan serotonerjik ilaçlar sorgulanmalıdır.
- Siprofloksasin (CYP1A2 inhibitörü) ile birlikte kullanılmamalıdır; İYE tedavisinde bu etkileşim akılda tutulmalıdır.
- Tedavi kesilirken doz kademeli azaltılmalıdır.

Kılavuz önerileri (EAU)

- SÜİ'de birinci basamak tedavi pelvik taban kas eğitimidir.
- Duloksetin geçici iyileşme amacıyla önerilebilir; yan etkileri nedeniyle dikkatli titrasyon gerekir.
- Vulvovajinal atrofisi olan postmenopozal kadında vajinal östrojen önerilir.
- Sistemik östrojen inkontinans tedavisinde kullanılmamalıdır.

Kilit noktalar

Özet

- Duloksetin Onuf çekirdeği üzerinden rabdosfinkter tonusunu artırır.
- Doz: 20 mg × 2 ile başlayıp 40 mg × 2; en sık yan etki bulantıdır.
- Kontrendikasyon: MAO inhibitörleri, güçlü CYP1A2 inhibitörleri (siprofloksasin, fluvoksamin), hepatik yetmezlik, CrCl <30 mL/dk.
- Vajinal östrojen yararlı, sistemik östrojen zararlıdır.
- α-agonistler ve imipramin SÜİ'de önerilmez.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Dmochowski RR, et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol.* 2003;170:1259–1263.
3. Thor KB, Katofiasc MA. Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274:1014–1024.
4. Hendrix SL, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence (WHI). *JAMA.* 2005;293:935–948.
5. Cody JD, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD001405.

Bölüm 28

Az aktif mesane ve üriner retansiyon

Tanımlar

- **Detrüsör az aktivitesi (DUA):** Ürodinamik tanı; normal süre içinde mesaneyi tam boşaltmaya yetmeyen, gücü ve/veya süresi azalmış kontraksiyon.
- **Az aktif mesane (UAB):** Klinik semptom kompleksi; uzamış işeme süresi, zayıf akım, ıkınma, tam boşaltamama hissi; çoğunlukla rezidü idrar eşlik eder.
- **Akut üriner retansiyon (AÜR):** Ağrılı, ani gelişen işeyememe.
- **Kronik retansiyon:** Genellikle ağrısız, yüksek rezidü ile seyreden tablo.

Patofizyoloji çok faktörlüdür: miyojenik (yaşlanma, iskemi, uzun süreli obstrüksiyon), nörojenik (diyabetik nöropati, kauda ekina, multipl skleroz, Parkinson), ilaç kaynaklı ve fonksiyonel nedenler.

Farmakoterapinin sınırları

Detrüsör kontraktilitesini güvenilir şekilde artıran ve klinik yararı kanıtlanmış bir ilaç yoktur. Az aktif mesanede tedavinin temeli **temiz aralıklı kateterizasyon** (TAK), altta yatan nedenin düzeltilmesi ve retansiyona yol açan ilaçların kesilmesidir.

İlaç kaynaklı retansiyon

Retansiyon değerlendirmesinde ilk adım ilaç listesinin gözden geçirilmesidir.

İlaç grubu	Örnekler	Mekanizma
Antikolinerjikler	Antimuskarinikler, trisiklik antidepresanlar, birinci kuşak antihistaminikler, antiparkinson ilaçları, antipsikotikler, antispazmodikler	Detrüsör kontraktilitesinde azalma
Opioidler	Morfin, tramadol (özellikle intratekal/epidural)	Detrüsör kontraktilitesi ve mesane duyusunda azalma, sfinkter tonusunda artış
α-adrenerjik agonistler	Psödoefedrin, fenilefrin içeren soğuk algınlığı ilaçları	Mesane boynu ve prostat tonusunda artış
Benzodiazepinler	Diazepam	Detrüsör gevşemesi

İlaç grubu	Örnekler	Mekanizma
Kalsiyum kanal blokerleri	Nifedipin, verapamil	Detrüsör kontraktilitesinde azalma
Anestezi	Spinal/epidural anestezi, genel anestezi	Refleks arkının baskılanması
NSAİİ'ler	Yüksek doz	Prostaglandin aracılı detrüsör kontraktilitesinde azalma

Yaşlı erkekte soğuk algınlığı ilacı

BPO'su olan yaşlı erkekte, reçetesiz alınan dekonjestan (psödoefedrin) ve birinci kuşak antihistaminik içeren kombinasyon soğuk algınlığı ilaçları, AÜR'nin sık ve önlenebilir bir nedenidir. BPH tanılı hastalara bu konuda önceden bilgi verilmelidir.

İlaç monografları

Betanekol

Sınıf / Mekanizma

Kolin esteri; doğrudan muskarinik reseptör agonisti. Asetilkolinesteraz tarafından yıkılmaz.

Farmakokinetik

Oral emilimi zayıf ve değişkendir; kan-beyin bariyerini geçmez. Etki süresi 1–6 saat.

Endikasyonlar

Obstrüksiyon olmaksızın detrüsör az aktivitesine bağlı retansiyon (postoperatif, postpartum, nörojenik). **Klinik etkinliği zayıftır.**

Doz

10–50 mg ağızdan günde 3–4 kez, aç karnına (yemekten 1 saat önce veya 2 saat sonra). Düşük dozla başlanıp titre edilir.

Renal / hepatik ayar

Veri sınırlı.

Yan etkiler

Kolinerjik etkiler: terleme, salivasyon, abdominal kramp, diyare, bulantı, bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm, miyozis, yüzde kızarma.

Kontrendikasyonlar

Mekanik mesane çıkım obstrüksiyonu, astım, bradikardi, hipotansiyon, koroner arter hastalığı, peptik ülser, hipertiroidi, epilepsi, Parkinson hastalığı, GİS obstrüksiyonu, yakın zamanda geçirilmiş mesane veya bağırsak cerrahisi.

Etkileşimler
Kolinesteraz inhibitörleriyle aditif kolinerjik toksisite. Ganglion blokerleriyle ciddi hipotansiyon.

Kılavuz
Sistematik derlemelerde detrüsör az aktivitesinde etkinliği gösterilememiştir; rutin kullanımı önerilmez.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Distigmin bromür / piridostigmin

Sınıf / Mekanizma
Asetilkolinesteraz inhibitörleri; sinaptik aralıkta asetilkolin düzeyini artırır.

Endikasyonlar
Detrüsör az aktivitesi (distigmin bazı ülkelerde onaylıydı; birçok pazardan çekilmiştir).

Doz
Distigmin: 5 mg günde tek doz, aç karnına.

Yan etkiler
Kolinerjik kriz riski (bradikardi, bronkospazm, aşırı salivasyon, kas güçsüzlüğü), özellikle yaşlıda ve böbrek yetmezliğinde.

Kontrendikasyonlar
Betanekoldekine benzer; mekanik obstrüksiyon.

Kılavuz
Kanıt yetersiz; rutin önerilmez.

α1-blokerler (retansiyonda)

Sınıf / Mekanizma
Mesane boynu ve prostatik üretrada direnç azaltma (Bölüm 18).

Endikasyonlar
BPO'ya bağlı AÜR'de kateter çekme denemesinden önce; kadında fonksiyonel mesane boynu obstrüksiyonu ve işeme disfonksiyonu (endikasyon dışı); postoperatif retansiyonun önlenmesi (tartışmalı).

Doz
Alfuzosin 10 mg veya tamsulosin 0,4 mg günde tek doz.

Kılavuz
BPO ilişkili AÜR'de kateter çekme denemesinden önce α1-bloker verilmesi başarı oranını artırır.

Postoperatif üriner retansiyon

Risk faktörleri: İleri yaş, erkek cinsiyet, önceden var olan AÜSS/BPH, spinal anestezi, uzun cerrahi süresi, perioperatif yüksek sıvı hacmi, opioid kullanımı, anorektal ve inguinal herni cerrahisi.

Önleme.

- Opioid tüketimini azaltan multimodal analjezi (Bölüm 61)
- Antikolinerjik ilaçların gereksiz kullanımından kaçınma
- Mesane hacminin ultrasonla izlenmesi
- **Profilaktik tamsulosin:** Meta-analizlerde özellikle herni ve bazı genel cerrahi girişimlerinde postoperatif retansiyon riskini azalttığı bildirilmiştir; ancak sonuçlar çalışmalar arasında tutarsızdır ve rutin kullanımı standart değildir.
- **Betanekol:** Postoperatif retansiyonu önlemede etkinliği gösterilmemiştir.

Gelişmekte olan ajanlar

Detrüsör kontraktilitesini artırmaya yönelik yeni hedefler araştırılmaktadır: prostaglandin EP2/EP3 reseptör modülatörleri, nöral afferent yolakları hedefleyen ajanlar ve rejeneratif yaklaşımlar. Bunların hiçbiri henüz klinik kullanıma girmemiştir (Bölüm 87).

Klinik uygulama

Basamaklı yaklaşım

1. Retansiyonun nedenini araştır: obstrüksiyon mu, detrüsör az aktivitesi mi? (Gerekirse basınç-akım çalışması.)
2. Retansiyona yol açabilecek ilaçları kes veya değiştir.
3. Kabızlık, enfeksiyon ve hiperglisemiyi düzelt.
4. Obstrüksiyon varsa α1-bloker ve/veya cerrahi.
5. Detrüsör az aktivitesinde TAK; kolinerjik agonistlerin yararı sınırlıdır.
6. Seçilmiş hastada (ör. Fowler sendromu, idiyopatik retansiyon) sakral nöromodülasyon değerlendirilir.

Kilit noktalar

Özet

- Detrüsör kontraktilitesini güvenilir şekilde artıran ilaç yoktur; temel tedavi TAK'tır.
- Retansiyon değerlendirmesinde ilk adım ilaç listesidir: antikolinerjikler, opioidler, α-agonist dekonjestanlar.
- Betanekol: doğrudan muskarinik agonist; mekanik obstrüksiyonda kontrendike, etkinliği zayıf.
- Kolinesteraz inhibitörlerinde kolinerjik kriz riski.
- BPO'ya bağlı AÜR'de α1-bloker kateter çekme denemesinin başarısını artırır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Management of Non-neurogenic Male LUTS; EAU Guidelines on Non-neurogenic Female LUTS. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Barendrecht MM, Oelke M, Laguna MP, Michel MC. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? *BJU Int.* 2007;99:749–752.
3. Osman NI, et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urol.* 2014;65:389–398.
4. Verhamme KM, et al. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 2008;31:373–388.

Bölüm 29

Nörojen alt üriner sistem disfonksiyonu

Temel ilkeler

Nörojen alt üriner sistem disfonksiyonunun (NAÜSD) tedavisinde öncelik sırası şöyledir:

1. **Üst üriner sistemi korumak:** Depolama fazında detrüsör basıncının güvenli sınırda (**<40 cmH₂O**) tutulması, vezikoüreteral reflü ve hidronefrozun önlenmesi
2. **Kontinansı sağlamak**
3. **Yaşam kalitesini iyileştirmek**
4. **Komplikasyonları önlemek:** İYE, taş, otonomik disrefleksi

Lezyonun seviyesi tabloyu belirler:

Lezyon seviyesi	Tipik bulgu	Farmakolojik hedef
Suprapontin (inme, Parkinson, demans)	Detrüsör aşırı aktivitesi, koordineli sfinkter	Antimuskarinik, β3 agonist
Suprasakral spinal (omurilik yaralanması, MS)	Detrüsör aşırı aktivitesi + **detrüsör-sfinkter dissinerjisi**	Antimuskarinik, β3 agonist, onabotulinumtoksin A + TAK; α1-bloker
Sakral/infrasakral (kauda ekina, periferik nöropati)	Detrüsör az aktivitesi, kompliyans bozukluğu	TAK; kompliyans sorununda antimuskarinik

Önemli fark

Nörojen hastada amaç yalnızca semptom kontrolü değil, **böbrek fonksiyonunun korunmasıdır**. Bu nedenle tedavi kararları ürodinamik bulgulara (detrüsör basıncı, kompliyans, dissinerji) dayanmalı, yanıt ürodinami ile değerlendirilmelidir.

Antimuskarinikler

Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesinde (NDAA) birinci basamak farmakolojik tedavidir. Oksibutinin, trospiyum, tolterodin, solifenasin ve propiverin ile kanıt mevcuttur (monograflar için Bölüm 24).

Nörojen hastaya özgü noktalar:

- İdiyopatik AAM'ye göre **daha yüksek dozlar** gerekebilir; ürün bilgisindeki maksimum dozların üzerinde endikasyon dışı kullanım uzman merkezlerde yapılmaktadır.
- Yeterli yanıt alınamazsa **iki farklı antimuskariniğin kombinasyonu** denenebilir.
- Hastaların çoğu zaten TAK yaptığı için rezidü artışı genellikle sorun oluşturmaz; asıl amaç detrüsör basıncını düşürmektir.
- MS ve Parkinson hastalarında bilişsel yan etkiler özellikle önemlidir; trospiyum veya β3 agonist tercih edilebilir.

İntravezikal oksibutinin

Sınıf / Mekanizma
Antimuskarinik; mesaneye doğrudan uygulanarak ilk geçiş metabolizmasından kaçınılır, aktif metabolit (N-desetiloksibutinin) daha az oluşur.

Endikasyonlar
TAK yapan ve oral antimuskariniği tolere edemeyen veya yetersiz yanıt veren NDAA hastaları; özellikle çocuklar (Bölüm 70). Endikasyon dışı veya magistral hazırlık.

Doz
Erişkinde sık kullanılan protokol: 5 mg oksibutinin, 20–30 mL serum fizyolojik veya steril suda çözülerek TAK sonrası günde 2–3 kez instile edilir ve bir sonraki kateterizasyona kadar mesanede bırakılır. Çocukta kiloya göre hesaplanır.

Yan etkiler
Oral forma göre daha az sistemik antikolinerjik etki; ancak sistemik emilim olur ve santral yan etkiler görülebilir.

Kılavuz
EAU Nöro-Üroloji: oral tedaviyi tolere edemeyen hastada alternatif olarak kullanılabilir.

β3 agonistler

Mirabegronun NDAA'daki etkinliği omurilik yaralanması ve MS hastalarında yapılan randomize çalışmalarda gösterilmiştir; kompliyansta iyileşme ve inkontinans epizotlarında azalma bildirilmiştir. Antimuskariniğe ek olarak veya antikolinerjik yan etkilerden kaçınmak için tek başına kullanılabilir. Pediatrik NDAA'da da onaylı ülkeler vardır.

Onabotulinumtoksin A

Oral tedaviye yanıt vermeyen NDAA'da **200 Ü** intradetrüsör enjeksiyon en etkili minimal invaziv tedavidir (ayrıntılar Bölüm 26). Detrüsör basıncını düşürür, kompliyansı artırır ve inkontinansı azaltır. TAK yapmayan MS hastalarında enjeksiyon sonrası TAK gereksinimi yüksektir; hasta önceden bilgilendirilmelidir.

Detrüsör-sfinkter dissinerjisi

- **α1-blokerler:** Mesane boynu direncini azaltır; otonomik disrefleksi sıklığını azaltabilir. Etkisi eksternal (çizgili) sfinkter düzeyinde sınırlıdır.
- **Eksternal sfinktere botulinum toksin enjeksiyonu:** Geçici etki; tekrar gerektirir (Bölüm 26).
- **Santral kas gevşeticiler (baklofen, tizanidin):** Spastisite tedavisinde kullanılır; dissinerji üzerine etkisi sınırlıdır.

Otonomik disrefleksi

T6 veya üzerinde omurilik yaralanması olan hastalarda lezyonun altındaki zararlı uyaranlar (en sık **mesane distansiyonu**, ardından bağırsak distansiyonu, bası yarası, batık tırnak, cinsel aktivite, ürolojik girişimler) kontrolsüz sempatik deşarja yol açar. Ani ve ciddi hipertansiyon, refleks bradikardi, lezyon üstünde terleme ve yüzde kızarma, zonklayıcı baş ağrısı görülür. Tedavi edilmezse inme, nöbet ve ölüme yol açabilir.

Acil yönetim

1. Hastayı **oturur pozisyona** getir, sıkı giysileri ve bağları gevşet.
2. Kan basıncını 2–5 dakikada bir ölç.
3. **Mesaneyi kontrol et:** Kateter yoksa lidokain jel ile kateterize et; kateter varsa tıkanıklık veya bükülme açısından kontrol et ve gerekirse değiştir. Mesaneyi yavaşça boşalt.
4. Mesane sorunu yoksa bağırsak distansiyonunu değerlendir (lidokain jel ile).
5. Bu önlemlere rağmen **sistolik kan basıncı ≥150 mmHg** ise hızlı başlangıçlı, kısa etkili antihipertansif ver:
   - **Nifedipin** (hızlı salımlı) 10 mg: ısırılıp yutulur.
   - **Nitrogliserin** pomat (%2) göğüs duvarına; kan basıncı düşünce silinebilir. **Son 24–48 saat içinde PDE5 inhibitörü kullanan hastada nitrat kontrendikedir.**
   - Kaptopril dilaltı bazı merkezlerde alternatif olarak kullanılır.
6. Tetikleyici ortadan kalktıktan sonra en az **2 saat** kan basıncını izle; hipotansiyon gelişebilir.

Girişim öncesi önlem

Bilinen otonomik disrefleksi öyküsü olan hastada sistoskopi, ürodinami veya botulinum enjeksiyonu öncesinde anestezi ekibiyle plan yapılmalıdır. Bazı merkezlerde işlemden önce nifedipin profilaksisi uygulanmaktadır. Ürodinami sırasında dolum yavaş yapılmalı ve kan basıncı sürekli izlenmelidir.

Kateterizasyon ve enfeksiyonla ilişkili farmakoloji

- **Hidrofilik kaplı kateterler** ve kayganlaştırıcılar üretral travma ve mikrohematüriyi azaltır.
- **Asemptomatik bakteriüri** TAK yapan hastada beklenen bir bulgudur ve **tedavi edilmemelidir**.
- **Uzun süreli antibiyotik profilaksisi** NAÜSD'de rutin olarak önerilmez; direnç gelişimine yol açar.
- **İntravezikal gentamisin:** TAK yapan ve tekrarlayan semptomatik İYE geçiren hastalarda seçilmiş durumlarda kullanılır. Örnek protokol: 480 mg gentamisin 1 L serum fizyolojikte çözülür, bu çözeltiden günde bir kez yaklaşık 30 mL kateterizasyon sonrası instile edilir. Sistemik emilim düşüktür; ancak böbrek yetmezliğinde ve mesane mukozası bütünlüğü bozuk hastada dikkatli olunmalıdır.

- Önleyici stratejiler: yeterli kateterizasyon sıklığı (mesane hacmi ideal olarak <400–500 mL), doğru teknik, kabızlığın tedavisi.

Diğer ajanlar

Ajan	Kullanım	Not
Desmopressin	MS'de noktüri	Sodyum izlemi zorunlu (Bölüm 23)
Kannabinoidler (nabiximols)	MS'de AAM semptomları	Küçük yarar; rutin önerilmez
İntravezikal vanilloidler (kapsaisin, resiniferatoksin)	NDAA	Tarihsel; botulinum toksin sonrası kullanımı terk edilmiştir

Kılavuz önerileri (EAU — Nöro-Üroloji)

- NDAA'da birinci basamak farmakolojik tedavi antimuskariniklerdir (güçlü).
- Yetersiz yanıtta antimuskarinik kombinasyonu veya β3 agonist eklenmesi düşünülebilir.
- Oral tedaviye yanıtsız NDAA'da onabotulinumtoksin A önerilir (güçlü).
- TAK, mesanesini boşaltamayan hastalarda standart yöntemdir.
- Asemptomatik bakteriüri tedavi edilmemeli, uzun süreli antibiyotik profilaksisi rutin olarak verilmemelidir.

Kilit noktalar

Özet

- Hedef: depolama fazında detrüsör basıncı <40 cmH_2O — böbreği korumak.
- Antimuskarinikler birinci basamak; nörojen hastada daha yüksek doz ve kombinasyon gerekebilir.
- İntravezikal oksibutinin, oral tedaviyi tolere edemeyen TAK hastalarında seçenektir.
- Onabotulinumtoksin A 200 Ü, refrakter NDAA'da en etkili minimal invaziv tedavidir.
- Otonomik disrefleksi (T6 ve üzeri): oturt, gevşet, mesaneyi boşalt; SKB ≥150 mmHg ise nifedipin veya nitrat (PDE5i sonrası nitrat yok).
- TAK yapan hastada asemptomatik bakteriüri tedavi edilmez.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Neuro-Urology. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Consortium for Spinal Cord Medicine. Evaluation and management of autonomic dysreflexia and other autonomic dysfunctions: preventing the highs and lows. Clinical practice guideline; 2020.
3. Krhut J, et al. Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity—prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn.* 2018;37:2226–2233.
4. Cox L, et al. Gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on intermittent catheterization. *Can Urol Assoc J.* 2017;11:E350–E354.
5. Madersbacher H, et al. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord.* 2013;51:432–441.

Kısım VI

Mesane Ağrı Sendromu / İntersitisyel Sistit

30. Oral tedaviler
31. İntravezikal tedaviler
32. Kronik pelvik ağrı sendromu ve kronik prostatitte farmakoterapi

Bölüm 30

Oral tedaviler

Tanım ve fenotipler

Mesane ağrı sendromu / interstisyel sistit (MAS/İS): Mesaneyle ilişkilendirilen ve en az bir başka üriner semptomla (sıklık, sıkışma) birlikte olan, 6 haftadan uzun süren, enfeksiyon veya başka bir tanımlanabilir nedenle açıklanamayan kronik pelvik ağrı, basınç veya rahatsızlık.

İki temel fenotip tedavi seçimini etkiler:

Fenotip	Özellik	Tedavi yaklaşımı
Hunner lezyonlu (ESSIC 3C)	Sistoskopide inflamatuvar ülseratif lezyonlar; histolojide yoğun inflamasyon	Lezyon odaklı tedavi (fulgurasyon, lazer, triamsinolon enjeksiyonu), siklosporin
Hunner lezyonsuz	Mesane dışı bulgular ve santral sensitizasyon sık; diğer fonksiyonel ağrı sendromlarıyla (İBS, fibromiyalji) birliktelik	Multimodal: davranışsal, fizyoterapi, nöromodülatör ilaçlar

Patofizyolojik hipotezler: Ürotel GAG tabakasında bozulma ve geçirgenlik artışı, mast hücre aktivasyonu, nörojenik inflamasyon, santral ve periferik sensitizasyon, otoimmünite.

Basamaklı yaklaşım

1. Hasta eğitimi, diyet düzenlemesi (asidik ve baharatlı gıdalar, kafein, alkol, gazlı içecekler gibi tetikleyicilerin belirlenmesi), stres yönetimi, pelvik taban fizyoterapisi (miyofasyal gevşetme; güçlendirme egzersizleri değil)
2. Oral farmakoterapi
3. İntravezikal tedaviler (Bölüm 31)
4. Hidrodistansiyon, Hunner lezyonu tedavisi, botulinum toksin, nöromodülasyon
5. Siklosporin; çok seçilmiş hastada cerrahi

İlaç monografları

Pentosan polisülfat sodyum (PPS)

Sınıf / Mekanizma
Heparin benzeri sentetik polisakkarit; idrarla atılan küçük bir kısmının ürotel GAG tabakasını onararak geçirgenliği azalttığı düşünülür. Zayıf antikoagülan ve fibrinolitik etki.

Farmakokinetik
Oral biyoyararlanım çok düşük (~%3–6); yalnızca küçük bir kısmı idrara geçer. Etki için **3–6 ay** gerekebilir.

Endikasyonlar
Glomerülasyon veya Hunner lezyonlu MAS/İS (AB onayı); Hunner lezyonsuz MAS'ta da kullanılır.

Doz
100 mg günde 3 kez, yemekten 1 saat önce veya 2 saat sonra, su ile.

Yan etkiler
Pigmenter makülopati (uzun süreli kullanımla; kümülatif doz ilişkili), diyare, bulantı, alopesi, baş ağrısı, karaciğer enzim yüksekliği, kanama eğilimi.

Kontrendikasyonlar / dikkat
Aktif kanama, heparin ilişkili trombositopeni öyküsü; antikoagülan kullanımı ve cerrahi öncesinde dikkat.

İzlem
Tedavi öncesi ve düzenli aralıklarla **göz muayenesi** (retina görüntüleme); görme bulanıklığı, okuma güçlüğü veya karanlığa uyumda yavaşlama sorgulanmalıdır.

Kılavuz
EAU: MAS'ta PPS önerilebilir; makülopati riski hastayla konuşulmalıdır.

Türkiye
Ruhsatlı: Elmiron 100 mg kapsül. SUT: interstisyel sistite bağlı ağrılı mesane ve kronik ağrılı işeme semptomları olan, sistoskopide glomerülasyon gösterilmiş ve idrar kültürü negatif hastada üroloji uzmanının 3 ay süreli raporuyla başlanır; 3. ayda yanıt ve tolerans raporda belirtilirse 3 ay daha sürdürülür; 6. ayda yanıt yoksa kesilir. Yarar görenlerde 6 ay süreli üroloji uzman raporlarıyla ve üroloji uzmanınca reçete edilerek devam edilir.

Amitriptilin

Sınıf / Mekanizma
Trisiklik antidepresan; serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu (santral ağrı modülasyonu), H1 blokajı (mast hücre stabilizasyonu, sedasyon), antikolinerjik etki (detrüsör aşırı aktivitesinde azalma).

Doz
10 mg yatarken başlanır; 1–2 haftalık aralarla tolere edildiği ölçüde 25–50 mg'a (gerekirse 75 mg) çıkılır.

Yan etkiler
Sedasyon, ağız kuruluğu, kabızlık, kilo artışı, ortostatik hipotansiyon, QT uzaması, bilişsel etkiler (yaşlıda).

Kontrendikasyonlar
Yakın zamanda MI, aritmi, MAO inhibitörü kullanımı, dar açılı glokom; yaşlıda dikkat (Beers).

Kılavuz
EAU: MAS'ta amitriptilin önerilir; düşük dozla başlanmalıdır.

Türkiye
Ruhsatlı.

Hidroksizin

Sınıf / Mekanizma
H1 antihistaminik; mast hücre degranülasyonunu azaltır.

Doz
10–25 mg yatarken; 50–75 mg'a kadar.

Yan etkiler
Sedasyon (gece dozu avantaj sağlar), ağız kuruluğu; QT uzaması.

Kılavuz
Özellikle alerji öyküsü olan hastalarda; randomize kanıt sınırlıdır.

Türkiye
Ruhsatlı.

Simetidin

Sınıf / Mekanizma
H2 reseptör antagonisti.

Doz
400 mg günde 2 kez.

Etkileşimler
CYP inhibitörüdür (CYP1A2, 2D6, 3A4); varfarin, teofilin, fenitoin ve birçok ilacın düzeyini artırır. Antiandrojenik etki (jinekomasti).

Kılavuz
Küçük çalışmalarda yarar bildirilmiştir; zayıf öneri.

Siklosporin A

Sınıf / Mekanizma
Kalsinörin inhibitörü; T hücre aktivasyonunu baskılar.

Endikasyonlar
Diğer tedavilere yanıtsız MAS, özellikle **Hunner lezyonlu** hastalık (endikasyon dışı).

Doz
2,5–5 mg/kg/gün, 2 doza bölünmüş; düşük idame dozu.

Yan etkiler
Nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperkalemi, hirsutizm, diş eti hiperplazisi, enfeksiyon riski.

İzlem
Kan basıncı, serum kreatinin ve ilaç düzeyleri.

Etkileşimler
CYP3A4 ve P-gp substratı ve inhibitörü (Bölüm 4).

Kılavuz
PPS'ye göre daha etkili bulunmuştur; ancak toksisitesi nedeniyle deneyimli merkezlerde kullanılır.

Diğer seçenekler: Gabapentin ve pregabalin (nöropatik ağrı bileşeninde), montelukast (küçük çalışmalar), antimuskarinikler ve β3 agonistler (eşlik eden sıkışma/sıklıkta). Opioidlerden uzun süreli kullanımda kaçınılmalıdır.

Kilit noktalar

Özet

- Hunner lezyonlu ve lezyonsuz fenotip ayrımı tedaviyi belirler.
- PPS: 100 mg × 3, etki 3–6 ayda; pigmenter makülopati riski — düzenli göz muayenesi.
- Amitriptilin: 10 mg yatarken başlayıp titre et; yaşlıda dikkat.
- Hidroksizin mast hücre yolağını hedefler; simetidin CYP inhibitörüdür.
- Siklosporin, yanıtsız Hunner lezyonlu hastalıkta en etkili oral ajandır; nefrotoksisite ve hipertansiyon izlemi.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Clemens JQ, et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol.* 2022;208:34–42.
3. Pearce WA, et al. Pigmentary maculopathy associated with chronic exposure to pentosan polysulfate sodium. *Ophthalmology.* 2018;125:1793–1802.
4. Sairanen J, et al. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol.* 2005;174:2235–2238.

Bölüm 31

İntravezikal tedaviler

Gerekçe

İntravezikal tedaviler, ilacı doğrudan hasarlı ürotel yüzeyine ulaştırarak sistemik yan etkileri en aza indirir. Amaçlar:

- **GAG tabakasının onarılması** (heparin, hiyalüronik asit, kondroitin sülfat, PPS)
- **Afferent sinir duyarlılığının azaltılması** (lidokain)
- **İnflamasyon ve mast hücre aktivitesinin baskılanması** (DMSO)

Uygulama genellikle haftada bir, 6–8 hafta indüksiyon ve yanıt verenlerde aylık idame şeklindedir.

Ajanlar

Dimetil sülfoksit (DMSO)

Sınıf / Mekanizma
Antiinflamatuvar, analjezik, kas gevşetici ve mast hücre degranülasyonunu inhibe edici etkiler; doku geçirgenliğini artırır.

Endikasyonlar
MAS/İS (ABD ve bazı ülkelerde onaylı).

Doz
%50 solüsyon, 50 mL; mesanede 15–20 dakika bekletilir; haftada bir, 6–8 hafta.

Yan etkiler
Uygulama sonrası geçici alevlenme (ilk instilasyonlarda), nefes ve deride **sarımsak kokusu** (24–72 saat), mesane spazmı. Bazı merkezlerde kokteyl şeklinde (DMSO + heparin + steroid + bikarbonat) kullanılır.

Kılavuz
EAU: MAS'ta intravezikal DMSO önerilebilir.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Alkalinize lidokain

Sınıf / Mekanizma
Lokal anestezik; alkalinizasyon iyonize olmayan formun oranını artırarak ürotelden geçişi kolaylaştırır.

Endikasyonlar
Akut alevlenmelerde hızlı semptom kontrolü; diğer instilasyonların tolere edilmesini kolaylaştırma.

Doz
Örnek: %2 lidokain 10–20 mL + %8,4 sodyum bikarbonat 10–20 mL; 15–30 dakika bekletilir. Hazırlama ve doz merkez protokolüne göre değişir.

Yan etkiler
Lokal irritasyon; aşırı emilimde sistemik lidokain toksisitesi (özellikle ürotel hasarı geniş olanlarda; perioral uyuşma, baş dönmesi, aritmi).

Kılavuz
Etkisi kısa sürelidir; kurtarma tedavisi olarak.

Heparin (intravezikal)

Sınıf / Mekanizma
GAG analoğu; ürotelyal bariyerin desteklenmesi, antiinflamatuvar etki.

Doz
10.000–40.000 IU, 10 mL steril su veya lidokainle; haftada 1–3 kez.

Yan etkiler
Sistemik emilim minimal; kanama riski çok düşük.

Kılavuz
Lidokainle kombinasyon yaygındır; kanıt sınırlıdır.

Hiyalüronik asit ve kondroitin sülfat

Sınıf / Mekanizma
GAG tabakasının yerine konması (replasman).

Doz
Hiyalüronik asit 40 mg/50 mL; kondroitin sülfat %0,2 veya %2; kombinasyon ürünleri (hiyalüronik asit %1,6 + kondroitin sülfat %2, 50 mL). Haftada bir 4–8 hafta, sonra aylık.

Yan etkiler
Çok iyi tolere edilir; kateterizasyona bağlı rahatsızlık.

Kılavuz
EAU: GAG replasmanı önerilebilir; kanıtın çoğu gözlemseldir. Tekrarlayan İYE ve radyasyon sistitinde de kullanılır.

Türkiye
İlaç rehberlerinde ruhsatlı ilaç olarak bulunamadı; intravezikal HA ve kondroitin sülfat ürünleri tıbbi cihaz statüsündedir.

İntravezikal PPS: Oral PPS ile kombinasyonda küçük çalışmalarda ek yarar bildirilmiştir.

Hunner lezyonu tedavisi

- **Fulgurasyon veya lazer ablasyon** (koagülasyon veya rezeksiyon): Ağrıda hızlı ve belirgin rahatlama; tekrarlayan tedavi gerekebilir.
- **Lezyon içi triamsinolon asetonid enjeksiyonu:** Örnek protokol: 40 mg/mL triamsinolon 10 mL serum fizyolojikle seyreltilip (yaklaşık 10 mg/mL), lezyon merkezine ve kenarlarına 0,5 mL'lik çok sayıda enjeksiyon.
- Tekrarlayan olgularda siklosporin (Bölüm 30).

Onabotulinumtoksin A

Hidrodistansiyonla birlikte veya ayrı olarak 100–200 Ü intradetrüsör (genellikle trigonu da içeren) enjeksiyon, Hunner lezyonsuz MAS'ta ağrı ve sıklıkta iyileşme sağlayabilir. Rezidü artışı ve TAK gereksinimi konusunda hasta bilgilendirilmelidir (Bölüm 26).

Hidrodistansiyon

Anestezi altında düşük basınçlı (yaklaşık 80 cmH_2O) kısa süreli distansiyon; tanısal (glomerülasyonların ve Hunner lezyonlarının görülmesi) ve kısa süreli terapötik amaçla yapılır. Uzun süreli veya yüksek basınçlı distansiyon mesane rüptürü riski nedeniyle önerilmez.

Kilit noktalar

Özet

- İntravezikal tedaviler GAG onarımı, afferent duyarsızlaştırma ve antiinflamatuvar etkiye dayanır.
- DMSO %50, 50 mL, 15–20 dakika; sarımsak kokusu ve ilk alevlenme.
- Alkalinize lidokain hızlı rahatlama sağlar, etkisi kısadır.
- Hiyalüronik asit ± kondroitin sülfat iyi tolere edilir; kanıt gözlemseldir.
- Hunner lezyonunda fulgurasyon/lazer veya triamsinolon enjeksiyonu.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Parsons CL, et al. Alkalinized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis. *J Sex Med.* 2012;9:207–212.
3. Cox A, et al. CUA guideline: diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J.* 2016;10:E136–E155.

Bölüm 32

Kronik pelvik ağrı sendromu ve kronik prostatitte farmakoterapi

Tanım

Kronik prostatit / kronik pelvik ağrı sendromu (KP/KPAS): Erkekte, son 6 ayın en az 3'ünde süren, kanıtlanmış enfeksiyon veya başka bir belirgin nedenle açıklanamayan pelvik bölge ağrısı; sıklıkla AÜSS, cinsel işlev bozukluğu ve psikososyal yükle birliktedir. Kronik bakteriyel prostatit (NIH kategori II) ayrı bir antite olup Bölüm 8'de ele alınmıştır.

UPOINT yaklaşımı

KP/KPAS heterojen bir sendromdur; tek bir ilaç tüm hastalarda etkili değildir. Hastanın fenotipine göre tedavi seçilmesi (UPOINT) önerilir:

Alan	Bulgular	Tedavi örnekleri
Urinary (üriner)	AÜSS, rezidü	α1-blokerler, antimuskarinikler
Psikososyal	Depresyon, anksiyete, felaketleştirme	Psikoterapi, BDT, antidepresanlar
Organa özgü	Prostat hassasiyeti, lökosit	Kersetin, polen ekstresi, NSAİİ
Infection (enfeksiyon)	Pozitif kültür, antibiyotiğe yanıt	Antibiyotik
Nörolojik / sistemik	Mesane dışı ağrı, İBS, fibromiyalji	Nöromodülatör ilaçlar (amitriptilin, pregabalin)
Tenderness (kas hassasiyeti)	Pelvik taban tetik noktaları	Pelvik taban fizyoterapisi, miyofasyal gevşetme

Farmakolojik seçenekler

Ajan	Doz	Kanıt ve EAU yaklaşımı
α1-blokerler (tamsulosin, alfuzosin, silodosin)	Standart dozlar, en az 12 hafta	Yeni tanı almış, α-bloker almamış ve semptom süresi kısa olan hastalarda yarar; EAU: önerilir

Ajan	Doz	Kanıt ve EAU yaklaşımı
Antibiyotikler (florokinolonlar, tetrasiklinler)	4–6 hafta	Antibiyotik almamış ve semptom süresi <1 yıl olan hastalarda; 2–4 haftada yanıt yoksa kesilir. Tekrarlayan ampirik kürlerden kaçınılmalıdır
NSAİİ'ler	Kısa süreli	Sınırlı ve kısa süreli yarar
Kersetin	500 mg günde 2 kez	Küçük randomize çalışmada yarar
Çavdar polen ekstresi	Ürüne göre	Küçük randomize çalışmalarda yarar
PDE5 inhibitörleri	Tadalafil 5 mg/gün	Eşlik eden ED ve AÜSS'de; küçük çalışmalar
5ARI		Yalnızca eşlik eden BPH'de; rutin önerilmez
Pregabalin, gabapentin		Pregabalinin birincil sonlanım noktasında plaseboya üstünlüğü gösterilmemiştir
Amitriptilin	10–50 mg yatarken	Nöropatik ve santral sensitizasyon bileşeninde
Botulinum toksin (pelvik taban kaslarına)		Seçilmiş hastada; kanıt sınırlı

Gereksiz antibiyotik kürleri

KP/KPAS hastalarında birçok ampirik antibiyotik kürünün ardı ardına verilmesi yaygın bir hatadır. Kanıtlanmış enfeksiyon yoksa ve ilk kür yanıtsızsa, ek antibiyotik kürleri yararsızdır; florokinolonların ciddi yan etkileri ve direnç gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Farmakoloji dışı yaklaşımlar (çoğu hastada ilaçlarla birlikte esastır): pelvik taban fizyoterapisi, akupunktur, düşük yoğunluklu şok dalga tedavisi, bilişsel davranışçı terapi, fiziksel aktivite.

Kilit noktalar

Özet

- KP/KPAS heterojendir; UPOINT fenotiplemesine göre multimodal tedavi.
- α1-blokerler ve antibiyotikler yeni tanılı, tedavi almamış ve kısa süreli semptomu olan hastalarda daha etkilidir.
- Kanıtlanmış enfeksiyon yoksa tekrarlayan antibiyotik kürleri verilmez.
- Kersetin ve polen ekstresi organa özgü fenotipte seçenektir.
- Pelvik taban fizyoterapisi ve psikososyal destek tedavinin temel parçalarıdır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology.* 2010;75:1249–1253.
3. Pontari MA, et al. Pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:1586–1593.
4. Shoskes DA, et al. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology.* 1999;54:960–963.

Kısım VII

Taş Hastalığı

33. Renal kolikte analjezi
34. Medikal ekspulsif tedavi
35. Metabolik değerlendirmeye göre medikal tedavi
36. Kemolitoliz
37. Stent semptomlarının farmakolojik yönetimi
38. Fitoterapötikler ve takviyeler

Bölüm 33

Renal kolikte analjezi

Patofizyoloji ve hedef

Renal kolik, taşın üreteri tıkamasıyla toplayıcı sistemde basıncın artması, kapsül gerilmesi ve üreter düz kasının spazmı sonucu ortaya çıkar. Obstrüksiyon, renal **prostaglandin** sentezini artırır; prostaglandinler afferent arteriyolde vazodilatasyon ve diürez yaparak toplayıcı sistem basıncını daha da artırır ve ağrıyı şiddetlendirir. Bu mekanizma, NSAİİ'lerin renal kolikteki üstünlüğünü açıklar:

- Ağrı aracılarının (prostaglandinler) azalması
- Renal kan akımı ve idrar üretiminin azalmasıyla toplayıcı sistem basıncının düşmesi
- Üreter düz kasında inflamasyon ve ödemin azalması

Temel ilke

EAU, kontrendikasyon yoksa renal kolikte **ilk seçenek olarak NSAİİ** (veya metamizol) önerir. Opioidler NSAİİ'lere göre daha fazla kusma ve ek analjezik gereksinimiyle ilişkilidir; ikinci basamakta kullanılır.

İlaç monografları

Diklofenak sodyum

Sınıf / Mekanizma
Selektif olmayan COX inhibitörü (COX-2'ye görece eğilimli)

Farmakokinetik
IM uygulamada etki 15–30 dakikada başlar. Hepatik (CYP2C9) metabolizma.

Endikasyonlar
Renal kolik; postoperatif ağrı.

Doz
75 mg IM (derin gluteal); gerekirse 12 saat sonra tekrar. Günlük en fazla 150 mg. Rektal 50–100 mg alternatiftir.

Renal / hepatik ayar
eGFR <30 mL/dk'da kaçınılmalıdır. Tek böbrekli veya azalmış GFR'li hastada dikkat; obstrüktif böbrekte GFR'yi geçici olarak düşürebilir.

Yan etkiler
GİS kanaması ve ülser, akut böbrek hasarı, hiperkalemi, sıvı tutulumu, **kardiyovasküler trombotik olaylar** (diklofenakta özellikle belirgin), enjeksiyon yerinde apse ve nekroz.

Kontrendikasyonlar
Aktif peptik ülser veya GİS kanaması, ağır kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, ağır renal veya hepatik yetmezlik, **gebeliğin üçüncü trimesteri**, NSAİİ ile tetiklenen astım.

Etkileşimler
Antikoagülanlar ve antiagreganlar (kanama), ACE inhibitörü/ARB + diüretik ("üçlü darbe" ile akut böbrek hasarı), lityum ve metotreksat düzeyini artırır.

Kılavuz
EAU: renal kolikte NSAİİ ilk seçenektir (güçlü). Kardiyovasküler riski yüksek hastada diklofenak ve ibuprofen dikkatle kullanılmalıdır.

Türkiye
Ruhsatlı; acil serviste yaygın kullanılır.

Ketorolak

Sınıf / Mekanizma
Güçlü analjezik etkili selektif olmayan COX inhibitörü.

Doz
30 mg IV veya IM; 65 yaş üstü, <50 kg veya renal yetmezlikte 15 mg. Toplam tedavi süresi en fazla 5 gün.

Yan etkiler
Diğer NSAİİ'lere göre daha yüksek GİS kanaması ve akut böbrek hasarı riski.

Kontrendikasyonlar
Diklofenakla benzer; ayrıca hipovolemi, kanama diyatezi, serebrovasküler kanama.

Kılavuz
IV uygulanabilen NSAİİ seçeneği; 10–15 mg dozun analjezik tavan etkisine ulaştığına dair veri vardır.

Türkiye
Ruhsatlı: Rolgicin 30 mg/mL IM/IV ampul ve 10 mg film kaplı tablet.

İbuprofen (IV / oral)

Sınıf / Mekanizma
Selektif olmayan COX inhibitörü.

Doz
Oral 400–800 mg günde 3 kez; IV 400–800 mg, 6 saatte bir (günlük en fazla 3200 mg).

Yan etkiler / Kontrendikasyonlar
NSAİİ sınıfı.

Kılavuz
Evde ve taburculuk sonrası ağrı kontrolünde oral seçenek.

Türkiye
Ruhsatlı.

Metamizol (dipiron)

Sınıf / Mekanizma
Pirazolon türevi; santral ve periferik COX inhibisyonu, kannabinoid ve opioiderjik sistemler üzerinden analjezik ve spazmolitik etki. Antiinflamatuvar etkisi zayıftır.

Doz
1–2 g IV yavaş (en az 5 dakikada) veya IM; günlük en fazla 4–5 g.

Yan etkiler
Agranülositoz (nadir ama ölümcül olabilir; uzun süreli kullanımda risk artar), hızlı IV uygulamada **hipotansiyon** ve şok, aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Kontrendikasyonlar
Pirazolon alerjisi, kemik iliği fonksiyon bozukluğu, G6PD eksikliği, akut intermitan porfiri, gebeliğin ilk ve son trimesteri.

Kılavuz
EAU: NSAİİ'lerin kontrendike olduğu durumlarda alternatif. Bazı ülkelerde agranülositoz riski nedeniyle piyasada değildir.

Türkiye
Ruhsatlı; yaygın kullanılır.

Parasetamol (IV)

Sınıf / Mekanizma
Santral etkili analjezik ve antipiretik; zayıf periferik COX inhibisyonu.

Doz
1 g IV 15 dakikada; 6 saatte bir (≥50 kg erişkinde günlük en fazla 4 g). Kilo <50 kg, alkol kullanımı, malnütrisyon veya karaciğer hastalığında günlük doz azaltılır.

Yan etkiler
Aşırı dozda hepatotoksisite.

Kılavuz
NSAİİ'lere göre daha az etkili olabilir; NSAİİ kontrendikasyonunda ve **gebelikte** tercih edilen analjeziktir. NSAİİ ile kombinasyon multimodal yaklaşımın parçasıdır.

Türkiye
Ruhsatlı.

Opioidler (morfin, tramadol, hidromorfon)

Sınıf / Mekanizma
μ-opioid reseptör agonistleri (tramadol ayrıca serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu).

Doz
Morfin 0,05–0,1 mg/kg IV, titre ederek; tramadol 50–100 mg IV/oral, 6 saatte bir (günlük en fazla 400 mg).

Yan etkiler
Bulantı ve kusma (sık), sedasyon, solunum depresyonu, kabızlık, retansiyon. Tramadol: nöbet eşiğini düşürür, serotonerjik ilaçlarla serotonin sendromu, CYP2D6 polimorfizmine bağlı değişken etki.

Kontrendikasyonlar
Solunum depresyonu, paralitik ileus; tramadol için epilepsi ve MAO inhibitörü kullanımı.

Kılavuz
EAU: NSAİİ'lere yanıtsız veya NSAİİ kontrendike hastada ikinci basamak. **Petidin (meperidin), yüksek kusma oranı ve nörotoksik metaboliti nedeniyle önerilmez.**

Türkiye
Ruhsatlı (kırmızı/yeşil reçete statüsü molekül ve forma göre değişir).

Yardımcı tedaviler

Ajan	Kanıt	Öneri
Hiyosin butilbromür (antispazmodik)	NSAİİ'ye ek analjezik yarar göstermemiştir	Rutin önerilmez
Metoklopramid 10 mg IV	Bulantı-kusma için etkili	Kusması olan hastada

Ajan	Kanıt	Öneri
Ondansetron 4–8 mg IV	Bulantı-kusma için etkili	QT uzaması olan hastada dikkat
Zorlu IV sıvı / diürez	Ağrıyı veya taş düşürmeyi iyileştirmez	Önerilmez; dehidratasyonda idame
IV lidokain	Küçük çalışmalarda dirençli ağrıda etkili	Araştırma düzeyinde
Desmopressin	Ek etkisi tutarsız	Rutin önerilmez
Lokal ısı uygulaması	Küçük yarar	Destekleyici

Klinik uygulama

Analjeziyle geçiştirilmemesi gereken durumlar

Ateş veya sepsis bulguları, tek böbrek, bilateral obstrüksiyon, anüri, akut böbrek hasarı ve tedaviye dirençli ağrı acil **dekompresyon** (DJ stent veya perkütan nefrostomi) gerektirir. Enfekte obstrüktif böbrekte analjezi ve antibiyotikle beklemek, ürosepsis riskini artırır.

Özel durumlar.

- **Gebelik:** Parasetamol birinci seçenektir. NSAİİ'ler 20. haftadan sonra fetal böbrek fonksiyonu ve amniyon sıvısı üzerindeki etkileri, üçüncü trimesterde ise duktus arteriyozusun erken kapanması riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Gerekirse kısa süreli opioid.
- **Kronik böbrek hastalığı:** NSAİİ'lerden kaçınılır; parasetamol ve dikkatli titre edilen opioid.
- **Kardiyovasküler hastalık:** Diklofenaktan kaçınılır; kısa süreli düşük doz ibuprofen veya parasetamol ± metamizol.
- **Taburculuk:** Oral NSAİİ (ör. ibuprofen veya diklofenak) düzenli kullanım + ağrıda ek doz; MET endikasyonu varsa α-bloker (Bölüm 34).

Kilit noktalar

Özet

- NSAİİ'ler renal kolikte ilk seçenektir; prostaglandin aracılı basınç artışını da azaltır.
- Metamizol alternatif; hızlı IV uygulamada hipotansiyon, nadiren agranülositoz.
- Opioidler ikinci basamak; petidin önerilmez.
- Antispazmodiklerin NSAİİ'ye ek yararı yoktur; zorlu sıvı verilmez.
- Gebelikte parasetamol; NSAİİ'ler 20. haftadan sonra kullanılmaz.
- Ateş, tek böbrek, anüri ve dirençli ağrı acil dekompresyon gerektirir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Pathan SA, et al. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1999–2007.
3. Pathan SA, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and paracetamol in the treatment of acute renal colic. *Eur Urol.* 2018;73:583–595.
4. Motov S, et al. Comparison of intravenous ketorolac at three single-dose regimens for treating acute pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2017;70:177–184.

Bölüm 34

Medikal ekspulsif tedavi

Fizyoloji ve hedef

Üreter düz kası α1-adrenerjik reseptörler (özellikle distal üreterde yoğun olan **α1D ve α1A**), L-tipi kalsiyum kanalları ve PDE5 aracılı sinyal yolakları ile kontrol edilir. Taş pasajını kolaylaştırmak için hedeflenen etkiler:

- Distal üreter ve üreterovezikal bileşkede bazal tonusun ve spazmın azaltılması
- Peristaltizmin, taşın önünde gevşeme ve arkasında itme şeklindeki koordinasyonunun korunması
- Mukozal ödem ve inflamasyonun azaltılması

Kanıtın özeti

Tartışmalı kanıtlar ve uzlaşı

İlk meta-analizler, α-blokerlerle taş düşme oranında belirgin artış göstermişti. Daha sonra yapılan büyük, plasebo kontrollü çalışmalar (SUSPEND, STONE) **küçük (≤5 mm) taşlarda** fark bulmadı. Güncel meta-analizler ve EAU, yararın esas olarak **>5 mm distal üreter taşlarında** belirgin olduğu sonucuna varmaktadır: bu grupta α-blokerler taş düşme oranını artırır, düşme süresini ve analjezik gereksinimini azaltır.

İlaç monografları

Tamsulosin (MET)

Sınıf / Mekanizma

α1A/α1D-selektif bloker (genel bilgiler Bölüm 18).

Endikasyonlar

Endikasyon dışı: >5 mm distal üreter taşında medikal ekspulsif tedavi; SWL ve URS sonrası fragman pasajının kolaylaştırılması; üreteral erişim kılıfı öncesi.

Doz

0,4 mg günde tek doz, **en fazla 4–6 hafta**.

Yan etkiler
Baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, retrograd ejakülasyon / anejakülasyon (genç erkekte önceden anlatılmalı).

Kontrendikasyonlar
Ortostatik hipotansiyon, ağır hepatik yetmezlik; planlı katarakt cerrahisinde göz hekimine bilgi verilmeli.

Kılavuz
EAU: >5 mm distal üreter taşı için medikal ekspulsif tedavi olarak α-bloker önerilir (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı; MET endikasyon dışıdır.

Silodosin (MET)

Sınıf / Mekanizma
Yüksek α1A selektivitesi.

Doz
8 mg günde tek doz, en fazla 4 hafta.

Kılavuz
Meta-analizlerde distal üreter taşlarında tamsulosine benzer veya biraz daha yüksek düşme oranları bildirilmiştir. Ejakülasyon bozukluğu daha sıktır.

Türkiye
Ruhsatlı: Urorec 4 ve 8 mg kapsül. MET kullanımı ruhsat dışıdır (endikasyon BPH).

Nifedipin (MET)

Sınıf / Mekanizma
Dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri; üreter düz kasında L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder.

Doz
Uzatılmış salımlı 30 mg günde tek doz.

Yan etkiler
Baş ağrısı, yüzde kızarma, periferik ödem, hipotansiyon, refleks taşikardi.

Kılavuz
α-blokerlere göre daha az etkili bulunmuştur; α-bloker kullanılamayan hastada alternatif.

Kortikosteroidler (ör. deflazakort, prednizolon): Tek başına etkisizdir; α-blokerle kombinasyonda ek yararı sınırlıdır ve yan etkileri nedeniyle rutin önerilmez.

PDE5 inhibitörleri (tadalafil): Küçük çalışmalarda α-blokerle kombinasyonda pasajı artırdığı bildirilmiştir; kanıt düzeyi düşüktür.

Hasta seçimi

Uygun aday	Uygun olmayan aday
Ağrısı kontrol altında	Kontrol edilemeyen ağrı
Ateş ve enfeksiyon bulgusu yok	Ateş, piyüri ile birlikte obstrüksiyon, sepsis
Böbrek fonksiyonu normal	Akut böbrek hasarı, tek böbrek, bilateral obstrüksiyon
Taş ≤10 mm, tercihen distal üreterde ve >5 mm	Taş >10 mm (spontan düşme olasılığı düşük)
Hasta izlem için uygun	Uzun süre izlem yapılamayacak hasta (iş, seyahat)

İzlem

- Taşın düşüp düşmediği ve hidronefroz, 1–2 haftalık aralarla görüntüleme (ultrasonografi, KÜB veya düşük doz BT) ile izlenir.
- **4–6 hafta** içinde düşmeyen taş aktif tedavi gerektirir.
- Hastaya idrarını süzerek taşı toplaması ve analiz için getirmesi söylenir (metabolik değerlendirme için).
- Ateş, kontrolsüz ağrı veya idrar çıkışının azalması durumunda acile başvurması gerektiği anlatılır.

Özel gruplar.

- **Kadın:** α-blokerler kadınlarda da etkilidir; endikasyon dışı kullanım olduğu hastaya belirtilmelidir.
- **Çocuk:** Tamsulosinin distal üreter taşlarında etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (endikasyon dışı).
- **Gebelik:** MET'in güvenliliği yeterince çalışılmamıştır; rutin önerilmez.

SWL ve URS sonrası

α-blokerler SWL sonrası fragman pasajını hızlandırır ve kolik ataklarını azaltır; özellikle >10 mm böbrek ve üreter taşlarında yarar bildirilmiştir. URS öncesi α-bloker verilmesi üreteral erişim kılıfının yerleştirilmesini kolaylaştırabilir.

Kilit noktalar

Özet

- Yarar esas olarak >5 mm distal üreter taşlarındadır; ≤5 mm taşlarda plaseboya üstünlük gösterilmemiştir (SUSPEND).
- Tamsulosin 0,4 mg/gün en fazla 4–6 hafta; silodosin 8 mg alternatif.
- Nifedipin α-blokerlerden daha az etkilidir; kortikosteroidler rutin önerilmez.
- Ateş, kontrolsüz ağrı, akut böbrek hasarı ve tek böbrekte MET değil, dekompresyon/aktif tedavi.
- 4–6 haftada düşmeyen taş aktif tedavi gerektirir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Pickard R, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial (SUSPEND). *Lancet.* 2015;386:341–349.
3. Meltzer AC, et al. Effect of tamsulosin on passage of symptomatic ureteral stones: a randomized clinical trial (STONE). *JAMA Intern Med.* 2018;178:1051–1057.
4. Campschroer T, et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:CD008509.

Bölüm 35

Metabolik değerlendirmeye göre medikal tedavi

Genel yaklaşım

Taş hastalığı tekrarlayıcıdır; tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık yarısında 5–10 yıl içinde yeni taş gelişir. Medikal profilaksi, **taş analizi** ve yüksek riskli hastalarda **24 saatlik idrar metabolik değerlendirmesi** (hacim, kalsiyum, oksalat, sitrat, ürik asit, sodyum, magnezyum, fosfat, kreatinin, pH; sistinüri şüphesinde sistin) sonuçlarına göre planlanır.

Yüksek risk grubu: Çocuk ve genç erişkin, sık tekrarlayan taş, bilateral veya tek böbrekte taş, nefrokalsinozis, sistin/ürik asit/enfeksiyon/kalsiyum fosfat (brushit) taşı, hiperparatiroidi, renal tübüler asidoz, malabsorpsiyon ve bariatrik cerrahi, tıbbi kalıtsal hastalıklar.

Genel önlemler (tüm taş hastaları)

- Günlük idrar hacmi **>2–2,5 L** olacak şekilde sıvı alımı
- Normal kalsiyum alımı (1000–1200 mg/gün); **kalsiyum kısıtlaması yapılmaz** (bağırsakta oksalat bağlanmasını azaltarak oksalat emilimini artırır)
- Tuz alımının <5 g/gün ile sınırlanması
- Hayvansal protein alımının ılımlı tutulması (0,8–1 g/kg/gün)
- Oksalattan zengin gıdaların ölçülü tüketimi
- Normal vücut ağırlığının korunması

Metabolik bozukluğa göre tedavi

Bozukluk	Birinci seçenek	Hedef
Hiperkalsiüri	Tiyazid veya tiyazid benzeri diüretik + potasyum sitrat	İdrar kalsiyumunun azalması
Hipositratüri	Alkalin sitrat (potasyum sitrat)	İdrar sitratının normale dönmesi
Hiperürikozüri (kalsiyum oksalat taşıyla)	Alkalin sitrat ± allopürinol	

Bozukluk	Birinci seçenek	Hedef
Ürik asit taşı	Alkalinizasyon (idrar pH 6,2–6,8; eritme için 7,0–7,2) ± allopürinol	
Enterik hiperoksalüri	Yemekle kalsiyum, düşük oksalat ve yağ diyeti, alkalin sitrat	
Primer hiperoksalüri tip 1	Piridoksin; lumasiran veya nedosiran	
Hipomagnezüri	Magnezyum	
Distal renal tübüler asidoz	Alkalin sitrat	Sistemik asidozun düzelmesi
Sistinüri	Bol sıvı, alkalinizasyon (pH ≥7,5); gerekirse tiopronin	İdrar sistin konsantrasyonu <250 mg/L
Enfeksiyon (struvit) taşı	Taşın tamamen temizlenmesi, antibiyotik, asidifikasyon; seçilmiş olguda asetohidroksamik asit	

İlaç monografları

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler (hidroklorotiyazid, klortalidon, indapamid)

Sınıf / Mekanizma

Distal kıvrımlı tübülde Na-Cl kotransporterinin inhibisyonu; hafif hacim azalmasıyla proksimal tübülde kalsiyum geri emiliminin artması ve distal tübülde kalsiyum geri emiliminin artması sonucu **idrar kalsiyumunun azalması**.

Endikasyonlar

Hiperkalsiürik kalsiyum taşı hastalığı; medüller sünger böbrek ve nefrojenik diyabetes insipidus ile ilişkili durumlar.

Doz

Hidroklorotiyazid 25–50 mg/gün; klortalidon 25 mg/gün; indapamid 2,5 mg/gün.

Renal / hepatik ayar

eGFR <30 mL/dk'da tiyazidlerin etkinliği azalır.

Yan etkiler

Hipokalemi (idrar sitratını düşürür; potasyum sitrat ile birlikte verilmesinin nedeni), hiponatremi, hiperürisemi ve gut, hiperglisemi, dislipidemi, hipotansiyon, fotosensitivite. Uzun süreli hidroklorotiyazid kullanımında non-melanom cilt kanseri riskinde artış bildirilmiştir.

Kontrendikasyonlar

Sülfonamid alerjisi, hiponatremi, hiperkalsemi, Addison hastalığı.

Etkileşimler

Lityum düzeyini artırır; NSAİİ'ler etkiyi azaltır.

Kılavuz

EAU: hiperkalsiüride tiyazid önerilir. Ancak **NOSTONE** çalışmasında (2023) hidroklorotiyazid 12,5–50 mg, tekrarlayan kalsiyum taşı olan hastalarda plaseboya göre rekürensi azaltmamıştır. Bu sonuç, tiyazidlerin yerinin yeniden tartışılmasına neden olmuştur.

Türkiye

Ruhsatlı: indapamid (Fludex SR 1,5 mg) ve hidroklorotiyazid içeren ürünler (çoğunlukla sabit doz kombinasyonlar). Klortalidon yalnızca rezerpin kombinasyonu olarak bulundu.

Alkalin sitrat (potasyum sitrat, potasyum-sodyum sitrat)

Sınıf / Mekanizma

Metabolize olarak bikarbonata dönüşür; idrarı alkalinize eder ve sitrat atılımını artırır. Sitrat, kalsiyumla çözünür kompleks oluşturur ve kalsiyum oksalat kristal büyümesini ve agregasyonunu inhibe eder.

Endikasyonlar

Hipositratüri, distal RTA, ürik asit taşı (önleme ve eritme), sistinüri, hiperürikozürili kalsiyum oksalat taşı, tiyazid ilişkili hipokalemi.

Doz

EAU: alkalin sitrat 9–12 g/gün, 2–3 doza bölünmüş. Potasyum sitrat olarak genellikle 30–60 mEq/gün; idrar pH'ı ve sitrat düzeyine göre titre edilir.

Renal / hepatik ayar

Renal yetmezlikte hiperkalemi riski; eGFR <30 mL/dk'da kaçınılır veya potasyum izlemiyle sodyum içeren formlar seçilir.

Yan etkiler

GİS yakınmaları (yemekle alınmalı), hiperkalemi.

Kontrendikasyonlar
Hiperkalemi, ağır renal yetmezlik, üreaz üreten bakteriyle aktif İYE (alkalinizasyon struvit oluşumunu artırır), gecikmiş gastrik boşalım ve özofageal darlık (tablet formu).

Etkileşimler
ACE inhibitörü/ARB, potasyum tutucu diüretikler, TMP-SMX ile hiperkalemi. Metenamin hippüratın etkisini ortadan kaldırır.

Kılavuz
EAU: hipositratüride alkalin sitrat önerilir (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı: Urocit-K 10 mEq (1080 mg) kontrollü salımlı tablet ve eşdeğerleri; beyaz reçete.

Kalsiyum fosfat taşı ve aşırı alkalinizasyon

İdrar pH'ının 6,5–7'nin üzerine çıkması **kalsiyum fosfat** çökmesini kolaylaştırır. Kalsiyum fosfat (özellikle brushit) taşı olan hastalarda alkalinizasyon dikkatle ve pH izlemiyle yapılmalıdır.

Allopürinol

Sınıf / Mekanizma
Ksantin oksidaz inhibitörü; ürik asit oluşumunu azaltır.

Endikasyonlar
Hiperürikozüri ile birlikte ürik asit veya kalsiyum oksalat taşı; gut.

Doz
100 mg/gün ile başlanır; 100–300 mg/gün.

Renal / hepatik ayar
Böbrek yetmezliğinde düşük dozla başlanıp titre edilir.

Yan etkiler
Döküntü; nadir ama ölümcül olabilen **allopürinol aşırı duyarlılık sendromu** ve Stevens-Johnson sendromu (HLA-B*58:01 taşıyıcılarında risk yüksek; Han Çinlisi, Tay ve Kore kökenlilerde tarama önerilir).

Etkileşimler
Azatioprin ve 6-merkaptopürin düzeyini tehlikeli şekilde artırır (doz %25'e indirilmeli veya kombinasyondan kaçınılmalı). Ampisilin/amoksisilinle döküntü artar.

Kılavuz
EAU: hiperürikozürili hastada ürik asit taşı ve kalsiyum oksalat taşı önlenmesinde önerilir.

Türkiye
Ruhsatlı.

Febuksostat

Sınıf / Mekanizma
Non-pürin selektif ksantin oksidaz inhibitörü.

Doz
80 mg/gün.

Yan etkiler
Karaciğer enzim yüksekliği. CARES çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olan gut hastalarında allopürinole göre kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümde artış görülmüştür.

Etkileşimler
Azatioprin ve merkaptopürinle kontrendike.

Kılavuz
Allopürinolü tolere edemeyen hastada alternatif; kardiyovasküler hastalıkta dikkat.

Türkiye
Ruhsatlı.

Tiopronin (alfa-merkaptopropiyonilglisin)

Sınıf / Mekanizma
Tiyol içeren ajan; sistinle disülfit değişimi yaparak sistinden 50 kat daha çözünür bir kompleks oluşturur.

Endikasyonlar
Sıvı ve alkalinizasyona rağmen yeterli yanıt alınamayan veya idrar sistini >3 mmol/gün olan sistinüri.

Doz
Erişkinde başlangıç genellikle 800 mg/gün, 3 doza bölünmüş; idrar sistin konsantrasyonuna göre titre edilir (hedef <250 mg/L).

Yan etkiler
Döküntü, ateş, artralji, tat bozukluğu, proteinüri ve nefrotik sendrom, kemik iliği supresyonu. D-penisilamine göre daha iyi tolere edilir.

Kontrendikasyonlar
Gebelik (göreli), önceki ağır reaksiyon.

Kılavuz
EAU: sistinüride ilk basamak sıvı ve alkalinizasyondur; gerekirse tiopronin önerilir.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

D-penisilamin

Sınıf / Mekanizma
Tiyol ajanı; sistinle çözünür disülfit oluşturur.

Doz
250 mg/gün ile başlanıp 1–2 g/gün'e çıkılır (3–4 doza bölünmüş). **Piridoksin** 25–50 mg/gün eklenir.

Yan etkiler
Tiopronine göre daha sık: döküntü, ateş, tat kaybı, membranöz nefropati, kemik iliği supresyonu, otoimmün tablolar (myastenia gravis, pemfigus, lupus benzeri).

Kılavuz
Tiopronin bulunamadığında veya tolere edilemediğinde.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Asetohidroksamik asit

Sınıf / Mekanizma
Bakteriyel **üreaz inhibitörü**; idrar amonyak ve pH'ını düşürerek struvit oluşumunu engeller.

Endikasyonlar
Taşın tamamen temizlenemediği tekrarlayan enfeksiyon taşlarında yardımcı tedavi.

Doz
15 mg/kg/gün, 3–4 doza bölünmüş (erişkinde genellikle 250 mg günde 3–4 kez).

Yan etkiler
Baş ağrısı, GİS yakınmaları, **derin ven trombozu**, hemolitik anemi, alkolle döküntü.

Kontrendikasyonlar
Gebelik (teratojen), ileri renal yetmezlik.

Kılavuz
EAU: yan etkileri nedeniyle seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Primer hiperoksalüri

Karaciğerde glioksilat metabolizmasının kalıtsal bozukluğudur. **Tip 1** (AGXT geni) en sık ve en ağır formdur; nefrokalsinozis, tekrarlayan taş ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açar.

Ajan	Mekanizma	Kullanım
Piridoksin	AGT enziminin kofaktörü	5 mg/kg/gün ile başlanıp 20 mg/kg/gün'e kadar; özellikle G170R ve F152I mutasyonlarında yanıt iyi
Lumasiran	Glikolat oksidaza yönelik siRNA (subkutan)	Tip 1'de idrar oksalatını belirgin şekilde düşürür; kiloya göre aylık yükleme, sonra 3 ayda bir idame
Nedosiran	Laktat dehidrojenaz A'ya yönelik siRNA (subkutan)	Tip 1'de ayda bir
Alkalin sitrat	Kristalizasyon inhibisyonu	Destek tedavisi

Bu hastalar nefroloji ve metabolizma uzmanlarıyla birlikte izlenmelidir.

Kilit noktalar

Özet

- Tüm hastalarda: idrar >2–2,5 L/gün, normal kalsiyum, düşük tuz.
- Hiperkalsiüri: tiyazid + potasyum sitrat; NOSTONE çalışması tiyazidin etkinliğini sorgulatmıştır.
- Hipositratüri ve distal RTA: alkalin sitrat; kalsiyum fosfat taşında aşırı alkalinizasyondan kaçın.
- Ürik asit taşı: alkalinizasyonla eritilebilir (pH 7,0–7,2); hiperürikozüride allopürinol.
- Allopürinol azatioprinle tehlikeli etkileşir; HLA-B*58:01 riski.
- Sistinüri: hedef pH ≥7,5 ve sistin <250 mg/L; gerekirse tiopronin.
- Asetohidroksamik asit üreaz inhibitörüdür; teratojen ve DVT riski.
- Primer hiperoksalüri tip 1: piridoksin, lumasiran, nedosiran.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Dhayat NA, et al. Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence (NOSTONE). *N Engl J Med.* 2023;388:781–791.
3. Pearle MS, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192:316–324.
4. Garrelfs SF, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1 (ILLUMINATE-A). *N Engl J Med.* 2021;384:1216–1226.
5. White WB, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout (CARES). *N Engl J Med.* 2018;378:1200–1210.

Bölüm 36

Kemolitoliz

Tanım

Kemolitoliz, taşın kimyasal yolla çözülmesidir. İki şekilde uygulanır:

- **Oral kemolitoliz:** İdrar pH'ının sistemik olarak değiştirilmesi; esas olarak **ürik asit** taşlarında etkilidir.
- **Perkütan (irrigasyon) kemolitolizi:** Nefrostomi aracılığıyla toplayıcı sisteme çözücü solüsyon verilmesi; günümüzde seyrek kullanılır.

Oral kemolitoliz

Ürik asit taşı eritilebilir

Saf ürik asit taşları radyolüsenttir, BT'de düşük yoğunlukludur (genellikle <500 HU) ve asidik idrarda (pH <5,5) oluşur. İdrar pH'ı **7,0–7,2**'ye yükseltildiğinde haftalar–aylar içinde çözülebilir. EAU, ürik asit taşlarında oral kemolitolizi önerir.

Uygulama.

- Alkalin sitrat (potasyum sitrat) veya sodyum bikarbonat; doz idrar pH'ına göre titre edilir (Bölüm 35).
- Hasta günde birkaç kez idrar pH'ını şerit veya pH metre ile ölçer.
- Hiperürikozüri varsa allopürinol eklenir.
- Günlük idrar hacmi >2–2,5 L olmalıdır.
- Ultrason veya düşük doz BT ile 1–3 ayda bir yanıt değerlendirilir.

Obstrüksiyon varsa

Obstrüktif ürik asit taşında kemolitoliz başlanırken drenaj (DJ stent veya nefrostomi) gereklidir; enfeksiyon veya akut böbrek hasarı varsa önce dekompresyon yapılır.

Sistin taşı: İdrar pH'ının ≥7,5'e yükseltilmesi ve tiyol ajanları ile çözünürlük artırılabilir; ancak oluşmuş büyük sistin taşlarının oral tedaviyle tamamen erimesi nadirdir.

Perkütan irrigasyon kemolitolizi

Taş tipi	Solüsyon	Not
Struvit, karbonat apatit	Hemiasidrin (Renacidin, %10) veya Suby G solüsyonu	Hipermagnezemi riski (serum Mg izlemi), sepsis riski
Ürik asit	THAM-E (trometamol) veya sodyum bikarbonat solüsyonu	Oral tedavi genellikle yeterlidir
Sistin	THAM-E, N-asetilsistein	Yavaş ve sınırlı etki

Güvenlik koşulları: Steril idrar, düşük basınçlı drenaj (giriş ve çıkış için iki ayrı kateter veya nefrostomi), toplayıcı sistemde kaçak olmaması ve yakın izlem. Enfekte idrar, ekstravazasyon veya obstrüksiyonda irrigasyon durdurulur.

Endoskopik tekniklerin gelişmesiyle perkütan kemolitoliz, rezidü fragmanların temizlenmesi gibi seçilmiş durumlarla sınırlı kalmıştır.

Kilit noktalar

Özet

- Oral kemolitoliz esas olarak ürik asit taşında etkilidir: hedef idrar pH'ı 7,0–7,2.
- Obstrüksiyon veya enfeksiyon varsa önce drenaj.
- Perkütan kemolitoliz (hemiasidrin, THAM-E) seyrek kullanılır; steril idrar ve düşük basınçlı drenaj şarttır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Rodman JS, Williams JJ, Peterson CM. Dissolution of uric acid calculi. *J Urol.* 1984;131:1039–1044.

Bölüm 37

Stent semptomlarının farmakolojik yönetimi

Patofizyoloji

Double-J (DJ) üreteral stent taşıyan hastaların çoğunda yaşam kalitesini bozan semptomlar gelişir: sıklık, sıkışma, dizüri, hematüri, yan ağrısı (özellikle işeme sırasında) ve cinsel işlev bozukluğu.

Başlıca mekanizmalar:

- Stentin distal ucunun **trigonu ve mesane boynunu irrite etmesi** → depolama semptomları
- İşeme sırasında idrarın **böbreğe reflüsü** ve toplayıcı sistem basıncının artması → yan ağrısı
- Üreter düz kasının spazmı

Farmakolojik seçenekler

Ajan grubu	Örnek ve doz	Hedeflenen semptom	Kanıt
α1-blokerler	Tamsulosin 0,4 mg/gün; silodosin 8 mg/gün; alfuzosin 10 mg/gün	Ağrı ve depolama semptomları	Meta-analizlerde tutarlı yarar; en çok çalışılan grup
Antimuskarinikler	Solifenasin 5–10 mg/gün; tolterodin 4 mg/gün	Sıkışma, sıklık	Yarar mevcut; α-blokerle kombinasyon daha etkili
β3 agonist	Mirabegron 50 mg/gün	Depolama semptomları ve ağrı	Randomize çalışmalarda yarar; antikolinerjik yan etki yok
PDE5 inhibitörü	Tadalafil 5 mg/gün	Ağrı, depolama, cinsel işlev	Küçük çalışmalarda yarar
NSAİİ / analjezik	İbuprofen, parasetamol	Ağrı	Semptomatik
İntravezikal lokal anestezik / ketorolak	İşlem sonunda instilasyon	Erken postoperatif ağrı	Sınırlı veri
Pregabalin	75 mg/gün	Ağrı	Sınırlı veri

Pratik öneri

Kontrendikasyon yoksa DJ stent takılan hastaya **α1-bloker** (tamsulosin veya silodosin) ve gerekirse **antimuskarinik veya mirabegron** verilmesi en çok kanıta sahip yaklaşımdır. Yaşlı hastada antimuskarinik yerine mirabegron tercih edilebilir.

Farmakoloji dışı önlemler

- **Stentin gerekliliğini sorgula:** Komplike olmayan URS sonrası stentsiz yaklaşım, stent semptomlarını tamamen önler.
- **Stent süresini kısa tut:** İp bağlı stent (string) ile kısa süreli drenaj.
- **Doğru uzunluk ve konum:** Distal halkanın orta hattı geçmemesi ve mesane boynunu çaprazlamaması semptomları azaltır.

Stentle ilişkili enfeksiyon ve kabuklanma

- Stent takılı hastada asemptomatik bakteriüri tedavi edilmez.
- Uzun süre unutulan stentlerde kabuklanma ve taş oluşumu görülür; stent kayıt sistemi ve hasta bilgilendirmesi önemlidir.
- Kabuklanmayı azaltmaya yönelik farmakolojik ajanlar (sitrat, asetohidroksamik asit) ve kaplamalar Bölüm 65'te ele alınmıştır.

Kilit noktalar

Özet

- Stent semptomları büyük ölçüde trigon irritasyonu ve işeme sırasında reflüyle ilişkilidir.
- α1-blokerler en çok kanıta sahip ajanlardır; antimuskarinik veya mirabegron eklenebilir.
- Stentin gerçekten gerekli olup olmadığını ve süresini sorgulamak en etkili önlemdir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Lamb AD, et al. Meta-analysis showing the beneficial effect of α-blockers on ureteric stent discomfort. *BJU Int.* 2011;108:1894–1902.

3. Xiang N, et al. Comparing efficacy and safety of mirabegron, tamsulosin, and solifenacin in ureteral stent-related symptoms: outcomes from a network meta-analysis. *Transl Androl Urol.* 2024;13:699–707. doi:10.21037/tau-23-642

Bölüm 38

Fitoterapötikler ve takviyeler

Taş hastaları sıklıkla bitkisel ürün ve takviye kullanır. Bazı takviyeler taş riskini azaltabilirken bazıları **artırır**. Bu bölüm, sık sorulan ürünlerle ilgili kanıtları özetler.

Taş riskini azaltabilecek ürünler

Ürün	Mekanizma	Kanıt
Limon suyu ve narenciye	Sitrat içeriği; idrar sitratını artırır	Hafif–orta artış; potasyum sitratın yerini tutmaz
Phyllanthus niruri	Kristal agregasyonunu ve büyümesini azalttığı ileri sürülür	Küçük çalışmalar; kanıt sınırlı
Hidroksisitrat (*Garcinia cambogia*)	Kalsiyum oksalat kristal büyümesini inhibe eder	Laboratuvar ve erken klinik veriler
Magnezyum	Oksalatla çözünür kompleks oluşturur	Hipomagnezüride kullanılabilir (Bölüm 35)
Probiyotikler (*Oxalobacter formigenes*, laktobasiller)	Bağırsakta oksalat yıkımı	Randomize çalışmalarda idrar oksalatında anlamlı azalma gösterilmemiştir

Taş riskini artırabilecek ürünler

Dikkat edilmesi gereken takviyeler

- **Yüksek doz C vitamini** (>1 g/gün): Askorbik asit oksalata metabolize olur; erkeklerde kalsiyum oksalat taşı riskini artırdığı gösterilmiştir.
- **Öğün dışında alınan kalsiyum takviyeleri**: Diyetle alınan kalsiyumdan farklı olarak taş riskini artırabilir. Kalsiyum takviyesi gerekiyorsa **yemekle birlikte** alınmalıdır.
- **Yüksek doz D vitamini**: Hiperkalsiüri yapabilir; taş hastasında D vitamini replasmanı idrar kalsiyumu izlenerek yapılmalıdır.
- **Oksalattan zengin bitkisel ürünler**: Ispanak ekstresi, yeşil çay ekstresi gibi konsantre ürünler.
- **Yüksek protein tozları ve kreatin**: Yüksek hayvansal protein yükü ürik asit ve kalsiyum atılımını artırır.

Hastaya pratik öneriler

- Sitrat için günlük limon suyu (taze sıkılmış, şekersiz) diyetin bir parçası olabilir.
- Takviye kullanmadan önce hekimine danışması ve kullandığı tüm ürünleri bildirmesi istenir.
- Gıda takviyelerinin içerik ve dozları standart değildir; etiket bilgilerine dikkat edilmelidir.

Kilit noktalar

Özet

- Limon suyu idrar sitratını hafifçe artırır; potasyum sitratın yerine geçmez.
- *Phyllanthus niruri*, hidroksisitrat ve probiyotikler için kanıt sınırlıdır.
- Yüksek doz C vitamini (>1 g/gün) taş riskini artırır.
- Kalsiyum takviyesi yemekle birlikte alınmalıdır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Thomas LD, et al. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern Med.* 2013;173:386–388.
3. Curhan GC, et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med.* 1997;126:497–504.

Kısım VIII

Androloji ve Cinsel Tıp

39. Erektil disfonksiyon
40. Priapizm
41. Ejakülasyon bozuklukları
42. Peyronie hastalığı
43. Hipogonadizm ve testosteron tedavisi
44. Erkek infertilitesi
45. Kadın cinsel disfonksiyonu
46. Erkek kontrasepsiyonu ve gelişmekte olan ajanlar

Bölüm 39

Erektil disfonksiyon

Fizyoloji ve hedef

Cinsel uyarı ile kavernöz sinir uçlarından ve endotelden salınan **nitrik oksit (NO)**, düz kas hücrelerinde çözünür guanilat siklazı aktive eder; artan **cGMP**, protein kinaz G üzerinden hücre içi kalsiyumu düşürür ve kavernöz düz kası gevşetir. Sinüzoidlerin dolmasıyla subtunikal venler tunika albugineaya bastırılarak venöz çıkış kısıtlanır (veno-oklüzif mekanizma). **PDE5**, cGMP'yi yıkarak ereksiyonu sonlandırır.

İkinci bir yolak, **prostaglandin E1 (PGE1)** ile adenilat siklaz–**cAMP** üzerinden düz kas gevşemesidir. İntrakavernozal ve intraüretral alprostadil bu yolağı kullanır ve NO salınımına bağımlı değildir.

Tedavi	Hedef	NO salınımına bağımlı mı?
PDE5 inhibitörleri	cGMP yıkımını azaltır	**Evet** (cinsel uyarı gerekir)
Alprostadil (PGE1)	cAMP artışı	Hayır
Papaverin	Selektif olmayan PDE inhibisyonu	Hayır
Fentolamin	α-adrenerjik blokaj (sempatik tonusun kaldırılması)	Hayır

ED bir kardiyovasküler belirteçtir

ED, koroner arter hastalığından ortalama 2–5 yıl önce ortaya çıkabilir. ED tanısı alan her hastada kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, sigara, obezite) değerlendirilmeli; testosteron eksikliği belirtileri varsa sabah testosteronu ölçülmelidir.

PDE5 inhibitörleri

Sildenafil

Sınıf / Mekanizma

Selektif PDE5 inhibitörü; PDE6'yı (retina) da bir miktar inhibe eder.

Farmakokinetik
Etki yaklaşık 30–60 dakikada başlar; yarı ömür 3–5 saat. **Yağlı yemek** emilimi geciktirir. CYP3A4 (ana) ve CYP2C9 ile metabolize olur.

Endikasyonlar
ED; pulmoner arteriyel hipertansiyon (farklı doz).

Doz
50 mg, cinsel aktiviteden yaklaşık 1 saat önce; yanıta göre 25–100 mg. Günde en fazla bir doz.

Renal / hepatik ayar
CrCl <30 mL/dk ve hepatik yetmezlikte 25 mg ile başlanır.

Yan etkiler
Baş ağrısı, yüzde kızarma, dispepsi, burun tıkanıklığı, **renkli/mavi görme** (PDE6), baş dönmesi. Nadir: NAION, ani işitme kaybı, priapizm.

Kontrendikasyonlar
Nitratlar (son sildenafil dozundan sonra en az 24 saat nitrat verilmemelidir), riosiguat, cinsel aktivitenin önerilmediği kardiyovasküler durum, hipotansiyon (<90/50 mmHg), son 6 ayda inme veya miyokard enfarktüsü, NAION öyküsü, herediter dejeneratif retina hastalıkları (retinitis pigmentosa).

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle 25 mg başlangıç; ritonavirle 48 saatte en fazla 25 mg. α1-blokerlerle hipotansiyon (hasta stabil olmalı, düşük dozla başlanmalı).

Kılavuz
EAU: ED'de PDE5 inhibitörleri birinci basamak farmakoterapidir (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı (jenerikler mevcut).

Tadalafil

Sınıf / Mekanizma
Selektif PDE5 inhibitörü; PDE11'i de inhibe eder (sırt ve kas ağrısıyla ilişkili olabilir).

Farmakokinetik
Yarı ömür yaklaşık 17,5 saat; etki penceresi **36 saate** kadar. Yemekten etkilenmez. CYP3A4 ile metabolize olur.

Endikasyonlar
ED; BPH'ye bağlı AÜSS (Bölüm 20); radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon (endikasyon dışı).

Doz
İhtiyaç halinde 10 mg (en fazla 20 mg), cinsel aktiviteden en az 30 dakika önce. Günlük kullanım 2,5–5 mg, her gün aynı saatte.

Renal / hepatik ayar
CrCl 30–50 mL/dk: ihtiyaç halinde en fazla 10 mg/48 saat, günlük 2,5–5 mg; CrCl <30 mL/dk: ihtiyaç halinde en fazla 5 mg/72 saat, günlük kullanım önerilmez. Ağır hepatik yetmezlikte önerilmez.

Yan etkiler
Baş ağrısı, dispepsi, **sırt ağrısı ve miyalji**, yüzde kızarma. Görsel yan etkiler sildenafile göre daha azdır.

Kontrendikasyonlar
Sildenafille aynı; nitrat için bekleme süresi en az **48 saat**.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle ihtiyaç halinde en fazla 10 mg/72 saat; günlük kullanımda 2,5 mg.

Kılavuz
EAU: birinci basamak (güçlü). Günlük doz, spontan cinsel aktivite isteyen ve sık ilişkiye giren hastalarda tercih edilebilir.

Türkiye
Ruhsatlı.

Vardenafil

Sınıf / Mekanizma
Selektif PDE5 inhibitörü; in vitro en potent ajan.

Farmakokinetik
Etki 30–60 dakikada başlar; yarı ömür 4–5 saat. Yağlı yemek emilimi geciktirir. Ağızda dağılan tablet formu vardır.

Doz
10 mg, cinsel aktiviteden 25–60 dakika önce; 5–20 mg arasında titre edilir. Ağızda dağılan tablet: 10 mg.

Renal / hepatik ayar
Orta hepatik yetmezlikte 5 mg ile başlanır; diyalizde önerilmez.

Yan etkiler
Sildenafile benzer. **QT uzaması**.

Kontrendikasyonlar
Sınıf kontrendikasyonları; doğumsal uzun QT sendromu.

Etkileşimler
Sınıf IA (kinidin, prokainamid) ve sınıf III (amiodaron, sotalol) antiaritmiklerle birlikte kullanılmamalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle doz sınırlaması veya kontrendikasyon.

Kılavuz
EAU: birinci basamak (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı: Levitra 20 mg ve 10 mg ağızda dağılan tablet; eşdeğerler (Cimlitrol, Lovitrec, Varoni 20 mg).

Avanafil

Sınıf / Mekanizma
Yüksek PDE5 selektivitesine sahip ikinci kuşak inhibitör.

Farmakokinetik
Hızlı başlangıç (yaklaşık 15–30 dakika); yarı ömür yaklaşık 5 saat. CYP3A4 ile metabolize olur.

Doz
100 mg, cinsel aktiviteden yaklaşık 15–30 dakika önce; 50–200 mg arasında. Günde en fazla bir doz.

Renal / hepatik ayar
Ağır renal ve hepatik yetmezlikte kontrendike.

Yan etkiler
Baş ağrısı, yüzde kızarma, burun tıkanıklığı; görsel ve kas ağrısı yan etkileri az.

Kontrendikasyonlar
Sınıf kontrendikasyonları; güçlü CYP3A4 inhibitörleri. Nitrat için bekleme süresi en az 12 saat.

Kılavuz
EAU: birinci basamak (güçlü).

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

PDE5 inhibitörlerinin karşılaştırması

	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil
Etki başlangıcı	30–60 dk	30 dk – 2 sa	30–60 dk	15–30 dk
Etki süresi	~4–5 sa (12 sa'e kadar)	**36 sa'e kadar**	~4–5 sa (12 sa'e kadar)	~6 sa

	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil
Yağlı yemek etkisi	Gecikme	Yok	Gecikme	Hafif
Ayırt edici yan etki	Renkli görme	Sırt ağrısı, miyalji	QT uzaması	Az yan etki
Nitrat sonrası bekleme	24 sa	48 sa	24 sa	12 sa
Günlük doz seçeneği	Yok	Var (2,5–5 mg)	Yok	Yok

Nitratlar ve göğüs ağrısı

PDE5 inhibitörü kullanan hasta göğüs ağrısıyla acile başvurursa, son dozun zamanı mutlaka sorulmalıdır. Nitrat kontrendike olduğunda morfin, β-blokerler ve diğer antianginal ajanlar kullanılabilir.

"PDE5 inhibitörü etkisiz" demeden önce

Yanıtsızlığın sık nedenleri: cinsel uyarı olmadan kullanım, yağlı yemekten hemen sonra alınması (sildenafil, vardenafil), alımdan sonra çok erken veya çok geç deneme, yetersiz doz, en az 4–6 farklı denemenin yapılmamış olması ve tedavi edilmemiş hipogonadizm. Hasta eğitimi ve doz optimizasyonu yanıtsız hastaların önemli kısmını kurtarır.

İntrakavernozal enjeksiyon tedavisi

Alprostadil (intrakavernozal)

Sınıf / Mekanizma

Sentetik PGE1; EP reseptörleri üzerinden adenilat siklaz–cAMP artışı ve kavernöz düz kas gevşemesi.

Farmakokinetik

Etki 5–15 dakikada başlar; lokal olarak hızla metabolize olur.

Endikasyonlar

PDE5 inhibitörlerine yanıtsız veya kontrendikasyonu olan ED; tanısal (penil Doppler ultrasonografi).

Doz

İlk doz klinikte 2,5–5 μg ile denenir; yanıta göre titre edilir (genellikle 5–20 μg, en fazla 40–60 μg). **Haftada en fazla 3 enjeksiyon, aralarında en az 24 saat.**

Yan etkiler
Penil ağrı (en sık), hematom, uzamış ereksiyon ve **priapizm**, uzun dönemde fibrozis ve penil eğrilik.

Kontrendikasyonlar
Priapizme yatkınlık (orak hücre anemisi, multipl miyelom, lösemi), penil anatomik deformite, penil implant, ciddi koagülopati (göreli), enjeksiyon yapamayacak hasta.

Etkileşimler
Antikoagülanlar (kanama), vazoaktif ilaçlar.

Kılavuz
EAU: ikinci basamak tedavi; hastalara enjeksiyon tekniği eğitimi verilmeli ve priapizm durumunda başvurmaları gereken zaman (ereksiyon 4 saati geçerse) anlatılmalıdır.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Trimix (papaverin + fentolamin + alprostadil)

Sınıf / Mekanizma
Üç farklı mekanizmanın sinerjisi: papaverin (selektif olmayan PDE inhibitörü), fentolamin (α-bloker), alprostadil (PGE1).

Endikasyonlar
Alprostadil monoterapisine yanıtsız veya alprostadile bağlı ağrısı olan hasta.

Doz
Magistral hazırlık; yaygın kullanılan konsantrasyon papaverin 30 mg/mL + fentolamin 1 mg/mL + alprostadil 10 μg/mL. Doz 0,05–0,1 mL ile başlanıp titre edilir (genellikle 0,1–0,5 mL).

Yan etkiler
Alprostadile göre daha az ağrı; ancak **priapizm** ve fibrozis riski daha yüksek (papaverin). Papaverin nadiren hepatotoksisite yapar.

Kılavuz
Endikasyon dışı/magistral; uzman merkezlerde kullanılır.

Türkiye
Magistral hazırlıktır. Papaverin ampul (Papaverine HCl 0,05 g) ruhsatlıdır; intrakavernozal kullanımı ruhsat dışıdır. Hazır alprostadil ürünü ilaç rehberlerinde bulunamadı.

İntraüretral ve topikal alprostadil

- **İntraüretral alprostadil (pelet):** 125–1000 μg; işemeden sonra üretraya yerleştirilir. Etkinliği intrakavernozal enjeksiyondan düşüktür. Yan etkiler: üretral yanma ve ağrı, hipotansiyon, baş dönmesi; partner gebeyse kondom kullanılmalıdır.
- **Topikal alprostadil krem:** 300 μg, meatusa uygulanır; hafif–orta ED'de seçenek. Lokal eritem ve yanma.

Penil rehabilitasyon

Radikal prostatektomi sonrası kavernöz sinir hasarı ve kavernöz hipoksi, düz kas apoptozu ve fibrozise yol açar. **Penil rehabilitasyon**, erken dönemde ereksiyonları sağlayarak kavernöz oksijenlenmeyi korumayı amaçlar.

- PDE5 inhibitörleri (günlük düşük doz veya ihtiyaç halinde), intrakavernozal alprostadil ve vakum cihazları kullanılır.
- Randomize çalışmalarda rehabilitasyon protokollerinin spontan erektil fonksiyonun geri dönüşünü kesin olarak iyileştirdiği gösterilememiştir; ancak erken dönemde cinsel aktiviteye dönüşü kolaylaştırır.
- EAU: prostatektomi sonrası PDE5 inhibitörleriyle erken farmakoterapi önerilir; hastaya beklentiler gerçekçi şekilde anlatılmalıdır.

Tedavi basamakları

Basamak	Seçenekler
Yaşam tarzı ve risk faktörleri	Kilo verme, egzersiz, sigaranın bırakılması, diyabet ve hipertansiyon kontrolü, ED yapan ilaçların gözden geçirilmesi
Birinci basamak	PDE5 inhibitörleri; vakum ereksiyon cihazı; Li-ESWT (seçilmiş vaskülojenik ED)
İkinci basamak	İntrakavernozal enjeksiyon; intraüretral veya topikal alprostadil
Üçüncü basamak	Penil protez
Eşlik eden hipogonadizm	Testosteron replasmanı (Bölüm 43)

Kilit noktalar

Özet

- PDE5 inhibitörleri NO salınımına bağımlıdır; cinsel uyarı gerekir.
- Nitrat bekleme süreleri: sildenafil ve vardenafil 24 sa, tadalafil 48 sa, avanafil 12 sa.
- Tadalafil yemekten etkilenmez, 36 saate kadar etkilidir ve günlük kullanılabilir.
- Vardenafil QT uzatır; sınıf IA/III antiaritmiklerle kullanılmaz.
- Yanıtsızlıkta önce kullanım hataları ve hipogonadizm araştırılır.
- Alprostadil enjeksiyonu: ilk doz klinikte, haftada en fazla 3 kez; en sık yan etki ağrı, en önemli risk priapizm.
- Trimix daha güçlüdür; priapizm ve fibrozis riski daha yüksektir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Burnett AL, et al. Erectile dysfunction: AUA guideline. *J Urol.* 2018;200:633–641.
3. Goldstein I, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 1998;338:1397–1404.
4. Montorsi F, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;54:924–931.

Bölüm 40

Priapizm

Tanım ve sınıflama

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın veya cinsel aktiviteden sonra da süren, **4 saatten uzun** ereksiyondur.

	İskemik (düşük akımlı)	Non-iskemik (yüksek akımlı)	Tekrarlayan (stuttering)
Mekanizma	Venöz çıkış tıkanıklığı → hipoksi, asidoz	Arteriyel-lakünar fistül (genellikle travma sonrası)	Tekrarlayan, kendiliğinden geçen iskemik ataklar
Ağrı	Ağrılı	Genellikle ağrısız	Ağrılı
Korpus kıvamı	Tam rijit	Yarı rijit	Rijit
Kan gazı	pO_2 <30 mmHg, pCO_2 >60 mmHg, pH <7,25	Arteriyel değerlere yakın	İskemik
Aciliyet	**Acil** — erektil doku kaybı riski	Acil değil	Profilaksi gerekir

İlaç kaynaklı nedenler: İntrakavernozal vazoaktif ajanlar (en sık), PDE5 inhibitörleri (nadir), α-blokerler, antipsikotikler (özellikle α-blokajı güçlü olanlar), trazodon, kokain ve diğer madde kullanımı, testosteron, antikoagülanlar.

İskemik priapizmin farkolojik tedavisi

Basamaklı yaklaşım

1. Analjezi ve penil blok
2. Korpus kavernozumdan **kan aspirasyonu** (± serum fizyolojik ile irrigasyon); kan gazı alınır
3. Yanıt yoksa **intrakavernozal sempatomimetik** (fenilefrin)
4. Hâlâ yanıt yoksa cerrahi şant

Fenilefrin (intrakavernozal)

Sınıf / Mekanizma
Selektif α1-adrenerjik agonist; kavernöz düz kasta kontraksiyon ve venöz çıkışın açılması. β-etkisi minimal olduğundan kardiyak yan etkileri diğer sempatomimetiklere göre azdır.

Endikasyonlar
İskemik priapizm.

Doz
100–500 µg/mL konsantrasyona seyreltilir; **200 µg** (ör. 1 mL) intrakavernozal olarak **3–5 dakikada bir** enjekte edilir. Toplam doz genellikle 1 saat içinde **1 mg**'ı aşmamalıdır. Her enjeksiyondan sonra penis hafifçe sıkılarak ilacın dağılması sağlanır.

Yan etkiler
Hipertansiyon, refleks bradikardi, baş ağrısı, aritmi.

Kontrendikasyonlar / dikkat
Kardiyovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, MAO inhibitörü kullanımı. Kan basıncı ve nabız izlenmelidir; kardiyovasküler risk taşıyan hastada EKG monitörizasyonu yapılmalıdır.

Kılavuz
EAU: aspirasyon/irrigasyonla gerilemeyen iskemik priapizmde intrakavernozal fenilefrin önerilir.

Türkiye
Enjektabl fenilefrin ilaç rehberlerinde bulunamadı; hastane eczanesinin tedarik durumu önceden öğrenilmelidir.

Alternatif sempatomimetikler: Etilefrin, adrenalin (epinefrin) ve metaraminol kullanılmıştır; kardiyovasküler yan etkileri daha belirgindir.

Zaman kritik önemdedir

İskemik priapizmde 24 saatten sonra intrakavernozal tedaviye yanıt belirgin şekilde azalır; **48–72 saatten** sonra geri dönüşsüz kavernöz fibrozis ve ED sık görülür. Bu hastalarda erken cerrahi şant veya primer penil protez seçenekleri değerlendirilmelidir.

Orak hücre hastalığı: Ürolojik tedavi (aspirasyon, fenilefrin) hematolojik tedaviyle (hidrasyon, oksijen, analjezi, gerekirse kan değişimi) eş zamanlı yürütülmelidir; hematolojik tedavi tek başına beklenmemelidir.

Non-iskemik priapizm

Çoğu kendiliğinden geriler; gözlem ve perineal soğuk uygulama ilk seçenektir. Sürerse **selektif arteriyel embolizasyon** uygulanır. Sempatomimetiklerin yeri yoktur.

Tekrarlayan priapizmin profilaksisi

Ajan	Uygulama	Not
PDE5 inhibitörleri (günlük, ereksiyon yokken)	Ör. sildenafil 25–50 mg veya tadalafil 5 mg/gün	Paradoksal olarak PDE5 düzeyini düzenlediği düşünülür; özellikle orak hücre ilişkili priapizmde; **akut atak sırasında başlanmaz**
Hormonal tedaviler (GnRH agonist/antagonist, antiandrojen, 5ARI)	Seçilmiş hastada	Libido ve fertilite üzerindeki etkiler; ergenlerde ve fertilite isteyenlerde dikkat
Hidroksiüre	Orak hücre hastalığı	Hematoloji ile birlikte
Oral α-agonistler (psödoefedrin, etilefrin)	Yatmadan önce	Kanıt düşük; hipertansiyon riski
Baklofen, gabapentin, digoksin, terbutalin	Bildirilmiş seçenekler	Kanıt sınırlı
İntrakavernozal fenilefrin (evde kendi kendine)	Eğitimli hastada	Atak sırasında

Kilit noktalar

Özet

- İskemik priapizm acildir: aspirasyon/irrigasyon, sonra intrakavernozal fenilefrin.
- Fenilefrin: 100–500 µg/mL; 200 µg 3–5 dakikada bir; 1 saatte en fazla 1 mg; kan basıncı ve nabız izlemi.
- 48–72 saatten sonra fibrozis ve kalıcı ED riski yüksektir.
- Non-iskemik priapizmde sempatomimetik kullanılmaz; gözlem veya embolizasyon.
- Tekrarlayan priapizmde günlük PDE5 inhibitörü paradoksal profilaksi sağlar.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology; güncel sürüm.

2. Bivalacqua TJ, et al. AUA/SMSNA guideline on the diagnosis and management of priapism. *J Urol.* 2022;208:43–52.
3. Joice GA, Liu JL, Burnett AL. Medical treatment of recurrent ischaemic priapism: a review of current molecular therapeutics and a new clinical management paradigm. *BJU Int.* 2021;127:498–506. doi:10.1111/bju.15370

Bölüm 41

Ejakülasyon bozuklukları

Fizyoloji

Ejakülasyon iki fazdan oluşur:

- **Emisyon:** Sempatik (T10–L2, hipogastrik sinir) kontrol; vas deferens, seminal veziküller ve prostattaki düz kasın α1-adrenerjik kontraksiyonu ve **mesane boynunun kapanması**.
- **Ekspulsiyon:** Somatik (S2–S4, pudendal sinir) kontrol; bulbospongiöz ve pelvik taban kaslarının ritmik kontraksiyonları.

Santral düzeyde **serotonin** (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C) ejakülasyonu geciktirir, dopamin (D2) ise kolaylaştırır. Bu nedenle SSRI'lar prematür ejakülasyonda, dopaminerjik ajanlar gecikmiş ejakülasyonda kullanılır.

Prematür ejakülasyon

Tanım (ISSM): Her zaman veya hemen her zaman, vajinal penetrasyondan önce ya da yaklaşık 1 dakika içinde (yaşam boyu PE) veya 3 dakika ya da daha kısa sürede (edinsel PE) gerçekleşen ejakülasyon; ejakülasyonu geciktirememe ve bunun yarattığı sıkıntı.

Dapoksetin

Sınıf / Mekanizma
Kısa etkili SSRI; ihtiyaç halinde kullanım için geliştirilmiştir.

Farmakokinetik
Hızlı emilim (tmaks ~1 saat), kısa başlangıç yarı ömrü; birikim olmaz. CYP2D6 ve CYP3A4 ile metabolize olur.

Endikasyonlar
18–64 yaş erkeklerde PE (onaylı tek oral ajan).

Doz
30 mg, cinsel ilişkiden 1–3 saat önce; yetersiz yanıtta ve yan etki yoksa 60 mg. 24 saatte en fazla bir doz.

Renal / hepatik ayar
Ağır renal yetmezlikte önerilmez; orta–ağır hepatik yetmezlikte kontrendike.

Yan etkiler
Bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, ishal, uykusuzluk. **Ortostatik hipotansiyon ve senkop** (tedavi öncesi ortostatik test yapılmalı; prodrom belirtisinde hasta oturmalı/uzanmalı).

Kontrendikasyonlar
Önemli kalp hastalığı (kalp yetmezliği, ileti bozuklukları, iskemik kalp hastalığı, kapak hastalığı), mani veya ağır depresyon öyküsü; SSRI, SNRI, trisiklik antidepresan, MAO inhibitörü, linezolid, tioridazin ve serotonerjik bitkisel ürünlerle birlikte kullanım; güçlü CYP3A4 inhibitörleri.

Etkileşimler
Alkol ile senkop ve nörokognitif etkiler artar. PDE5 inhibitörleri ve α-blokerlerle ortostatik hipotansiyon.

Kılavuz
EAU: yaşam boyu PE'de dapoksetin veya lidokain/prilokain spreyi birinci basamak (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı: Priligy 60 mg film kaplı tablet ve çok sayıda eşdeğer; beyaz reçete.

Lidokain / prilokain topikal sprey

Sınıf / Mekanizma
Amid lokal anestezikler; glans duyarlılığını azaltır.

Doz
İlişkiden en az 5 dakika önce glans penise 3 püskürtme (her biri 7,5 mg lidokain + 2,5 mg prilokain); 24 saatte en fazla 3 doz.

Yan etkiler
Lokal hipoestezi, yanma; partnerde vajinal yanma ve hipoestezi (kondomla veya fazlalık silinerek önlenebilir), erektil fonksiyonda hafif azalma.

Kontrendikasyonlar
Amid lokal anesteziklere aşırı duyarlılık; methemoglobinemi riski (G6PD eksikliği, methemoglobin oluşturan ilaçlar).

Kılavuz
EAU: birinci basamak (güçlü).

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Endikasyon dışı günlük SSRI'lar ve diğer seçenekler:

Ajan	Doz	Not
Paroksetin	10–40 mg/gün	En güçlü geciktirici etki; etki 1–2 haftada başlar
Sertralin	50–200 mg/gün	
Fluoksetin	20–40 mg/gün	
Sitalopram	20–40 mg/gün	QT uzaması
Klomipramin	10–50 mg/gün veya 12,5–25 mg ilişkiden 4–24 saat önce	Trisiklik; antikolinerjik yan etkiler
Tramadol	25–50 mg ilişkiden 1–2 saat önce	Bağımlılık ve serotonin sendromu riski; kısa süreli ve seçilmiş hastada
PDE5 inhibitörleri	ED eşlik ediyorsa	ED tedavisi PE'yi de düzeltebilir

SSRI'larla ilgili uyarılar

Günlük SSRI kullanımında libido azalması, anorgazmi, bulantı, kilo değişikliği ve genç erişkinlerde intihar düşüncesi riski hastayla konuşulmalıdır. Tedavi kesilirken doz kademeli azaltılmalıdır (kesilme sendromu). Paroksetin güçlü CYP2D6 inhibitörüdür.

Gecikmiş ejakülasyon ve anejakülasyon

Nedenler: ilaçlar (SSRI'lar, antipsikotikler, α-blokerler, opioidler), diyabetik nöropati, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, omurilik yaralanması, hipogonadizm, hipotiroidi ve psikojenik faktörler.

- Önce neden olan ilaçlar gözden geçirilir; hipogonadizm ve hipotiroidi tedavi edilir.
- **Farmakolojik seçeneklerin hiçbiri onaylı değildir:** kabergolin, bupropion, buspiron, amantadin, siproheptadin, oksitosin; kanıt düzeyleri düşüktür.
- SSRI kaynaklı gecikmiş ejakülasyonda SSRI'nın değiştirilmesi, dozunun azaltılması veya bupropion eklenmesi düşünülebilir.
- Fertilite amaçlı sperm eldesi için penil vibratuvar stimülasyon, elektroejakülasyon veya cerrahi sperm eldesi kullanılır.

Retrograd ejakülasyon

Mesane boynunun yetersiz kapanmasıyla semenin mesaneye kaçmasıdır. Nedenler: α-blokerler, mesane boynu/prostat cerrahisi, diyabetik otonom nöropati, retroperitoneal cerrahi.

Sempatomimetik tedavi (endikasyon dışı):

- Psödoefedrin 60–120 mg, ejakülasyondan 1–2 saat önce veya günde 2–4 kez
- İmipramin 25–50 mg günde 1–2 kez
- Midodrin 7,5–15 mg, ejakülasyondan önce

Yan etkiler: hipertansiyon, taşikardi, baş ağrısı, uykusuzluk. Mesane boynu cerrahisi sonrası yanıt beklenmez.

Fertilite: Farmakolojik tedavi başarısızsa idrar alkalinizasyonu (sodyum bikarbonat) sonrası ejakülasyon sonrası idrardan sperm eldesi ve yardımcı üreme teknikleri.

Kilit noktalar

Özet

- Serotonin ejakülasyonu geciktirir; SSRI'lar PE'nin farmakolojik temelidir.
- Dapoksetin: ihtiyaç halinde 30–60 mg, 1–3 saat önce; ortostatik senkop riski, alkol ve serotonerjik ilaçlarla kontrendike.
- Lidokain/prilokain spreyi: 5 dakika önce 3 püskürtme; partnerde hipoesteziye dikkat.
- Günlük paroksetin en güçlü etkiye sahip endikasyon dışı seçenektir.
- Gecikmiş ejakülasyonda onaylı ilaç yoktur; önce neden olan ilaçlar gözden geçirilir.
- Retrograd ejakülasyonda psödoefedrin, imipramin, midodrin; başarısızlıkta idrardan sperm eldesi.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Serefoglu EC, et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee. *J Sex Med.* 2014;11:1423–1441.
3. McMahon CG, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med.* 2011;8:524–539.
4. Dinsmore WW, et al. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation. *BJU Int.* 2007;99:369–375.

Bölüm 42

Peyronie hastalığı

Patofizyoloji ve evreler

Peyronie hastalığı, tunika albugineada tekrarlayan mikrotravma sonrası bozulmuş yara iyileşmesiyle oluşan fibrotik plaklarla karakterizedir. TGF-β1 aracılı fibroblast aktivasyonu, miyofibroblast farklılaşması ve aşırı kollajen birikimi temel mekanizmalardır.

Evre	Özellikler	Tedavi hedefi
Aktif (akut) faz	Ağrılı ereksiyon, değişen eğrilik, genellikle ilk 6–12 ay	Ağrı kontrolü, progresyonun sınırlanması
Stabil (kronik) faz	Ağrı geçmiş, eğrilik en az 3 ay sabit	Eğriliğin düzeltilmesi; cerrahi bu evrede

Kanıtın özeti

Oral ajanların hiçbiri eğriliği anlamlı ve tutarlı şekilde düzeltmez. Eğriliği azalttığı randomize çalışmalarla gösterilmiş tek intralezyonel ajan **kollajenaz *Clostridium histolyticum***'dur; ancak bu ilaç **AB'de 2020'den beri pazarda değildir**. İntralezyonel verapamil ve interferonun kanıtı daha sınırlıdır. Penil traksiyon tedavisi, farmakoterapiye eklenebilecek veya tek başına kullanılabilecek bir yöntemdir.

Oral tedaviler

Ajan	Kanıt	EAU yaklaşımı
Potasyum paraaminobenzoat (Potaba)	Plak büyüklüğünde azalma; eğrilikte anlamlı etki yok; GİS yan etkileri ve yüksek tablet yükü	Seçilmiş hastada düşünülebilir
E vitamini, tamoksifen, kolşisin, karnitin, pentoksifilin, koenzim Q10	Tutarlı yarar gösterilmemiştir	Önerilmez
PDE5 inhibitörleri	Eşlik eden ED'nin tedavisi; antifibrotik etki deneysel	ED varsa kullanılır
NSAİİ'ler	Aktif fazda ağrının giderilmesi	Ağrı için

İntralezyonel tedaviler

Kollajenaz Clostridium histolyticum

Sınıf / Mekanizma
Tip I ve III kollajeni parçalayan iki bakteriyel kollajenaz karışımı; plak içindeki kollajeni enzimatik olarak yıkar.

Endikasyonlar
Stabil fazda, palpabl plaklı ve 30–90° dorsal veya lateral eğriliği olan hastalar (ABD onayı).

Doz
0,58 mg intralezyonel; bir döngü 1–3 gün arayla 2 enjeksiyon + 6 hafta sonra penil modelleme; en fazla 4 döngü.

Yan etkiler
Penil ekimoz ve hematom, ağrı, ödem; **korporal rüptür** (**penil fraktür**), enjeksiyon sonrası 2–4 hafta cinsel ilişkiden kaçınılmalı.

Kontrendikasyonlar
Üretrayı tutan plak, ventral eğrilik (çalışılmamıştır), kalsifiye plak, kanama bozukluğu.

Kılavuz
EAU: stabil fazda kollajenaz önerilebilir; hastaya rüptür riski anlatılmalıdır (IMPRESS I ve II çalışmaları).

Türkiye
AB'de pazarlama izni ticari nedenlerle 1 Mart 2020'de geri çekilmiştir. Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Verapamil (intralezyonel)

Sınıf / Mekanizma
Kalsiyum kanal blokeri; fibroblastlarda ekstraselüler matriks sentezini azaltır ve kollajenaz aktivitesini artırır.

Doz
Yaygın protokol: 10 mg verapamil, 10 mL'ye seyreltilerek plak içine çok noktadan, 2 haftada bir, toplam 6–12 enjeksiyon.

Yan etkiler
Lokal ağrı, ekimoz; nadiren baş dönmesi, bulantı.

Kılavuz
Kanıt çelişkilidir; eğriliğe etkisi sınırlıdır (endikasyon dışı).

Türkiye
Ruhsatlı enjektabl verapamil mevcut; Peyronie endikasyon dışıdır.

İnterferon α-2b (intralezyonel)

Sınıf / Mekanizma
Fibroblast proliferasyonunu ve kollajen üretimini azaltır, kollajenaz üretimini artırır.

Doz
5 milyon Ü, 2 haftada bir, 12 hafta (6 enjeksiyon).

Yan etkiler
Grip benzeri sendrom (ateş, miyalji, halsizlik; enjeksiyon öncesi NSAİİ önerilir), lokal şişlik.

Kılavuz
Plaseboya göre eğrilik ve plak boyutunda orta düzeyde azalma bildirilmiştir; kanıt sınırlı.

Türkiye
İlaç rehberlerinde güncel ruhsatlı interferon α-2b ürünü bulunamadı.

Hiyalüronik asit (intralezyonel) ve **trombositten zengin plazma (PRP)** üzerinde çalışmalar sürmektedir; rutin kullanım için kanıt yetersizdir.

Klinik uygulama

- **Aktif faz:** Ağrı kontrolü (NSAİİ), penil traksiyon; intralezyonel tedavi bu dönemde de başlanabilir. Cerrahiden kaçınılır.
- **Stabil faz:** Hastanın cinsel ilişkiyi engelleyen eğriliği varsa intralezyonel tedavi veya cerrahi (plikasyon, greftleme, penil protez).
- **Eşlik eden ED:** PDE5 inhibitörleri; ilaca dirençli ED ile birlikte belirgin eğrilikte penil protez.
- **Psikoseksüel destek:** Hastaların önemli kısmında depresif belirtiler görülür; değerlendirilmeli ve gerekirse yönlendirilmelidir.

Kilit noktalar

Özet

- Oral ajanlar eğriliği düzeltmez; E vitamini, tamoksifen, kolşisin önerilmez.
- Kollajenaz tek kanıtlanmış intralezyonel ajandır; korporal rüptür riski vardır ve AB'de 2020'den beri pazarda değildir.
- Verapamil ve interferon α-2b endikasyon dışıdır; kanıt sınırlıdır.
- Cerrahi yalnızca stabil fazda (en az 3 ay sabit eğrilik, ağrısız) yapılır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Gelbard M, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies (IMPRESS). *J Urol.* 2013;190:199–207.
3. Hellstrom WJG, 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. *J Urol.* 2006;176:394–398.
4. European Medicines Agency. Xiapex: withdrawal of the marketing authorisation in the European Union; 2020.

Bölüm 43

Hipogonadizm ve testosteron tedavisi

Tanı

Erkek hipogonadizmi, **düşük serum testosteronu** ile birlikte buna bağlı **klinik belirti ve bulguların** bulunmasıdır. Yalnızca laboratuvar değeri tanı için yeterli değildir.

- Total testosteron, **sabah 07:00–11:00** arasında, **açken** ve **iki ayrı günde** ölçülmelidir.
- EAU: total testosteron **<12 nmol/L (3,5 ng/mL)** ve uygun belirtiler varlığında tedavi değerlendirilir. Sınırda değerlerde serbest testosteron (hesaplanmış) ve SHBG yol göstericidir.
- LH ve FSH ölçümü primer (hipergonadotropik) ve sekonder (hipogonadotropik) hipogonadizm ayrımını yapar. Sekonder hipogonadizmde prolaktin, demir parametreleri ve gerekirse hipofiz MR değerlendirilir.

Belirti ve bulgular: Libido azalması, ED, sabah ereksiyonlarının azalması, yorgunluk, depresif duygu durumu, kas kütlesi ve gücünde azalma, viseral yağlanma, anemi, kemik mineral yoğunluğunda azalma.

Fertilite isteyen erkekte eksojen testosteron verilmez

Eksojen testosteron, hipotalamus-hipofiz eksenini baskılayarak intratestiküler testosteronu ve spermatogenezi belirgin şekilde azaltır; **azospermiye** yol açabilir. Çocuk sahibi olmak isteyen hipogonadal erkekte fertiliteyi koruyan tedaviler (hCG, klomifen, aromataz inhibitörleri) tercih edilir.

Testosteron preparatları

Transdermal testosteron jel

Sınıf / Mekanizma

Androjen reseptör agonisti; deri yoluyla emilim.

Farmakokinetik

Fizyolojik düzeylere yakın, dalgalanması az kararlı düzeyler; kararlı duruma 1–2 günde ulaşılır.

Doz
Ürüne göre (ör. %1 jel 50 mg/gün; %2 jel 40–60 mg/gün). Doz, uygulamadan 2–4 saat sonra veya ürün bilgisine göre ölçülen serum testosteronuna göre titre edilir.

Yan etkiler
Lokal irritasyon; **ten temasıyla kadın ve çocuklara geçiş** (uygulama alanı kurumadan temas edilmemeli, eller yıkanmalı, alan giysiyle örtülmeli).

Kılavuz
EAU: kısa etkili form olduğu için tedavi başında (yan etki gelişirse hızlı kesilebilmesi açısından) tercih edilebilir.

Türkiye
Ruhsatlı: Testogel 50 mg transdermal jel saşe. SUT: üroloji, endokrinoloji ve çocuk cerrahisi uzmanlarınca veya bu uzmanların düzenlediği uzman hekim raporuna dayanılarak reçete edilir.

Testosteron undekanoat (uzun etkili IM)

Sınıf / Mekanizma
Yağ asidi esteri; kas içi depodan yavaş salım.

Doz
1000 mg IM (derin gluteal, yavaş, en az 2 dakikada); ikinci doz 6 hafta sonra, sonra **10–14 haftada bir**. Aralık, bir sonraki enjeksiyon öncesi ölçülen dip düzeye göre ayarlanır.

Yan etkiler
Enjeksiyon yerinde ağrı; nadiren **yağ mikroembolisi** (**POME**) ve anafilaksi — enjeksiyon sonrası 30 dakika gözlem önerilir.

Kılavuz
Uzun aralıklı, kararlı düzey sağlayan form.

Türkiye
Ruhsatlı: Nebido 250 mg/mL, 4 mL flakon; beyaz reçete. SUT reçeteleme koşulu transdermal jel ile aynıdır.

Kısa etkili IM testosteron esterleri (enantat, sipiyonat, karma esterler)

Sınıf / Mekanizma
Kısa–orta etkili esterler.

Doz
Testosteron enantat 250 mg IM, 2–3 haftada bir. Karma ester preparatları (propiyonat, fenilpropiyonat, izokaproat, dekanoat içeren 250 mg/mL) 3 haftada bir yaygın kullanılır.

Yan etkiler
Enjeksiyondan sonraki günlerde **suprafizyolojik pik**, sonra dip düzeyde belirtilerin geri dönmesi ("roller-coaster" etkisi); polisitemi riski diğer formlara göre daha yüksektir.

Türkiye
Ruhsatlı: Sustanon 250 mg/mL ve Tesroject 250 mg/mL IM ampul. SUT reçeteleme koşulu transdermal jel ile aynıdır.

Oral testosteron undekanoat: Lenfatik emilim; yağlı yemekle günde 2 kez alınır. Değişken düzeyler ve sık doz gerekir.

İzlem

Parametre	Zamanlama	Eylem
Serum testosteron	3, 6 ve 12. ay, sonra yıllık	Orta–normal düzey hedeflenir
Hematokrit	Bazal, 3, 6 ve 12. ay, sonra yıllık	**>%54 ise** tedaviye ara verilir veya doz/form değiştirilir; flebotomi gerekebilir
PSA ve rektal muayene	Bazal, 3–6 ve 12. ay, sonra yıllık	PSA'da belirgin artış (ilk yılda >1,4 ng/mL veya >4 ng/mL) veya anormal muayenede ürolojik değerlendirme
Kemik mineral yoğunluğu	Osteoporozlu hastada 1–2 yılda bir	
Belirtiler	Her vizitte	3–6 ayda yanıt yoksa tanı ve tedavi gözden geçirilir

Kontrendikasyonlar

- Prostat kanseri (lokal tedavi sonrası düşük riskli seçilmiş hastalar hariç; uzmanlaşmış merkezlerde tartışmalıdır) ve erkek meme kanseri
- Hematokrit >%54
- Tedavi edilmemiş ağır obstrüktif uyku apnesi
- Kontrolsüz kalp yetmezliği
- Fertilite isteği
- Ağır AÜSS (göreli)

Kardiyovasküler güvenlik

TRAVERSE çalışmasında (2023), kardiyovasküler riski yüksek hipogonadal erkeklerde transdermal testosteron, plaseboya göre majör kardiyovasküler olaylar açısından **daha kötü değildi**. Ancak testosteron kolunda **atriyal fibrilasyon, akut böbrek hasarı ve pulmoner emboli** daha sık görüldü.

Fertiliteyi koruyan tedaviler

Ajan	Mekanizma	Doz	Not
hCG	LH benzeri etki; Leydig hücrelerini doğrudan uyarır	1500–2500 IU SC/IM, haftada 2–3 kez	İntratestiküler testosteronu korur; sekonder hipogonadizmde FSH ile birlikte spermatogenezi başlatır (Bölüm 44)
Klomifen sitrat	Hipotalamusta östrojen reseptör antagonisti (SERM) → LH ve FSH artışı	25 mg/gün veya 50 mg gün aşırı	Endikasyon dışı; görme bozukluğu, jinekomasti, duygu durum değişiklikleri
Enklomifen	Klomifenin trans-izomeri	12,5–25 mg/gün	Ruhsat durumu ülkeye göre değişir
Anastrozol / letrozol	Aromataz inhibitörü → östradiol ↓, LH/FSH ↑	Anastrozol 1 mg/gün veya gün aşırı	Endikasyon dışı; T/E2 oranı düşük obez hastada; kemik mineral yoğunluğu kaybı

Anabolik steroid kullanımı sonrası hipogonadizm

Spor salonu kaynaklı androjen kullanımı sık ve gözden kaçan bir nedendir. Kesilmesinden sonra aylarca süren sekonder hipogonadizm, testis atrofisi, azospermi ve jinekomasti görülür. Ekseni yeniden başlatmak için hCG ve/veya klomifen kullanılabilir; psikolojik destek önemlidir.

Kilit noktalar

Özet

- Tanı: belirtiler + iki ayrı sabah açlık ölçümünde düşük total testosteron (<12 nmol/L).
- Fertilite isteyen erkekte eksojen testosteron verilmez; hCG, klomifen veya aromataz inhibitörü kullanılır.
- Jel: deri temasıyla geçiş riski; undekanoat IM: 10–14 haftada bir, POME riski.
- Hematokrit >%54'te tedaviye ara verilir.
- PSA ve rektal muayene bazalde, 3–6 ve 12. ayda, sonra yıllık.
- TRAVERSE: MACE açısından güvenli, ancak AF, AKI ve PE daha sık.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Mulhall JP, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol.* 2018;200:423–432.
3. Lincoff AM, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy (TRAVERSE). *N Engl J Med.* 2023;389:107–117.
4. Bhasin S, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715–1744.

Bölüm 44

Erkek infertilitesi

Genel ilkeler

Erkek infertilitesinin farmakolojik tedavisi, nedeni belirlenebilen ve tedavi edilebilen durumlarda etkilidir. En belirgin örnek **hipogonadotropik hipogonadizmdir**. İdiyopatik infertilitede ampirik ilaç tedavilerinin canlı doğum oranını artırdığına dair kanıt sınırlıdır.

Değerlendirme: en az iki semen analizi (WHO 2021 kriterleri), FSH, LH, total testosteron, prolaktin, gerekirse genetik testler (karyotip, Y kromozomu mikrodelesyonu, CFTR).

Hipogonadotropik hipogonadizm

Konjenital (Kallmann sendromu, izole GnRH eksikliği) veya edinsel (hipofiz tümörü, hiperprolaktinemi, anabolik steroid kullanımı, opioidler) nedenlere bağlıdır. Gonadotropin tedavisiyle hastaların çoğunda spermatogenez başlatılabilir.

Gonadotropin tedavisi (hCG + FSH)

Sınıf / Mekanizma
hCG, LH reseptörü üzerinden Leydig hücrelerinde intratestiküler testosteron üretimini sağlar; FSH, Sertoli hücrelerini uyararak spermatogenezi destekler.

Endikasyonlar
Hipogonadotropik hipogonadizmde spermatogenezin başlatılması ve sürdürülmesi.

Doz

- **hCG**
  1000–2500 IU SC/IM, haftada 2–3 kez; testosteron normal düzeye ulaşacak şekilde titre edilir.
- **FSH** (rekombinant FSH veya hMG): 75–150 IU, haftada 3 kez; genellikle hCG ile testosteron normalleştikten sonra (veya konjenital olgularda baştan) eklenir.
- Sperm üretimi için genellikle **6–24 ay** gerekir.

Yan etkiler
Jinekomasti (östradiol artışı), akne, enjeksiyon yeri reaksiyonları.

Kılavuz

EAU: hipogonadotropik hipogonadizmde fertilite için gonadotropin tedavisi önerilir (güçlü).

Türkiye

Ruhsatlı: hCG (ör. Pregnyl 5000 IU) ve FSH ürünleri mevcuttur. Erkek infertilitesinde geri ödeme koşulları için güncel SUT metnine bakılmalıdır.

Pulsatil GnRH: Hipotalamik nedenli hipogonadizmde infüzyon pompasıyla uygulanabilir; pratikte gonadotropinler daha yaygındır.

Hiperprolaktinemi: Dopamin agonistleri (kabergolin 0,25–0,5 mg haftada 2 kez; bromokriptin) ile tedavi edilir.

İdiyopatik infertilite

Ajan	Gerekçe	Kanıt
FSH	Normal FSH düzeyi olan idiyopatik oligozoospermide	Meta-analizlerde sperm parametreleri ve spontan gebelikte küçük artış; EAU seçilmiş hastada zayıf öneri
Klomifen sitrat / tamoksifen	LH ve FSH artışı	Meta-analizlerde spontan gebelikte orta düzeyde artış; endikasyon dışı
Anastrozol / letrozol	Düşük T/E2 oranı (<10) olan obez erkekler	Endikasyon dışı; sınırlı kanıt
Antioksidanlar (C ve E vitamini, çinko, selenyum, folik asit, koenzim Q10, L-karnitin)	Oksidatif stres ve sperm DNA hasarı	Büyük randomize çalışmada (MOXI) canlı doğumda artış gösterilmemiştir

Spermatogenezi bozan ilaçlar

Değerlendirmede ilaç öyküsü ayrıntılı alınmalıdır; aşağıdaki ilaçların kesilmesi veya değiştirilmesi sperm parametrelerini düzeltebilir.

İlaç	Etki
Eksojen testosteron ve anabolik steroidler	Gonadotropin baskılanması, azospermi
Opioidler	Sekonder hipogonadizm
Sülfasalazin	Geri dönüşlü oligozoospermi; mesalazine geçilebilir
Kemoterapi (özellikle alkilleyici ajanlar, sisplatin) ve radyoterapi	Kalıcı azospermi olabilir — **öncesinde sperm dondurma**
Spironolakton, simetidin, ketokonazol	Antiandrojenik etki

İlaç	Etki
5α-redüktaz inhibitörleri	Semen hacmi ve sperm sayısında azalma (genellikle küçük)
α-blokerler, SSRI'lar, antipsikotikler	Ejakülasyon bozukluğu
Kolşisin, nitrofurantoin (yüksek doz), kalsiyum kanal blokerleri	Sperm fonksiyonunda bozulma bildirilmiştir
Esrar, alkol, sigara	Sperm parametrelerinde bozulma

Kanser tedavisi öncesi

Gonadotoksik kemoterapi veya pelvik radyoterapi planlanan her erkeğe, tedaviye başlamadan önce **sperm dondurma** seçeneği sunulmalıdır. Ejakülat elde edilemezse onko-TESE uygulanabilir.

Kilit noktalar

Özet

- Hipogonadotropik hipogonadizmde hCG + FSH ile spermatogenez 6–24 ayda başlatılabilir.
- Hiperprolaktinemi dopamin agonistleriyle tedavi edilir.
- İdiyopatik infertilitede FSH, SERM ve aromataz inhibitörlerinin kanıtı sınırlıdır; antioksidanlar canlı doğumu artırmamıştır (MOXI).
- Eksojen testosteron ve anabolik steroidler azospermi nedenidir.
- Gonadotoksik tedavi öncesinde sperm dondurma önerilmelidir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Steiner AZ, et al. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2020;113:552–560.
3. Santi D, et al. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2015;4:R46–R58.
4. Schlegel PN, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline. *J Urol.* 2021;205:36–43.

Bölüm 45

Kadın cinsel disfonksiyonu

Sınıflama

Kadın cinsel disfonksiyonu; cinsel ilgi/uyarılma bozukluğu, orgazm bozukluğu ve genito-pelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu başlıkları altında incelenir. Etiyoloji çoğunlukla çok faktörlüdür: hormonal (menopoz, doğum sonrası, oral kontraseptifler), ilaçlara bağlı (SSRI'lar, antipsikotikler, antiandrojenler), psikolojik ve ilişkisel faktörler, pelvik taban ve ürojinekolojik hastalıklar.

Biyopsikososyal yaklaşım

Farmakolojik tedavi, cinsel terapi ve psikoterapi, ilişki danışmanlığı ve altta yatan tıbbi nedenlerin tedavisiyle birlikte kullanıldığında en etkilidir. Bu bölümdeki ajanların etki büyüklükleri mütevazıdır.

İlaç monografları

Flibanserin

Sınıf / Mekanizma

5-HT1A agonisti ve 5-HT2A antagonisti; prefrontal kortekste dopamin ve noradrenalini artırıp serotonini azaltır.

Endikasyonlar

Premenopozal kadında edinsel, jeneralize hipoaktif cinsel istek bozukluğu (ABD).

Doz

100 mg her gece yatmadan önce. 8 haftada yanıt yoksa kesilir.

Yan etkiler

Baş dönmesi, uykululuk, bulantı, **hipotansiyon ve senkop**.

Kontrendikasyonlar / Etkileşimler

Orta–güçlü CYP3A4 inhibitörleri, hepatik yetmezlik. **Alkol**: dozdan en az 2 saat önce alkol alımı kesilmelidir.

Kılavuz

Etki büyüklüğü küçüktür (ayda yaklaşık 0,5–1 ek tatmin edici cinsel olay).

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Bremelanotid

Sınıf / Mekanizma
Melanokortin reseptör (MC4R) agonisti.

Endikasyonlar
Premenopozal kadında hipoaktif cinsel istek bozukluğu (ABD).

Doz
1,75 mg SC, cinsel aktiviteden en az 45 dakika önce; 24 saatte en fazla 1, ayda en fazla 8 doz.

Yan etkiler
Bulantı (sık), yüzde kızarma, geçici kan basıncı artışı, fokal hiperpigmentasyon.

Kontrendikasyonlar
Kontrolsüz hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Transdermal testosteron (kadında)

Sınıf / Mekanizma
Androjen reseptör agonisti.

Endikasyonlar
Postmenopozal kadında hipoaktif cinsel istek bozukluğu (endikasyon dışı; 2019 küresel uzlaşı bildirisi destekler).

Doz
Kadınlar için onaylı ürün olmayan ülkelerde, erkek preparatının yaklaşık onda biri dozla premenopozal fizyolojik düzeyler hedeflenir.

Yan etkiler
Akne, hirsutizm; suprafizyolojik dozlarda ses kalınlaşması, klitoromegali.

İzlem
Bazal ve 3–6 hafta sonra total testosteron; 6 ayda yarar yoksa kesilir.

Genitoüriner menopoz sendromunda (disparoni):

- Vajinal östrojen (Bölüm 72)

- **Prasteron (vajinal DHEA):** 6,5 mg vajinal ovül, her gece
- **Ospemifen:** Oral SERM; 60 mg/gün; venöz tromboemboli riski
- Vajinal nemlendiriciler ve kayganlaştırıcılar

PDE5 inhibitörleri: Kadında genel olarak etkili bulunmamıştır; SSRI ilişkili cinsel disfonksiyonda küçük çalışmalarda yarar bildirilmiştir.

SSRI ilişkili cinsel disfonksiyon: SSRI'nın değiştirilmesi (ör. bupropion, mirtazapin, vortioksetin) veya bupropion eklenmesi düşünülebilir.

Kilit noktalar

Özet

- Kadın cinsel disfonksiyonu biyopsikososyal yaklaşım gerektirir; ilaçların etkisi mütevazıdır.
- Flibanserin: her gece 100 mg; alkol ve CYP3A4 inhibitörleriyle hipotansiyon/senkop.
- Bremelanotid: ihtiyaç halinde SC; bulantı ve kan basıncı artışı.
- Postmenopozal HSDD'de transdermal testosteron (endikasyon dışı) uzlaşı bildirisiyle desteklenir.
- Disparonide vajinal östrojen, prasteron ve ospemifen.

Seçilmiş kaynaklar

1. Davis SR, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:4660–4666.
2. Kingsberg SA, et al. Bremelanotide for the treatment of hypoactive sexual desire disorder: two randomized phase 3 trials. *Obstet Gynecol.* 2019;134:899–908.
3. Jaspers L, et al. Efficacy and safety of flibanserin for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176:453–462.

Bölüm 46

Erkek kontrasepsiyonu ve gelişmekte olan ajanlar

Mevcut durum

Günümüzde erkekler için ruhsatlı yöntemler **kondom** ve **vazektomi** ile sınırlıdır. Farmakolojik erkek kontrasepsiyonu üzerine onlarca yıldır çalışılmaktadır; birkaç ajan klinik çalışma aşamasındadır.

Hormonal yaklaşımlar

Temel ilke: eksojen androjen ve/veya progestinle **gonadotropinlerin baskılanması** ve intratestiküler testosteronun düşürülmesiyle spermatogenezin durdurulması; sistemik androjen ihtiyacının ise eksojen androjenle karşılanması.

Ajan / kombinasyon	Uygulama	Gelişim durumu
Segesteron asetat (Nestorone) + testosteron jel	Günlük transdermal jel	Faz 2b çalışmaları; hedef sperm konsantrasyonu ≤1 milyon/mL
Dimetandrolon undekanoat (DMAU)	Oral, günde tek doz (yemekle)	Faz 1–2
11β-MNTDC	Oral	Faz 1
Testosteron undekanoat + noretisteron enantat	IM, 8 haftada bir	Faz 2 tamamlandı; duygu durum yan etkileri nedeniyle durduruldu

Ortak sorunlar: Spermatogenezin baskılanmasının 2–4 ay sürmesi, bireyler arası yanıt farklılığı, akne, kilo artışı, libido ve duygu durum değişiklikleri, lipid profilinde değişiklikler.

Hormonal olmayan yaklaşımlar

Hedef / ajan	Mekanizma	Durum
Retinoik asit reseptör-α antagonistleri (ör. YCT-529)	Spermatogenezde retinoik asit sinyalinin engellenmesi	Erken klinik çalışmalar
Çözünür adenilat siklaz inhibitörleri	Sperm motilitesinin geçici olarak durdurulması ("ihtiyaç halinde")	Preklinik
Vas deferens içine polimer jel (hidrojel)	Spermin geçişinin fiziksel olarak engellenmesi; geri dönüşlü olması hedeflenir	Klinik çalışmalar

Diğer gelişmekte olan androloji tedavileri

- **Düşük yoğunluklu şok dalga tedavisi (Li-ESWT):** Vaskülojenik ED'de seçilmiş hastalarda kullanılabilir; ilaç değildir.
- **Trombositten zengin plazma ve kök hücre uygulamaları:** ED ve Peyronie hastalığında klinik çalışma dışında önerilmez.
- **Gen tedavisi** (ör. maxi-K kanal geni): Deneysel.

Kilit noktalar

Özet

- Erkek için ruhsatlı yöntemler kondom ve vazektomidir.
- Hormonal yaklaşımlar gonadotropin baskılanmasına dayanır; Nestorone + testosteron jel en ileri aşamadadır.
- Hormonal olmayan hedefler (RAR-α antagonistleri, sAC inhibitörleri, vas içi hidrojel) erken aşamadadır.

Seçilmiş kaynaklar

1. Behre HM, et al. Efficacy and safety of an injectable combination hormonal contraceptive for men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4779–4788.
2. Anawalt BD, et al. Combined nestorone-testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men. *Andrology.* 2019;7:878–887.

Kısım IX

Ürolojik Onkoloji

47. Prostat kanseri
48. ADT yan etkilerinin yönetimi
49. Kas invaziv olmayan mesane kanseri: intravezikal tedavi
50. Kas invaziv ve metastatik mesane kanseri
51. Üst üriner sistem ürotelyal karsinomu
52. Böbrek hücreli karsinom
53. Testis tümörleri
54. Penis kanseri
55. Adrenal tümörler
56. Onkolojik destek tedavisi

Bölüm 47

Prostat kanseri

Fizyoloji ve hedef

Prostat kanseri hücreleri büyüme ve sağkalım için **androjen reseptörü (AR) sinyaline** bağımlıdır. Testosteronun yaklaşık %90–95'i testislerden, kalanı adrenal androjenlerden kaynaklanır. Farmakolojik hedefler:

Hedef	Ajanlar
Hipotalamus-hipofiz ekseni (LH baskılanması)	LHRH agonistleri, GnRH antagonistleri, östrojenler
Androjen sentezi (CYP17A1)	Abirateron
Androjen reseptörü	Birinci kuşak antiandrojenler (bikalutamid, flutamid, siproteron), ikinci kuşak AR inhibitörleri (enzalutamid, apalutamid, darolutamid)
Mikrotübüller	Dosetaksel, kabazitaksel
DNA hasar onarımı (homolog rekombinasyon)	PARP inhibitörleri
PSMA ve kemik matriksi	^{177}Lu-PSMA-617, Radyum-223

Kastrasyon düzeyi: Serum testosteron **<50 ng/dL (1,7 nmol/L)**; güncel tekniklerle <20 ng/dL hedeflenebilir.

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT)

LHRH agonistleri (lösprorelin, goserelin, triptorelin)

Sınıf / Mekanizma

GnRH reseptörü agonistleri; sürekli uyarı hipofizde reseptör desensitizasyonuna ve LH baskılanmasına yol açar. İlk 1–3 haftada **testosteron yükselmesi (flare)** olur.

Farmakokinetik

Depo formülasyonlar; kastrasyon düzeyine 2–4 haftada ulaşılır.

Endikasyonlar

Lokal ileri, biyokimyasal nüks ve metastatik hastalık; radyoterapiyle kombinasyon (orta/yüksek risk).

Doz (örnekler)
Lösprorelin 7,5 mg aylık, 22,5 mg 3 aylık, 45 mg 6 aylık (SC/IM, ürüne göre); goserelin 3,6 mg aylık veya 10,8 mg 3 aylık SC implant; triptorelin 3,75 mg aylık, 11,25 mg 3 aylık, 22,5 mg 6 aylık IM.

Yan etkiler
ADT'nin genel yan etkileri (Bölüm 48): sıcak basmaları, libido kaybı, ED, osteoporoz, metabolik sendrom, kas kaybı, anemi, yorgunluk, bilişsel değişiklikler, kardiyovasküler risk.

Kontrendikasyonlar / dikkat
Flare riski: spinal kord basısı tehdidi, ağır mesane çıkım obstrüksiyonu veya yoğun kemik ağrısı olan hastada tek başına başlanmamalıdır.

Etkileşimler
QT uzatan ilaçlarla dikkat (ADT QT'yi uzatabilir).

Kılavuz
EAU: flare'i önlemek için agonist başlanmadan önce ve sonra kısa süre antiandrojen verilir.

Türkiye
Ruhsatlı: lösprorelin (Eligard 22,5 ve 45 mg SC; Lucrin Depot 3,75 mg aylık ve 11,25 mg 3 aylık), goserelin (Zoladex 3,6 mg ve Zoladex LA 10,8 mg implant), triptorelin (Decapeptyl Depot 3,75 mg).

Flare profilaksisi

Metastatik hastada LHRH agonisti başlanacaksa bikalutamid 50 mg/gün, agonistten **yaklaşık 1 hafta önce** başlanır ve agonistten sonra **2–4 hafta** sürdürülür. Spinal kord basısı riski veya acil kastrasyon gereken durumda GnRH antagonisti ya da bilateral orşiektomi tercih edilir.

Degareliks

Sınıf / Mekanizma
GnRH reseptör antagonisti; **flare olmaksızın** hızlı kastrasyon (genellikle 3 gün içinde).

Doz
Yükleme 240 mg SC (iki adet 120 mg enjeksiyon), sonra 80 mg SC her 28 günde bir.

Yan etkiler
Enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, eritem, nodül; sık), sıcak basmaları, karaciğer enzim yüksekliği; ADT yan etkileri.

Kontrendikasyonlar
Aşırı duyarlılık; QT uzaması olan hastada dikkat.

Kılavuz
Spinal kord basısı tehdidi, ağır obstrüksiyon gibi hızlı kastrasyon gereken durumlarda tercih edilir.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Relugoliks

Sınıf / Mekanizma
Oral GnRH reseptör antagonisti.

Doz
Yükleme 360 mg ilk gün, sonra 120 mg günde tek doz.

Yan etkiler
Sıcak basmaları, ishal, yorgunluk. **HERO** çalışmasında lösprorelinle karşılaştırıldığında majör kardiyovasküler olay sıklığı daha düşüktü. Kesildiğinde testosteron hızla geri döner (intermitan ADT için avantaj, uyumsuzluk için dezavantaj).

Etkileşimler
P-gp inhibitörlerinden kaçınılır (gerekirse relugoliks önce alınır, 6 saat sonra P-gp inhibitörü); kombine P-gp ve güçlü CYP3A indükleyicileri düzeyi düşürür.

Kılavuz
Kardiyovasküler hastalığı olan hastada değerlendirilebilir.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Birinci kuşak antiandrojenler (bikalutamid, flutamid, siproteron asetat)

Sınıf / Mekanizma
Bikalutamid ve flutamid nonsteroidal AR antagonistleri; siproteron asetat steroidal antiandrojen (ayrıca progestajenik etkiyle LH'yi baskılar).

Doz
Bikalutamid 50 mg/gün (LHRH ile birlikte veya flare profilaksisinde); 150 mg/gün (seçilmiş lokal ileri hastalıkta monoterapi; metastatik hastalıkta önerilmez). Flutamid 250 mg günde 3 kez. Siproteron asetat 100 mg günde 2–3 kez (flare), sıcak basmasında 50–100 mg/gün.

Yan etkiler
Bikalutamid monoterapisinde **jinekomasti ve meme ağrısı** (sık), hepatotoksisite. Flutamid: belirgin **hepatotoksisite** ve ishal. Siproteron: hepatotoksisite, **venöz tromboemboli**, uzun süreli yüksek dozda **menenjiyom**.

İzlem
Karaciğer fonksiyon testleri.

Kılavuz
Metastatik hastalıkta tek başına önerilmez; maksimal androjen blokajı (LHRH + birinci kuşak antiandrojen) ikinci kuşak ajanlara göre geride kalmıştır.

Türkiye
Ruhsatlı.

İkinci kuşak hormonal ajanlar (ARPI)

Abirateron asetat

Sınıf / Mekanizma
CYP17A1 (17α-hidroksilaz ve 17,20-liyaz) inhibitörü; testis, adrenal ve tümör içi androjen sentezini baskılar. Kortizol sentezinin azalmasıyla ACTH artar ve **mineralokortikoid fazlalığı** oluşur; bu nedenle prednizon/prednizolonla birlikte verilir.

Farmakokinetik
Aç karnına alınmalıdır (yemekle biyoyararlanım 5–10 kat artar; yemekten en az 1 saat önce veya 2 saat sonra). Bazı merkezlerde 250 mg'ın düşük yağlı yemekle verilmesi eşdeğer kabul edilir.

Endikasyonlar
Metastatik hormona duyarlı prostat kanseri (mHSPC; LATITUDE, STAMPEDE), mKDPK (COU-AA-301/302), radyoterapi alan yüksek riskli lokalize/lokal ileri hastalık (STAMPEDE), PARP inhibitörleriyle kombinasyon.

Doz
1000 mg günde tek doz, aç karnına + prednizon/prednizolon 5 mg/gün (mHSPC) veya 5 mg günde 2 kez (mKDPK).

Renal / hepatik ayar
Orta hepatik yetmezlikte (Child-Pugh B) kaçınılır veya çok dikkatli; ağır hepatik yetmezlikte kontrendike. Renal ayar gerekmez.

Yan etkiler
Hipertansiyon, hipokalemi, sıvı tutulumu (mineralokortikoid fazlalığı), **hepatotoksisite**, kardiyak olaylar, hiperglisemi (steroid), adrenal yetmezlik (steroid ani kesilirse).

İzlem
Karaciğer enzimleri ilk 3 ay **2 haftada bir**, sonra aylık; kan basıncı, potasyum ve sıvı tutulumu aylık.

Etkileşimler
CYP2D6 inhibitörüdür (dar terapötik aralıklı substratlar: dekstrometorfan, tioridazin, flekainid). Güçlü CYP3A4 indükleyicilerinden kaçınılır. **Radyum-223 ile birlikte kullanılmaz** (ERA-223: kırık ve ölüm artışı).

Kılavuz
EAU: mHSPC'de ADT + ARPI (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı: Zytiga 250 ve 500 mg ile çok sayıda jenerik (ör. Abetyl, Abiratex, Abitiga, Abyga, Arvila, Byretu, Protiga, Ratebir, Zateron). Geri ödeme SUT onkoloji ilaçları koşullarına tabidir.

Enzalutamid

Sınıf / Mekanizma
İkinci kuşak AR inhibitörü; androjen bağlanmasını, AR'nin nükleusa geçişini ve DNA'ya bağlanmasını engeller.

Endikasyonlar
mHSPC (ARCHES, ENZAMET), nmKDPK (PROSPER), mKDPK (AFFIRM, PREVAIL), yüksek riskli biyokimyasal nüks (EMBARK), PARP inhibitörüyle kombinasyon (talazoparib).

Doz
160 mg günde tek doz, yemekten bağımsız.

Yan etkiler
Yorgunluk, sıcak basmaları, hipertansiyon, **düşme ve kırıklar**, bilişsel bozulma, **nöbet** (nadir; öyküsü olanlarda dikkat), posterior reversibl ensefalopati.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 indükleyicisidir (ayrıca CYP2C9 ve CYP2C19'u indükler): varfarin, DOAC'lar, kalsinörin inhibitörleri, bazı statinler, opioidler, birçok kemoterapötik ve TKİ'nin düzeyini düşürür. Güçlü CYP2C8 inhibitörleri (gemfibrozil) ile doz 80 mg'a indirilir.

Kılavuz
EAU: mHSPC ve KDPK'de güçlü öneri.

Türkiye
Ruhsatlı: Xtandi 40 mg yumuşak kapsül ve eşdeğerleri; beyaz reçete. Geri ödeme SUT onkoloji ilaçları koşullarına tabidir.

Apalutamid

Sınıf / Mekanizma
İkinci kuşak AR inhibitörü.

Endikasyonlar
mHSPC (TITAN), nmKDPK (SPARTAN).

Doz
240 mg günde tek doz.

Yan etkiler
Döküntü (sık; genellikle ilk aylarda), **hipotiroidi** (TSH izlemi), düşme ve kırıklar, yorgunluk, hipertansiyon.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 ve CYP2C19 indükleyicisi; enzalutamidle benzer etkileşim profili.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri.

Türkiye
Ruhsatlı: Erleada 60 mg film kaplı tablet; kısıtlanmış beyaz reçete.

Darolutamid

Sınıf / Mekanizma
İkinci kuşak AR inhibitörü; yapısı nedeniyle **kan-beyin bariyerini çok az geçer**.

Endikasyonlar
nmKDPK (ARAMIS), mHSPC'de dosetakselle (ARASENS) veya dosetakselsiz (ARANOTE).

Doz
600 mg günde 2 kez, **yemekle**.

Renal / hepatik ayar
eGFR 15–29 mL/dk veya orta–ağır hepatik yetmezlikte 300 mg günde 2 kez.

Yan etkiler
Yorgunluk; düşme, bilişsel bozulma ve nöbet açısından plaseboya yakın profil.

Etkileşimler
CYP3A4 indüksiyonu yoktur; BCRP ve OATP substratlarının (rosuvastatin) düzeyini artırır.

Kılavuz
Yaşlı, bilişsel risk taşıyan ve çok ilaç kullanan hastada avantajlı.

Türkiye
Ruhsatlı: Nubeqa 300 mg film kaplı tablet; Sağlık Bakanlığı aktif ürünler fiyat listesindedir.

ARPI karşılaştırması

	Abirateron	Enzalutamid	Apalutamid	Darolutamid
Doz	1000 mg + prednizon, aç karnına	160 mg	240 mg	600 mg × 2, yemekle
Ayırt edici yan etki	HT, hipokalemi, hepatotoksisite	Yorgunluk, düşme, nöbet, bilişsel	Döküntü, hipotiroidi	En az SSS etkisi
CYP3A4 indüksiyonu	Yok (CYP2D6 inhibitörü)	Güçlü	Güçlü	Yok
Özel izlem	KCFT, K, kan basıncı	Kan basıncı, düşme	TSH, deri	—

Hastalık evresine göre özet

Evre	Standart seçenekler (ADT'ye ek olarak)
Yüksek riskli lokalize / lokal ileri (RT ile)	Uzun süreli ADT; yüksek riskte abirateron 2 yıl (STAMPEDE)
Yüksek riskli biyokimyasal nüks (PSA ikiye katlanma süresi ≤9 ay)	Enzalutamid ± ADT (EMBARK)
mHSPC	Abirateron, enzalutamid, apalutamid veya darolutamid; yüksek hacimli hastalıkta dosetaksel + ARPI üçlü tedavisi (PEACE-1, ARASENS)
nmKDPK (PSA ikiye katlanma süresi ≤10 ay)	Apalutamid, enzalutamid, darolutamid
mKDPK	Daha önce kullanılmamış ARPI veya dosetaksel; HRR mutasyonunda PARP inhibitörü; kabazitaksel; ^{177}Lu-PSMA-617; Radyum-223

ARPI'dan ARPI'ya geçiş

Bir ARPI'ya karşı progresyon gelişen hastada diğer ARPI'ya geçişin yanıt oranı düşüktür (çapraz direnç). CARD çalışmasında, dosetaksel ve bir ARPI sonrası progresyonda kabazitaksel, alternatif ARPI'ya göre sağkalımı uzatmıştır.

Kemoterapi

Dosetaksel

Sınıf / Mekanizma
Taksan; mikrotübül stabilizasyonu → mitoz arresti. Ayrıca AR'nin nükleusa taşınmasını engeller.

Endikasyonlar
mHSPC (ADT + ARPI ile, özellikle yüksek hacimli hastalık), mKDPK.

Doz
75 mg/m² IV her 3 haftada; mHSPC'de 6 kür; mKDPK'de 10 küre kadar, prednizon 5 mg günde 2 kez ile. Premedikasyon: deksametazon 8 mg (infüzyondan 12, 3 ve 1 saat önce) — sıvı tutulumu ve aşırı duyarlılığı azaltır.

Renal / hepatik ayar
Bilirubin >ÜNS veya transaminazlar >1,5 × ÜNS ile ALP >2,5 × ÜNS ise verilmez (toksisite ve ölüm riski).

Yan etkiler
Nötropeni ve febril nötropeni, periferik nöropati, sıvı tutulumu, tırnak değişiklikleri, alopesi, aşırı duyarlılık, gözyaşı kanalı darlığı.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri toksisiteyi artırır; enzalutamid ve apalutamid düzeyini düşürebilir.

Kılavuz
EAU: güçlü öneri. Yüksek febril nötropeni riski taşıyan hastada G-CSF profilaksisi.

Türkiye
Ruhsatlı.

Kabazitaksel

Sınıf / Mekanizma
Taksan; P-gp'ye düşük afinite nedeniyle dosetaksele dirençli tümörlerde etkili.

Endikasyonlar
Dosetaksel sonrası mKDPK (TROPIC, CARD).

Doz
25 mg/m² IV her 3 haftada (20 mg/m², PROSELICA çalışmasında daha iyi tolere edilerek benzer etkinlik gösterdi) + prednizon 10 mg/gün. Premedikasyon: antihistaminik, H2 blokeri, kortikosteroid.

Yan etkiler
Nötropeni (birincil G-CSF profilaksisi önerilir), **ishal**, yorgunluk, hematüri, aşırı duyarlılık.

Kılavuz
EAU: dosetaksel ve ARPI sonrası kabazitaksel önerilir (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı: Jevtana 60 mg/1,5 mL ve Neutaxan 60 mg/1,5 mL infüzyonluk konsantre.

PARP inhibitörleri

Homolog rekombinasyon onarım (HRR) genlerinde (özellikle **BRCA1/2**, ayrıca ATM, CDK12, PALB2 vb.) bozukluk olan tümörlerde, PARP inhibisyonu "sentetik letalite" ile hücre ölümüne yol açar. mKDPK'li tüm hastalarda **germline ve somatik HRR testi** önerilir.

Ajan	Doz	Endikasyon (pivotal çalışma)
Olaparib	300 mg günde 2 kez	ARPI sonrası HRR mutasyonlu mKDPK (PROfound); abirateronla birlikte birinci basamak mKDPK (PROpel)
Talazoparib	0,5 mg/gün + enzalutamid 160 mg	Birinci basamak mKDPK (TALAPRO-2)
Niraparib	200 mg/gün + abirateron 1000 mg + prednizon (sabit kombinasyon)	BRCA mutasyonlu birinci basamak mKDPK (MAGNITUDE)
Rukaparib	600 mg günde 2 kez	BRCA mutasyonlu mKDPK (TRITON3)

Yan etkiler: Anemi (sık; transfüzyon gerekebilir), yorgunluk, bulantı, trombositopeni, nötropeni, nadiren **MDS/AML**, pnömonit; olaparib + abirateronda **venöz tromboemboli**. Tam kan sayımı ilk ay haftalık, sonra aylık izlenir.

Radyofarmasötikler

Lutesyum-177 PSMA-617

Sınıf / Mekanizma
PSMA'ya bağlanan ligand ile β-yayıcı ^{177}Lu'nun tümör hücresine iletilmesi.

Endikasyonlar
PSMA PET pozitif mKDPK; ARPI ve taksan sonrası (VISION), taksan öncesi ARPI sonrası (PSMAfore; ruhsat kapsamı ülkeye göre değişir).

Doz
7,4 GBq IV her 6 haftada, en fazla 6 kür.

Yan etkiler
Ağız kuruluğu (tükürük bezlerinde PSMA), yorgunluk, bulantı, kemik iliği supresyonu, böbrek toksisitesi.

Türkiye
Nükleer tıp merkezlerinde uygulanmaktadır; Pluvicto için ilaç rehberlerinde Türkiye ruhsat kaydı bulunamadı.

Radyum-223 diklorür

Sınıf / Mekanizma
Kalsiyum taklitçisi α-yayıcı; osteoblastik kemik metastazlarına yerleşir.

Endikasyonlar
Semptomatik kemik metastazı olan, viseral metastazı olmayan mKDPK (ALSYMPCA).

Doz
55 kBq/kg IV her 4 haftada, 6 kür.

Yan etkiler
Kemik iliği supresyonu, ishal, bulantı.

Kontrendikasyonlar / dikkat
Abirateron + prednizonla birlikte kullanılmaz (ERA-223: kırık ve ölüm artışı). Kemik koruyucu ajanla (denosumab veya zoledronik asit) birlikte verilmelidir.

Türkiye
Ruhsatlı: Xofigo 1000 kBq/mL IV enjeksiyonluk çözelti (TİTCK onaylı KÜB mevcut).

Diğer ajanlar

- **Pembrolizumab:** MSI-H/dMMR veya yüksek tümör mutasyon yükü olan seçilmiş hastalarda.
- **Transdermal östradiol:** Kastrasyon sağlamada LHRH agonistleriyle benzer etkinlik ve kemik kaybı/metabolik yan etkiler açısından avantaj (PATCH/STAMPEDE); oral östrojenlerin kardiyovasküler toksisitesi olmadan.
- **Sipuleucel-T:** Otolog hücresel immünoterapi; yalnızca ABD'de.

Kilit noktalar

Özet

- Kastrasyon: testosteron <50 ng/dL. LHRH agonistlerinde flare: önce ve sonra antiandrojen; acil durumlarda antagonist.
- Relugoliks oral antagonisttir; HERO'da daha az MACE.
- Abirateron: aç karnına + prednizon; HT, hipokalemi ve hepatotoksisite izlemi.
- Enzalutamid ve apalutamid güçlü CYP3A4 indükleyicisidir; DOAC ve kalsinörin inhibitörleriyle etkileşim.
- Darolutamid: en az SSS yan etkisi ve etkileşim; yemekle.
- Dosetaksel: deksametazon premedikasyonu; kabazitaksel: G-CSF profilaksisi.
- mKDPK'de HRR testi; BRCA'da PARP inhibitörleri; anemi izlemi.
- Radyum-223 abirateronla kullanılmaz; kemik koruyucu ajan şart.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–ISUP–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Shore ND, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer (HERO). *N Engl J Med.* 2020;382:2187–2196.
3. Fizazi K, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE). *N Engl J Med.* 2017;377:352–360.
4. Smith MR, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (ARASENS). *N Engl J Med.* 2022;386:1132–1142.
5. de Wit R, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer (CARD). *N Engl J Med.* 2019;381:2506–2518.
6. de Bono J, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer (PROfound). *N Engl J Med.* 2020;382:2091–2102.

7. Sartor O, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). *N Engl J Med.* 2021;385:1091–1103.
8. Smith M, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223). *Lancet Oncol.* 2019;20:408–419.

Bölüm 48

ADT yan etkilerinin yönetimi

ADT, prostat kanserinde sağkalımı uzatırken yaşam kalitesini ve genel sağlığı etkileyen çok sayıda yan etkiye yol açar. Yan etkilerin önlenmesi ve tedavisi, onkolojik tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır.

Yan etki	Mekanizma	Yönetim
Kemik kaybı ve kırık	Östrojen ve testosteron eksikliği	Kalsiyum + D vitamini, egzersiz, DXA, antirezorptif tedavi
Sıcak basmaları	Hipotalamik termoregülasyon bozukluğu	Siproteron, medroksiprogesteron, venlafaksin, gabapentin
Metabolik sendrom, diyabet	İnsülin direnci, yağ kütlesinde artış	Yaşam tarzı, metabolik izlem
Kardiyovasküler olaylar	Metabolik değişiklikler, ateroskleroz	Risk faktörlerinin yönetimi, kardiyoloji iş birliği
Kas kaybı, yorgunluk	Sarkopeni	Direnç egzersizi
Jinekomasti ve meme ağrısı	Androjen/östrojen dengesizliği (özellikle bikalutamid monoterapisi)	Profilaktik tamoksifen veya meme RT
Anemi	Eritropoezin azalması	Gerekirse tedavi
Bilişsel ve duygusal değişiklikler		Tarama, destek
Cinsel işlev bozukluğu		Danışmanlık, PDE5 inhibitörleri

Kemik sağlığı

İki farklı amaç, iki farklı doz

- **Osteoporoz ve kırığın önlenmesi** (ADT alan, metastazı olmayan veya hormona duyarlı hasta): düşük doz, seyrek aralıklı antirezorptif tedavi.
- **İskelet ilişkili olayların önlenmesi** (kemik metastazlı KDPK): yüksek doz, sık aralıklı tedavi.

Denosumab

Sınıf / Mekanizma
RANKL'a karşı tam insan monoklonal antikoru; osteoklast oluşumunu ve aktivitesini inhibe eder.

Doz
- *Kırık önleme (ADT altında):* **60 mg SC her 6 ayda**.
- *Kemik metastazlı KDPK'de iskelet olaylarının önlenmesi:* **120 mg SC her 4 haftada**.

Renal / hepatik ayar
Renal ayar gerekmez; ancak eGFR <30 mL/dk'da **hipokalsemi** riski belirgindir.

Yan etkiler
Hipokalsemi (tedavi öncesi düzeltilmeli; kalsiyum ve D vitamini takviyesi), **çene osteonekrozu**, atipik femur kırığı. Kesildiğinde **rebound kemik kaybı ve çoklu vertebra kırığı** riski — kesilecekse bisfosfonata geçiş planlanmalıdır.

Kılavuz
EAU: kemik metastazlı KDPK'de iskelet olaylarını önlemek için denosumab veya zoledronik asit önerilir.

Türkiye
Ruhsatlı: Prolia 60 mg/mL kullanıma hazır enjektör ve Xgeva 120 mg flakon. Geri ödeme koşulları endikasyona göre farklıdır; güncel SUT metnine bakılmalıdır.

Zoledronik asit

Sınıf / Mekanizma
Azot içeren bisfosfonat; osteoklastlarda farnezil pirofosfat sentazı inhibe eder.

Doz
- *Osteoporoz:* 5 mg IV yılda bir.
- *Kemik metastazlı KDPK:* 4 mg IV her 3–4 haftada (en az 15 dakikada infüzyon); stabil hastada 12 haftada bir uygulamanın da etkili olduğu gösterilmiştir.

Renal / hepatik ayar
Kreatinin klerensine göre doz azaltılır; CrCl <30 mL/dk'da kullanılmaz. Her dozdan önce serum kreatinini ölçülür.

Yan etkiler
Akut faz reaksiyonu (ateş, miyalji), **nefrotoksisite**, hipokalsemi, çene osteonekrozu, atipik femur kırığı.

Türkiye
Ruhsatlı.

Çene osteonekrozu

Antirezorptif tedavi başlamadan önce **diş muayenesi** yapılmalı ve gerekli dental girişimler tamamlanmalıdır. Tedavi sırasında invaziv diş girişimlerinden mümkün olduğunca kaçınılmalı ve ağız hijyeni sürdürülmelidir.

Genel önlemler: Günlük kalsiyum 1000–1200 mg (diyet + takviye), D vitamini 800–1000 IU, ağırlık taşıyan ve direnç egzersizi, sigara ve alkolün azaltılması. ADT başlangıcında ve izlemde **DXA** ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü ve FRAX değerlendirmesi önerilir.

Sıcak basmaları

Ajan	Doz	Not
Siproteron asetat	50–100 mg/gün	Etkili; hepatotoksisite ve tromboemboli riski
Medroksiprogesteron asetat	20 mg/gün oral veya depo IM	Etkili; kilo artışı, tromboemboli
Megestrol asetat	20–40 mg/gün	Etkili; iştah artışı, tromboemboli
Venlafaksin	37,5–75 mg/gün	Orta etkili; bulantı, uykusuzluk
Gabapentin	300–900 mg/gün	Orta etkili; uyku hali, baş dönmesi
Akupunktur		Sınırlı kanıt

Kardiyometabolik izlem

- ADT başlangıcında ve sonra düzenli aralıklarla kan basıncı, açlık glukozu/HbA1c, lipid profili ve kilo izlenmelidir.
- Önceden kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kardiyoloji ile iş birliği önerilir. GnRH antagonistlerinin kardiyovasküler açıdan agonistlere üstünlüğü tartışmalıdır (HERO'da avantaj; PRONOUNCE çalışması erken sonlandırıldı).
- ARPI'lar (özellikle abirateron) ek olarak hipertansiyon ve hiperglisemi yapabilir.

Jinekomasti

Bikalutamid 150 mg monoterapisinde sıktır. Profilaksi için **tamoksifen 10–20 mg/gün** veya meme tomurcuğuna düşük doz radyoterapi uygulanabilir; tamoksifen daha etkilidir.

İntermitan ADT

Seçilmiş hastalarda (ör. biyokimyasal nüks, iyi PSA yanıtı) ADT'nin aralıklı verilmesi, kapalı dönemlerde yan etkileri ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Metastatik hastalıkta sürekli ADT'ye göre daha kötü olmadığı kesin olarak gösterilmemiştir; hasta seçimi önemlidir.

Kilit noktalar

Özet

- Kırık önleme: denosumab 60 mg/6 ay veya zoledronik asit 5 mg/yıl; iskelet olayları (KDPK + kemik metastazı): denosumab 120 mg/4 hafta veya zoledronik asit 4 mg/3–4 hafta.
- Denosumab: hipokalsemi, çene osteonekrozu; kesildiğinde rebound vertebra kırıkları.
- Zoledronik asit: her dozdan önce kreatinin; CrCl <30 mL/dk'da kullanılmaz.
- Tedavi öncesi diş muayenesi; kalsiyum + D vitamini; egzersiz.
- Sıcak basmalarında siproteron, medroksiprogesteron, venlafaksin veya gabapentin.
- Kardiyometabolik risk düzenli izlenmelidir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–ISUP–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Smith MR, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745–755.
3. Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377:813–822.

4. Himelstein AL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:48–58.

Bölüm 49

Kas invaziv olmayan mesane kanseri: intravezikal tedavi

Risk gruplarına göre tedavi

EAU risk grubu	İntravezikal tedavi
Düşük risk	TUR-MT sonrası **tek doz erken instilasyon**; ek tedavi gerekmez
Orta risk	Tek doz + intravezikal kemoterapi (en fazla 1 yıl) **veya** BCG (indüksiyon + 1 yıl idame)
Yüksek risk	**Tam doz BCG** (indüksiyon + 1–3 yıl idame)
Çok yüksek risk	Erken radikal sistektomi tartışılır; kabul etmeyen hastada BCG 1–3 yıl
BCG-yanıtsız	Radikal sistektomi standart; uygun olmayan hastada yeni ajanlar

Neden mesane içine?

İntravezikal uygulama, ürotelde yüksek ilaç konsantrasyonu sağlarken sistemik maruziyeti en aza indirir. Ürotel bariyeri büyük moleküllerin emilimini sınırlar; ancak **rezeksiyon sonrası açık yara yüzeyi veya perforasyon** varsa sistemik emilim ve toksisite riski artar.

Tek doz erken instilasyon

TUR-MT sonrası mesanede serbest kalan tümör hücrelerinin implantasyonunu önlemeyi amaçlar.

Ajan	Doz	Bekletme süresi
Mitomisin C	40 mg / 40 mL	1–2 saat
Epirubisin	50–80 mg / 50 mL	1 saat
Gemsitabin	2000 mg / 100 mL serum fizyolojik	1 saat (SWOG S0337)

- **Zamanlama:** İdeal olarak ilk birkaç saat içinde, en geç **24 saat**.
- **Kontrendikasyonlar:** Mesane perforasyonu şüphesi, geniş rezeksiyon, irrigasyon gerektiren hematüri. Bu durumlarda verilmez (ekstravazasyon ciddi nekroz ve fibrozise yol açabilir).

- **Kimlere fayda sağlamaz:** Primer veya tekrarlayan tümör sayısı fazla olan ve yılda birden fazla nüks eden hastalarda yararı azdır; BCG planlanan yüksek risk hastasında ek yararı tartışmalıdır.

İntravezikal kemoterapi (indüksiyon ve idame)

Mitomisin C (intravezikal)

Sınıf / Mekanizma
Alkilleyici antitümör antibiyotik; DNA çapraz bağlanması.

Farmakokinetik
Molekül ağırlığı nedeniyle sistemik emilimi minimaldir; **asidik idrarda yıkılır**.

Endikasyonlar
Tek doz erken instilasyon; orta riskli hastalıkta indüksiyon ± idame.

Doz
40 mg/40 mL; indüksiyon haftada bir, 6–8 hafta; idame ayda bir, toplam 1 yıla kadar.

Optimizasyon
Konsantrasyonun korunması için instilasyondan önce 8 saat sıvı kısıtlaması, **idrar alkalinizasyonu** (ör. sodyum bikarbonat 1,3 g, instilasyondan önceki akşam, sabah ve 30 dakika önce) ve mesanenin tamamen boşaltılması önerilir.

Yan etkiler
Kimyasal sistit, sıklık, dizüri; **palmar ve genital kontakt dermatit** (eller ve genital bölge işlem sonrası yıkanmalı); nadiren mesane kontraktürü.

Kontrendikasyonlar
Mesane perforasyonu, aktif enfeksiyon, ağır hematüri.

Türkiye
Ruhsatlı.

Epirubisin ve gemsitabin (intravezikal)

Sınıf / Mekanizma
Epirubisin: antrasiklin (topoizomeraz II inhibisyonu). Gemsitabin: nükleozid analoğu (DNA sentez inhibisyonu).

Doz
Epirubisin 50–80 mg; gemsitabin 2000 mg/50–100 mL.

Yan etkiler
Kimyasal sistit; gemsitabin genellikle daha iyi tolere edilir.

Türkiye
Ruhsatlı.

Ardışık gemsitabin–dosetaksel (Gem/Doce)

Sınıf / Mekanizma
İki farklı mekanizmalı ajanın ardışık instilasyonu.

Endikasyonlar
BCG kıtlığında veya BCG sonrası nükste yüksek riskli hastalık; BCG'ye alternatif olarak çalışılmaktadır.

Doz
Gemsitabin 1 g/50 mL, 90 dakika bekletilir; boşaltıldıktan hemen sonra dosetaksel 37,5 mg/50 mL, 2 saat bekletilir. İndüksiyon haftada bir 6 hafta, idame ayda bir 2 yıla kadar.

Yan etkiler
Sıklık, sıkışma, dizüri, hematüri; genellikle BCG'ye göre daha iyi tolere edilir.

Kılavuz
Retrospektif seriler ve gözlemsel veriler umut vericidir; BCG ile karşılaştıran randomize çalışmalar sürmektedir.

BCG (Bacillus Calmette-Guérin)

BCG (intravezikal)

Sınıf / Mekanizma
Canlı atenüe *Mycobacterium bovis*; ürotele fibronektin aracılı bağlanma, internalizasyon ve yoğun lokal immün yanıt (sitokin salınımı, Th1 yanıtı, NK ve T hücre aktivasyonu).

Endikasyonlar
Yüksek ve çok yüksek riskli NMIBC, karsinoma in situ (CIS), orta riskli NMIBC (alternatif).

Doz ve şema
Suşa göre tam doz (ör. TICE suşunda bir flakon, 50 mL serum fizyolojikle), mesanede **2 saat** bekletilir.

- **İndüksiyon**
  Haftada bir, 6 hafta (TUR-MT'den en az 2 hafta sonra).
- **İdame (SWOG şeması)**
  3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda haftada bir, üçer instilasyon.
- Orta riskte 1 yıl, yüksek riskte 1–3 yıl idame.

Yan etkiler

Lokal: BCG sistiti (sıklık, dizüri), hematüri, düşük dereceli ateş (<38,5 °C, <48 saat). Ciddi: granülomatöz prostatit ve epididimoorşit, ateş >39 °C, **sistemik BCG enfeksiyonu (BCG-itis, BCG sepsisi)**, reaktif artrit.

Kontrendikasyonlar (mutlak)

TUR-MT'den sonraki ilk 2 hafta, görünür hematüri, travmatik kateterizasyon, semptomatik İYE. Ciddi immünsüpresyon (göreli). **Lökositüri ve asemptomatik bakteriüri kontrendikasyon değildir**; profilaktik antibiyotik gerekmez.

Etkileşimler

Florokinolonlar, doksisiklin ve diğer antitüberküloz etkili ilaçlar BCG'nin etkinliğini azaltabilir; tedavi gerektiren enfeksiyonda instilasyon ertelenir.

Kılavuz

EAU: yüksek riskli NMIBC'de tam doz BCG indüksiyon + 1–3 yıl idame (güçlü).

Türkiye

Ruhsatlı: OncoTICE (TICE suşu; TİTCK onaylı KÜB mevcut). Tedarik durumu dönemsel olarak değişebilir.

BCG güvenliği

- Kateter takılırken travmadan kaçınılmalıdır; travmatik kateterizasyonda instilasyon ertelenir.
- BCG canlı bir ajandır: hazırlama ve uygulama sırasında biyogüvenlik önlemleri alınmalı; hasta ilk 6 saat oturarak işemeli ve klozete yarım şişe çamaşır suyu ekleyip 15 dakika beklemelidir (yerel protokole göre).
- İmmünsüprese hastada (ör. nakil, yüksek doz steroid) BCG'nin güvenliği ve etkinliği azalmıştır.

BCG yan etkilerinin yönetimi

Durum	Yönetim
Hafif sistit, <48 saat	Semptomatik: NSAİİ, antimuskarinik, fenazopiridin
Sistit >48 saat	Kültür; instilasyonun ertelenmesi; antibiyotik (kültüre göre)
Hematüri	Kültür; pıhtı yoksa izlem; instilasyon ertelenir
Ateş >38,5 °C, 48 saatten uzun	İnstilasyon durdurulur; izoniazid ± rifampisin
Granülomatöz prostatit veya epididimoorşit	İzoniazid 300 mg + rifampisin 600 mg/gün, 3 ay; BCG kalıcı olarak durdurulabilir

Durum	Yönetim
Sistemik BCG enfeksiyonu (BCG-itis, sepsis)	Hastaneye yatış; **izoniazid 300 mg + rifampisin 600 mg + etambutol 1200 mg**, 6 ay; erken dönemde **yüksek doz kortikosteroid** (ör. prednizolon 40 mg/gün); gerekirse florokinolon eklenir; BCG kalıcı olarak kesilir

M. bovis **pirazinamide doğal olarak dirençlidir**.

BCG kıtlığında yaklaşım

- Yüksek ve çok yüksek risk hastalarına öncelik verilir.
- İdame süresi kısaltılabilir (1 yıl) veya doz azaltılabilir (1/3 doz).
- Orta riskte kemoterapi tercih edilir.
- Alternatif olarak Gem/Doce veya cihaz destekli kemoterapi düşünülebilir.

Cihaz destekli intravezikal kemoterapi

Yöntem	Prensip	Not
HIVEC / RITE (kemohipertermi)	Mitomisin C'nin 42–43 °C'ye ısıtılarak resirküle edilmesi	Orta–yüksek riskte BCG alternatifi olarak çalışılmıştır; kanıt heterojen
EMDA (elektromotif ilaç uygulaması)	Elektrik akımıyla mitomisin C'nin ürotel duvarına geçişinin artırılması	BCG ile ardışık uygulama protokolleri

BCG-yanıtsız hastalık

Tanım: Yeterli BCG'ye (en az 5/6 indüksiyon + 2/3 idame veya 2/6 ikinci indüksiyon) rağmen yüksek dereceli hastalığın devamı veya erken nüksü.

Standart tedavi **radikal sistektomidir**. Sistektomiye uygun olmayan veya kabul etmeyen hastalarda:

Ajan	Mekanizma	Uygulama	Not
Pembrolizumab	Anti-PD-1	200 mg IV her 3 haftada	CIS'li hastalarda tam yanıt yaklaşık %40 (KEYNOTE-057); sistemik immün ilişkili yan etkiler
Nadofaragene firadenovec	Replikasyon yetersiz adenovirüs vektörüyle interferon α-2b geni	İntravezikal, 3 ayda bir	ABD onaylı
Nogapendekin alfa inbakisept (N-803) + BCG	IL-15 süperagonisti	İntravezikal BCG ile birlikte	ABD onaylı

Ajan	Mekanizma	Uygulama	Not
Gemsitabin intravezikal salım sistemi (TAR-200)	Mesanede uzun süreli gemsitabin salımı	Kateterle yerleştirilen cihaz, 3 haftada bir değiştirilir	ABD'de 2025'te onaylandı; CIS'de yüksek tam yanıt oranları
Kretostimogen grenadenorepvek	Onkolitik adenovirüs (GM-CSF)	İntravezikal	Klinik çalışma ve erken erişim programlarında; ruhsat durumu doğrulanmalı
Gem/Doce	Ardışık kemoterapi	Yukarıya bakınız	Gözlemsel veriler

Kilit noktalar

Özet

- Tek doz erken instilasyon (MMC, epirubisin veya gemsitabin) 24 saat içinde; perforasyon veya ciddi hematüride verilmez.
- MMC optimizasyonu: sıvı kısıtlaması, idrar alkalinizasyonu, mesanenin boşaltılması.
- BCG: indüksiyon 6 hafta + SWOG idamesi (3, 6, 12, 18, 24, 30, 36. ay); 2 saat bekletme.
- BCG kontrendikasyonları: ilk 2 hafta, görünür hematüri, travmatik kateterizasyon, semptomatik İYE; asemptomatik bakteriüri kontrendikasyon değildir.
- Sistemik BCG-itis: izoniazid + rifampisin + etambutol 6 ay + erken kortikosteroid; *M. bovis* pirazinamide dirençlidir.
- BCG-yanıtsız hastalıkta standart radikal sistektomi; alternatif olarak pembrolizumab, nadofaragene, N-803, TAR-200.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Lamm DL, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group study. *J Urol.* 2000;163:1124–1129.
3. Messing EM, et al. Effect of intravesical instillation of gemcitabine vs saline immediately following resection of suspected low-grade non-muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence: SWOG S0337. *JAMA.* 2018;319:1880–1888.

4. Balar AV, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057). *Lancet Oncol.* 2021;22:919–930.
5. Boorjian SA, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer. *Lancet Oncol.* 2021;22:107–117.
6. Au JL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:597–604.

Bölüm 50

Kas invaziv ve metastatik mesane kanseri

Sisplatine uygunluk

Kas invaziv ve metastatik ürotelyal karsinomda tedavi seçimi büyük ölçüde hastanın **sisplatine uygun** olup olmamasına bağlıdır.

Sisplatine uygun olmama ölçütleri (Galsky): Aşağıdakilerden en az biri:

- ECOG performans durumu ≥2
- Kreatinin klerensi <60 mL/dk (bazı merkezlerde 50–60 mL/dk arasında bölünmüş doz kullanılır)
- Derece ≥2 işitme kaybı
- Derece ≥2 periferik nöropati
- NYHA sınıf III–IV kalp yetmezliği

Neoadjuvan ve perioperatif tedavi

Gemsitabin + sisplatin (GC)

Sınıf / Mekanizma
Nükleozid analoğu + platin (DNA çapraz bağlanması).

Doz
Gemsitabin 1000 mg/m² 1. ve 8. günler + sisplatin 70 mg/m² 1. gün (bölünmüş doz alternatifi: 35 mg/m² 1. ve 8. gün), her 21 günde; neoadjuvan 4 kür.

Yan etkiler
Miyelosupresyon (özellikle trombositopeni), bulantı-kusma (yüksek emetojenik; Bölüm 56), **nefrotoksisite** (sisplatin; agresif hidrasyon ve magnezyum takviyesi), **ototoksisite**, periferik nöropati, hipomagnezemi.

Kılavuz
EAU: sisplatine uygun hastalarda neoadjuvan sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi önerilir (güçlü).

Doz yoğun MVAC (ddMVAC)

Sınıf / Mekanizma
Metotreksat + vinblastin + doksorubisin + sisplatin.

Doz
Metotreksat 30 mg/m² 1. gün; vinblastin 3 mg/m², doksorubisin 30 mg/m² ve sisplatin 70 mg/m² 2. gün; her 14 günde bir, **G-CSF desteğiyle**; neoadjuvan 4–6 kür.

Yan etkiler
Miyelosupresyon, mukozit, kardiyotoksisite (doksorubisin), nefrotoksisite.

Kılavuz
VESPER çalışmasında neoadjuvan ddMVAC, GC'ye göre daha iyi lokal kontrol ve sağkalım göstermiştir; daha fazla toksisiteye karşın uygun hastalarda tercih edilebilir.

Perioperatif immünoterapi: NIAGARA çalışmasında, neoadjuvan GC'ye **durvalumab** eklenmesi ve sistektomi sonrası durvalumab ile devam edilmesi olaysız sağkalım ve genel sağkalımı iyileştirmiştir; bazı ülkelerde onaylanmıştır.

Adjuvan tedavi

- **Nivolumab** (CheckMate 274): Radikal cerrahi sonrası yüksek nüks riskli kas invaziv ürotelyal karsinomda 1 yıl (240 mg her 2 haftada veya 480 mg her 4 haftada). AB onayı PD-L1 ≥%1 olan tümörlerle sınırlıdır.
- Neoadjuvan tedavi almamış ve sisplatine uygun seçilmiş hastalarda adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi.

Mesane koruyucu trimodal tedavi

Maksimal TUR-MT sonrası radyoterapi + radyosensitizan kemoterapi. Radyosensitizan seçenekleri: sisplatin, **5-FU + mitomisin C** (BC2001 çalışması) veya düşük doz gemsitabin.

Metastatik hastalıkta birinci basamak

Enfortumab vedotin + pembrolizumab (EV + P)

Sınıf / Mekanizma
Enfortumab vedotin, **Nectin-4**'e yönelik antikor-ilaç konjugatıdır (yük: MMAE, mikrotübül inhibitörü). Pembrolizumab anti-PD-1 antikorudur.

Endikasyonlar
Lokal ileri veya metastatik ürotelyal karsinomda birinci basamak; sisplatine uygunluktan bağımsız (EV-302).

Doz
Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg IV (en fazla 125 mg) 1. ve 8. günler + pembrolizumab 200 mg IV 1. gün, her 21 günde.

Yan etkiler (EV)
Deri reaksiyonları (makülopapüler döküntüden Stevens-Johnson/TEN'e kadar; erken dönemde yakın izlem), **periferik nöropati**, **hiperglisemi** (diyabetik ketoasidoz dahil; diyabet ve HbA1c ≥%8'de dikkat), oküler bozukluklar (kuru göz, keratit), pnömonit, alopesi, disguzi. Pembrolizumab: immün ilişkili yan etkiler (Bölüm 56).

Kılavuz
EAU: EV-302 sonrası birinci basamakta tercih edilen tedavi.

Türkiye
Ruhsatlı: Padcev 20 mg ve 30 mg flakon; pembrolizumab ruhsatlıdır. Kombinasyonun geri ödeme koşulları için güncel SUT metnine bakılmalıdır.

Diğer birinci basamak seçenekler:

- Sisplatine uygun hastada **gemsitabin + sisplatin + nivolumab** (CheckMate 901).
- Platin bazlı kemoterapi (sisplatin veya karboplatin + gemsitabin, 4–6 kür) ve progresyon olmayan hastada **avelumab idame** (800 mg her 2 haftada; JAVELIN Bladder 100).
- Sisplatine uygun olmayan hastada karboplatin + gemsitabin.

Sonraki basamaklar

Ajan	Hedef	Doz	Önemli yan etkiler
Erdafitinib	**FGFR2/3** tirozin kinaz inhibitörü (FGFR3 değişikliği olan tümörler)	8 mg/gün; 14–21. günde serum fosfatına göre 9 mg'a çıkılır	**Hiperfosfatemi**, santral seröz retinopati ve diğer retina bozuklukları, stomatit, tırnak ve deri toksisitesi, ishal

Ajan	Hedef	Doz	Önemli yan etkiler
Enfortumab vedotin (tek ajan)	Nectin-4	1,25 mg/kg 1., 8., 15. günler, her 28 günde	Deri, nöropati, hiperglisemi
Trastuzumab derukstekan	HER2 (IHC 3+)	5,4 mg/kg her 3 haftada	İnterstisyel akciğer hastalığı/ pnömonit, miyelosupresyon
Pembrolizumab	PD-1	200 mg her 3 haftada	İmmün ilişkili yan etkiler
Taksanlar, vinflunin	Mikrotübül		Miyelosupresyon, nöropati

Sasituzumab govitekan

Trop-2'ye yönelik antikor-ilaç konjugatı sasituzumab govitekanın ürotelyal karsinom endikasyonu, doğrulayıcı çalışmada (TROPiCS-04) sağkalım yararı gösterilememesi üzerine ABD'de geri çekilmiştir.

FGFR testi: Metastatik ürotelyal karsinomda FGFR3 değişikliklerinin araştırılması önerilir; erdafitinib endikasyonunu belirler.

Kilit noktalar

Özet

- Sisplatine uygunluk (ECOG, CrCl, işitme, nöropati, kalp yetmezliği) tedavi seçimini belirler.
- Neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapi (GC veya ddMVAC) standarttır; NIAGARA ile perioperatif durvalumab eklenmiştir.
- Yüksek riskli hastalıkta adjuvan nivolumab 1 yıl.
- Metastatik birinci basamak: enfortumab vedotin + pembrolizumab; EV'de deri, nöropati ve hiperglisemiye dikkat.
- Kemoterapi sonrası yanıt veren hastada avelumab idamesi.
- FGFR3 değişikliğinde erdafitinib: hiperfosfatemi ve retina toksisitesi.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology; güncel sürüm.

2. Galsky MD, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29:2432–2438.
3. Pfister C, et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER trial. *J Clin Oncol.* 2022;40:2013–2022.
4. Powles T, et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer (NIAGARA). *N Engl J Med.* 2024;391:1773–1786.
5. Bajorin DF, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma (CheckMate 274). *N Engl J Med.* 2021;384:2102–2114.
6. Powles T, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer (EV-302). *N Engl J Med.* 2024;390:875–888.
7. Powles T, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma (JAVELIN Bladder 100). *N Engl J Med.* 2020;383:1218–1230.
8. Loriot Y, et al. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma (THOR). *N Engl J Med.* 2023;389:1961–1971.

Bölüm 51

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomu

Genel bakış

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomu (ÜÜS-ÜK), tüm ürotelyal tümörlerin yaklaşık %5–10'unu oluşturur. Tedavi riske göre belirlenir: düşük riskli tümörlerde **böbrek koruyucu endoskopik tedavi**, yüksek riskli tümörlerde **radikal nefroüreterektomi (RNU)**. Farmakoterapinin rolleri:

1. RNU sonrası **mesane nüksünün önlenmesi**
2. Seçilmiş hastalarda **topikal (pyelokaliksiyel) tedavi**
3. Yüksek riskli hastalıkta **perioperatif sistemik tedavi**
4. Metastatik hastalık (mesane kanseriyle aynı ilkeler; Bölüm 50)

RNU sonrası tek doz intravezikal instilasyon

RNU sonrası hastaların %22–47'sinde mesane nüksü gelişir. Ameliyattan sonra mesaneye **tek doz kemoterapi** (mitomisin C 40 mg veya pirarubisin) verilmesi, mesane nüksünü anlamlı şekilde azaltır (ODMIT-C ve Japon randomize çalışmaları).

- **Zamanlama:** Postoperatif 2–10. günler arasında, sistografide kaçak olmadığı doğrulanarak (veya kateter çekilmeden önce).
- **EAU önerisi:** RNU sonrası tek doz intravezikal kemoterapi önerilir (güçlü).

Topikal pyelokaliksiyel tedavi

Mitomisin pyelokaliksiyel jel (ters termal jel)

Sınıf / Mekanizma
Mitomisin C'nin, soğukta sıvı, vücut ısısında jel kıvamına geçen bir hidrojel içinde uygulanması; böylece toplayıcı sistemde uzun süreli temas sağlanır.

Endikasyonlar
Düşük dereceli ÜÜS-ÜK (ABD onaylı; OLYMPUS çalışması).

Doz
Retrograd kateter veya nefrostomi yoluyla haftada bir, 6 hafta (indüksiyon); yanıt veren hastalarda aylık idame.

Yan etkiler

Üreter darlığı (sık, çalışmada yaklaşık %40'ın üzerinde), flank ağrısı, İYE, hematüri, böbrek fonksiyon bozukluğu.

Kılavuz

OLYMPUS'ta tam yanıt yaklaşık %58. Avrupa'da ruhsatlı değildir.

Türkiye

Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

BCG veya mitomisin C ile perkütan/retrograd instilasyon: Özellikle ÜÜS CIS'sinde, nefrostomi veya tek J stent aracılığıyla (veya çift J stent + reflü yoluyla) uygulanır. Sepsis riski nedeniyle **düşük basınçlı** uygulama ve steril idrar şarttır. Kanıt retrospektif serilere dayanır.

Perioperatif sistemik tedavi

- **Adjuvan platin bazlı kemoterapi:** POUT çalışmasında, pT2–T4 ve/veya N+ hastalıkta RNU sonrası 4 kür gemsitabin + sisplatin (renal fonksiyonu sınırda olanlarda karboplatin), gözlem grubuna göre hastalıksız sağkalımı belirgin şekilde uzatmıştır. EAU: güçlü öneri.
- **Neoadjuvan kemoterapi:** RNU sonrası böbrek fonksiyonu azaldığından sisplatin uygunluğu kaybolabilir; neoadjuvan yaklaşım bu nedenle ilgi çekmektedir. Kanıt ağırlıklı olarak gözlemseldir.
- **Adjuvan nivolumab:** CheckMate 274'e ÜÜS-ÜK hastaları da alınmıştır; ancak bu alt grupta yarar belirgin değildir.

Lynch sendromu

ÜÜS-ÜK, Lynch sendromuyla ilişkili en sık üçüncü tümördür. 60 yaşından genç hastalarda veya kişisel/ailesel Lynch ilişkili tümör öyküsü olanlarda MMR/MSI testi ve genetik danışmanlık önerilir. MSI-H tümörlerde immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıt oranı yüksektir.

Kilit noktalar

Özet

- RNU sonrası tek doz intravezikal kemoterapi mesane nüksünü azaltır (güçlü öneri).
- Mitomisin pyelokaliksiyel jel düşük dereceli ÜÜS-ÜK'de böbrek koruyucu seçenektir; üreter darlığı sık.
- pT2–T4/N+ hastalıkta adjuvan platin bazlı kemoterapi (POUT).
- Genç hastada Lynch sendromu araştırılmalıdır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. O'Brien T, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C trial). *Eur Urol.* 2011;60:703–710.
3. Birtle A, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395:1268–1277.
4. Kleinmann N, et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS). *Lancet Oncol.* 2020;21:776–785.

Bölüm 52

Böbrek hücreli karsinom

Biyoloji ve hedefler

Berrak hücreli böbrek kanserinin (bhBHK) büyük çoğunluğunda **VHL** tümör baskılayıcı geninin inaktivasyonu bulunur. VHL kaybı, **hipoksiyle indüklenen faktörlerin (özellikle HIF-2α)** birikmesine ve VEGF, PDGF, TGF-α gibi büyüme faktörlerinin aşırı üretimine yol açar. BHK aynı zamanda immünojenik bir tümördür.

Hedef	Ajan grubu
VEGF reseptörü (ve MET, AXL vb.)	Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)
mTOR	Everolimus, temsirolimus
HIF-2α	Belzutifan
PD-1 / PD-L1, CTLA-4	İmmün kontrol noktası inhibitörleri (İKİ)

Adjuvan tedavi

Pembrolizumab (200 mg IV her 3 haftada, 1 yıl): Nefrektomi sonrası orta–yüksek veya yüksek nüks riskli bhBHK'de hastalıksız ve genel sağkalımı uzatmıştır (KEYNOTE-564). EAU: önerilir.

Metastatik berrak hücreli BHK — birinci basamak

EAU, birinci basamakta **İKİ bazlı kombinasyonları** önerir:

Kombinasyon	Doz	Risk grubu (IMDC)
Pembrolizumab + aksitinib	200 mg/3 hafta + 5 mg günde 2 kez	Tüm gruplar
Pembrolizumab + lenvatinib	200 mg/3 hafta + 20 mg/gün	Tüm gruplar
Nivolumab + kabozantinib	240 mg/2 hafta + 40 mg/gün	Tüm gruplar
Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg her 3 haftada 4 kür, sonra nivolumab idame	Orta ve kötü risk

İKİ alamayan hastalarda TKİ monoterapisi (sunitinib, pazopanib veya orta–kötü riskte kabozantinib) seçenektir. Seçilmiş iyi riskli, düşük tümör yüklü hastalarda aktif izlem de uygundur.

Tirozin kinaz inhibitörleri

Sunitinib

Sınıf / Mekanizma
VEGFR, PDGFR, KIT ve diğer kinazların çoklu inhibitörü.

Doz
50 mg/gün, **4 hafta kullanım + 2 hafta ara** (alternatif: 2 hafta kullanım + 1 hafta ara, daha iyi tolerabilite).

Yan etkiler
Yorgunluk, ishal, **el-ayak deri reaksiyonu**, mukozit, hipertansiyon, **hipotiroidi**, miyelosupresyon, saç ve cilt renginde değişiklik, kardiyak disfonksiyon.

Etkileşimler
CYP3A4 substratı; güçlü inhibitör/indükleyicilerle doz ayarı.

Türkiye
Ruhsatlı: Sutent 25 mg ve 50 mg kapsül. Geri ödeme SUT onkoloji ilaçları koşullarına tabidir.

Pazopanib

Sınıf / Mekanizma
VEGFR, PDGFR, KIT inhibitörü.

Doz
800 mg/gün, aç karnına.

Yan etkiler
Hepatotoksisite (ilk aylarda karaciğer enzimleri 2 haftada bir), ishal, saç depigmentasyonu, hipertansiyon, QT uzaması. Sunitinibe göre yaşam kalitesi daha iyi (COMPARZ).

Etkileşimler
Asit baskılayıcılar (PPI) emilimi azaltır.

Türkiye
Ruhsatlı: Votrient 200 mg ve 400 mg film kaplı tablet.

Kabozantinib

Sınıf / Mekanizma
VEGFR, **MET** ve AXL inhibitörü (TKİ direnç mekanizmalarını da hedefler).

Doz
Monoterapi 60 mg/gün; nivolumabla kombinasyonda 40 mg/gün; aç karnına.

Yan etkiler
İshal, el-ayak sendromu, hipertansiyon, yorgunluk, iştahsızlık, hipotiroidi, yara iyileşmesinde bozulma, nadiren perforasyon ve fistül.

Kılavuz
Önceki VEGF hedefli tedavi sonrası (METEOR) ve papiller BHK'de (PAPMET) etkinliği gösterilmiştir.

Türkiye
Ruhsatlı: Cabometyx 40 mg ve 60 mg film kaplı tablet.

Aksitinib

Sınıf / Mekanizma
Selektif ve güçlü VEGFR-1/2/3 inhibitörü.

Doz
5 mg günde 2 kez; tolere eden hastada 7 mg ve 10 mg günde 2 kez'e titre edilebilir (monoterapide).

Yan etkiler
Hipertansiyon, ishal, disfoni, yorgunluk, hipotiroidi, proteinüri.

Türkiye
Ruhsatlı: Inlyta 1 mg ve 5 mg film kaplı tablet.

Lenvatinib

Sınıf / Mekanizma
VEGFR, FGFR, PDGFR-α, RET, KIT inhibitörü.

Doz
Pembrolizumabla 20 mg/gün; everolimusla 18 mg/gün + everolimus 5 mg/gün.

Yan etkiler
Hipertansiyon, ishal, yorgunluk, proteinüri, hipotiroidi, iştahsızlık, kilo kaybı.

Türkiye
Ruhsatlı: lenvatinib 4 mg kapsül (ör. Lenvapem).

Tivozanib: 1,34 mg/gün, 21 gün kullanım + 7 gün ara; en az iki önceki sistemik tedavi sonrası (TIVO-3). Hipertansiyon belirgin, el-ayak sendromu daha az.

TKİ sınıf yan etkilerinin yönetimi

Yan etki	Yönetim
Hipertansiyon	Tedavi öncesi kontrol; ACE inhibitörü/ARB veya dihidropiridin KKB (verapamil ve diltiazem CYP3A4 etkileşimi nedeniyle kaçınılır)
El-ayak deri reaksiyonu	Üre içeren kremler, kalın tabanlı ayakkabı, kalluslerin tedavi öncesi alınması; şiddetliyse doz kesintisi
İshal	Loperamid, diyet; şiddetliyse doz azaltımı
Hipotiroidi	TSH izlemi (her 4–6 haftada); levotiroksin
Proteinüri	İdrar protein izlemi; ≥2 g/gün'de doz kesintisi
Yara iyileşmesi	Elektif cerrahiden **1–3 hafta önce** kesilir (ajana göre), yara iyileşince yeniden başlanır
Hepatotoksisite	KCFT izlemi (özellikle pazopanib)

HIF-2α ve mTOR inhibitörleri

Belzutifan

Sınıf / Mekanizma
HIF-2α inhibitörü; HIF-2α'nın HIF-1β ile dimerleşmesini engeller.

Endikasyonlar
İKİ ve VEGF-TKİ sonrası ilerleyen ileri bhBHK (LITESPARK-005); **von Hippel-Lindau hastalığına bağlı** BHK, hemanjiyoblastom ve pankreas nöroendokrin tümörleri.

Doz
120 mg günde tek doz.

Yan etkiler
Anemi (eritropoetin baskılanması; sık), **hipoksi**, yorgunluk, baş dönmesi.

Etkileşimler / dikkat
Embriyo-fetal toksisite; ayrıca hormonal kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir — hormonal olmayan kontrasepsiyon gerekir. UGT2B17 ve CYP2C19 zayıf metabolizörlerde maruziyet artar.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

mTOR inhibitörleri: Everolimus 10 mg/gün oral (lenvatinibli kombinasyonda 5 mg); temsirolimus 25 mg IV haftada bir (kötü riskli hastalarda tarihsel seçenek). Yan etkiler: stomatit, **pnömonit**, hiperglisemi, hiperlipidemi, enfeksiyon.

Berrak hücreli dışı BHK

Kanıt sınırlıdır. Papiller BHK'de kabozantinib (PAPMET), İKİ kombinasyonları ve klinik çalışmalar önerilir. Toplayıcı kanal ve medüller karsinomda platin bazlı kemoterapi kullanılabilir.

Kilit noktalar

Özet

- VHL kaybı → HIF-2α birikimi → VEGF aşırı üretimi; temel hedefler VEGFR, HIF-2α ve immün kontrol noktaları.
- Adjuvan pembrolizumab 1 yıl (KEYNOTE-564).
- Metastatik birinci basamak: İKİ + TKİ kombinasyonları veya (orta/kötü riskte) nivolumab + ipilimumab.
- TKİ sınıf yan etkileri: hipertansiyon, el-ayak sendromu, ishal, hipotiroidi, proteinüri, yara iyileşmesinde bozulma.
- Pazopanib hepatotoksik; kabozantinib MET'i de inhibe eder.
- Belzutifan: anemi ve hipoksi; hormonal kontrasepsiyon güvenilir değil.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Choueiri TK, et al. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma (KEYNOTE-564). *N Engl J Med.* 2024;390:1359–1371.
3. Motzer RJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma (CheckMate 214). *N Engl J Med.* 2018;378:1277–1290.
4. Rini BI, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma (KEYNOTE-426). *N Engl J Med.* 2019;380:1116–1127.
5. Choueiri TK, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma (CheckMate 9ER). *N Engl J Med.* 2021;384:829–841.
6. Motzer R, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma (CLEAR). *N Engl J Med.* 2021;384:1289–1300.

7. Choueiri TK, et al. Belzutifan versus everolimus for advanced renal-cell carcinoma (LITESPARK-005). *N Engl J Med.* 2024;391:710–721.

Bölüm 53

Testis tümörleri

Genel ilkeler

Testis germ hücreli tümörleri (GHT), metastatik evrede bile **kür sağlanabilen** solid tümörlerdir. Bu başarı, sisplatin bazlı kemoterapinin yüksek etkinliğine dayanır. Tedavi planı; histoloji (seminom, nonseminom), evre ve IGCCCG risk grubuna göre yapılır.

Kemoterapi öncesi

- **Sperm dondurma** tüm hastalara önerilmelidir (tercihen orşiektomi öncesi veya sonrası, kemoterapiden önce).
- Bazal tümör belirteçleri (AFP, β-hCG, LDH), böbrek fonksiyonu, odyometri ve solunum fonksiyon testleri (DLCO) değerlendirilmelidir.
- Kemoterapi, doz yoğunluğu korunarak ve geciktirilmeden verilmelidir; deneyimli merkezlerde tedavi sonuçları daha iyidir.

Rejimler

BEP (bleomisin + etopozid + sisplatin)

Sınıf / Mekanizma
Bleomisin (DNA zincir kırıkları), etopozid (topoizomeraz II inhibitörü), sisplatin (DNA çapraz bağlanması).

Doz (21 günlük kür)
Bleomisin 30.000 IU IV 1., 8. ve 15. günler (veya 2., 9., 16. günler); etopozid 100 mg/m² IV 1–5. günler; sisplatin 20 mg/m² IV 1–5. günler.

Endikasyonlar
İyi risk: 3 kür BEP (veya bleomisin kontrendikeyse 4 kür EP). Orta ve kötü risk: 4 kür BEP. Yüksek riskli evre I nonseminomda adjuvan 1 kür BEP.

Yan etkiler
Miyelosupresyon, bulantı-kusma (yüksek emetojenik), nefrotoksisite, ototoksisite ve tinnitus, periferik nöropati, **bleomisin akciğer toksisitesi**, Raynaud fenomeni, alopesi, uzun dönemde kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, ikincil malignite (lösemi).

Kılavuz

EAU: risk grubuna göre BEP standarttır.

Bleomisin akciğer toksisitesi

Risk faktörleri: yaş >40, böbrek fonksiyon bozukluğu (bleomisin böbrekle atılır), **kümülatif doz >300.000 IU**, sigara, mediastinal radyoterapi. Kuru öksürük, efor dispnesi, raller veya **DLCO'da düşüş** görüldüğünde bleomisin kesilmelidir. Bleomisin almış hastalarda sonraki anestezilerde **yüksek oksijen konsantrasyonundan** kaçınılmalıdır (pnömonit riski); anestezi ekibi bilgilendirilmelidir.

Rejim	Kullanım
EP (etopozid + sisplatin) × 4	İyi riskte bleomisin kontrendikasyonu olan hasta
VIP (etopozid + ifosfamid + sisplatin) × 4	Orta/kötü riskte bleomisin kontrendikasyonu
Karboplatin AUC 7 × 1	Evre I seminomda adjuvan seçenek (izlem alternatifi)
TIP (paklitaksel + ifosfamid + sisplatin)	Kurtarma (ikinci basamak)
VeIP (vinblastin + ifosfamid + sisplatin)	Kurtarma
Yüksek doz karboplatin + etopozid + otolog kök hücre desteği	Kurtarma (seçilmiş hastalar)

İfosfamid içeren rejimlerde: Hemorajik sistiti önlemek için **mesna** (genellikle ifosfamid dozunun %20'si, ifosfamidle birlikte ve sonra 4. ve 8. saatlerde veya sürekli infüzyonla) ve yeterli hidrasyon; ifosfamid ensefalopatisine dikkat.

Uzun dönem izlem

Testis kanseri sağkalanlarında tedaviden yıllar sonra ortaya çıkabilecek sorunlar:

- Kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom (kan basıncı, lipid, glukoz izlemi)
- Hipogonadizm (testosteron ölçümü; Bölüm 43)
- Ototoksisite, periferik nöropati, Raynaud fenomeni
- Böbrek fonksiyon bozukluğu
- İkincil maligniteler
- Psikososyal sorunlar ve infertilite

Kilit noktalar

Özet

- Kemoterapi öncesinde sperm dondurma, odyometri ve DLCO.
- BEP: bleomisin 30.000 IU (1., 8., 15. gün), etopozid 100 mg/m² ve sisplatin 20 mg/m² (1–5. gün).
- İyi risk 3 BEP veya 4 EP; orta/kötü risk 4 BEP (bleomisin kontrendikeyse VIP).
- Bleomisin toksisitesi: yaş >40, böbrek yetmezliği, >300.000 IU, sigara; anestezide yüksek FiO_2'den kaçın.
- İfosfamidle mesna ve hidrasyon.
- Uzun dönem kardiyovasküler ve endokrin izlem gereklidir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Gilligan T, et al. Testicular cancer, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17:1529–1554.
3. Oliver RTD, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study. *J Clin Oncol.* 2011;29:957–962.
4. O'Sullivan JM, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol.* 2003;14:91–96.

Bölüm 54

Penis kanseri

Penil intraepitelyal neoplazi (PeIN)

Prekanseröz lezyonlarda ve seçilmiş yüzeyel tümörlerde topikal tedavi organ koruyucu bir seçenektir. Lezyonun biyopsiyle doğrulanması ve tedavi sonrası yakın izlem şarttır.

5-Florourasil %5 krem

Sınıf / Mekanizma
Pirimidin analoğu; timidilat sentaz inhibisyonu.

Endikasyonlar
PeIN (diferansiye olmayan, HPV ilişkili lezyonlarda yanıt daha iyi).

Doz
Günde 1–2 kez, 4–6 hafta (protokoller değişkendir).

Yan etkiler
Belirgin lokal inflamasyon, erozyon, ağrı; bu reaksiyon beklenen bir tedavi yanıtıdır.

Kontrendikasyonlar / dikkat
DPD (dihidropirimidin dehidrogenaz) eksikliği olan hastalarda topikal uygulamada bile ciddi sistemik toksisite bildirilmiştir.

Kılavuz
EAU: PeIN'de topikal kemoterapi seçenektir; yanıtsızlıkta lazer veya cerrahi.

İmikimod %5 krem

Sınıf / Mekanizma
TLR-7 agonisti; lokal immün yanıt.

Endikasyonlar
PeIN (endikasyon dışı).

Doz
Haftada 3 kez, 4–16 hafta.

Yan etkiler
Lokal inflamasyon, erozyon; nadiren grip benzeri belirtiler.

Topikal tedaviye yanıt oranları yaklaşık %50–70 arasındadır; nüks sıktır. Diğer seçenekler: lazer ablasyon (CO_2, Nd:YAG), glans yeniden yüzeylendirme, Mohs cerrahisi.

Lenf nodu metastazlı ve ileri hastalık

Klinik durum	Sistemik tedavi
Fikse veya büyük kasık nodları (cN3), pelvik nod tutulumu	**Neoadjuvan sisplatin + taksan bazlı kemoterapi** (ör. TIP, 4 kür), ardından konsolidatif lenf nodu diseksiyonu
Patolojik pN2–pN3 sonrası	Adjuvan kemoterapi ve/veya kemoradyoterapi değerlendirilir
Metastatik hastalık	Sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi; ikinci basamakta paklitaksel, anti-EGFR (setuksimab), İKİ (klinik çalışmalar)

TIP rejimi (penis kanserinde Pagliaro protokolü): Paklitaksel 175 mg/m² 1. gün, ifosfamid 1200 mg/m² 1–3. günler (mesna ile), sisplatin 25 mg/m² 1–3. günler; her 21 günde, 4 kür. Neoadjuvan uygulamada yaklaşık yarı hastada objektif yanıt bildirilmiştir.

Bleomisin içeren eski rejimler (ör. bleomisin + metotreksat + sisplatin) yüksek toksisite ve tedaviye bağlı ölümler nedeniyle terk edilmiştir.

Kemoradyoterapide radyosensitizan olarak sisplatin veya 5-FU + mitomisin C kullanılabilir.

Korunma

HPV aşılaması, HPV ilişkili penis kanseri ve genital siğil riskini azaltır. Fimozis tedavisi ve iyi genital hijyen önemli koruyucu faktörlerdir.

Kilit noktalar

Özet

- PeIN'de topikal 5-FU veya imikimod organ koruyucu seçenektir; DPD eksikliğinde 5-FU'ya dikkat.
- Fikse/büyük kasık nodlarında neoadjuvan TIP sonrası konsolidatif cerrahi.
- Bleomisin içeren eski rejimler toksisite nedeniyle kullanılmaz.
- HPV aşısı koruyucudur.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU–ASCO Collaborative Guidelines on Penile Cancer. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Pagliaro LC, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2010;28:3851–3857.
3. Alnajjar HM, et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol.* 2012;62:923–928.

Bölüm 55

Adrenal tümörler

Feokromositoma ve paraganglioma: preoperatif hazırlık

Katekolamin salgılayan tümörlerin cerrahisinde tümör manipülasyonu ani ve ağır **hipertansif krize**, tümör çıkarıldıktan sonra ise belirgin **hipotansiyona** yol açabilir. Preoperatif farmakolojik hazırlık perioperatif mortaliteyi belirgin şekilde azaltmıştır.

Hazırlığın sırası

1. **α-adrenerjik blokaj** — ameliyattan **7–14 gün** önce başlanır.
2. **Yüksek tuzlu diyet ve bol sıvı** — α-blokajla genişleyen damar yatağının doldurulması.
3. Gerekirse **β-blokaj** — yalnızca α-blokaj yeterli düzeye ulaştıktan sonra (taşikardi için).
4. Gerekirse **kalsiyum kanal blokeri** eklenmesi.

β-bloker asla α-blokajdan önce başlanmaz: Karşılanmamış α-uyarısı ağır hipertansif krize ve akciğer ödemine yol açabilir.

Hedefler: Oturur pozisyonda kan basıncı <130/80 mmHg, ayakta sistolik >90 mmHg; oturur pozisyonda nabız 60–70/dk, ayakta 70–80/dk.

Fenoksibenzamin

Sınıf / Mekanizma
Selektif olmayan, irreversibl (nonkompetitif) α1 ve α2 bloker.

Doz
10 mg günde 2 kez ile başlanır; 2–3 günde bir 10–20 mg artırılarak genellikle 1 mg/kg/gün'e kadar titre edilir.

Yan etkiler
Ortostatik hipotansiyon, **refleks taşikardi** (α2 blokajıyla noradrenalin salınımı artar), burun tıkanıklığı, yorgunluk, retrograd ejakülasyon. Uzun etkisi nedeniyle **postoperatif hipotansiyon** daha belirgin olabilir.

Kılavuz
Klasik ajandır; ancak ulaşılabilirliği sınırlı ve pahalıdır. Randomize PRESCRIPT çalışmasında doksazosinle benzer hemodinamik sonuçlar elde edilmiştir.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Doksazosin (feokromositoma hazırlığında)

Sınıf / Mekanizma
Selektif, kompetitif α1 bloker (Bölüm 18).

Doz
2 mg/gün ile başlanıp birkaç günde bir artırılarak 8–16 mg/gün'e (gerekirse daha yüksek, bölünmüş dozlarda) titre edilir.

Yan etkiler
Ortostatik hipotansiyon; fenoksibenzamine göre daha az refleks taşikardi ve daha kısa etki (postoperatif hipotansiyon daha az).

Kılavuz
Fenoksibenzamine eşdeğer bir alternatif olarak yaygın kullanılır.

Diğer ajanlar:

- **Prazosin, terazosin:** Kısa etkili selektif α1 blokerler.
- **Kalsiyum kanal blokerleri** (nifedipin, amlodipin): α-blokaja ek olarak veya α-blokeri tolere edemeyen hastada.
- **β-blokerler** (propranolol, metoprolol, atenolol): α-blokaj sonrası taşikardi kontrolü. Labetalol tek başına önerilmez (α:β blokaj oranı düşük).
- **Metirozin:** Tirozin hidroksilaz inhibitörü; katekolamin sentezini azaltır. Büyük tümörlerde veya metastatik hastalıkta α-blokaja eklenebilir. Sedasyon, depresyon, ekstrapiramidal etkiler.

İntraoperatif hipertansif kriz: Fentolamin IV bolus, sodyum nitroprussid veya nikardipin infüzyonu; taşiaritmide esmolol; magnezyum sülfat yardımcı olarak.

Postoperatif dönem: Hipotansiyon (sıvı replasmanı, gerekirse vazopressör), **hipoglisemi** (katekolamin baskısı kalkınca rebound insülin salınımı; ilk 24–48 saat glukoz izlemi).

Kortizol salgılayan tümörler

- **Cushing sendromunda medikal tedavi** (cerrahiye hazırlık veya cerrahi uygun değilse): metirapon (11β-hidroksilaz inhibitörü), osilodrostat, ketokonazol veya

levoketokonazol (steroidogenez inhibitörü; hepatotoksisite), mifepriston (glukokortikoid reseptör antagonisti).

- **Perioperatif glukokortikoid replasmanı:** Kortizol salgılayan adrenal adenom (otonom kortizol sekresyonu dahil) nedeniyle adrenalektomi yapılan hastalarda karşı adrenal baskılanmıştır. Anestezi indüksiyonunda **hidrokortizon** (ör. 100 mg IV) ve postoperatif dönemde azaltılarak devam eden replasman gerekir. Adrenal fonksiyon aylar içinde düzelir; hasta **stres dozu** ve adrenal kriz konusunda eğitilmelidir.

Primer aldosteronizm

- **Unilateral hastalık:** Adrenalektomi. Preoperatif hipokaleminin ve kan basıncının düzeltilmesi için mineralokortikoid reseptör antagonisti verilir.
- **Bilateral hastalık veya cerrahi uygun değilse:** Medikal tedavi.

Ajan	Doz	Not
Spironolakton	25–100 mg/gün (gerekirse daha yüksek)	**Jinekomasti**, meme ağrısı, libido azalması, menstrüel düzensizlik (antiandrojenik etki)
Eplerenon	50–100 mg/gün, 2 doza bölünmüş	Daha selektif; antiandrojenik etki az; daha kısa etkili
Amilorid	5–20 mg/gün	ENaC blokeri; alternatif

Postoperatif: Potasyum takviyesi ve MRA kesilir; **hiperkalemi** riski (karşı adrenalde baskılanmış aldosteron üretimi) nedeniyle potasyum izlenir.

Adrenokortikal karsinom

Mitotan

Sınıf / Mekanizma
Adrenolitik ajan; adrenal korteks hücrelerinde mitokondriyal hasar ve steroidogenez inhibisyonu.

Endikasyonlar
Yüksek nüks riskli adrenokortikal karsinomda adjuvan tedavi; ileri hastalıkta tek başına veya EDP (etopozid + doksorubisin + sisplatin) ile kombinasyon (FIRM-ACT).

Doz
Kademeli artırılarak; hedef plazma düzeyi **14–20 mg/L** (terapötik ilaç izlemi zorunlu).

Yan etkiler
GİS yakınmaları, nörolojik toksisite (ataksi, konfüzyon; düzey >20 mg/L'de belirginleşir), **adrenal yetmezlik** (yüksek doz hidrokortizon replasmanı gerekir; mitotan kortizol metabolizmasını artırır), hipotiroidi, hiperkolesterolemi, jinekomasti.

Etkileşimler
Güçlü CYP3A4 indükleyicisidir; birçok ilacın düzeyini düşürür. Etkisi kesildikten sonra aylarca sürer.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Kilit noktalar

Özet

- Feokromositomada önce α-blokaj (7–14 gün), sonra tuz-sıvı yüklemesi, gerekirse β-blokaj; β-bloker asla α-blokerden önce.
- Fenoksibenzamin selektif olmayan irreversibl; doksazosin selektif kompetitif ve eşdeğer alternatif.
- Postoperatif hipotansiyon ve hipoglisemi izlenmelidir.
- Kortizol salgılayan tümör cerrahisinde perioperatif hidrokortizon ve stres dozu eğitimi.
- Primer aldosteronizmde spironolakton veya eplerenon; postoperatif hiperkalemi riski.
- Mitotan: hedef düzey 14–20 mg/L; adrenal yetmezlik ve güçlü CYP3A4 indüksiyonu.

Seçilmiş kaynaklar

1. Lenders JWM, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915–1942.
2. Buitenwerf E, et al. Efficacy of α-blockers on hemodynamic control during pheochromocytoma resection: a randomized controlled trial (PRESCRIPT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:2381–2391.
3. Funder JW, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1889–1916.

4. Fassnacht M, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma (FIRM-ACT). *N Engl J Med.* 2012;366:2189–2197.

Bölüm 56

Onkolojik destek tedavisi

Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma

Antiemetik profilaksi, rejimin **emetojenik potansiyeline** göre planlanır.

Emetojenik risk	Ürolojik örnekler	Profilaksi
Yüksek (>%90)	Sisplatin içeren rejimler (GC, BEP, ddMVAC, TIP), yüksek doz siklofosfamid	**NK1 antagonisti** (aprepitant 125 mg 1. gün, 80 mg 2–3. günler veya fosaprepitant 150 mg IV) + **5-HT3 antagonisti** (ondansetron, granisetron veya palonosetron) + **deksametazon** + **olanzapin** 5–10 mg (1–4. günler)
Orta (%30–90)	Karboplatin (AUC ≥4), doksorubisin, ifosfamid	5-HT3 antagonisti + deksametazon; karboplatinde NK1 antagonisti eklenmesi önerilir
Düşük (%10–30)	Dosetaksel, kabazitaksel, gemsitabin, enfortumab vedotin, etopozid	Deksametazon veya 5-HT3 antagonisti veya metoklopramid
Minimal (<%10)	İKİ'ler, bleomisin, vinblastin	Rutin profilaksi gerekmez

Etkileşimler

- Aprepitant **orta düzey CYP3A4 inhibitörüdür**: deksametazon dozunu yaklaşık yarıya indirmek gerekir; dosetaksel, kabazitaksel ve etopozid düzeylerini etkileyebilir; hormonal kontraseptiflerin etkinliğini azaltır; varfarinde INR düşebilir.
- 5-HT3 antagonistleri **QT uzatır** ve kabızlık yapar.
- Olanzapin sedasyon yapar; yaşlıda 5 mg tercih edilir.

Febril nötropeni

Tanım: Mutlak nötrofil sayısı <500/mm³ (veya 48 saatte <500'e düşmesi beklenen) + tek ölçümde ateş ≥38,3 °C veya 1 saat süren ≥38,0 °C.

- Kültürler alındıktan sonra **60 dakika içinde** ampirik antipsödomonal β-laktam: sefepim, piperasilin-tazobaktam veya meropenem (GSBL riski yüksekse).
- Hemodinamik instabilite, kateter enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu veya MRSA kolonizasyonunda vankomisin eklenir.

- Düşük riskli hastalar (MASCC skoru ≥21) seçilmiş durumlarda oral tedavi ile ayaktan izlenebilir.

G-CSF profilaksisi: Febril nötropeni riski **≥%20** olan rejimlerde (ör. **kabazitaksel**, ddMVAC, TIP) primer profilaksi önerilir; %10–20 riskte hasta faktörlerine (yaş >65, önceki febril nötropeni, kemik iliği tutulumu, kötü performans) göre karar verilir. Filgrastim günlük veya pegfilgrastim kür başına tek doz.

İmmün ilişkili yan etkiler

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (pembrolizumab, nivolumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab) herhangi bir organı etkileyebilen immün ilişkili yan etkilere (iİYE) yol açar. Tedavi süresince ve sonrasında ortaya çıkabilir.

Derece	Genel yaklaşım
1	Tedaviye devam, yakın izlem (bazı nörolojik, hematolojik ve kardiyak toksisiteler hariç)
2	İKİ'ye ara ver; semptomlar düzelmezse **prednizon 0,5–1 mg/kg/gün**
3	İKİ'yi durdur; **metilprednizolon/prednizon 1–2 mg/kg/gün**; düzelince en az 4–6 haftada azaltma
4	İKİ kalıcı olarak kesilir (endokrin hariç); yüksek doz steroid; yanıtsızlıkta ek immünsüpresif ajan

Organa özgü noktalar:

- **Kolit:** 48–72 saatte steroide yanıt yoksa infliksimab veya vedolizumab.
- **Hepatit:** Mikofenolat (infliksimab hepatotoksik olduğu için kaçınılır).
- **Endokrinopatiler** (tiroidit, hipofizit, primer adrenal yetmezlik, tip 1 diyabet): Hormon replasmanı; çoğunlukla İKİ'ye devam edilebilir. **Adrenal krizden** şüphelenilen hastada önce stres dozu hidrokortizon verilir.
- **Pnömonit, miyokardit, nörolojik toksisiteler:** Acil değerlendirme; miyokardit ölümcül olabilir.
- **Nefrit:** Kreatinin artışında diğer nedenler (obstrüksiyon, nefrotoksik ilaçlar) dışlanır; steroid.
- Uzun süreli steroid tedavisinde (≥20 mg/gün prednizon, ≥4 hafta) **PJP profilaksisi** (TMP-SMX) ve mide koruma düşünülür.

Tümör lizis sendromu

Ürolojik tümörlerde nadirdir; büyük tümör yüklü germ hücreli tümörlerde görülebilir. Önleme: agresif hidrasyon, allopürinol veya yüksek riskte **rasburikaz** (G6PD eksikliğinde kontrendike), elektrolit izlemi.

Malignite hiperkalsemisi

- IV serum fizyolojik ile hidrasyon
- **Zoledronik asit** 4 mg IV (renal fonksiyona göre) veya **denosumab** 120 mg SC (renal yetmezlikte tercih edilebilir; hipokalsemi riski)
- Ağır olgularda kalsitonin (hızlı ama geçici etki)
- Nedenin tedavisi

Kanserle ilişkili venöz tromboembolizm

- **DMAH** veya **DOAC** (apiksaban, edoksaban, rivaroksaban) en az 6 ay; aktif kanser sürdükçe devam.
- Edoksaban ve rivaroksabanla **gastrointestinal ve genitoüriner kanama** riski özellikle lümen içine açılan tümörlerde (mesane, üst üriner sistem) daha yüksektir; bu hastalarda apiksaban veya DMAH tercih edilebilir.
- Enzalutamid ve apalutamid gibi güçlü CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri DOAC düzeylerini düşürür; DMAH tercih edilir.

Kanser ağrısı ve kemik metastazları

- Basamaklı analjezi; nöropatik bileşende gabapentinoidler.
- Opioid başlanan her hastaya **laksatif** (kabızlık profilaksisi) verilir.
- Ağrılı kemik metastazında **tek fraksiyon 8 Gy** palyatif radyoterapi etkilidir.
- Kemik koruyucu ajanlar (Bölüm 48).

Ürolojik kemoterapiye özgü organ koruma

Toksisite	Ajan	Önleme
Hemorajik sistit	İfosfamid, siklofosfamid	**Mesna** + hidrasyon
Nefrotoksisite	Sisplatin	Pre/posthidrasyon, magnezyum takviyesi, nefrotoksik ilaçlardan kaçınma
Ototoksisite	Sisplatin	Odyometri; sodyum tiyosülfat (çocuklarda)

Toksisite	Ajan	Önleme
Kardiyotoksisite	Doksorubisin	Kümülatif doz takibi, ekokardiyografi
Akciğer toksisitesi	Bleomisin	DLCO, kümülatif doz takibi (Bölüm 53)

Kilit noktalar

Özet

- Sisplatinde dörtlü antiemetik: NK1 + 5-HT3 + deksametazon + olanzapin; aprepitant CYP3A4 inhibitörüdür.
- Febril nötropenide 60 dakikada antipsödomonal β-laktam; risk ≥%20 ise primer G-CSF (kabazitaksel, ddMVAC).
- İmmün ilişkili yan etkiler: derece 2'de ara + steroid; derece 3–4'te yüksek doz steroid; endokrinopatilerde replasman.
- Kanserle ilişkili VTE'de DMAH veya DOAC; mesane tümöründe edoksaban/rivaroksabanla kanama riski; ARPI'larla DOAC etkileşimi.
- İfosfamidle mesna; sisplatinle hidrasyon ve magnezyum.

Seçilmiş kaynaklar

1. Hesketh PJ, et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38:2782–2797.
2. Taplitz RA, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1443–1453.
3. Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2021;39:4073–4126.
4. Key NS, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2023;41:3063–3071.

Kısım X

Tanısal Ajanlar ve Görüntüleme Farmakolojisi

57. Kontrast maddeler
58. Nükleer tıp ajanları
59. Endoskopik görüntüleme ajanları

Bölüm 57

Kontrast maddeler

İyotlu kontrast maddeler

Bilgisayarlı tomografi (BT), BT ürografi, anjiyografi, intravenöz piyelografi, retrograd piyelografi, sistografi ve üretrografide kullanılır. Günümüzde çoğunlukla **düşük ozmolar veya izoozmolar, noniyonik** ajanlar tercih edilir.

Kontrast sonrası akut böbrek hasarı (KS-ABH)

Risk faktörü	Not
eGFR <30 mL/dk/1,73 m² (IV veya ikincil renal geçişli intraarteriyel uygulama)	En önemli risk faktörü
eGFR <45 (birincil renal geçişli intraarteriyel uygulama, yoğun bakım hastası)	
Akut böbrek hasarı	
Dehidratasyon, nefrotoksik ilaçlar, yüksek kontrast dozu, kısa aralıkla tekrar	

Önleme (ESUR önerileri)

- Riskli hastalarda **IV izotonik sıvı (serum fizyolojik veya sodyum bikarbonat)** ile profilaktik hidrasyon; örneğin 1 mL/kg/saat, işlemden 3–4 saat önce ve 4–6 saat sonra (protokoller değişkendir).
- En düşük etkili kontrast dozu; kısa aralıklı tekrarlardan kaçınma.
- Mümkünse nefrotoksik ilaçların geçici olarak kesilmesi.
- N-asetilsistein ve diğer farmakolojik ajanların etkinliği gösterilmemiştir (PRESERVE).

Metformin

- eGFR ≥30 mL/dk/1,73 m² ve ABH yoksa: Metformin **kesilmez**.
- eGFR <30 veya ABH varsa ya da intraarteriyel birincil renal geçişli uygulamada eGFR <45 ise: Kontrasttan önce kesilir; **48 saat** sonra eGFR stabilse yeniden başlanır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Reaksiyon	Örnek bulgular	Tedavi
Hafif	Ürtiker, kaşıntı, bulantı	Gözlem, antihistaminik
Orta	Yaygın ürtiker, bronkospazm, yüz ödemi	Antihistaminik, β2 agonist, gerekirse adrenalin
Ağır (anafilaksi)	Hipotansiyon, laringeal ödem, şok	**Adrenalin 0,5 mg IM** (1 mg/mL; çocukta 0,01 mg/kg), oksijen, IV sıvı, havayolu yönetimi

Önceki reaksiyon öyküsünde:

- Farklı bir kontrast madde seçilmesi.
- Orta–ağır reaksiyon öyküsünde premedikasyon düşünülebilir (ör. prednizolon 50 mg oral, kontrasttan 13, 7 ve 1 saat önce + difenhidramin 50 mg, 1 saat önce); premedikasyon tüm reaksiyonları önlemez.
- **Deniz ürünü alerjisi**, iyotlu kontrast reaksiyonu için anlamlı bir risk faktörü değildir.

Ürolojik uygulamalara özgü noktalar:

- **Retrograd piyelografi ve sistografide** sistemik emilim azdır; ancak ciddi reaksiyonlar nadiren bildirilmiştir. Önceki ağır reaksiyon öyküsünde dikkatli olunmalıdır.
- Basınçlı enjeksiyonda pyelovenöz geri akım ve sepsis riski artar; enfekte sistemde düşük basınçla uygulanmalıdır.

Tiroid

İyotlu kontrast, özellikle multinodüler guatr veya Graves hastalığında **hipertiroidiye** yol açabilir. Radyoaktif iyot tedavisi planlanan hastalarda kontrast kullanımı zamanlaması endokrinoloji ile planlanmalıdır.

Gadolinyum bazlı kontrast maddeler (MR)

Grup	Örnekler	Nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) riski
Grup I (lineer, eski)	Gadodiamid, gadopentetat dimeglumin, gadoversetamid	Yüksek — AB'de IV kullanımı askıya alınmıştır
Grup II (makrosiklik ağırlıklı)	Gadobutrol, gadoterat, gadoteridol, gadobenat	Çok düşük

Grup	Örnekler	Nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) riski
Grup III	Gadoksetat (karaciğere özgü)	Düşük

- **eGFR <30 mL/dk/1,73 m²** veya diyaliz hastasında yalnızca grup II ajanlar, en düşük dozda kullanılmalıdır.
- Gadolinyumun beyin ve diğer dokularda birikimi bildirilmiştir (klinik önemi belirsiz); makrosiklik ajanlarda daha azdır.
- Gebelikte gadolinyumdan, kesin gerekmedikçe kaçınılır.

Kilit noktalar

Özet

- KS-ABH için ana risk eGFR <30 (IV); önlemde izotonik sıvı, N-asetilsistein değil.
- Metformin eGFR ≥30'da kesilmez; <30'da kontrasttan önce kesilir, 48 saat sonra başlanır.
- Anafilaksi: adrenalin 0,5 mg IM.
- Deniz ürünü alerjisi kontrast reaksiyonu için risk faktörü değildir.
- eGFR <30'da yalnızca grup II gadolinyum ajanları.

Seçilmiş kaynaklar

1. van der Molen AJ, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 1: definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28:2845–2855.
2. Weisbord SD, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine (PRESERVE). *N Engl J Med.* 2018;378:603–614.
3. ESUR Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines on Contrast Agents; güncel sürüm.

Bölüm 58

Nükleer tıp ajanları

Renal sintigrafi ajanları

Ajan	Atılım mekanizması	Temel kullanım
^{99m}Tc-MAG3	Tübüler sekresyon (yüksek ekstraksiyon)	Diüretik renografi (obstrüksiyon), bölünmüş renal fonksiyon; özellikle bebekler ve azalmış böbrek fonksiyonunda tercih
^{99m}Tc-DTPA	Glomerüler filtrasyon	GFR ölçümü, renografi
^{99m}Tc-DMSA	Proksimal tübül hücrelerine bağlanma (kortikal)	**Renal skar** ve akut piyelonefrit değerlendirmesi, bölünmüş fonksiyon, ektopik böbrek

Diüretik renografi

- Hasta iyi hidrate edilmelidir; mesane boşaltılır veya kateter takılır.
- **Furosemid zamanlaması:** F+20 (radyofarmasötikten 20 dakika sonra), F0 (eş zamanlı) veya F−15 (15 dakika önce) protokolleri.
- **Doz:** Erişkinde 0,5 mg/kg (genellikle 20–40 mg IV); çocukta 1 mg/kg (en fazla 20–40 mg).
- Yorum: Drenaj eğrisi ve yarılanma süresi (T½); azalmış böbrek fonksiyonunda diüretik yanıt zayıflayacağından yanlış pozitif obstrüksiyon görülebilir.

Kemik sintigrafisi

^{99m}Tc-MDP / HDP: Osteoblastik aktiviteye bağlanır. Prostat kanserinde kemik metastazlarının değerlendirilmesinde klasik yöntemdir; ancak PSMA PET'e göre duyarlılığı daha düşüktür. Travma, artrit ve Paget hastalığında yanlış pozitiflik olabilir; tedaviye yanıtta "flare" fenomeni görülebilir.

PET ajanları

Ajan	Hedef	Ürolojik kullanım	Not
^{68}Ga-PSMA-11	PSMA	Prostat kanserinde evreleme ve biyokimyasal nüks	İdrarla atılır; mesane aktivitesi prostat yatağı değerlendirmesini zorlaştırabilir
^{18}F-DCFPyL (piflufolastat)	PSMA	Aynı	İdrarla atılım

Ajan	Hedef	Ürolojik kullanım	Not
^{18}F-PSMA-1007	PSMA	Aynı	**Hepatobiliyer atılım** — mesane aktivitesi düşük, lokal nüks değerlendirmesinde avantaj; kemikte nonspesifik tutulumlara dikkat
^{18}F-flusiklovin	Amino asit transportu	Biyokimyasal nüks	PSMA PET'e göre düşük duyarlılık
^{11}C/^{18}F-kolin	Membran sentezi	Biyokimyasal nüks	Büyük ölçüde PSMA PET ile yer değiştirmiştir
^{18}F-FDG	Glukoz metabolizması	Seminom kemoterapisi sonrası >3 cm rezidüel kitle (≥6 hafta sonra), ileri evre ürotelyal ve penil kanser	BHK ve prostat kanserinin çoğunda düşük duyarlılık; idrarla atılım ürotel tümörlerini maskeleyebilir

PSMA PET ve tedavi kararı

PSMA PET, düşük PSA düzeylerinde bile nüks odaklarını saptayabilir ve tedavi planını değiştirebilir. ^{177}Lu-PSMA-617 tedavisi için hasta seçimi de PSMA PET ile yapılır (Bölüm 47). PSMA ekspresyonu, ADT başlangıcında geçici olarak artabilir.

Radyonüklid tedaviler

- **^{177}Lu-PSMA-617** ve **Radyum-223**: Bölüm 47.
- **^{131}I-MIBG:** Metastatik feokromositoma/paragangliomada (MIBG tutulumu olan); tedavi öncesinde tiroid blokajı (potasyum iyodür) gerekir.

Radyasyon güvenliği

- Gebelik ve emzirme durumu her çalışma öncesinde sorgulanmalıdır.
- Radyonüklid tedavilerden sonra hasta, yakın temas ve idrar hijyeni konusunda bilgilendirilmelidir.
- Kateterli hastada idrar torbası radyoaktif atık olarak işlem görebilir.

Kilit noktalar

Özet

- MAG3: tübüler sekresyon, diüretik renografi; DMSA: kortikal skar; DTPA: GFR.
- Diüretik renografide furosemid erişkinde 0,5 mg/kg, çocukta 1 mg/kg; hidrasyon şart.
- ^{18}F-PSMA-1007 hepatobiliyer atılır, mesane aktivitesi düşüktür.
- FDG-PET seminom sonrası rezidüel kitlede (≥6 hafta) kullanılır; BHK ve prostatta duyarlılık düşük.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–ISUP–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Fendler WP, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:1466–1486.
3. Gordon I, et al. Guidelines for standard and diuretic renogram in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1175–1188.

Bölüm 59

Endoskopik görüntüleme ajanları

Heksaminolevulinat (mavi ışık sistoskopi)

Heksaminolevulinat (HAL)

Sınıf / Mekanizma
Aminolevulinik asit esteri; ürotel hücreleri tarafından alınır ve hem sentez yolağında **protoporfirin IX** gibi floresan porfirinlere dönüşür. Neoplastik hücrelerde porfirinler daha fazla birikir; mavi ışık (380–450 nm) altında kırmızı floresans verir.

Endikasyonlar
Mesane kanseri şüphesi veya izleminde TUR-MT ve sistoskopi sırasında tümör saptanmasının artırılması; özellikle **karsinoma in situ (CIS)**.

Doz
85 mg toz, 50 mL çözücü ile hazırlanır (8 mmol/L); kateterle mesaneye verilir ve **en az 1 saat** (ideal olarak 1–3 saat) mesanede bekletilir. Sistoskopi, mesane boşaltıldıktan sonra 60 dakika içinde yapılmalıdır.

Yan etkiler
Mesane spazmı, ağrı, dizüri, hematüri (çoğu işlemle ilişkili).

Kontrendikasyonlar / dikkat
Porfiri, aşırı duyarlılık. Yakın zamanda yapılmış **BCG tedavisi** veya TUR sonrası inflamasyon, **yanlış pozitifliği** artırır (BCG sonrası en az 6 hafta, tercihen 90 gün beklenmesi önerilir).

Kılavuz
EAU: CIS şüphesinde ve rezidü tümörün saptanmasında floresan rehberli TUR-MT önerilir.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Dar bant görüntüleme (NBI) ve diğer optik teknikler ilaç gerektirmez.

İndosiyanin yeşili (ICG)

İndosiyanin yeşili

Sınıf / Mekanizma
Plazma proteinlerine bağlanan, yakın kızılötesi ışıkta floresans veren boya; karaciğerden safrayla atılır.

Ürolojik kullanımlar

- Parsiyel nefrektomide **perfüzyon değerlendirmesi** ve selektif klemplemede iskemik alanın görülmesi (IV)
- **Üreterin tanımlanması** (retrograd intraüreteral enjeksiyon)
- **Sentinel lenf nodu** haritalaması (intraprostatik, peritümöral, penis kanseri)
- Anastomoz perfüzyonunun değerlendirilmesi

Doz
IV uygulamada genellikle 2,5–5 mg bolus (tekrarlanabilir; günlük toplam doz ürün bilgisine göre sınırlı); intraüreteral ve intradokusal uygulamalarda düşük konsantrasyonlu solüsyon.

Yan etkiler
Nadir anafilaktoid reaksiyonlar.

Kontrendikasyonlar / dikkat
Bazı formülasyonlar **sodyum iyodür** içerir; iyot alerjisinde dikkat. Gebelikte güvenlik verisi sınırlı.

Metilen mavisi

- **Kullanım:** Üreter bütünlüğü ve fistül tespiti, sistoskopide üreter orifislerinin görülmesi (IV), mesane perforasyonu ve fistül testleri (intravezikal).
- **Doz (IV):** Genellikle 1 mg/kg (0,5–1 mg/kg).

Metilen mavisi ve serotonin sendromu

Metilen mavisi güçlü bir **MAO-A inhibitörüdür**. SSRI, SNRI (duloksetin dahil), trisiklikler, linezolid ve tramadol kullanan hastalarda IV uygulama **serotonin sendromuna** yol açabilir. **G6PD eksikliğinde hemolize** neden olabilir ve methemoglobinemi tedavisinde etkisizdir. Pulse oksimetride yalancı düşük satürasyon değerleri görülebilir.

Diğer ajanlar

Ajan	Kullanım	Not
İndigo karmin	Üreter orifislerinin ve üreter bütünlüğünün değerlendirilmesi (IV)	Ulaşılabilirlik sorunları; hipertansiyon ve bradikardi bildirilmiştir
Fluoresein	Üreter tanımlama (IV)	Sarı-yeşil idrar; anafilaksi nadir
Fenazopiridin (oral)	İdrarı turuncu boyayarak üreter jetlerinin görülmesi	Hemoliz (G6PD), methemoglobinemi; kontakt lensleri boyar
Floresan işaretli PSMA ligandları	Robotik prostatektomide tümör ve lenf nodu görüntüleme	Araştırma aşamasında

Kilit noktalar

Özet

- Heksaminolevulinat: 50 mL, en az 1 saat bekletme; CIS saptanmasını artırır; BCG sonrası yanlış pozitiflik.
- ICG: parsiyel nefrektomide perfüzyon, üreter tanımlama, sentinel nod; iyot içerebilir.
- Metilen mavisi IV: MAO-A inhibitörü — serotonerjik ilaçlarla serotonin sendromu; G6PD'de hemoliz.
- Fenazopiridin idrarı turuncuya boyar; G6PD ve methemoglobinemi riski.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Burger M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol.* 2013;64:846–854.
3. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: serious CNS reactions possible when methylene blue is given to patients taking certain psychiatric medications; 2011.

Kısım XI

Perioperatif Farmakoloji

60. Lokal ve rejyonel anestezi
61. Postoperatif analjezi ve ERAS
62. Antikoagülan ve antiagregan yönetimi
63. Hemostaz ve kanama kontrolü
64. İrrigasyon sıvıları ve TUR sendromu
65. Kateter ve stent ilişkili farmakoloji

Bölüm 60

Lokal ve rejyonel anestezi

Lokal anesteziklerin farmakolojisi

Lokal anestezikler voltaj kapılı **sodyum kanallarını** içeriden bloke ederek aksiyon potansiyelinin iletimini engeller. İki kimyasal sınıfa ayrılır:

Sınıf	Örnekler	Metabolizma	Alerji
Amidler	Lidokain, prilokain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain	Karaciğer (CYP)	Çok nadir
Esterler	Prokain, tetrakain, benzokain	Plazma psödokolinesterazı (PABA metaboliti)	Daha sık

Başlangıç, süre ve potens: Lipofilisite potensi, proteine bağlanma etki süresini, pKa ise başlangıç hızını belirler. Enfekte ve asidik dokuda iyonize form arttığı için etki azalır. **Adrenalin** eklenmesi emilimi yavaşlatır, etkiyi uzatır ve maksimum dozu artırır.

Maksimum doz önerileri (erişkin, yaklaşık)

Ajan	Adrenalinsiz	Adrenalinli	Not
Lidokain	4,5 mg/kg (en fazla 300 mg)	7 mg/kg (en fazla 500 mg)	Hızlı başlangıç, orta süre
Prilokain	6 mg/kg (en fazla ~400 mg)	8 mg/kg (en fazla ~600 mg)	**Methemoglobinemi** (>600 mg)
Bupivakain	2 mg/kg (en fazla 150–175 mg)	2,5–3 mg/kg	Uzun etkili; **kardiyotoksisite** en yüksek
Levobupivakain	2–2,5 mg/kg		Bupivakaine göre daha az kardiyotoksik
Ropivakain	3 mg/kg		Daha az motor blok ve kardiyotoksisite

Dozlar enjeksiyon bölgesine (vasküler alanlarda emilim fazla), hastanın yaşına, kalp ve karaciğer fonksiyonuna göre azaltılmalıdır.

Lokal anestezik sistemik toksisitesi (LAST)

Belirtiler: Perioral uyuşma, metalik tat, kulak çınlaması, baş dönmesi, ajitasyon → nöbet → bilinç kaybı; kardiyovasküler bulgular (bradikardi, ventriküler aritmi, kardiyak arest). Bupivakainle kardiyak toksisite nörolojik belirtiler olmadan ortaya çıkabilir.

Yönetim:

1. Enjeksiyonu durdur, yardım çağır.
2. Havayolu, %100 oksijen, ventilasyon.
3. Nöbette **benzodiazepin** (propofol hemodinamik instabilitede kaçınılır).
4. **%20 lipid emülsiyonu:** 1,5 mL/kg IV bolus (2–3 dakikada), ardından 0,25 mL/kg/dk infüzyon; gerekirse bolus tekrarı ve infüzyon hızının artırılması.
5. Kardiyak arestte resüsitasyon (adrenalin dozları azaltılır; vazopressin, kalsiyum kanal blokerleri ve β-blokerlerden kaçınılır); uzun resüsitasyon gerekebilir.

Ürolojide lokal ve rejyonel teknikler

Teknik	Uygulama	Not
Üretral lidokain jeli	%2 lidokain jel, sistoskopi ve kateterizasyon öncesinde	Kayganlaştırıcı etkisi esas; analjezik yararı için 5–10 dakika beklenmesi önerilir, kanıt tutarsız
İntravezikal lidokain	Alkalinize %1–2 lidokain	Botulinum enjeksiyonu, MAS (Bölüm 26, 31)
Periprostatik sinir bloğu	Prostat-seminal vezikül bileşkesine her iki taraftan 5–10 mL %1 lidokain	Prostat biyopsisinde standart; transperineal biyopsi lokal anestezi altında yapılabilir
Dorsal penil sinir bloğu / halka blok	Lidokain veya bupivakain	Sünnet, penil cerrahi
Spermatik kord bloğu	Kord içine ve çevresine lokal anestezik	Skrotal cerrahi, vazektomi
Spinal anestezi	Hiperbarik bupivakain	TUR-P, TUR-MT, URS; obturator sinir refleksi için obturator bloğu eklenebilir
TAP ve ESP blokları	Ultrason eşliğinde, ropivakain/bupivakain	Nefrektomi, laparoskopik cerrahi, PNL'de opioid tüketimini azaltır
Paravertebral blok		Açık böbrek cerrahisi

Penil bloklarda adrenalin

Geleneksel olarak penis gibi uç organlarda adrenalinli lokal anesteziklerden kaçınılır. Güncel veriler düşük konsantrasyonlu adrenalinin güvenli olduğunu düşündürse de pratikte adrenalinsiz solüsyonlar tercih edilmeye devam etmektedir.

Prilokain ve methemoglobinemi

Prilokainin metaboliti o-toluidin methemoglobinemiye yol açar. Risk; yüksek doz, 6 aydan küçük bebekler, G6PD eksikliği ve methemoglobin oluşturan ilaçlarla (dapson, nitratlar, sülfonamidler) birlikte kullanımla artar. Tedavi: metilen mavisi 1–2 mg/kg IV (G6PD eksikliğinde etkisiz ve hemoliz riski).

Kilit noktalar

Özet

- Lidokain: adrenalinsiz 4,5 mg/kg (≤300 mg), adrenalinli 7 mg/kg (≤500 mg).
- Bupivakain en kardiyotoksik ajandır; ropivakain ve levobupivakain daha güvenlidir.
- LAST: benzodiazepin + %20 lipid emülsiyonu 1,5 mL/kg bolus + 0,25 mL/kg/dk.
- Periprostatik blok prostat biyopsisinde standarttır.
- Prilokain methemoglobinemi yapabilir; tedavi metilen mavisi.

Seçilmiş kaynaklar

1. Neal JM, et al. The third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43:113–123.
2. EAU Guidelines on Prostate Cancer (prostat biyopsisinde anestezi); güncel sürüm.
3. El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth.* 2018;11:35–44.

Bölüm 61

Postoperatif analjezi ve ERAS

Multimodal analjezi

Farklı mekanizmalara etki eden analjeziklerin birlikte kullanılması, opioid tüketimini ve buna bağlı yan etkileri (bulantı-kusma, ileus, sedasyon, solunum depresyonu, retansiyon) azaltır.

Bileşen	Örnek rejim	Not
Parasetamol	1 g her 6 saatte (oral/IV); günlük en fazla 4 g	Temel; kontrendikasyon nadir
NSAİİ / COX-2 inhibitörü	İbuprofen 400 mg her 6–8 saatte; ketorolak 15–30 mg IV; selekoksib	Böbrek fonksiyonu, kanama riski ve kardiyovasküler hastalık değerlendirilmeli
Metamizol	1 g her 6–8 saatte	Hızlı IV'de hipotansiyon; agranülositoz
Rejyonel blok / yara infiltrasyonu	TAP, ESP, rektus kılıf bloğu; lokal anestezik infiltrasyonu	Bölüm 60
Opioid (gerektiğinde)	En düşük etkili doz, en kısa süre	Taburculukta küçük paket
Deksametazon (tek doz)	4–8 mg IV indüksiyonda	PONV profilaksisi ve analjezik katkı

Gabapentinoidlerin rutin preoperatif kullanımı, sedasyon ve solunum depresyonu riski nedeniyle güncel ERAS önerilerinde artık desteklenmemektedir. **IV lidokain infüzyonu** ve **düşük doz ketamin** seçilmiş hastalarda opioid tüketimini azaltabilir.

Kateterle ilişkili mesane rahatsızlığı

Uyanma döneminde üretral kateterin yol açtığı suprapubik yanma, sıkışma ve ajitasyon (CRBD), özellikle TUR ve büyük kalibreli kateterlerde sıktır. Mekanizmada muskarinik (M3) reseptörler rol oynar.

Ajan	Kanıt
Antimuskarinikler (oksibutinin, tolterodin, solifenasin) — preoperatif tek doz	Etkili
Ketamin, tramadol, gabapentin, deksmedetomidin, nefopam	Randomize çalışmalarda yarar; ağ meta-analizinde nefopam öne çıkmıştır
Lidokain jeli ile kateter takılması	Sınırlı yarar

Ajan	Kanıt
Belladonna-opium fitili	Bazı ülkelerde mesane spazmında kullanılır
En küçük uygun kateter çapının seçilmesi	Önleyici

ERAS (cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme) — radikal sistektomi

Radikal sistektomide ERAS protokolleri hastanede kalış süresini ve komplikasyonları azaltır. Farmakolojik bileşenler:

Dönem	Önlem
Preoperatif	Uzun açlıktan kaçınma, **karbonhidrat yüklemesi**, mekanik bağırsak hazırlığı yapılmaması, uygun antibiyotik profilaksisi (Bölüm 9), **tromboprofilaksi** (Bölüm 62)
İntraoperatif	Hedefe yönelik sıvı tedavisi, normotermi, **PONV profilaksisi**, opioid koruyucu anestezi, rejyonel analjezi
Postoperatif	Erken oral beslenme, sakız çiğneme, opioid koruyucu multimodal analjezi, erken mobilizasyon, nazogastrik tüpün erken çekilmesi, uzatılmış tromboprofilaksi (4 hafta)
İleus önleme	Alvimopan (periferik μ-opioid reseptör antagonisti; bazı ülkelerde onaylı), magnezyum oksit ve laksatifler

Postoperatif bulantı ve kusma (PONV) profilaksisi

Risk faktörleri (Apfel): Kadın cinsiyet, sigara içmeme, PONV veya taşıt tutması öyküsü, postoperatif opioid kullanımı.

Risk faktörü sayısı	Profilaksi
0–1	Tek ajan veya risk azaltma
2	İki ajan
≥3	Üç veya dört ajan, mümkünse total IV anestezi

Ajanlar: Deksametazon 4–8 mg, 5-HT3 antagonisti (ondansetron 4 mg), droperidol, NK1 antagonisti (aprepitant), skopolamin bandı, amisülprid. Farklı sınıflardan ajanların kombinasyonu daha etkilidir.

Taburculukta opioid reçetesi

- Mümkünse opioidsiz taburculuk (parasetamol + NSAİİ).
- Gerekiyorsa en kısa süre ve en küçük paket.
- Laksatif ile birlikte.

- Opioidlerin güvenli saklanması ve imhası konusunda hasta eğitimi.

Kilit noktalar

Özet

- Multimodal analjezi: parasetamol + NSAİİ (veya metamizol) + rejyonel blok; opioid yalnızca gerektiğinde.
- Rutin preoperatif gabapentinoid önerilmez.
- Kateterle ilişkili mesane rahatsızlığında preoperatif antimuskarinik etkilidir.
- Radikal sistektomide ERAS: karbonhidrat yüklemesi, PONV profilaksisi, erken beslenme, uzatılmış tromboprofilaksi.
- PONV profilaksisi risk faktörü sayısına göre 1–4 ajan.

Seçilmiş kaynaklar

1. Cerantola Y, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *Clin Nutr.* 2013;32:879–887.
2. Gan TJ, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2020;131:411–448.
3. Ren J, et al. Comparative effectiveness of interventions for managing urological postoperative catheter-related bladder discomfort: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Urol.* 2023;23:29. doi:10.1186/s12894-023-01195-9

Bölüm 62

Antikoagülan ve antiagregan yönetimi

Temel karar: kanama riski mi, tromboz riski mi?

Antitrombotik ilaç kullanan hastada ürolojik girişim planlanırken iki risk tartılır:

1. **Girişimin kanama riski**
2. **Hastanın trombotik riski** (ilacın kesilmesi durumunda)

Karar; ürolog, anestezi, kardiyoloji/hematoloji ve hastayla birlikte verilmelidir.

Ürolojik girişimlerde kanama riski (yaklaşık sınıflama)

Düşük kanama riski	Orta–yüksek kanama riski
Tanısal sistoskopi, üretral kateterizasyon	TUR-P (monopolar/bipolar rezeksiyon), TUR-MT (büyük tümör)
DJ stent değişimi	Perkütan nefrolitotomi, perkütan nefrostomi
Üreteroskopi (lazer litotripsi; antitrombotik altında yapılabilir)	Şok dalga litotripsi (**antitrombotik altında yapılmamalıdır**)
Prostat biyopsisi (aspirin altında)	Parsiyel/radikal nefrektomi, radikal prostatektomi, radikal sistektomi
Lazer prostat enükleasyonu/vaporizasyonu (seçilmiş olgularda antitrombotik altında)	Böbrek biyopsisi

Trombotik risk (yüksek risk örnekleri)

- Mekanik mitral kapak, eski kuşak aort mekanik kapak, son 6 ayda inme/TİA geçirmiş mekanik kapaklı hasta
- Son **3 ay** içinde venöz tromboembolizm (VTE), ağır trombofili
- CHA_2DS_2-VASc skoru yüksek (≥7) veya son 3 ayda inme/TİA geçirmiş atriyal fibrilasyon
- Son 6 ay (DES) içinde koroner stent, özellikle son **1 ay**

Doğrudan oral antikoagülanlar (DOAC)

DOAC'ların etkisi hızlı başlar ve biter; **köprüleme tedavisi gerekmez**. Kesme süresi böbrek fonksiyonu ve girişimin kanama riskine göre belirlenir.

DOAC	CrCl (mL/dk)	Düşük kanama riskli girişim	Yüksek kanama riskli girişim
Apiksaban, rivaroksaban, edoksaban	≥30	Son doz ≥24 saat önce	Son doz ≥48 saat önce
	15–29	≥36 saat	≥48 saat
Dabigatran	≥80	≥24 saat	≥48 saat
	50–79	≥36 saat	≥72 saat
	30–49	≥48 saat	≥96 saat

Yeniden başlama: Hemostaz sağlandıktan sonra düşük kanama riskli girişimde **6–24 saat**, yüksek kanama riskli girişimde **48–72 saat** sonra tam doz. Arada tromboprofilaksi dozunda DMAH verilebilir.

Varfarin

- Girişimden **5 gün önce** kesilir; girişim öncesi INR <1,5 olmalıdır.
- **Köprüleme (DMAH):** Yalnızca yüksek trombotik riskli hastalarda (mekanik mitral kapak, son 3 ayda VTE vb.). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda rutin köprüleme, tromboembolizmi azaltmadan kanamayı artırmıştır (BRIDGE).
- Terapötik DMAH son dozu girişimden **24 saat** önce verilir.
- Yeniden başlama: Hemostaz sağlandığında genellikle girişim akşamı veya ertesi gün; yüksek kanama riskli girişimde terapötik DMAH 48–72 saat sonra.
- **Acil geri döndürme:** K vitamini 5–10 mg IV + protrombin kompleks konsantresi (PKK); PKK yoksa taze donmuş plazma.

Antiagregan ilaçlar

İlaç	Kesilmesi gerekiyorsa	Not
Aspirin (düşük doz)	Çoğu girişimde **kesilmez**; çok yüksek kanama riskli seçilmiş girişimlerde 5–7 gün	Sekonder korunmada kesilmesi kardiyovasküler olay riskini artırır
Klopidogrel	5 gün	
Prasugrel	7 gün	
Tikagrelor	3–5 gün	

Koroner stentli hasta

İkili antiagregan tedavi (DAPT) alan, yakın zamanda stent takılmış hastada antiagreganların kesilmesi **stent trombozuna** ve ölümcül miyokard enfarktüsüne yol açabilir.

- Elektif cerrahi mümkünse DAPT'nin minimum süresi tamamlanana kadar (çoğunlukla **ilaç salınımlı stentte 6 ay**, akut koroner sendromda 12 ay) ertelenmelidir.
- Ertelenemeyen cerrahide **aspirin sürdürülür**, P2Y12 inhibitörü mümkün olan en kısa süre kesilir ve kardiyoloji ile birlikte karar verilir.

Antidotlar ve geri döndürme

Antikoagülan	Spesifik antidot	Alternatif
Dabigatran	**İdarusizumab** 5 g IV	Hemodiyaliz
Apiksaban, rivaroksaban (edoksaban)	**Andeksanet alfa** (ulaşılabilirliğe göre)	4 faktörlü PKK 25–50 IU/kg
Varfarin	K vitamini + PKK	Taze donmuş plazma
Heparin (UFH)	Protamin (1 mg / 100 IU heparin)	
DMAH	Protamin (kısmi etki)	

Venöz tromboembolizm profilaksisi

EAU tromboprofilaksi kılavuzu, hasta ve girişime özgü VTE riski ile kanama riskini birlikte değerlendirerek kişiselleştirilmiş profilaksi önerir.

Hastaya ait risk faktörleri: Önceki VTE, ileri yaş (≥75), obezite (VKİ ≥35), aktif kanser, uzun immobilizasyon, trombofili, birinci derece akrabada VTE.

Girişim	Genel yaklaşım
Endoskopik girişimler (TUR, URS)	Çoğunlukla erken mobilizasyon; yüksek riskli hastada mekanik ± farmakolojik
Laparoskopik/robotik radikal prostatektomi, nefrektomi	Risk faktörü sayısına göre farmakolojik profilaksi
Açık radikal prostatektomi, **radikal sistektomi**	Farmakolojik profilaksi; radikal sistektomide **4 hafta** uzatılmış profilaksi

Farmakolojik ajan: Enoksaparin 40 mg SC günde tek doz (CrCl <30 mL/dk'da 20 mg) veya eşdeğer DMAH; başlangıç genellikle ameliyattan 6–12 saat sonra. **Mekanik yöntemler:** Aralıklı pnömatik kompresyon, kompresyon çorapları.

Hematüri ve antikoagülan

Antikoagülan kullanan hastada ortaya çıkan hematüri, "ilaca bağlı" olarak kabul edilmemeli; **altta yatan ürolojik patoloji** (tümör, taş) açısından standart hematüri değerlendirmesi yapılmalıdır.

Kilit noktalar

Özet

- Karar: girişimin kanama riski × hastanın trombotik riski; multidisipliner.
- DOAC: köprüleme yok; CrCl'ye göre 24–96 saat önce kesilir; düşük riskte 6–24, yüksek riskte 48–72 saat sonra başlanır.
- Varfarin: 5 gün önce kes, INR <1,5; köprüleme yalnızca yüksek trombotik riskte (BRIDGE).
- SWL antitrombotik altında yapılmaz; URS ve lazer prostat cerrahisi seçilmiş olgularda yapılabilir.
- Stentli hastada aspirin sürdürülür; elektif cerrahi DAPT süresi tamamlanana kadar ertelenir.
- Radikal sistektomi sonrası 4 hafta DMAH.
- Antikoagülan altındaki hematüri de tam olarak araştırılmalıdır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Tikkinen KAO, et al. Systematic reviews of observational studies of risk of thrombosis and bleeding in urological surgery (ROTBUS): introduction and methodology. *Syst Rev.* 2014;3:150.
3. Douketis JD, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation (BRIDGE). *N Engl J Med.* 2015;373:823–833.
4. Steffel J, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23:1612–1676.

5. Douketis JD, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline. *Chest.* 2022;162:e207–e243.

Bölüm 63

Hemostaz ve kanama kontrolü

Traneksamik asit

Traneksamik asit

Sınıf / Mekanizma
Lizin analoğu antifibrinolitik; plazminojenin fibrine bağlanmasını engelleyerek fibrin yıkımını azaltır.

Farmakokinetik
Büyük kısmı değişmeden böbrekle atılır; idrarda yüksek konsantrasyona ulaşır.

Endikasyonlar
TUR-P, PNL, radikal prostatektomi ve nefrektomide kan kaybının azaltılması (endikasyon dışı/geniş endikasyon); travma.

Doz
1 g IV (10 dakikada) indüksiyonda; gerekirse 1 g tekrar veya infüzyon. Oral: 1 g günde 3 kez.

Renal / hepatik ayar
Renal yetmezlikte doz azaltılır (birikim ve nöbet riski).

Yan etkiler
Bulantı; yüksek dozda **nöbet**; tromboembolik olay riski (çalışmalarda genel olarak artış gösterilmemiştir).

Kontrendikasyonlar / dikkat
Aktif tromboembolik hastalık, nöbet öyküsü (yüksek doz). **Üst üriner sistem kanamasında** dikkat: idrarda pıhtının erimemesi, üreteri tıkayan sert pıhtılara ve obstrüksiyona yol açabilir.

Kılavuz
Randomize çalışmalarda TUR-P ve PNL'de kan kaybını ve transfüzyon gereksinimini azalttığı gösterilmiştir; doz ve uygulama yolu standart değildir (PNL'de 10 mg/kg IV veya irrigasyon sıvısına ekleme çalışılmıştır).

Türkiye
Ruhsatlı.

Topikal hemostatik ajanlar

Ajan grubu	Örnek	Mekanizma	Ürolojide kullanım
Okside selüloz	Selüloz bazlı yamalar	Pıhtılaşma için iskele, asidik pH	Parsiyel nefrektomi yatağı
Jelatin bazlı	Jelatin süngeri; jelatin-trombin matriksi	Hacim etkisi + trombin	Parsiyel nefrektomi, PNL traktı
Fibrin yapıştırıcıları	Fibrinojen + trombin	Pıhtı oluşumunun son basamağı	Anastomoz, parsiyel nefrektomi
Kollajen yamalar (fibrinojen/trombin kaplı)			Böbrek yüzeyi, damar yaralanmaları
Polisakkarit küreler		Kan sıvısını emerek faktörleri konsantre eder	

Dikkat: Sığır kaynaklı trombin içeren ürünler antikor gelişimine yol açabilir; kemik mumu ve bazı ajanlar enfeksiyon odağı olabilir. Damar içine kaçması **tromboembolizme** yol açabileceğinden açık damar lümenine uygulanmaz.

Hemorajik sistit tedavisi

Hemorajik sistit; siklofosfamid/ifosfamid, pelvik radyoterapi, viral enfeksiyonlar (BK virüs, adenovirüs) ve diğer nedenlere bağlı olabilir (Bölüm 5, 12, 81).

Basamaklı yaklaşım

1. **Destek ve stabilizasyon:** Transfüzyon, trombosit ve pıhtılaşma bozukluklarının düzeltilmesi, antikoagülanların gözden geçirilmesi
2. **Pıhtı tahliyesi:** Geniş lümenli üç yollu kateter, gerekirse sistoskopik pıhtı tahliyesi ve kanayan odakların koagülasyonu
3. **Sürekli mesane irrigasyonu** (serum fizyolojik)
4. **İntravezikal ajanlar** (aşağıda)
5. **Sistemik ajanlar ve hiperbarik oksijen**
6. **Girişimsel radyoloji:** Selektif internal iliak arter embolizasyonu
7. **Cerrahi:** Üriner diversiyon (perkütan nefrostomi), son çare olarak sistektomi

Ajan	Uygulama	Not ve dikkat edilecekler
Alum (potasyum alüminyum sülfat) %1	Sürekli irrigasyon	Anestezi gerektirmez; böbrek yetmezliğinde **alüminyum toksisitesi** (ensefalopati) — serum alüminyum izlemi
Gümüş nitrat %0,5–1	10–20 dakika instilasyon	Sklerozan etki; reflü varlığında dikkat
Prostaglandinler (karboprost)	İntravezikal instilasyon	Mesane spazmı; pahalı
Hiyalüronik asit	İntravezikal	Radyasyon ve kemoterapi sistitinde iyi tolere edilir
Formalin %1–4	Genel/spinal anestezi altında, 10–15 dakika, düşük basınçla	Son çare; ağır ağrı nedeniyle anestezi gerekir. Öncesinde **sistografi** ile reflü ve perforasyon dışlanmalıdır; reflü varsa üreterler balon kateterle korunur. Komplikasyonlar: mesane fibrozisi, kontraktür, üreter darlığı, fistül, böbrek yetmezliği
Hiperbarik oksijen	20–40 seans	Özellikle radyasyon sistitinde etkili; anjiyogenez ve doku onarımını artırır
Konjuge östrojenler (IV/oral)		Radyasyon sistitinde bildirilmiş; kanıt sınırlı
Traneksamik asit (sistemik)		Pıhtı retansiyonu riski

Formalin

Formalin instilasyonu geri dönüşü olmayan mesane hasarına yol açabilir. Yalnızca diğer tüm yöntemler başarısız olduğunda, düşük konsantrasyondan başlanarak ve reflü dışlandıktan sonra uygulanmalıdır.

Kilit noktalar

Özet

- Traneksamik asit TUR-P ve PNL'de kan kaybını azaltır; üst üriner sistem kanamasında obstrüktif pıhtı riski; renal yetmezlikte doz azalt.
- Topikal hemostatikler damar lümenine uygulanmaz.
- Hemorajik sistit: pıhtı tahliyesi ve irrigasyon → alum, gümüş nitrat, hiyalüronik asit → hiperbarik oksijen, embolizasyon → formalin (son çare, sistografi sonrası).
- Alum böbrek yetmezliğinde alüminyum toksisitesi yapabilir.

Seçilmiş kaynaklar

1. Cha JD, et al. Tranexamic acid for reducing blood loss in bipolar transurethral resection of the prostate: a systematic review of literature. *Einstein (Sao Paulo)*. 2024;22:eRW0734. doi:10.31744/einstein_journal/2024RW0734
2. Payne H, et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. *BJU Int.* 2013;112:885–897.
3. Caliskan B, et al. The effect of the use of tranexamic acid in percutaneous nephrolithotomy on blood loss and surgical visual clarity: a prospective, randomized, controlled and double-blind study. *Urolithiasis.* 2024;52:20. doi: 10.1007/s00240-023-01520-9

Bölüm 64

İrrigasyon sıvıları ve TUR sendromu

İrrigasyon sıvıları

Endoskopik ürolojik cerrahide görüş alanının sağlanması için kullanılan sıvının seçimi, kullanılan enerji tipine bağlıdır.

Sıvı	Ozmolalite (mOsm/kg)	Elektrolit içeriği	Kullanım	Emilim halinde risk
Glisin %1,5	~200 (hipoozmolar)	Yok	Monopolar TUR	Dilüsyonel hiponatremi, **glisin toksisitesi** (geçici görme kaybı, hiperamonyemi, ensefalopati)
Sorbitol %3 / mannitol %5 / sorbitol-mannitol karışımı	~165–275	Yok	Monopolar TUR	Hiponatremi; sorbitolde hiperglisemi, laktik asidoz; mannitolde hacim yüklenmesi
Distile su	0	Yok	Eski TUR uygulamaları	**Hemoliz**, ağır hiponatremi; günümüzde TUR-P'de kullanılmaz
Serum fizyolojik (%0,9 NaCl)	~308	Na^+, Cl^-	**Bipolar TUR**, lazer cerrahisi, URS, PNL	Hacim yüklenmesi, hiperkloremik asidoz; hiponatremi yapmaz

Neden bipolar?

Monopolar akımda elektrolit içeren sıvı akımı dağıtacağından iletken olmayan (hipoozmolar) sıvılar kullanılmak zorundadır. Bipolar ve lazer sistemler serum fizyolojikle çalışabildiği için **TUR sendromu riski belirgin şekilde azalmıştır**.

TUR sendromu

Tanım: Endoskopik cerrahi sırasında açılan venöz sinüslerden veya perforasyon bölgesinden irrigasyon sıvısının sistemik dolaşıma emilmesiyle ortaya çıkan klinik tablo.

Risk faktörleri:

- Monopolar enerji ve hipoozmolar sıvı

- Uzun cerrahi süresi (>60–90 dakika)
- Büyük prostat, venöz sinüslerin açılması, kapsül perforasyonu
- Yüksek irrigasyon basıncı (sıvı yüksekliği >60–70 cm)
- Kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği

Belirti ve bulgular:

Sistem	Bulgular
Kardiyovasküler	Önce hipertansiyon ve bradikardi, sonra hipotansiyon; akciğer ödemi
Nörolojik	Bulantı-kusma, huzursuzluk, konfüzyon, baş ağrısı, görme bozukluğu (glisin), nöbet, koma
Laboratuvar	**Hiponatremi**, düşük serum ozmolalitesi, hemoliz, hiperamonyemi (glisin)

Spinal anestezi altında opere edilen uyanık hastada erken belirtiler (huzursuzluk, bulantı, görme bulanıklığı) daha kolay fark edilir.

Yönetim

1. **Cerrahiyi en kısa sürede sonlandır** ve hemostazı sağla.
2. Oksijen, hemodinamik ve solunum desteği; gerekirse yoğun bakım.
3. Serum sodyumu, ozmolalite ve kan gazı ölç.
4. **Hacim yüklenmesi** belirgin ise loop diüretiği (furosemid 20–40 mg IV).
5. **Ağır semptomatik hiponatremi** (nöbet, bilinç bozukluğu) veya Na <120 mmol/L: **%3 hipertonik salin** (ör. 100–150 mL bolus 10–20 dakikada; gerekirse tekrar). Hedef, semptomların düzelmesi ve sodyumda ilk saatlerde 4–6 mmol/L artış; **24 saatte 8–10 mmol/L'den fazla düzeltilmemelidir** (ozmotik demiyelinizasyon riski — akut hiponatremide risk daha düşük olsa da dikkat edilmelidir).
6. Nöbetlerde benzodiazepin.

Önleme:

- Bipolar veya lazer enerji ile serum fizyolojik kullanımı
- Rezeksiyon süresinin sınırlandırılması (monopolar TUR-P'de ~60 dakika)
- Düşük irrigasyon basıncı, sürekli akımlı rezektoskop veya suprapubik drenaj
- Kapsül perforasyonu ve büyük venöz sinüs açılmasından kaçınılması
- Uzun işlemlerde intraoperatif sodyum izlemi, etanol işaretli irrigasyonla emilimin takibi (bazı merkezler)

Diğer endoürolojik işlemlerde irrigasyon

- **URS ve PNL:** Serum fizyolojik kullanılır. Yüksek intrarenal basınç, pyelovenöz ve pyelolenfatik geri akımla **sepsis** ve hacim yüklenmesine yol açabilir. Basıncı düşük tutmak (erişim kılıfı, kontrollü akım) önemlidir.
- **Histeroskopi ve TUR-MT:** Benzer ilkeler geçerlidir.

Kilit noktalar

Özet

- Monopolar: glisin, sorbitol/mannitol (hipoozmolar); bipolar/lazer: serum fizyolojik.
- TUR sendromu: dilüsyonel hiponatremi + hacim yüklenmesi ± glisin toksisitesi.
- Yönetim: cerrahiyi bitir, sodyum ölç, diüretik (hacim fazlalığında), ağır semptomatik hiponatremide %3 NaCl; 24 saatte ≤8–10 mmol/L düzeltme.
- Önleme: bipolar enerji, kısa süre, düşük basınç.
- URS/PNL'de yüksek intrarenal basınç sepsis riskini artırır.

Seçilmiş kaynaklar

1. Hahn RG. Fluid absorption in endoscopic surgery. *Br J Anaesth.* 2006;96:8–20.
2. Rassweiler J, et al. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)—incidence, management, and prevention. *Eur Urol.* 2006;50:969–980.
3. Spasovski G, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:G1–G47.

Bölüm 65

Kateter ve stent ilişkili farmakoloji

Kateterizasyonda kullanılan ajanlar

Ajan	Amaç	Not
Lidokain jeli (%2)	Kayganlaştırma ve lokal anestezi	Erkek kateterizasyonunda konforu artırır; lidokaine alerji nadir
Klorheksidinli kayganlaştırıcı jel	Kayganlaştırma + antisepsi	Kateterle ilişkili bakteriüriyi azaltmada etkisi sınırlı
Meatal temizlik	Su veya serum fizyolojik	Rutin antiseptik kullanımının ek yararı gösterilmemiştir
Balon dolumu	**Steril su** (veya üreticinin önerdiği önceden dolu gliserin)	Serum fizyolojik kristalleşerek balonun inmemesine yol açabilir

Kaplamalı ve emdirilmiş kateterler

- **Gümüş alaşımlı** ve **antibiyotik emdirilmiş** (ör. nitrofurazon) kateterler, kısa süreli kateterizasyonda semptomatik İYE'yi klinik olarak anlamlı şekilde azaltmamıştır (CATHETER çalışması). Maliyetleri yüksektir ve rutin kullanımları önerilmez.
- **Hidrofilik kaplı kateterler**, TAK yapan hastalarda üretral travmayı ve muhtemelen İYE'yi azaltır.

Kalıcı kateterlerde kabuklanma ve tıkanma

Uzun süreli kateterlerde, üreaz üreten bakteriler (özellikle *Proteus mirabilis*) idrar pH'ını yükselterek struvit ve kalsiyum fosfat kristallerinin oluşmasına ve kateterin tıkanmasına yol açar.

Önlem	Kanıt / not
Sıvı alımının artırılması	Temel önlem
Kateter değişim aralığının hastaya göre belirlenmesi (tıkanma süresinden kısa)	Pratik ve etkili
Asidik kateter yıkama solüsyonları (sitrik asit içeren; ör. %3,23 veya %6)	Kabuklanmayı çözebilir; ürotel irritasyonu ve hematüri; kanıt sınırlı
Serum fizyolojik ile yıkama	Mekanik temizlik; kabuklanmayı önlemedeki etkisi sınırlı

Önlem	Kanıt / not
Sitrat ile idrar alkalinizasyonu (kalsiyum oksalat dışında)	Seçilmiş hastalarda
Asetohidroksamik asit	Üreaz inhibitörü; yan etkileri nedeniyle sınırlı kullanım (Bölüm 35)

Antibiyotikli mesane yıkamaları

Kalıcı kateterli hastada rutin antibiyotikli mesane yıkaması önerilmez; direnç gelişimine yol açar. Asemptomatik bakteriüri tedavi edilmez (Bölüm 8).

Üreteral stentler

- **Stent semptomları:** Bölüm 37.
- **Kabuklanma:** Stent kalış süresi uzadıkça artar; unutulan stentler ciddi komplikasyonlara yol açar. Stent kayıt sistemi ve hasta bilgilendirmesi önemlidir. Taş oluşturan metabolik bozukluğu olan hastalarda (hiperkalsiüri, hiperoksalüri, sistinüri) değişim aralığı kısaltılmalıdır.
- **Biyofilm ve enfeksiyon:** Stentin yüzeyinde oluşan biyofilm antibiyotiklere dirençlidir; enfekte stentin değiştirilmesi gerekebilir.
- **Kaplamalı stentler** (heparin, triklosan, gümüş, hidrojel): Kabuklanma ve semptomları azaltmaya yönelik çalışmaların sonuçları tutarsızdır.
- **İlaç salınımlı stentler** (ketorolak, paklitaksel): Deneysel; rutin kullanımda değildir.

Nefrostomi kateterleri

- Kateter tıkanmasında serum fizyolojikle düşük basınçlı yıkama.
- Kateter giriş yerinin klorheksidinle temizlenmesi ve pansumanı.
- Kalıcı nefrostomide düzenli değişim (genellikle 6–12 haftada bir).

Kilit noktalar

Özet

- Kateter balonu steril su ile doldurulur.
- Gümüş ve antibiyotik emdirilmiş kateterler rutin önerilmez; hidrofilik kateterler TAK'ta avantajlıdır.
- Kabuklanmada temel önlemler: sıvı alımı ve tıkanma süresinden önce kateter değişimi; asidik yıkamalar seçilmiş hastalarda.
- Antibiyotikli mesane yıkaması önerilmez.
- Stent kayıt sistemi unutulan stent komplikasyonlarını önler.

Seçilmiş kaynaklar

1. Pickard R, et al. Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short-term catheterisation in hospital: a multicentre randomised controlled trial (CATHETER). *Lancet.* 2012;380:1927–1935.
2. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; güncel sürüm.
3. Hooton TM, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50:625–663.

Kısım XII

Pediatrik Üroloji

66. Enürezis
67. VUR'da antibiyotik profilaksisi
68. İnmemiş testis
69. Fimozis ve labial füzyon
70. Pediatrik nörojen mesane
71. Çocukta antibiyotik ve analjezik dozlama

Bölüm 66

Enürezis

Tanım ve değerlendirme

Enürezis: 5 yaş ve üzerindeki çocukta uyku sırasında aralıklı idrar kaçırma.

- **Monosemptomatik enürezis (MNE):** Gündüz alt üriner sistem semptomu yok.
- **Non-monosemptomatik enürezis:** Gündüz sıkışma, sıklık, kaçırma veya işeme disfonksiyonu eşlik eder; önce gündüz semptomları ve **mesane-bağırsak disfonksiyonu** (kabızlık) tedavi edilir.
- **Primer:** Hiç 6 aylık kuru dönem olmamış; **sekonder:** En az 6 ay kuru kaldıktan sonra başlamış (psikososyal stres, diyabet, İYE, uyku apnesi araştırılmalı).

Patofizyoloji (üç ana mekanizma): Gece vazopressin salınımının yetersizliğine bağlı **noktürnal poliüri**, gece **azalmış mesane kapasitesi** veya detrüsör aşırı aktivitesi ve **uyanma eşiğinin yüksekliği**.

Değerlendirme: Öykü, fizik muayene, idrar tahlili (glukozüri, proteinüri, İYE), işeme ve sıvı günlüğü (gece idrar hacmi bezi tartarak), kabızlık sorgulaması.

Tedavinin temeli

- Davranışsal öneriler (düzenli işeme, akşam sıvı kısıtlaması, yatmadan önce işeme, kabızlığın tedavisi, ödüllendirme) tüm çocuklarda uygulanır.
- Birinci basamak aktif tedaviler **enürezis alarmı** ve **desmopressindir**; ikisinin uzun dönem başarısı benzerdir.
- Alarm, uzun dönemde nüksün daha az olduğu, motivasyonu yüksek aile ve çocuklarda tercih edilir; desmopressin hızlı etki istendiğinde (ör. kamp, yatılı okul) ve gece poliürisi belirgin olanlarda tercih edilir.

İlaç monografları

Desmopressin (çocukta enürezis)

Sınıf / Mekanizma
V2 reseptör agonisti; gece idrar üretimini azaltır (Bölüm 23).

Endikasyonlar
5 yaş ve üzeri çocukta primer monosemptomatik enürezis; özellikle noktürnal poliürisi ve normal mesane kapasitesi olanlarda.

Doz
Tablet 0,2 mg yatarken (yetersiz yanıtta 0,4 mg); dilaltı liyofilizat 120 µg (yetersiz yanıtta 240 µg). Yatmadan 30–60 dakika önce.

Sıvı kısıtlaması
Dozdan **1 saat önce ile 8 saat sonrasına** kadar sıvı alımı en aza indirilir (yaklaşık 200 mL'yi aşmamalı).

Yan etkiler
Baş ağrısı, karın ağrısı; nadiren **su intoksikasyonu ve hiponatremi** (baş ağrısı, bulantı, kusma, konfüzyon, nöbet).

Kontrendikasyonlar / dikkat
Polidipsi, hiponatremi, kalp yetmezliği. **Kusma, ishal veya ateşli hastalık sırasında ilaç kesilmelidir.** Nazal formlar hiponatremi riski nedeniyle enüreziste artık önerilmez.

Değerlendirme
Yanıt 2–4 haftada; tam yanıt veren çocukta 3 ay sonra **yapılandırılmış (kademeli) kesme**, nüksü azaltır.

Kılavuz
EAU/ESPU: MNE'de desmopressin birinci basamak tedavidir (güçlü).

Türkiye
Ruhsatlı.

Antikolinerjikler (çocukta enürezis)

Sınıf / Mekanizma
Antimuskarinik (Bölüm 24).

Endikasyonlar
Desmopressine kısmi yanıt veren veya azalmış mesane kapasitesi/detrüsör aşırı aktivitesi düşündüren çocuklarda desmopressinle kombinasyon; non-monosemptomatik enürezisin gündüz semptomları.

Doz
Oksibutinin 2,5–5 mg yatarken (5 yaş üstü); propiverin ve solifenasin kiloya göre (endikasyon dışı).

Yan etkiler
Kabızlık (enürezisi kötüleştirebilir), ağız kuruluğu, yüzde kızarma, davranış değişiklikleri; rezidü idrar.

İzlem
Kabızlık ve rezidü idrar takibi.

İmipramin

Sınıf / Mekanizma
Trisiklik antidepresan; antikolinerjik etki, uyanma eşiğinde değişiklik, vazopressin salınımında artış.

Endikasyonlar
Diğer tedavilere dirençli enürezis (üçüncü basamak).

Doz
25 mg yatarken (8 yaşından büyüklerde 50 mg'a kadar); en fazla 3 ay, sonra kademeli kesilir.

Yan etkiler
Kardiyotoksisite (aritmi), duygu durum değişiklikleri, uyku bozukluğu. **Aşırı dozda ölümcül olabilir** — ilaç çocukların ulaşamayacağı yerde saklanmalıdır.

Kontrendikasyonlar
Kalp hastalığı, uzun QT, aile öyküsünde ani kardiyak ölüm. Başlamadan önce EKG önerilir.

Kılavuz
EAU/ESPU: yalnızca dirençli olgularda ve risklerin aileye anlatılmasından sonra.

Dirençli enürezis

Alarm ve desmopressine yanıtsız çocukta: tanının gözden geçirilmesi (gündüz semptomları, kabızlık, uyku apnesi, psikososyal faktörler), alarm + desmopressin kombinasyonu, desmopressin + antikolinerjik, uzman merkeze yönlendirme ve imipramin.

Kilit noktalar

Özet

- 5 yaş üstü; önce gündüz semptomları ve kabızlık tedavi edilir.
- Birinci basamak: enürezis alarmı veya desmopressin (tablet 0,2–0,4 mg veya liyofilizat 120–240 μg).
- Desmopressin: dozdan 1 saat önce – 8 saat sonra sıvı kısıtlaması; kusma/ishal/ateşte kes; nazal form kullanılmaz.
- Kademeli kesme nüksü azaltır.
- Antikolinerjikler kombinasyonda; kabızlık izlemi.
- İmipramin üçüncü basamak: kardiyotoksisite ve aşırı dozda ölüm riski.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Nevéus T, et al. Management and treatment of nocturnal enuresis—an updated standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol.* 2020;16:10–19.

Bölüm 67

VUR'da antibiyotik profilaksisi

Amaç ve kanıt

Vezikoüreteral reflüde (VUR) **sürekli antibiyotik profilaksisinin (SAP)** amacı, febril İYE ataklarını ve buna bağlı renal skar gelişimini önlemektir.

RIVUR ve PRIVENT

- **RIVUR** (derece I–IV VUR'lu çocuklar): TMP-SMX profilaksisi tekrarlayan febril/semptomatik İYE riskini yaklaşık yarıya indirmiş, ancak **yeni renal skar** gelişimini anlamlı şekilde azaltmamış ve dirençli etkenlerle nüks oranını artırmıştır.
- **PRIVENT** (VUR'dan bağımsız tekrarlayan İYE): TMP-SMX profilaksisi İYE riskini mütevazı ölçüde azaltmıştır.

Bu nedenle profilaksi, faydanın en yüksek olduğu **seçilmiş** çocuklara uygulanmalıdır.

Kimlere profilaksi?

EAU/ESPU, profilaksiyi aşağıdaki gruplarda önerir:

Grup	Öneri
Bir yaşından küçük, dilate VUR (derece III–V)	SAP önerilir
Febril İYE geçirmiş, dilate VUR'lu çocuk (özellikle kız)	SAP önerilir
Mesane-bağırsak disfonksiyonu (MBD) + VUR	SAP + MBD tedavisi
Tekrarlayan febril İYE	SAP veya cerrahi düzeltme
Antenatal hidronefroz nedeniyle izlenen, dilate VUR saptanan bebek	SAP düşünülür
Dilate olmayan VUR (derece I–II), semptomsuz, MBD yok	Profilaksisiz izlem uygundur

Sünnetsiz erkek bebeklerde İYE riski daha yüksektir; sünnet, profilaksiyle birlikte değerlendirilebilecek bir seçenektir.

Ajanlar ve dozlar

Profilaktik doz genellikle tedavi dozunun **1/3–1/4'ü**, günde tek doz ve yatmadan önce verilir.

Ajan	Doz	Yaş ve not
Trimetoprim-sülfametoksazol	TMP 1–2 mg/kg (SMX 5–10 mg/kg) günde tek doz	**2 aydan büyük** (yenidoğanda kernikterus riski); G6PD eksikliğinde dikkat
Trimetoprim	1–2 mg/kg günde tek doz	2 aydan büyük
Nitrofurantoin	1–2 mg/kg günde tek doz	**1 aydan büyük**; GİS yan etkileri; böbrek yetmezliğinde kullanılmaz
Sefaleksin	10 mg/kg günde tek doz	Yenidoğan ve küçük bebekte tercih edilir
Amoksisilin	10 mg/kg günde tek doz	Yenidoğan dönemi; direnç gelişimi sık

Pratik noktalar

- Yerel direnç profiline ve çocuğun önceki kültürlerine göre ajan seçilmelidir.
- Profilaksi altında gelişen febril İYE (kırılma enfeksiyonu), etkenin bu ajana dirençli olabileceğini düşündürür; tedavi kültüre göre düzenlenir ve cerrahi seçenek tartışılır.
- MBD'nin (kabızlık, işeme disfonksiyonu) tedavisi, profilaksinin başarısı için kritik önemdedir.
- Profilaksi süresi kişiye özgüdür; tuvalet eğitiminin tamamlanması, MBD'nin düzelmesi veya VUR'un gerilemesi sonrası kesilmesi değerlendirilir.

Kilit noktalar

Özet

- RIVUR: profilaksi İYE nüksünü azaltır, renal skarı anlamlı şekilde azaltmaz, direnç artar.
- Profilaksi: <1 yaş dilate VUR, febril İYE geçirmiş dilate VUR, MBD + VUR.
- TMP-SMX ve trimetoprim 2 aydan, nitrofurantoin 1 aydan büyüklerde; yenidoğanda sefaleksin veya amoksisilin.
- Doz tedavi dozunun 1/3–1/4'ü, yatmadan önce tek doz.
- MBD tedavisi esastır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. RIVUR Trial Investigators; Hoberman A, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014;370:2367–2376.
3. Craig JC, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children (PRIVENT). *N Engl J Med.* 2009;361:1748–1759.

Bölüm 68

İnmemiş testis

Hormonal tedavinin yeri

İnmemiş testisin standart tedavisi **cerrahidir (orşiopeksi)**; ideal olarak 6. aydan sonra ve **18. aydan önce** yapılmalıdır. Hormonal tedavi, testisin inişini sağlamak amacıyla geçmişte yaygın kullanılmıştır; ancak etkinliği sınırlıdır.

Ajan	Mekanizma	Testis inişi başarısı	Sorunlar
hCG (intramüsküler)	Leydig hücrelerinde testosteron üretimini uyarır	Yaklaşık %20; çoğunlukla zaten inmeye yakın (retraktil) testislerde	Germ hücrelerinde **apoptozun artması**, inflamatuvar değişiklikler; sonradan yeniden yükselme
GnRH (LHRH) analogları (intranazal)	LH ve FSH salınımını uyarır	Yaklaşık %20	Uygulama zorluğu, düşük etkinlik

EAU/ESPU önerisi

- Testisin inişini sağlamak amacıyla **hormonal tedavi önerilmez**; cerrahi standarttır.
- **Bilateral** inmemiş testiste, orşiopeksiyi takiben (veya öncesinde) uygulanan **GnRH analoğu** tedavisinin, fertilite indeksini (germ hücre sayısı) iyileştirebileceği ve ileride fertiliteye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir; zayıf kanıta dayalı bir seçenektir.
- hCG'nin germ hücreleri üzerindeki olası zararlı etkisi nedeniyle kullanılmaması önerilir.

İlgili durumlar

- **Retraktil testis:** Tedavi gerekmez; yıllık izlem (sekonder yükselme riski).
- **Hipogonadotropik hipogonadizm şüphesi** (bilateral inmemiş testis + mikropenis): Endokrinoloji değerlendirmesi; seçilmiş vakalarda gonadotropin tedavisi.
- **Bilateral nonpalpabl testis:** DSD (cinsiyet gelişim bozukluğu) dışlanmalıdır; özellikle hipospadiasla birlikteyse karyotip ve endokrin değerlendirme gerekir.

Kilit noktalar

Özet

- İnmemiş testiste tedavi cerrahidir; orşiopeksi 18. aydan önce.
- hCG ve GnRH ile iniş başarısı ~%20; hCG germ hücre apoptozunu artırabilir.
- Bilateral olgularda orşiopeksi sonrası GnRH analoğu fertilite indeksini iyileştirebilir (zayıf kanıt).

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Radmayr C, et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology guidelines. *J Pediatr Urol.* 2016;12:335–343.

Bölüm 69

Fimozis ve labial füzyon

Fimozis

Fizyolojik fimozis, yenidoğan ve küçük çocukta normaldir; prepisyum ile glans arasındaki yapışıklıklar yaşla birlikte kendiliğinden çözülür. Tedavi; balanopostit, tekrarlayan İYE, işeme sırasında prepisyumun balonlaşmasıyla birlikte işeme güçlüğü veya **patolojik fimozis** (sikatrisyel halka, balanitis kserotika obliterans/liken sklerozus) varlığında gerekir.

Topikal kortikosteroidler (fimozis)

Sınıf / Mekanizma
Antiinflamatuvar ve antiproliferatif etki; prepisyum derisinin incelmesini ve esnekliğini sağlar.

Endikasyonlar
Semptomatik fimozis; cerrahiye alternatif birinci basamak tedavi.

Doz
Betametazon %0,05–0,1 veya mometazon %0,1 krem; prepisyumun distal darlık halkasına **günde 2 kez, 4–8 hafta**. Uygulama sırasında prepisyum zorlamadan nazikçe geri çekilir.

Yan etkiler
Lokal yan etkiler nadir; kısa sürede sistemik emilim önemsizdir.

Kılavuz
EAU/ESPU: semptomatik fimozisde topikal kortikosteroid birinci basamak tedavidir; başarı oranı %80–90'a ulaşır, nüks olabilir. Liken sklerozusta yanıt daha düşüktür ve cerrahi gerekebilir.

Türkiye
Ruhsatlı.

Parafimozis

Geri çekilen ve geri getirilemeyen prepisyum (parafimozis) acil durumdur. Lokal anestezi ve sıkıştırmayla manuel redüksiyon denenir; başarısızsa dorsal insizyon gerekir. Ebeveynlere prepisyumun zorla geri çekilmemesi ve çekildikten sonra yerine getirilmesi gerektiği anlatılmalıdır.

Labial füzyon (labial yapışıklık)

Labia minoraların orta hatta yapışmasıdır; genellikle 3 ay–6 yaş arası kız çocuklarında düşük östrojen düzeyine bağlı görülür. Asemptomatik olgularda tedavi gerekmez; çoğu puberteyle düzelir.

Tedavi endikasyonu: İşeme güçlüğü, postmiksiyonel damlama, tekrarlayan İYE veya vulvovajinit.

Tedavi	Uygulama	Not
Topikal östrojen kremi	Yapışıklık hattına günde 1–2 kez, 2–6 hafta	Yan etkiler: meme tomurcuklanması, vulvar pigmentasyon, vajinal kanama (geri dönüşlü); uzun süreli kullanımdan kaçınılmalı
Topikal betametazon %0,05	Günde 2 kez, 4–6 hafta	Östrojene benzer etkinlik, daha az sistemik yan etki
Manuel ayırma (lokal anestezi altında)	Topikal tedaviye yanıtsız olgularda	Nüksü azaltmak için ayırma sonrası emolyen uygulaması

Nüks sıktır; ayırma veya tedavi sonrasında vazelin gibi bariyer kremlerin düzenli kullanımı önerilir.

Kilit noktalar

Özet

- Fizyolojik fimozis normaldir; semptomatik olgularda topikal kortikosteroid günde 2 kez 4–8 hafta, başarı %80–90.
- Liken sklerozusta topikal yanıt düşüktür; cerrahi gerekebilir.
- Labial füzyon: semptomatikse topikal östrojen veya betametazon 2–6 hafta; nüks sık, bariyer krem önerilir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Moreno G, et al. Topical corticosteroids for treating phimosis in boys. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD008973.

Bölüm 70

Pediatrik nörojen mesane

Genel ilkeler

Çocukta nörojen alt üriner sistem disfonksiyonunun en sık nedeni **spina bifida** (**miyelomeningosel**)dir. Tedavinin temel amacı, erişkinde olduğu gibi **üst üriner sistemin korunmasıdır** (Bölüm 29); buna ek olarak, çocuğun büyümesiyle birlikte kontinansın ve bağımsızlığın sağlanması hedeflenir.

Proaktif yaklaşım

EAU/ESPU, yüksek riskli mesanesi olan (yüksek detrüsör basıncı, düşük kompliyans, detrüsör-sfinkter dissinerjisi) bebeklerde **yaşamın ilk aylarında** temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ve antikolinerjik tedavinin başlanmasını önerir. Erken tedavi, mesane duvarının fibrozisini, hidronefrozu ve renal hasarı önler; ileride augmentasyon sistoplasti gereksinimini azaltır.

İlaç tedavisi

Oksibutinin (çocukta)

Sınıf / Mekanizma
Antimuskarinik (Bölüm 24).

Endikasyonlar
Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi, düşük kompliyans.

Doz (oral)
5 yaş altında (endikasyon dışı) yaklaşık 0,2 mg/kg/doz, günde 2–3 kez; 5 yaş ve üzerinde 2,5–5 mg günde 2–3 kez (günlük en fazla 15 mg). Doz, ürodinamik yanıt ve yan etkilere göre ayarlanır.

Doz (intravezikal)
TAK sonrası, kiloya göre hesaplanmış dozda (eczanede hazırlanmış solüsyon) günde 2–3 kez; oral formu tolere edemeyen veya yetersiz yanıt veren çocuklarda.

Yan etkiler
Ağız kuruluğu, kabızlık (nörojen bağırsakla birlikte önemli), yüzde kızarma, hipertermi (sıcak havada terleme azalması), bilişsel ve davranışsal değişiklikler.

Kılavuz
EAU/ESPU: çocukta NDAA'da birinci basamak antikolinerjiktir.

Türkiye
Ruhsatlı (oral).

Diğer antimuskarinikler:

- **Propiverin, tolterodin, solifenasin:** Çocuklarda kullanılmakta; kiloya göre dozlanır.
- **Fesoterodin:** 6 yaş ve üzeri NDAA'lı çocuklarda AB'de onaylıdır (kiloya göre 4 mg veya 8 mg).

β3 agonist: Mirabegron, 3 yaş ve üzeri çocukta NDAA tedavisinde AB'de onaylıdır (kiloya göre doz; süspansiyon ve tablet). Antikolinerjik yan etkileri tolere edemeyenlerde veya kombinasyonda kullanılabilir.

Onabotulinumtoksin A: Antikolinerjiklere yanıtsız çocukta 6 Ü/kg (en fazla 200 Ü) intradetrüsör enjeksiyon; bazı ülkelerde onaylı (Bölüm 26). Etki 6–9 ay sürer.

Enfeksiyonla ilişkili farmakoloji

- TAK yapan çocukta **asemptomatik bakteriüri tedavi edilmez**.
- Uzun süreli antibiyotik profilaksisi rutin olarak önerilmez; direnç gelişimine yol açar. Dilate VUR ve tekrarlayan febril İYE varlığında seçilmiş olgularda kullanılabilir.
- Tekrarlayan semptomatik İYE'de **intravezikal gentamisin** instilasyonu seçenektir (Bölüm 29).

Nörojen bağırsak

Kabızlık ve fekal inkontinans, üriner kontinansı ve İYE sıklığını etkiler. Laksatifler (polietilen glikol), lavman programları ve transanal irrigasyon tedavinin parçasıdır.

Lateks alerjisi

Spina bifidalı çocuklarda **lateks alerjisi** riski yüksektir; tüm ürolojik işlemlerde lateks içermeyen malzeme kullanılmalıdır.

Kilit noktalar

Özet

- Yüksek riskli nörojen mesanesi olan bebekte ilk aylarda TAK + antikolinerjik başlanır.
- Oksibutinin birinci basamaktır; oral formu tolere edemeyenlerde intravezikal uygulanabilir.
- Fesoterodin (≥6 yaş) ve mirabegron (≥3 yaş) AB'de çocukta NDAA için onaylıdır.
- Yanıtsızlıkta botulinum toksin 6 Ü/kg (en fazla 200 Ü).
- TAK yapan çocukta asemptomatik bakteriüri tedavi edilmez; lateks alerjisine dikkat.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Bauer SB, et al. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn.* 2012;31:610–614.

Bölüm 71

Çocukta antibiyotik ve analjezik dozlama

Genel ilkeler

- Dozlar **mg/kg** cinsinden hesaplanır ve **erişkin dozunu aşmamalıdır**.
- Yenidoğanda (özellikle ilk 7 gün ve prematürelerde) böbrek ve karaciğer olgunlaşmamıştır; doz aralıkları uzundur. Yenidoğan dozlaması için neonatoloji formülerleri kullanılmalıdır.
- Aşağıdaki değerler 1 ay üzeri çocuklar için genel rehberdir; güncel pediatrik formüler (ör. BNF for Children) ve ürün bilgisiyle doğrulanmalıdır.

Febril İYE / piyelonefrit

Ajan	Doz	Yol	Not
Seftriakson	50–75 mg/kg/gün, günde tek doz (en fazla 2 g)	IV/IM	Yenidoğanda kalsiyumlu sıvılarla birlikte kullanılmaz; hiperbilirubinemide dikkat
Sefotaksim	100–150 mg/kg/gün, 3–4 doz	IV	Yenidoğanda seftriaksona alternatif
Gentamisin	5–7,5 mg/kg/gün, günde tek doz	IV	Düzey izlemi; nefro- ve ototoksisite
Ampisilin	100–200 mg/kg/gün, 4 doz	IV	Enterokok kapsamı; yenidoğanda gentamisinle
Sefiksim	8 mg/kg/gün, günde tek doz	Oral	Oral tedavide yaygın seçenek
Sefuroksim aksetil	20–30 mg/kg/gün, 2 doz	Oral	
Amoksisilin-klavulanat	40–50 mg/kg/gün (amoksisilin), 2–3 doz	Oral	*E. coli* direnci sık; kültüre göre
TMP-SMX	TMP 8 mg/kg/gün, 2 doz	Oral	2 aydan büyük; yerel direnç yüksek

Süre: Febril İYE'de toplam **7–10 gün** (klinik iyileşmeyle oral tedaviye geçiş). 3 aydan küçük bebeklerde, toksik görünümde veya oral alamayan çocukta parenteral başlanır.

Afebril sistit (büyük çocuk): 3–5 gün oral tedavi (nitrofurantoin 5–7 mg/kg/gün, 4 doz; sefaleksin; TMP-SMX — duyarlılığa göre).

Profilaksi

Bölüm 67'ye bakınız.

Analjezikler

Ajan	Doz	Günlük maksimum	Not
Parasetamol (oral)	15 mg/kg, 4–6 saatte bir	60–75 mg/kg (en fazla 4 g)	IV dozda kiloya göre farklı şemalar; <10 kg'da IV 7,5–10 mg/kg
İbuprofen	10 mg/kg, 6–8 saatte bir	30–40 mg/kg (en fazla 2,4 g)	3 aydan büyük; dehidratasyonda kaçın (böbrek hasarı)
Metamizol	10–15 mg/kg, 6–8 saatte bir		3 aydan büyük; hızlı IV'de hipotansiyon; agranülositoz
Morfin (IV)	0,05–0,1 mg/kg, titre ederek		Monitörizasyon

Kodein ve tramadol

12 yaşın altındaki çocuklarda ve tonsillektomi/adenoidektomi sonrası 18 yaşına kadar kodein ve tramadol kullanılmaz. CYP2D6 ultra hızlı metabolizörlerde morfine aşırı dönüşüm ölümcül solunum depresyonuna yol açabilir.

Rejyonel anestezi

- **Kaudal blok:** Sünnet, hipospadias, orşiopeksi ve inguinal cerrahide; bupivakain veya levobupivakain %0,25, 0,5–1 mL/kg (en fazla toksik doz sınırı içinde). Klonidin veya deksmedetomidin eklenmesi etkiyi uzatabilir.
- **Dorsal penil blok:** Sünnette; adrenalinsiz lokal anestezik.
- **İlioinguinal/iliohipogastrik blok, TAP bloğu:** İnguinal cerrahi.
- **EMLA (lidokain/prilokain) krem:** Venöz giriş ve küçük işlemler; 3 aydan küçüklerde ve methemoglobinemi riskinde dikkat.

Kilit noktalar

Özet

- Dozlar mg/kg; erişkin dozu aşılmaz; yenidoğan için ayrı formüler.
- Febril İYE: seftriakson 50–75 mg/kg/gün veya oral sefiksim 8 mg/kg/gün; toplam 7–10 gün.
- Parasetamol 15 mg/kg (günlük ≤60–75 mg/kg); ibuprofen 10 mg/kg (3 ay üstü).
- 12 yaş altında kodein ve tramadol kullanılmaz.
- Kaudal blok: %0,25 bupivakain 0,5–1 mL/kg.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: the diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2–24 months of age. *Pediatrics.* 2016;138:e20163026.
3. Paediatric Formulary Committee. BNF for Children; güncel sürüm.

Kısım XIII

Kadın Ürolojisi ve Genitoüriner Menopoz Sendromu

72. Vajinal östrojenler, prasteron, ospemifen
73. Prolapsus cerrahisinde perioperatif lokal östrojen

Bölüm 72

Vajinal östrojenler, prasteron, ospemifen

Genitoüriner menopoz sendromu

Genitoüriner menopoz sendromu (GMS): Menopozla birlikte östrojen eksikliğine bağlı olarak vulva, vajina, üretra ve mesanede ortaya çıkan değişikliklerin oluşturduğu tablo. Belirtiler: vajinal kuruluk, yanma, disparoni, sıkışma, sıklık, dizüri ve **tekrarlayan İYE**.

Ürolojik açıdan önemi:

- Tekrarlayan İYE'nin önlenmesi (Bölüm 10)
- AAM ve inkontinans tedavisine katkı (Bölüm 27)
- Pesser kullanımı ve vajinal cerrahi öncesinde doku kalitesinin iyileştirilmesi (Bölüm 73)
- Sentetik ağ (mesh) maruziyetinin konservatif tedavisi

Ürünler

Ürün	Doz	Not
Estriol krem	İlk 2–3 hafta her gece, sonra haftada 2 kez (ürüne göre 0,5 mg/doz)	Zayıf östrojen; Avrupa'da yaygın
Estradiol vajinal tablet	10 µg her gece 2 hafta, sonra haftada 2 kez	Düşük sistemik emilim
Estradiol vajinal halka	7,5 µg/gün salan halka, 3 ayda bir değiştirilir	Uzun etkili; hasta tarafından takılıp çıkarılabilir
Prasteron (DHEA) vajinal ovül	6,5 mg her gece	Lokal olarak östrojen ve androjenlere dönüşür
Ospemifen (oral SERM)	60 mg/gün, yemekle	Vajinal epitelde östrojen agonisti; vajinal uygulama yapamayanlarda seçenek

Düşük doz vajinal östrojen

Sınıf / Mekanizma

Vajinal ve üretral epitelde östrojen reseptör aktivasyonu; epitel kalınlığı, vaskülarite, laktobasil kolonizasyonu ve asidik pH'ın yeniden sağlanması.

Farmakokinetik
Düşük doz preparatlarda serum östradiol düzeyleri postmenopozal aralıkta kalır.

Endikasyonlar
GMS, tekrarlayan İYE, AAM ve inkontinansa ek tedavi, pesser kullanımı, mesh maruziyeti.

Yan etkiler
Lokal irritasyon, akıntı; meme hassasiyeti ve vajinal kanama nadir.

Kontrendikasyonlar
Açıklanamayan vajinal kanama, aktif östrojen bağımlı kanser (göreli; onkolojiyle birlikte karar), aktif tromboembolik hastalık (düşük dozda risk minimal).

Kılavuz
EAU: inkontinans ve tekrarlayan İYE'si olan postmenopozal kadında vajinal östrojen önerilir. Düşük doz vajinal östrojen kullanan kadınlarda endometriyal korunma için progestajen eklenmesi gerekmez.

Türkiye
Ruhsatlı: estriol vajinal ovül (Ovestin 0,5 mg). Diğer formların (krem, vajinal tablet, halka) ulaşılabilirliği ürüne göre değişir.

Meme kanseri öyküsü

Meme kanseri öyküsü olan kadınlarda önce hormonal olmayan yöntemler (vajinal nemlendiriciler, kayganlaştırıcılar) önerilir. Yetersiz kalırsa düşük doz vajinal östrojen veya prasteron, **onkolog ile birlikte** değerlendirilir; özellikle aromataz inhibitörü kullanan hastalarda sistemik östrojen düzeyindeki küçük artışlar tartışmalıdır.

Ospemifen

Sınıf / Mekanizma
Selektif östrojen reseptör modülatörü; vajinal epitelde agonist, memede nötr/antagonist.

Doz
60 mg günde tek doz, yemekle.

Yan etkiler
Sıcak basmaları, vajinal akıntı, kas krampları; **venöz tromboemboli** ve inme riski (sınıf etkisi).

Kontrendikasyonlar
Aktif veya geçirilmiş VTE, inme, açıklanamayan vajinal kanama, östrojen bağımlı neoplazi.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Kilit noktalar

Özet

- GMS, postmenopozal kadında tekrarlayan İYE ve AAM semptomlarının önemli ve tedavi edilebilir nedenidir.
- Düşük doz vajinal östrojen: önce 2 hafta günlük, sonra haftada 2 kez; progestajen gerekmez.
- Prasteron (6,5 mg/gece) ve ospemifen (60 mg/gün) alternatiflerdir; ospemifende VTE riski.
- Meme kanseri öyküsünde önce hormonal olmayan yöntemler, sonra onkolojiyle birlikte karar.

Seçilmiş kaynaklar

1. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2020;27:976–992. (PMID 32852449)
2. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults; EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; güncel sürüm.

Bölüm 73

Prolapsus cerrahisinde perioperatif lokal östrojen

Gerekçe

Postmenopozal vajinal dokularda epitel incelmesi, azalmış kollajen ve vaskülarite, cerrahi sonrası yara iyileşmesini ve doku dayanıklılığını olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle prolapsus cerrahisi öncesinde vajinal östrojen kullanımı yaygın bir uygulamadır.

Kanıt

Preoperatif vajinal östrojen ve nüks

Apikal prolapsus nedeniyle nativ doku onarımı yapılan postmenopozal kadınlarda, ameliyattan en az 5 hafta önce başlanıp 12 ay sürdürülen vajinal konjuge östrojen kremi, plaseboya göre **12 aylık cerrahi başarıyı artırmamıştır** (Rahn ve ark., 2023). Östrojen grubunda ameliyat sırasında doku kalitesi daha iyi bulunmuş ve atrofi semptomu belirgin olan alt grupta semptomlar düzelmiştir. Bu nedenle nüksü önleme amacıyla rutin kullanımı desteklenmemektedir.

Bununla birlikte vajinal östrojen aşağıdaki durumlarda yararlıdır:

- **GMS semptomları** (kuruluk, disparoni, tekrarlayan İYE) olan hastalarda semptom kontrolü
- **Pesser kullanan** kadınlarda vajinal erozyon ve akıntının azaltılması
- **Vajinal ülser veya erozyonu** olan prolapsusta, cerrahi öncesinde dokunun iyileştirilmesi
- Küçük **mesh maruziyetlerinin** konservatif tedavisi (birkaç hafta vajinal östrojen; yanıt yoksa cerrahi eksizyon)

Pratik yaklaşım

Durum	Öneri
Asemptomatik postmenopozal kadın, nativ doku onarımı planlanıyor	Rutin preoperatif östrojen gerekmez

Durum	Öneri
GMS semptomları veya tekrarlayan İYE	Vajinal östrojen (Bölüm 72)
Pesser kullanımı	Vajinal östrojen ile birlikte
Vajinal erozyon / ülser	Cerrahiden önce birkaç hafta vajinal östrojen
Küçük mesh maruziyeti (<1 cm, asemptomatik)	Vajinal östrojen ile konservatif tedavi

Kilit noktalar

Özet

- Preoperatif vajinal östrojen prolapsus nüksünü azaltmamıştır; rutin kullanım için gerekçe yoktur.
- Pesser kullanımı, vajinal erozyon, GMS semptomları ve küçük mesh maruziyetinde yararlıdır.

Seçilmiş kaynaklar

1. Rahn DD, et al. Perioperative vaginal estrogen as adjunct to native tissue vaginal apical prolapse repair: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330:615–625. doi: 10.1001/jama.2023.12317
2. EAU Guidelines on Non-neurogenic Female LUTS. European Association of Urology; güncel sürüm.

Kısım XIV

Böbrek Nakli ve Renovasküler Farmakoloji

74. İmmünsupresif ajanlar
75. Rejeksiyon tedavisi
76. Nakil sonrası profilaksiler
77. Nakil hastasında ürolojik ilaç kullanımı
78. Renovasküler hipertansiyon

Bölüm 74

İmmünsupresif ajanlar

Genel yapı

Böbrek nakli sonrası immünsüpresyon iki aşamadan oluşur:

- **İndüksiyon:** Nakil sırasında ve hemen sonrasında, erken akut rejeksiyonu önlemek için yoğun immünsüpresyon.
- **İdame:** Genellikle **kalsinörin inhibitörü (takrolimus) + antimetabolit (mikofenolat) ± kortikosteroid** üçlüsü.

İndüksiyon ajanları

Ajan	Mekanizma	Doz	Kullanım
Basiliksimab	IL-2 reseptörü α zincirine (CD25) karşı monoklonal antikor	20 mg IV, nakil günü ve 4. gün	Düşük immünolojik risk
Antitimosit globulin (rATG)	Poliklonal; T lenfositlerin deplesyonu	1–1,5 mg/kg/gün, 3–5 gün (toplam ~3–6 mg/kg)	Yüksek immünolojik risk (yüksek PRA, retransplant, DSA)
Alemtuzumab	Anti-CD52		Bazı merkezlerde

rATG yan etkileri: Sitokin salınım sendromu (premedikasyon: steroid, antihistaminik, parasetamol), lökopeni ve trombositopeni, uzun dönemde enfeksiyon ve PTLD riski.

İdame ajanları

Takrolimus

Sınıf / Mekanizma

Kalsinörin inhibitörü; FKBP12'ye bağlanarak kalsinörini inhibe eder, IL-2 transkripsiyonunu ve T hücre aktivasyonunu engeller.

Farmakokinetik

Dar terapötik aralık; **CYP3A4/5 ve P-gp substratı**. CYP3A5 ekspresörlerinde (*1 alleli) daha yüksek doz gerekir. Günde 2 kez veya uzatılmış salımlı günde tek doz formülasyonlar (formülasyonlar birbirinin yerine doz eşdeğeri olarak geçirilmemelidir).

Doz
Başlangıç yaklaşık 0,1–0,15 mg/kg/gün; **çukur düzey** hedefi merkez protokolüne göre (ilk aylarda genellikle 8–12 ng/mL, sonra 5–8 ng/mL).

Yan etkiler
Nefrotoksisite (afferent vazokonstriksiyon, kronik interstisyel fibrozis), nörotoksisite (tremor, baş ağrısı), **nakil sonrası diyabet**, hipertansiyon, hiperkalemi, hipomagnezemi, saç dökülmesi, trombotik mikroanjiyopati.

Etkileşimler
Bkz. Bölüm 77.

Türkiye
Ruhsatlı.

Siklosporin

Sınıf / Mekanizma
Kalsinörin inhibitörü (siklofiline bağlanır).

Farmakokinetik
CYP3A4 ve P-gp substratı **ve inhibitörü**; izlem C0 veya C2 düzeyleriyle.

Yan etkiler
Nefrotoksisite, hipertansiyon, **hirsutizm**, **diş eti hiperplazisi**, dislipidemi, hiperürisemi ve gut, hiperkalemi.

Not
Takrolimusa göre daha az diyabetojenik, daha fazla kozmetik yan etki. Silodosin ve birçok statinle önemli etkileşimler (P-gp/CYP3A4 inhibisyonu).

Mikofenolat (mikofenolat mofetil / mikofenolik asit)

Sınıf / Mekanizma
İnozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörü; lenfositlerde de novo pürin sentezini engeller.

Doz
Mikofenolat mofetil 1 g günde 2 kez; enterik kaplı mikofenolik asit 720 mg günde 2 kez.

Yan etkiler
GİS yakınmaları (ishal, bulantı), **lökopeni**, anemi, enfeksiyon (CMV).

Kontrendikasyonlar
Gebelik (teratojen) — kadın ve erkek hastalarda kontrasepsiyon önerilir.

Etkileşimler
Proton pompa inhibitörleri ve bağlayıcılar emilimi azaltabilir; siklosporin enterohepatik dolaşımı azaltarak düzeyini düşürür.

mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus)

Sınıf / Mekanizma
mTOR inhibisyonu; IL-2 sinyali sonrası hücre döngüsünü engeller.

Kullanım
Kalsinörin inhibitörü nefrotoksisitesinden kaçınmak, deri kanseri öyküsü olan hastalar.

Yan etkiler
Yara iyileşmesinde bozulma, **lenfosel** ve yara açılması (erken postoperatif dönemde ürolojik önemi büyük), proteinüri, hiperlipidemi, stomatit, pnömonit, ödem, anemi.

Ürolojik not
Lenfosel ve yara komplikasyonları nedeniyle nakil sonrası erken dönemde ve büyük cerrahi öncesinde genellikle kullanılmaz veya ara verilir.

Kortikosteroidler

Doz
İndüksiyonda metilprednizolon (ör. 250–500 mg IV), sonra prednizolon azaltılarak 5–10 mg/gün idame; bazı protokollerde erken steroid kesilmesi.

Yan etkiler
Diyabet, osteoporoz, kilo artışı, katarakt, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyon, adrenal supresyon (perioperatif stres dozu gerekebilir).

Belatasept: CD80/86–CD28 ko-stimülasyon blokeri; IV aylık. Kalsinörin inhibitörü nefrotoksisitesi yok; ancak **EBV seronegatif alıcılarda PTLD** riski nedeniyle kontrendikedir.

Azatioprin: Pürin antimetaboliti; mikofenolatın kullanılamadığı durumlarda (ör. gebelik planlayan hasta). **Allopürinol ve febuksostat ile ciddi miyelosupresyon** (Bölüm 4). TPMT/NUDT15 aktivitesi düşük hastalarda toksisite riski.

Kilit noktalar

Özet

- İndüksiyon: basiliksimab (düşük risk) veya rATG (yüksek risk).
- İdame: takrolimus + mikofenolat ± steroid.
- Takrolimus dar terapötik aralıklı, CYP3A4/P-gp substratıdır; düzey izlemi şart.
- Mikofenolat teratojendir; lökopeni ve ishal sık.
- mTOR inhibitörleri lenfosel ve yara iyileşmesi sorunlarına yol açar; erken postoperatif dönemde kaçınılır.
- Belatasept EBV seronegatiflerde kontrendike; azatioprin + allopürinol tehlikeli.

Seçilmiş kaynaklar

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 3):S1–S155.
2. EAU Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology; güncel sürüm.
3. Ekberg H, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation (ELITE-Symphony). *N Engl J Med.* 2007;357:2562–2575.

Bölüm 75

Rejeksiyon tedavisi

Rejeksiyon tanısı, böbrek fonksiyonunda bozulma veya proteinüri saptanan hastada **greft biyopsisi** (Banff sınıflaması) ile konur. Ürologlar için önemi; greft disfonksiyonunun ayırıcı tanısında **obstrüksiyon, üriner kaçak, lenfosel ve vasküler komplikasyonların** dışlanmasıdır. Tedavi nefroloji/nakil ekibince yürütülür.

Rejeksiyon tipi	Tedavi
Akut T hücre aracılı rejeksiyon (TCMR)	**Metilprednizolon pulse** (ör. 250–500 mg IV, 3 gün), ardından azaltılarak oral steroid; steroid dirençli veya ağır (Banff II–III) olgularda **rATG**
Antikor aracılı rejeksiyon (ABMR)	Plazmaferez + IVIG ± rituksimab; steroid; seçilmiş olgularda komplement inhibitörleri, proteazom inhibitörleri (deneysel/endikasyon dışı)
Kronik ABMR / transplant glomerülopatisi	Etkili tedavi sınırlı; immünsüpresyonun optimizasyonu, RAS blokajı
Kalsinörin inhibitörü toksisitesi (ayırıcı tanı)	Düzeylerin kontrolü, doz azaltımı veya değişiklik

Ürolojik ayırıcı tanı

Nakil sonrası kreatinin artışında rejeksiyon tedavisine başlamadan önce **ultrasonografi** ile hidronefroz, perigreft sıvı koleksiyonu (ürinom, lenfosel, hematom) ve Doppler ile vasküler akım değerlendirilmelidir. Obstrüksiyon (üreteral darlık, taş, BK virüsü, lenfosel basısı) ve üriner kaçak cerrahi veya girişimsel tedavi gerektirir.

Yüksek doz steroid ve rATG tedavisi sonrası: Enfeksiyon profilaksileri (PJP, CMV) yeniden değerlendirilir veya yeniden başlanır (Bölüm 76); hiperglisemi izlenir.

Kilit noktalar

Özet

- TCMR: metilprednizolon pulse; dirençlide rATG.
- ABMR: plazmaferez + IVIG ± rituksimab.
- Kreatinin artışında önce obstrüksiyon, kaçak, lenfosel ve vasküler sorunlar dışlanmalı.
- Yoğun anti-rejeksiyon tedavisi sonrası profilaksiler yeniden düzenlenir.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Roufosse C, et al. A 2018 reference guide to the Banff classification of renal allograft pathology. *Transplantation.* 2018;102:1795–1814.

Bölüm 76

Nakil sonrası profilaksiler

Profilaksi programı

Enfeksiyon	Profilaksi	Süre
***Pneumocystis jirovecii* (PJP)**	TMP-SMX 80/400 mg/gün veya 160/800 mg haftada 3 kez	En az 6–12 ay; rejeksiyon tedavisi sonrası yeniden
İYE	TMP-SMX (PJP profilaksisi ile aynı ilaç)	Erken dönemde
Sitomegalovirüs (CMV)	Valgansiklovir 900 mg/gün (renal fonksiyona göre ayarlanır) veya preemptif izlem; yüksek riskte letermovir alternatifi	Donör+/alıcı− (yüksek risk): 6 ay; alıcı+: 3 ay
Oral kandidiyaz	Nistatin süspansiyonu veya klotrimazol pastil	İlk 1–3 ay
Hepatit B	Seropozitif alıcıda antiviral (entekavir veya tenofovir)	Kişiye özgü

Valgansiklovir

Sınıf / Mekanizma
Gansiklovirin ön ilacı; viral DNA polimeraz inhibisyonu.

Doz (profilaksi)
900 mg günde tek doz, yemekle; **CrCl'ye göre doz azaltılır** (renal ayarlama tablosu ürün bilgisinde).

Yan etkiler
Lökopeni ve nötropeni (mikofenolatla birlikte belirginleşir), trombositopeni, anemi.

İzlem
Tam kan sayımı.

Kontrendikasyonlar
Gebelik (teratojen ve karsinojen); ağır sitopeni.

TMP-SMX ve hiperkalemi

Kalsinörin inhibitörü kullanan nakil hastasında TMP-SMX hiperkalemi riskini artırır. ACE inhibitörü/ARB eklenmişse risk daha da yükselir; potasyum ve kreatinin düzenli izlenmelidir. TMP-SMX'in kreatinin sekresyonunu azaltarak yalancı GFR düşüşüne yol açabileceği unutulmamalıdır.

BK virüsü izlemi

İlk 2 yıl düzenli aralıklarla **plazma BK virüs PCR** taraması önerilir. Viremi saptandığında temel yaklaşım **immünsüpresyonun azaltılmasıdır** (önce antimetabolit, sonra kalsinörin inhibitörü dozu). Leflunomid, florokinolonlar, IVIG ve sidofovirin rutin etkinliği kanıtlanmamıştır. BK virüsü üreteral darlıklara da yol açabilir (Bölüm 12).

Aşılar

- **Canlı aşılar nakil sonrası kontrendikedir** (MMR, suçiçeği, sarı humma, canlı zoster aşısı, oral polio). Gerekli canlı aşılar nakilden en az 4 hafta önce yapılmalıdır.
- İnaktive aşılar (influenza, pnömokok, hepatit B, rekombinant zoster, COVID-19) önerilir; yanıt azalmış olabilir.
- **İntravezikal BCG**, canlı bir ajandır; nakil hastasında mesane kanseri tedavisinde kullanımı tartışmalıdır (etkinlik azalmış, sistemik enfeksiyon riski teorik; Bölüm 49).

Kilit noktalar

Özet

- PJP ve İYE profilaksisi: TMP-SMX en az 6–12 ay; hiperkalemi izlemi.
- CMV: D+/R− hastada 6 ay valgansiklovir; renal doz ayarı; lökopeniye dikkat.
- BK virüs viremisinde temel tedavi immünsüpresyonun azaltılması.
- Nakil sonrası canlı aşılar kontrendikedir.

Seçilmiş kaynaklar

1. Kotton CN, et al. The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2025;109:1066–1110. doi:10.1097/TP.0000000000005374
2. Hirsch HH, Randhawa PS; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33:e13528.
3. Fishman JA, Gans H; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33:e13587.

Bölüm 77

Nakil hastasında ürolojik ilaç kullanımı

Böbrek nakli alıcılarında AÜSS, taş, enfeksiyon, cinsel işlev bozukluğu ve ürolojik kanserler sık görülür. Bu hastalarda ilaç seçimini belirleyen başlıca etkenler: **kalsinörin inhibitörü (KNİ) etkileşimleri**, greft fonksiyonu ve enfeksiyon riskidir.

Kalsinörin inhibitörleriyle kritik etkileşimler

Etki	İlaçlar	Sonuç ve yaklaşım
KNİ düzeyini ARTIRAN (CYP3A4/P-gp inhibitörleri)	**Klaritromisin**, eritromisin, azol antifungaller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), diltiazem, verapamil, ritonavir/kobisistat, amiodaron, greyfurt	Nefrotoksisite, nörotoksisite. **Azitromisin** makrolid gerektiğinde tercih edilir; azol gerekiyorsa KNİ dozu azaltılır ve düzey izlenir
KNİ düzeyini DÜŞÜREN (indükleyiciler)	**Rifampisin**, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, St John's wort, **enzalutamid, apalutamid**, mitotan	Rejeksiyon riski. Prostat kanserinde darolutamid veya abirateron tercih edilebilir (abirateron CYP3A4'ü belirgin etkilemez)
Aditif nefrotoksisite	NSAİİ'ler, aminoglikozitler, amfoterisin B, kolistin, iyotlu kontrast, vankomisin	Kaçınılmalı veya yakın izlem
Hiperkalemi	TMP-SMX, ACE inhibitörleri/ARB'ler, spironolakton, potasyum sitrat	Potasyum izlemi
QT uzaması	Florokinolonlar, makrolidler, ondansetron (takrolimus da QT uzatabilir)	EKG ve elektrolit izlemi

Ürolojik ilaç grupları

Grup	Nakil hastasında yaklaşım
α1-blokerler	Genellikle güvenli; **silodosin siklosporinle birlikte kullanılmamalıdır** (P-gp inhibisyonu); tamsulosin ve alfuzosin güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle dikkat
5ARI	Güvenli; etkileşim minimal

Grup	Nakil hastasında yaklaşım
Antimuskarinikler / β3 agonistler	Kullanılabilir; solifenasin ve darifenasin CYP3A4 substratlarıdır (azol veya klaritromisinle doz sınırı); trospiyum CYP'den bağımsızdır. Mirabegron takrolimusla klinik olarak önemli etkileşim göstermez; kan basıncı izlenmelidir
PDE5 inhibitörleri	Genellikle güvenli ve etkili; KNİ'lerle düzey artışı hafif; nitrat kontrendikasyonu geçerli
Antibiyotikler	Florokinolonlar (tendinopati riski — kortikosteroid kullananlarda daha yüksek), sefalosporinler ve fosfomisin uygun seçenekler; nitrofurantoin greft fonksiyonuna göre; aminoglikozitlerden mümkünse kaçınılır
Analjezikler	**NSAİİ'lerden kaçınılır**; parasetamol ve kısa süreli opioid
Allopürinol / febuksostat	Azatioprin kullananlarda tehlikeli (Bölüm 4)
Taş profilaksisi	Potasyum sitrat ile hiperkalemi riski; sodyum sitrat veya sodyum bikarbonat alternatif
Statinler	Siklosporinle simvastatin/lovastatin yüksek dozda kontrendike (rabdomiyoliz); pravastatin, fluvastatin veya düşük doz atorvastatin tercih edilir

Ürolojik kanser tedavisinde

- **Prostat kanseri:** ADT kullanılabilir; ARPI seçiminde KNİ etkileşimi belirleyicidir (enzalutamid ve apalutamid düzeyleri belirgin düşürür).
- **NMIBC:** BCG'nin etkinliği immünsüpresyon nedeniyle azalmış olabilir; intravezikal kemoterapi alternatiftir.
- **Sistemik tedaviler:** İmmün kontrol noktası inhibitörleri **greft rejeksiyonu** riskini belirgin şekilde artırır; nakil ekibi ve hastayla birlikte karar verilmelidir.
- **mTOR inhibitörüne geçiş:** Bazı malignitelerde (deri kanseri, Kaposi sarkomu) antiproliferatif etkisi nedeniyle tercih edilebilir.

Kilit noktalar

Özet

- Klaritromisin, azoller ve diltiazem KNİ düzeyini artırır; rifampisin, enzalutamid ve apalutamid düşürür.
- Silodosin siklosporinle kullanılmaz; trospiyum etkileşim açısından güvenlidir.
- NSAİİ'lerden kaçınılır; TMP-SMX ve potasyum sitratla hiperkalemi izlenir.
- İmmün kontrol noktası inhibitörleri rejeksiyon riskini artırır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:813–851.

Bölüm 78

Renovasküler hipertansiyon

Patofizyoloji

Renal arter darlığı, böbrek perfüzyonunu azaltarak **renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS)** aktive eder ve hipertansiyona yol açar.

Etiyoloji	Tipik hasta	Lezyon yeri	Tedavi
Ateroskleroz (%90)	Yaşlı, sigara içen, yaygın damar hastalığı	Ostium ve proksimal segment	**Medikal tedavi** öncelikli
Fibromüsküler displazi	Genç kadın	Orta–distal segment ("tespih tanesi")	Perkütan balon anjiyoplasti (stentsiz)

Farmakolojik yaklaşım

Aterosklerotik renal arter darlığında revaskülarizasyon

ASTRAL ve CORAL çalışmalarında, aterosklerotik renal arter darlığında stentlemenin optimal medikal tedaviye eklenmesi; kan basıncı, böbrek fonksiyonu, kardiyovasküler olaylar ve mortalite açısından ek yarar sağlamamıştır. Revaskülarizasyon, seçilmiş durumlarla (tekrarlayan "flaş" akciğer ödemi, hızla bozulan böbrek fonksiyonu, dirençli hipertansiyon) sınırlıdır.

Optimal medikal tedavi:

- **ACE inhibitörü veya ARB:** Birinci seçenek antihipertansiflerdir. Ancak **bilateral renal arter darlığı** veya **tek böbrekte darlık** varlığında glomerüler filtrasyon basıncı anjiyotensin II aracılı efferent vazokonstriksiyona bağımlı olduğundan, bu ilaçlar **akut böbrek hasarına** yol açabilir. Başlangıçtan 1–2 hafta sonra kreatinin ve potasyum ölçülmelidir; kreatininde >%30 artış ileri değerlendirme gerektirir.
- **Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri** ve **tiyazid diüretikler** ek ajanlar olarak.
- **Statin**, **antiagregan** (aspirin), sigaranın bırakılması ve diyabet kontrolü — aterosklerotik hastalığın sekonder korunması.

Nakil böbreği arter darlığı

Böbrek nakli sonrası dirençli hipertansiyon, greft disfonksiyonu veya ACE inhibitörü/ARB başlanmasından sonra kreatinin artışı, **transplant renal arter darlığını**

düşündürmelidir. Doppler ultrasonografi ile değerlendirilir; anlamlı darlıkta anjiyoplasti ± stent uygulanır.

Kilit noktalar

Özet

- Aterosklerotik darlıkta optimal medikal tedavi standarttır (ASTRAL, CORAL).
- ACE inhibitörü/ARB birinci seçenek; bilateral darlık veya tek böbrekte akut böbrek hasarı riski — 1–2 hafta sonra kreatinin ve potasyum.
- Fibromüsküler displazide balon anjiyoplasti.
- Nakil sonrası ACE inhibitörüyle kreatinin artışı transplant renal arter darlığını düşündürür.

Seçilmiş kaynaklar

1. ASTRAL Investigators; Wheatley K, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1953–1962.
2. Cooper CJ, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis (CORAL). *N Engl J Med.* 2014;370:13–22.

Kısım XV

Diğer Ürolojik Durumlar

79. Semptomatik tedaviler
80. Retroperitoneal fibrozis
81. Radyasyon sistiti ve proktiti
82. Kronik skrotal ağrı ve postvazektomi ağrısı
83. Lenfosel ve şilöz asit
84. Hidrosel ve spermatosel skleroterapisi
85. Ürolojik travmada farmakoloji

Bölüm 79

Semptomatik tedaviler

Fenazopiridin

Fenazopiridin

Sınıf / Mekanizma
Azo boyası; idrar yolu mukozasında lokal analjezik etki (mekanizması tam bilinmiyor).

Endikasyonlar
İYE, travma veya ürolojik girişime bağlı dizüri, yanma ve sıkışmanın kısa süreli semptomatik tedavisi. **Enfeksiyonun tedavisi değildir.**

Doz
100–200 mg günde 3 kez, yemekten sonra; antibiyotikle birlikte en fazla **2 gün**.

Yan etkiler
İdrarın **turuncu-kırmızı** renklenmesi (giysi ve kontakt lensleri boyar), baş ağrısı, GİS yakınmaları; nadiren **hemolitik anemi** (G6PD eksikliği), **methemoglobinemi**, akut böbrek hasarı, hepatotoksisite; deri ve skleralarda sarı renk değişikliği toksisite belirtisidir.

Kontrendikasyonlar
Böbrek yetmezliği, G6PD eksikliği, ağır hepatik hastalık.

Etkileşimler
İdrar şeridi testlerini (glukoz, keton, nitrit, lökosit esteraz) **yanıltabilir**; idrar tetkiki ilaç başlanmadan önce yapılmalıdır.

Türkiye
Ekim 2026 itibarıyla ilaç rehberlerinde (ilacabak, ilacrehberi) Türkiye'de ruhsatlı ürün bulunamadı; gerekirse yurt dışı ilaç temini yoluyla sağlanır.

Diğer semptomatik ajanlar

Ajan	Kullanım	Not
Flavoksat	Sistit ve AÜSS'de spazm ve sıkışma	Zayıf antimuskarinik ve düz kas gevşetici; plaseboya üstünlüğü kanıtlanmamış
Hiyosin butilbromür	Mesane ve üreter spazmı	Kuaterner amin; oral biyoyararlanım çok düşük; renal kolikte NSAİİ'ye ek yararı yok (Bölüm 33)

Ajan	Kullanım	Not
İdrar alkalinizanları (sodyum veya potasyum sitrat poşetleri)	Dizüride semptomatik rahatlama	Kanıt sınırlı; nitrofurantoin ve metenaminin etkisini azaltabilir
NSAİİ'ler (ibuprofen)	Sistit semptomları	Seçilmiş hastalarda antibiyotiksiz yaklaşımın parçası (Bölüm 8)
Belladonna-opium fitili	Postoperatif mesane spazmı	Bazı ülkelerde; antikolinerjik ve opioid yan etkiler

Kilit noktalar

Özet

- Fenazopiridin yalnızca semptomatiktir; en fazla 2 gün, antibiyotikle birlikte.
- İdrarı ve kontakt lensleri boyar; G6PD eksikliğinde ve böbrek yetmezliğinde kullanılmaz; idrar şeridi testlerini yanıltır.
- Flavoksat ve idrar alkalinizanlarının kanıtı zayıftır.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Fenazopiridin hidroklorür Kısa Ürün Bilgisi / prescribing information; güncel sürüm.

Bölüm 80

Retroperitoneal fibrozis

Genel bakış

Retroperitoneal fibrozis (RPF), aorta ve iliak arterler çevresinde gelişen, sıklıkla üreterleri sararak **obstrüktif üropatiye** yol açan inflamatuvar-fibrotik bir hastalıktır.

Tip	Özellik
İdiyopatik (çoğunluk)	Önemli bir kısmı **IgG4 ilişkili hastalık** spektrumundadır
Sekonder	İlaçlar (ergot türevleri, metiserjid, bromokriptin, kabergolin, β-blokerler, hidralazin), malignite (lenfoma, metastatik karsinom), enfeksiyon (TB), radyoterapi, cerrahi

Değerlendirme: BT/MR (periaortik kitle, üreterlerin medialize olması), akut faz reaktanları (ESR, CRP), serum IgG4, kreatinin; atipik görünümde **biyopsi** ile malignite dışlanmalıdır. Şüpheli ilaçlar kesilir.

Tedavi ilkeleri

1. **Üreter obstrüksiyonunun giderilmesi:** DJ stent veya perkütan nefrostomi (akut böbrek hasarında acil).
2. **Medikal tedavi** ile inflamatuvar sürecin baskılanması.
3. Medikal tedaviye yanıtsız veya tekrarlayan olgularda **üreterolizis** (intraperitonealizasyon ve/veya omentum sarılması).

İlaç tedavisi

Kortikosteroidler (RPF)

Sınıf / Mekanizma
Antiinflamatuvar, immünsüpresif.

Endikasyonlar
İdiyopatik ve IgG4 ilişkili RPF'de birinci basamak.

Doz
Prednizon/prednizolon **1 mg/kg/gün (en fazla 60 mg)**, 4 hafta; ardından yaklaşık 6–12 ayda kademeli olarak 5–7,5 mg/gün'e azaltılır ve idame. Toplam süre genellikle 1–2 yıl.

Yan etkiler
Diyabet, hipertansiyon, osteoporoz (kalsiyum + D vitamini, gerekirse bisfosfonat), enfeksiyon, kilo artışı.

Kılavuz
Randomize çalışmada prednizon, tamoksifene göre nüksü önlemede daha etkili bulunmuştur.

Tamoksifen (RPF)

Sınıf / Mekanizma
SERM; antifibrotik etkinin TGF-β yolağı üzerinden olduğu düşünülür.

Doz
20 mg günde 2 kez.

Yan etkiler
Venöz tromboemboli, sıcak basmaları.

Kılavuz
Steroidlere göre daha az etkili; steroid kontrendikasyonunda veya steroid azaltma döneminde alternatif.

Steroid koruyucu ajanlar: Mikofenolat mofetil (prednizonla kombinasyon), metotreksat, azatioprin. **Rituksimab**, özellikle IgG4 ilişkili hastalıkta ve dirençli olgularda etkilidir.

İzlem: Klinik semptomlar, akut faz reaktanları, kreatinin ve BT/MR ile kitle boyutu; stentler yanıt sonrasında çekilmeye çalışılır. Nüks sıktır (özellikle tedavi azaltılırken).

Kilit noktalar

Özet

- RPF çoğunlukla idiyopatik/IgG4 ilişkilidir; ilaç ve malignite nedenleri dışlanmalıdır.
- Önce obstrüksiyon giderilir (stent/nefrostomi).
- Prednizon 1 mg/kg (≤60 mg) 4 hafta, sonra yavaş azaltma; tamoksifenden üstün.
- Steroid koruyucu: mikofenolat; dirençli/IgG4 hastalıkta rituksimab.

Seçilmiş kaynaklar

1. Vaglio A, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378:338–346.
2. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1880–1889.

Bölüm 81

Radyasyon sistiti ve proktiti

Patofizyoloji

Pelvik radyoterapi (prostat, mesane, rahim ağzı, rektum kanseri) sonrası:

- **Akut radyasyon sistiti** (tedavi sırasında ve ilk haftalarda): Ürotel inflamasyonu; sıklık, sıkışma, dizüri. Genellikle kendiliğinden geriler.
- **Geç radyasyon sistiti** (aylar–yıllar sonra): **Obliteratif endarterit**, doku hipoksisi ve fibrozis; telenjiektaziler, **hemorajik sistit**, kapasite kaybı, fistül ve mesane kontraktürü.

Geç dönemde hematüri gelişen hastada **ikincil malignite** (mesane kanseri) mutlaka dışlanmalıdır.

Akut radyasyon sistitinin tedavisi

- Semptomatik: antimuskarinikler veya β3 agonistler (sıkışma/sıklık), α1-blokerler (prostat RT'si sonrası işeme güçlüğü), NSAİİ'ler, fenazopiridin (kısa süreli).
- İYE dışlanmalıdır.

Geç hemorajik radyasyon sistitinin tedavisi

Basamaklı yaklaşım Bölüm 63'tedir. Radyasyona özgü noktalar:

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT)

Mekanizma
Yüksek basınç altında %100 oksijen; hipoksik dokuda anjiyogenez, fibroblast fonksiyonu ve doku onarımının artması.

Uygulama
Genellikle 2–2,4 ATA basınçta, seans başına 90 dakika, **30–40 seans**.

Etkinlik
Hematüride belirgin ve kalıcı iyileşme oranları yüksektir; randomize RICH-ART çalışmasında geç radyasyon sistitinde semptomlarda anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Erken başlanması başarıyı artırır.

Yan etkiler / kontrendikasyonlar
Orta kulak barotravması, klostrofobi, geçici miyopi, oksijen toksisitesi (nöbet, nadir); **tedavi edilmemiş pnömotoraks** mutlak kontrendikasyondur; bazı kemoterapötikler (bleomisin öyküsü, doksorubisin) göreli kontrendikasyon.

Diğer seçenekler:

- İntravezikal **hiyalüronik asit ± kondroitin sülfat** (iyi tolere edilir)
- Oral **pentosan polisülfat** (küçük çalışmalar)
- İntravezikal alum, gümüş nitrat; son çare olarak formalin (Bölüm 63)
- **Selektif embolizasyon**, kanayan odakların endoskopik koagülasyonu (lazer, argon plazma)
- Dirençli olgularda üriner diversiyon ve sistektomi

Radyasyon proktiti (kısa özet)

Ürologlar, prostat RT'si sonrasında rektal kanama ve tenezmle karşılaşabilir.

Tedavi	Not
Sukralfat lavmanı	Kanamada yararlı
Topikal formalin (%4)	Endoskopik uygulama
Endoskopik argon plazma koagülasyonu	Telenjiektatik kanamada etkili
Hiperbarik oksijen	Dirençli olgularda
Kısa zincirli yağ asidi lavmanları, mesalazin	Sınırlı kanıt

Gastroenteroloji ile birlikte yönetilmelidir. Prostat RT'si öncesinde rektum ile prostat arasına yerleştirilen **hidrojel aralayıcı** geç rektal toksisiteyi azaltır.

Kilit noktalar

Özet

- Geç radyasyon sistiti: obliteratif endarterit ve hipoksi; hematüride ikincil malignite dışlanmalı.
- HBOT, geç hemorajik radyasyon sistitinde etkili ve kalıcı yanıt sağlar (RICH-ART); 30–40 seans.
- Hiyalüronik asit instilasyonları iyi tolere edilir; formalin son çaredir.
- Prostat RT'sinde hidrojel aralayıcı rektal toksisiteyi azaltır.

Seçilmiş kaynaklar

1. Oscarsson N, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:1602–1614.
2. Payne H, et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. *BJU Int.* 2013;112:885–897.

Bölüm 82

Kronik skrotal ağrı ve postvazektomi ağrısı

Tanım

Kronik skrotal içerik ağrısı: Bir veya iki taraflı, aralıklı veya sürekli, en az **3 ay** süren ve günlük yaşamı etkileyen skrotal ağrı. Varikosel, hidrosel, spermatosel, tümör, enfeksiyon, inguinal herni ve yansıyan ağrı (üreter taşı, lomber disk hastalığı) dışlanmalıdır.

Postvazektomi ağrı sendromu: Vazektomi sonrası hastaların küçük bir kısmında görülen, en az 3 ay süren kronik ağrı. Mekanizmada epididim konjesyonu, sperm granülomu ve sinir sıkışması rol oynar.

Farmakolojik basamaklar

Basamak	Seçenekler
Konservatif	Skrotal destek, ısı/soğuk uygulama, aktivite düzenlemesi, pelvik taban fizyoterapisi
Analjezik/ antiinflamatuvar	NSAİİ'ler (2–4 hafta, kısa süreli)
Antibiyotik	**Yalnızca** enfeksiyon kanıtı varsa (epididimit; Bölüm 8); ampirik tekrarlayan kürler önerilmez
Nöropatik ağrı ajanları	Amitriptilin 10–50 mg yatarken; nortriptilin; gabapentin 300–3600 mg/gün (titre); pregabalin 75–300 mg/gün
Spermatik kord bloğu	Tanısal ve terapötik; ör. 10–20 mL %0,25 bupivakain (± steroid)
Cerrahi	Bloğa geçici yanıt veren hastada **mikrocerrahi spermatik kord denervasyonu**; postvazektomi ağrısında vazektomi geri dönüşümü veya epididimektomi; son çare orşiektomi

Spermatik kord bloğunun önemi

Spermatik kord bloğundan sonra ağrının belirgin şekilde (≥%50) ve geçici olarak azalması, ağrının spermatik kord kaynaklı olduğunu düşündürür ve mikrocerrahi denervasyondan fayda görme olasılığının yüksek olduğunu öngörür.

Kilit noktalar

Özet

- Önce yapısal nedenler ve yansıyan ağrı dışlanır.
- NSAİİ, nöropatik ağrı ajanları (amitriptilin, gabapentinoidler) ve fizyoterapi temel tedavilerdir.
- Enfeksiyon yoksa antibiyotik verilmez.
- Spermatik kord bloğu hem tanısal hem terapötiktir ve cerrahiye yanıtı öngörür.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology; güncel sürüm.
2. Levine LA, Hoeh MP. Evaluation and management of chronic scrotal content pain. *Curr Urol Rep.* 2015;16:36.

Bölüm 83

Lenfosel ve şilöz asit

Lenfosel

Pelvik lenf nodu diseksiyonu (radikal prostatektomi, radikal sistektomi) ve böbrek nakli sonrasında gelişebilir. Çoğu asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. **Semptomatik** lenfoseller (bası, ödem, DVT, hidronefroz, enfeksiyon) tedavi edilir.

Risk faktörleri: Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu, ekstraperitoneal yaklaşım, **mTOR inhibitörleri** (nakil), perioperatif heparin uygulamasının bölgesi (alt ekstremite tartışmalı).

Tedavi seçenekleri

Yöntem	Not
Perkütan drenaj	Tek başına nüks oranı yüksek
Perkütan drenaj + skleroterapi	Sklerozan ajanlar: povidon iyot (%10), doksisiklin, etanol (%95), bleomisin, tetrasiklin. Çoğu kez tekrarlayan uygulama gerekir
Laparoskopik fenestrasyon (marsüpiyalizasyon)	Perkütan tedaviye yanıtsız olgularda en etkili yöntem
Lenfatik embolizasyon (lipiodol ile lenfanjiyografi)	Seçilmiş olgularda

Enfekte lenfosel: Drenaj + kültüre göre antibiyotik.

Şilöz asit

Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, nefrektomi ve büyük retroperitoneal cerrahiler sonrası lenfatik kaçak nedeniyle görülür. Dren sıvısının süt görünümünde olması ve **trigliserid düzeyinin >110 mg/dL** olması tanıyı destekler.

Basamaklı tedavi

1. **Diyet:** Yüksek proteinli, düşük yağlı, **orta zincirli trigliserid (MCT)** içeren diyet (MCT'ler doğrudan portal dolaşıma geçer, lenfatik akımı azaltır).
2. Yanıt yoksa **oral alımın durdurulması ve total parenteral nütrisyon (TPN)**.
3. **Somatostatin analogları: Oktreotid** 50–200 µg SC günde 3 kez (veya somatostatin infüzyonu); splanknik kan akımını ve lenf üretimini azaltır. Kanıt olgu serilerine dayanır. Yan etkiler: hiperglisemi, safra çamuru, GİS yakınmaları, bradikardi.

4. Dirençli olgularda lenfanjiyografi/embolizasyon, cerrahi ligasyon veya peritoneovenöz şant.

Kilit noktalar

Özet

- Asemptomatik lenfosel tedavi edilmez; semptomatik olanda drenaj + skleroterapi veya laparoskopik fenestrasyon.
- mTOR inhibitörleri nakil sonrası lenfosel riskini artırır.
- Şilöz asit: trigliserid >110 mg/dL; MCT diyeti → TPN → oktreotid → girişimsel tedavi.

Seçilmiş kaynaklar

1. Pio L, et al. Conservative management of chylous ascites after oncological surgery for peripheral neuroblastic tumors in pediatric patients. *Lymphology.* 2019;52:25–34.
2. Kim EA, et al. Octreotide therapy for the management of refractory chylous ascites after a staging operation for endometrial adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:622–626. doi:10.1111/jog.12183

Bölüm 84

Hidrosel ve spermatosel skleroterapisi

Endikasyon ve hasta seçimi

Aspirasyon + skleroterapi, semptomatik hidroselde cerrahiye (hidroselektomi) göre daha az invaziv bir alternatiftir. Özellikle **cerrahi riski yüksek yaşlı hastalarda** veya cerrahiyi istemeyenlerde tercih edilir.

Dikkat edilecek durumlar

- İşlemden önce **skrotal ultrasonografi** ile testis tümörü ve diğer patolojiler dışlanmalıdır (reaktif hidrosel).
- **Spermatosel** skleroterapisi epididim tıkanıklığına yol açabileceğinden **fertilite isteyen erkeklerde önerilmez**.
- İnguinal herni, aktif enfeksiyon ve kanama bozukluğu varlığında uygulanmaz.
- Çocuklarda (patent prosessus vajinalis) skleroterapi uygulanmaz.

Sklerozan ajanlar

Ajan	Örnek uygulama	Not
Polidokanol (%1–3, köpük veya sıvı)	Aspirasyon sonrası kese içine	Randomize çalışmada plaseboya göre belirgin üstünlük; ağrı az
Tetrasiklin / doksisiklin	Aspirasyon sonrası kese içine (ör. doksisiklin 200–500 mg, serum fizyolojikte)	Ağrı sık; lokal anestezikle birlikte uygulanabilir
Etanolamin oleat (%5)		
Etanol (%95)	Aspire edilen hacmin bir kısmı kadar	Ağrı; dokuya kaçışta nekroz riski
Sodyum tetradesil sülfat		
OK-432 (pisibanil)		Bazı ülkelerde; ateş ve ağrı

Sonuçlar: Tek uygulamayla başarı yaklaşık %60–80; tekrarlanan uygulamalarla %90'a kadar çıkar. Nüks cerrahiye göre daha sıktır.

Komplikasyonlar: Ağrı (en sık), kimyasal epididimit, enfeksiyon, hematom, nüks; nadiren sklerozan ajanın kese dışına kaçmasıyla doku nekrozu.

Kilit noktalar

Özet

- Skleroterapi, yaşlı veya cerrahi riski yüksek hastada hidroselektomiye alternatiftir.
- Önce ultrasonla tümör dışlanır.
- Spermatosel skleroterapisi fertilite isteyen erkekte önerilmez.
- Polidokanol, tetrasiklin/doksisiklin ve etanol sık kullanılan ajanlardır; tekrar gerekebilir.

Seçilmiş kaynaklar

1. Lund L, Kloster A, Cao T. The long-term efficacy of hydrocele treatment with aspiration and sclerotherapy with polidocanol compared to placebo: a prospective, double-blind, randomized study. *J Urol.* 2014;191:1347–1350.

Bölüm 85

Ürolojik travmada farmakoloji

Kanama kontrolü

Traneksamik asit: Majör travmada **ilk 3 saat içinde** başlandığında mortaliteyi azaltır (CRASH-2): 1 g IV 10 dakikada, ardından 8 saatte 1 g infüzyon. 3 saatten sonra başlanması önerilmez. Ürolojik kanamalarda pıhtı retansiyonu ve üreteri tıkayan pıhtılar açısından dikkat (Bölüm 63).

Tetanoz profilaksisi

Penetran yaralanmalar, ısırıklar, kontamine skrotal ve penil yaralanmalarda aşılama durumu sorgulanır.

Aşılama öyküsü	Temiz, küçük yara	Tetanoz riskli yara (kirli, ezilme, ısırık, yanık)
Bilinmiyor veya <3 doz	Td/Tdap aşısı	Td/Tdap aşısı **+ tetanoz immünglobulini (TİG) 250 IU IM**
≥3 doz, son doz <10 yıl	Gerekmez	Son doz >5 yıl ise Td/Tdap
≥3 doz, son doz ≥10 yıl	Td/Tdap	Td/Tdap

Antibiyotik kullanımı

Yaralanma	Antibiyotik yaklaşımı
Böbrek travması (konservatif izlem, ürinom yok)	Rutin profilaksi gerekmez
Ürinom, enfekte hematom, perkütan drenaj	Kültüre göre tedavi
Mesane rüptürü (kateterle izlenen ekstraperitoneal)	Kateter süresince rutin uzun süreli profilaksi önerilmez; kateter çekilirken tek doz düşünülebilir
Üretra travması (suprapubik veya üretral kateter)	Rutin uzun süreli profilaksi önerilmez
Penetran genital yaralanma	Geniş spektrumlu profilaksi (ör. sefalosporin ± metronidazol)

Yaralanma	Antibiyotik yaklaşımı
Genital ısırıklar (insan veya hayvan)	**Amoksisilin-klavulanat** 3–5 gün (penisilin alerjisinde doksisiklin + metronidazol veya klindamisin + florokinolon); hayvan ısırıklarında **kuduz profilaksisi** ve insan ısırıklarında HIV, hepatit B ve C riski değerlendirilmelidir
Ateşli silah yaralanmaları (bağırsak yaralanmasıyla birlikte)	Gram-negatif ve anaerop kapsayan geniş spektrumlu tedavi
Penil fraktür (cerrahi onarım)	Perioperatif tek doz profilaksi

Diğer farmakolojik noktalar

- **Ağrı kontrolü:** Multimodal analjezi; NSAİİ'ler aktif kanama veya akut böbrek hasarı riski varsa kullanılmaz.
- **Kontrast madde:** BT ile değerlendirmede akut böbrek hasarı riski bulunan hastalarda kontrast kararı yaralanmanın ciddiyetine göre verilir; travmada tanısal gereklilik önceliklidir (Bölüm 57).
- **Tromboprofilaksi:** Majör travmada kanama kontrolü sağlandıktan sonra farmakolojik profilaksi başlanır.
- **Priapizm** (perineal travma sonrası non-iskemik): Bölüm 40.

Kilit noktalar

Özet

- Traneksamik asit majör travmada ilk 3 saatte: 1 g + 1 g/8 saat (CRASH-2).
- Tetanoz riskli yarada aşılama öyküsüne göre Td/Tdap ± TİG 250 IU.
- Genital ısırıklarda amoksisilin-klavulanat; kuduz, HIV ve hepatit riski değerlendirilir.
- Kateterle izlenen mesane ve üretra travmasında rutin uzun süreli antibiyotik profilaksisi önerilmez.

Seçilmiş kaynaklar

1. EAU Guidelines on Urological Trauma. European Association of Urology; güncel sürüm.

2. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2). *Lancet.* 2010;376:23–32.

Kısım XVI

Gelecek ve Araştırma

86. Ürolojide farmakogenomik
87. Geliştirilmekte olan ajanlar
88. Ürolojide ilaç araştırması metodolojisi

Bölüm 86

Ürolojide farmakogenomik

Farmakogenomik, genetik farklılıkların ilaç yanıtı ve toksisite üzerindeki etkisini inceler. Ürolojide hem **germline** (kalıtsal; ilaç metabolizması ve toksisite) hem de **somatik** (tümöre ait; hedefe yönelik tedavi seçimi) testler giderek daha fazla kullanılmaktadır.

İlaç metabolizması ve toksisite (germline)

Gen	Fenotip	Ürolojik ilaçlar	Klinik sonuç
CYP2D6	Zayıf / ultra hızlı metabolizör	Tolterodin, tramadol, kodein, tamoksifen, trisiklikler, metoprolol	Zayıf metabolizörde tramadol/kodein analjezisi yetersiz; ultra hızlıda **solunum depresyonu** (çocukta ölümcül olabilir). Tolterodinde aktif metabolit oranı değişir (fesoterodinde bu değişkenlik azalmıştır)
CYP3A5	Ekspresör (*1 taşıyıcı)	**Takrolimus**	Ekspresörlerde aynı düzeye ulaşmak için **daha yüksek doz** gerekir; CPIC kılavuzu genotipe göre başlangıç dozu önerir
TPMT / NUDT15	Düşük aktivite	Azatioprin, merkaptopürin	Ağır miyelosupresyon; doz azaltımı veya alternatif ajan
DPYD	Dihidropirimidin dehidrogenaz eksikliği	**5-florourasil, kapesitabin** (topikal 5-FU dahil)	Ölümcül olabilen toksisite; EMA, fluoropirimidin tedavisinden önce DPD eksikliği testini önerir
G6PD	Eksiklik	**Rasburikaz** (kontrendike), **metilen mavisi**, nitrofurantoin, fenazopiridin, dapson, primakin, sülfonamidler	Hemolitik anemi; rasburikaz ve metilen mavisi öncesinde test
HLA-B*58:01	Taşıyıcı	**Allopürinol**	Stevens-Johnson/TEN ve DRESS; yüksek prevalanslı popülasyonlarda tarama
UGT1A1	*28 homozigot (Gilbert)	İrinotekan, sasituzumab govitekan, pazopanib (hiperbilirubinemi)	Nötropeni ve diyare riski artışı
UGT2B17 / CYP2C19	Zayıf metabolizör	Belzutifan	Maruziyet artışı; anemi ve hipoksi
NAT2	Yavaş asetilatör	İzoniazid	Hepatotoksisite ve nöropati artışı

Tümör genomiği (somatik ve germline)

Biyobelirteç	Tümör	Tedavi kararı
BRCA1/2, ATM, PALB2 ve diğer HRR genleri	Prostat kanseri (mKDPK)	PARP inhibitörleri; germline mutasyonda aile taraması ve genetik danışmanlık
MSI-H / dMMR	Prostat, ÜÜS-ÜK (Lynch), diğer	İmmün kontrol noktası inhibitörleri
FGFR3 değişiklikleri	Ürotelyal karsinom	Erdafitinib
HER2 (IHC 3+)	Ürotelyal karsinom	Trastuzumab derukstekan
VHL	Berrak hücreli BHK, VHL hastalığı	Belzutifan (VHL hastalığında)
AR-V7 (dolaşımdaki tümör hücreleri)	mKDPK	ARPI'ya direnç belirteci olarak araştırılmıştır; rutin karar aracı değildir

Pratik yaklaşım

- Metastatik prostat kanserli tüm hastalarda **germline ve somatik HRR testi** önerilir.
- Fluoropirimidin (sistemik 5-FU/kapesitabin) öncesinde DPYD; rasburikaz ve IV metilen mavisi öncesinde G6PD testi yapılmalıdır.
- Genotip bilgisi elektronik sağlık kaydına işlenmeli ve hasta bilgilendirilmelidir; çünkü yaşam boyu geçerlidir.
- Klinik uygulama için güncel CPIC ve DPWG kılavuzları kullanılmalıdır.

Kilit noktalar

Özet

- CYP2D6: tramadol/kodein ve tolterodin yanıtını belirler; ultra hızlı metabolizörde solunum depresyonu.
- CYP3A5 ekspresörlerinde takrolimus dozu daha yüksektir.
- DPYD (5-FU), G6PD (rasburikaz, metilen mavisi), HLA-B*58:01 (allopürinol), TPMT/NUDT15 (azatioprin) toksisiteyi öngörür.
- mKDPK'de HRR testi PARP inhibitörü seçimini, ürotelyal karsinomda FGFR3 erdafitinibi belirler.

Seçilmiş kaynaklar

1. Birdwell KA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:19–24.
2. Crews KR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110:888–896.
3. Amstutz U, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103:210–216.

Bölüm 87

Geliştirilmekte olan ajanlar

Bu bölüm, ürofarmakolojide klinik geliştirme aşamasındaki başlıca hedef ve ajan gruplarını özetler. Ruhsat durumları hızla değiştiği için her ajanın **güncel onay durumu** kullanılmadan önce kontrol edilmelidir. Burada bir ajanın anılması, rutin kullanım için önerildiği anlamına gelmez.

Alt üriner sistem disfonksiyonu

Hedef	Yaklaşım	Klinik ihtiyaç
Afferent sinyal (P2X3, TRPV1, TRPV4, TRPM8)	Antagonistler	AAM ve mesane ağrısında antikolinerjik olmayan seçenekler
Çözünür guanilat siklaz aktivatörleri/uyarıcıları	NO-bağımsız cGMP artışı	AÜSS, ED
Rho-kinaz inhibitörleri	Düz kas kalsiyum duyarlılığının azaltılması	AÜSS, AAM
EP2/EP3 reseptör modülatörleri	Prostaglandin yolağı	Az aktif mesane (kontraktilite artırıcı ilaç ihtiyacı)
Nöral ve rejeneratif tedaviler	Kök hücre, gen tedavisi	Az aktif mesane, sfinkter yetmezliği

Mesane kanseri

- **İntravezikal ilaç salım sistemleri:** Gemsitabin (TAR-200) ve erdafitinib (TAR-210) salan cihazlar; uzun süreli düşük doz lokal maruziyet.
- **Gen tedavileri ve onkolitik virüsler:** Nadofaragene firadenovec (onaylı), kretostimogen grenadenorepvek.
- **Ters termal jel ile mitomisin:** Düşük dereceli orta riskli NMIBC'de kemoablasyon.
- **Antikor-ilaç konjugatları** (Nectin-4, HER2, Trop-2) ve yeni kombinasyonlar; perioperatif ve kas invaziv hastalıkta immünoterapi kombinasyonları.

Prostat kanseri

Hedef / ajan grubu	Mekanizma
AR proteoliz hedefleyici kimeralar (PROTAC)	Androjen reseptörünün parçalanması; ARPI direncinin aşılması
CYP11A1 inhibitörleri	Tüm steroid sentezinin baskılanması

Hedef / ajan grubu	Mekanizma
PI3K/AKT inhibitörleri (ör. kapivasertib)	PTEN kaybı olan tümörler
Aktinyum-225 PSMA ve diğer α-yayıcı radyoligandlar	Daha yüksek enerjili lokal radyasyon
STEAP1, PSMA ve KLK2 hedefli bispesifik T hücre yönlendiriciler ve CAR-T	İmmünoterapi

Böbrek hücreli karsinom

- HIF-2α inhibitörlerinin TKİ ve immünoterapiyle kombinasyonları ve yeni kuşak HIF-2α inhibitörleri
- Yeni immün kontrol noktası hedefleri (LAG-3, TIGIT)

Taş hastalığı ve metabolik hastalıklar

- Primer hiperoksalüride RNA interferans tedavilerinin (lumasiran, nedosiran) yerleşmesi; enterik hiperoksalüriye yönelik oral enzim tedavileri
- Sistinüride yeni kristal büyüme inhibitörleri

Androloji

- Erkek kontrasepsiyonu (Bölüm 46)
- ED'de gen tedavisi ve rejeneratif yaklaşımlar (klinik çalışma dışında önerilmez)

Kilit noktalar

Özet

- Ruhsat durumları hızla değişir; kullanmadan önce güncel onay kontrol edilmelidir.
- Mesane kanserinde ilaç salım sistemleri, gen tedavileri ve antikor-ilaç konjugatları öne çıkmaktadır.
- Prostat kanserinde AR yıkıcılar, CYP11A1 inhibitörleri ve α-yayıcı radyoligandlar araştırılmaktadır.
- AÜSS'de antikolinerjik olmayan afferent hedefler ve kontraktiliteyi artıran ajanlar karşılanmamış ihtiyaçlardır.

Kaynak

Güncel bilgi için: ClinicalTrials.gov, EMA ve FDA onay duyuruları, EAU kılavuzlarının güncel sürümleri.

Bölüm 88

Ürolojide ilaç araştırması metodolojisi

İlaç geliştirme fazları

Faz	Amaç	Katılımcı	Temel sonlanım noktaları
Preklinik	Etki mekanizması, toksikoloji	Hücre ve hayvan modelleri	Güvenlik, farmakoloji
Faz I	Güvenlik, tolerabilite, farmakokinetik, doz	Sağlıklı gönüllü (onkolojide hasta)	Maksimum tolere edilen doz, PK
Faz II	Etkinlik sinyali, doz seçimi	Sınırlı hasta grubu	Ara sonlanım noktaları (ör. yanıt oranı, PSA yanıtı, işeme günlüğü)
Faz III	Etkinlik ve güvenliğin doğrulanması	Geniş hasta grupları, randomize	Klinik sonlanım noktaları (sağkalım, semptom skorları)
Faz IV	Pazarlama sonrası güvenlik, gerçek yaşam etkinliği	Genel popülasyon	Nadir yan etkiler, uzun dönem sonuçlar

Biyoeşdeğerlik (jenerik ilaçlar): Test ve referans ürünün EAA ve Cmaks oranlarının %90 güven aralığının **%80–125** sınırları içinde olması.

Çalışma tasarımları

Üstünlük, eşdeğerlik ve daha kötü olmama (non-inferiority)

Tasarım	Soru	Hipotez
Üstünlük	Yeni tedavi daha mı iyi?	H_0: fark yok
Eşdeğerlik	Tedaviler önceden belirlenen sınırlar içinde benzer mi?	H_0: fark sınırın dışında
Daha kötü olmama	Yeni tedavi kabul edilebilir bir sınırdan daha kötü değil mi?	H_0: yeni tedavi en az δ (**marj**) kadar daha kötü

Daha kötü olmama çalışmalarında kritik noktalar

- **Marjın (δ) belirlenmesi:** Klinik olarak kabul edilebilir en büyük fark; aktif kontrolün plaseboya göre geçmişte gösterilmiş etkisinin bir bölümünü korumalıdır. Marj, çalışma başlamadan önce gerekçelendirilmelidir.
- **Test duyarlılığı (assay sensitivity):** Aktif kontrolün bu çalışmada da etkili olacağı varsayımı; kontrol tedavisinin dozu ve uygulama koşulları, etkinliğinin kanıtlandığı çalışmalara benzer olmalıdır.
- **Analiz popülasyonları:** Üstünlük çalışmalarında ITT konservatiftir; daha kötü olmama çalışmalarında ise ITT, tedaviye uyumsuzluk nedeniyle grupları birbirine benzeterek yanlış "daha kötü değil" sonucuna yol açabilir. Bu nedenle **ITT ve protokole uygun (per-protocol)** analizlerin her ikisi raporlanmalı ve tutarlı olmalıdır.
- **Yorum:** Güven aralığının üst (veya alt) sınırı ile marj karşılaştırılır; daha kötü olmama gösterildikten sonra önceden planlanmışsa üstünlük test edilebilir.
- Yeni tedavinin **başka avantajları** (daha az invaziv, daha ucuz, daha güvenli, daha kolay uygulanabilir) olmalıdır; aksi halde daha kötü olmama tasarımının gerekçesi zayıftır.

Diğer tasarımlar: Çapraz (crossover) tasarım (kronik, stabil durumlar), faktöriyel tasarım, adaptif ve platform çalışmaları (ör. STAMPEDE), pragmatik çalışmalar ve **gerçek yaşam verisi** ile hedef deneme emülasyonu.

Ürolojik çalışmalara özgü noktalar

- **Plasebo yanıtı:** AAM, AÜSS ve KPAS çalışmalarında plasebo yanıtı yüksektir; örneklem büyüklüğü ve sonlanım noktası seçimi buna göre planlanmalıdır.
- **Hasta tarafından bildirilen sonuçlar (PRO):** IPSS, OAB-q, ICIQ ölçekleri, IIEF, NIH-CPSI, USSQ, EORTC QLQ; Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış sürümler kullanılmalıdır.
- **Objektif sonlanım noktaları:** İşeme günlüğü (en az 3 gün), Qmax, PVR, ürodinami, kültürle kanıtlanmış İYE.
- **Güvenlik sonlanım noktaları:** AAM ilaçlarında bilişsel fonksiyon (ör. MoCA, bilgisayarlı nörokognitif test bataryaları), kan basıncı ve nabız; ADT'de kardiyovasküler olaylar ve kemik sağlığı.
- **Onkolojide:** Genel sağkalım, radyografik progresyonsuz sağkalım, metastazsız sağkalım, PSA yanıtı; ara sonlanım noktalarının genel sağkalımla ilişkisi doğrulanmış olmalıdır.

Etik ve düzenleyici çerçeve

- **İyi Klinik Uygulamalar** (**ICH-GCP E6**) ve Helsinki Bildirgesi.
- Türkiye'de ilaç ve tıbbi cihaz klinik araştırmaları için **etik kurul onayı** ve **TİTCK izni** gerekir; gözlemsel çalışmalarda etik kurul onayı yeterlidir.
- Çalışmanın **ClinicalTrials.gov** gibi bir kayıt sistemine önceden kaydedilmesi ve sonuçların CONSORT (randomize), STROBE (gözlemsel) gibi kılavuzlara göre raporlanması.

Farmakovijilans

- Ciddi ve beklenmeyen advers etkiler ulusal farmakovijilans sistemine bildirilmelidir. Türkiye'de bildirimler **TİTCK Türkiye Farmakovijilans Merkezi** (**TÜFAM**) aracılığıyla yapılır.
- Spontan bildirimler, pazarlama sonrası nadir yan etkilerin (ör. pentosan polisülfat makülopatisi, florokinolon aort diseksiyonu) saptanmasında belirleyici olmuştur.

Kilit noktalar

Özet

- Faz I–IV; jeneriklerde biyoeşdeğerlik %80–125.
- Daha kötü olmama çalışmalarında marj önceden gerekçelendirilmeli; ITT ve per-protocol analizlerin her ikisi raporlanmalı.
- AAM/AÜSS çalışmalarında yüksek plasebo yanıtı; PRO'ların Türkçe geçerli sürümleri kullanılmalı.
- AAM ilaçlarında bilişsel güvenlik önemli bir sonlanım noktasıdır.
- Türkiye'de ilaç araştırmalarında etik kurul + TİTCK izni; advers etkiler TÜFAM'a bildirilir.

Seçilmiş kaynaklar

1. Piaggio G, et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*. 2012;308:2594–2604.
2. U.S. Food and Drug Administration. Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness: guidance for industry; 2016.
3. International Council for Harmonisation. ICH E9(R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials; 2019.

Ekler

A. Renal fonksiyona göre doz ayarı tablosu
B. Gebelik ve laktasyonda ürolojik ilaç güvenliği
C. Pediatrik doz tablosu
D. Kritik ilaç etkileşimleri
E. Antikolinerjik yük skorları
F. Türkiye'de ruhsat ve SUT geri ödeme durumu
G. Prosedürlere göre antibiyotik profilaksisi
H. İntravezikal ajanların hazırlanması
I. Ürolojik acil ilaç kartları
J. Kısaltmalar ve dizin

Ek A

Renal fonksiyona göre doz ayarı tablosu

Bu tablo, kitapta ele alınan sık kullanılan ilaçların renal doz önerilerini bir arada sunar. Değerler erişkin içindir ve ilgili bölümlerdeki ayrıntılarla birlikte değerlendirilmelidir. Ürün bilgisinde CrCl (Cockcroft-Gault) kullanılmışsa aynı yöntem esas alınmalıdır (Bölüm 2). Dar terapötik aralıklı ilaçlarda düzey izlemi önceliklidir.

AÜSS, AAM ve androloji

İlaç	Normal doz	Renal ayar	Bölüm
Tamsulosin	0,4 mg/gün	CrCl >10: ayar yok; <10: veri sınırlı	18
Silodosin	8 mg/gün	CrCl 30–50: 4 mg ile başla; **<30: önerilmez**	18
Alfuzosin	10 mg/gün	CrCl <30: dikkat	18
Doksazosin, terazosin	Titrasyon	Ayar yok	18
Finasterid, dutasterid	5 mg / 0,5 mg	Ayar yok	19
Tadalafil (günlük)	5 mg	CrCl 30–50: 2,5 mg ile başla; **<30: günlük kullanım önerilmez**	20, 39
Tadalafil (ihtiyaç halinde)	10–20 mg	CrCl 30–50: en fazla 10 mg/48 sa; <30: en fazla 5 mg/72 sa	39
Sildenafil	50 mg	CrCl <30: 25 mg ile başla	39
Avanafil	100 mg	Ağır renal yetmezlikte kontrendike	39
Desmopressin (noktüri)	Ürüne göre	**CrCl <50: kontrendike**	23
Oksibutinin	5 mg × 2–3	Dikkat	24
Tolterodin	IR 2 mg × 2 / ER 4 mg	CrCl <30: IR 1 mg × 2 / ER 2 mg	24
Solifenasin	5–10 mg	CrCl <30: **en fazla 5 mg**; hemodiyalizde kontrendike	24
Darifenasin	7,5–15 mg	Ayar yok	24
Fesoterodin	4–8 mg	CrCl <30: **en fazla 4 mg**	24
Trospiyum	20 mg × 2	CrCl <30: **20 mg/gün**; ER formu önerilmez; diyalizde kontrendike	24
Propiverin	15 mg × 2–3	Ağır yetmezlikte en fazla 30 mg/gün	24

İlaç	Normal doz	Renal ayar	Bölüm
Mirabegron	25–50 mg	eGFR 15–29: en fazla 25 mg; **<15: önerilmez**	25
Vibegron	75 mg	eGFR ≥15: ayar yok; <15: önerilmez	25
Duloksetin	40 mg × 2	**CrCl <30: kullanılmaz**	27
Dapoksetin	30–60 mg	Ağır renal yetmezlikte önerilmez	41

Antimikrobiyaller

İlaç	Normal doz	Renal ayar	Bölüm
Fosfomisin trometamol	3 g tek doz	**CrCl <10: kullanılmaz**	7
Nitrofurantoin	50–100 mg × 4 veya 100 mg × 2	eGFR <45: genellikle önerilmez; **<30: kontrendike**	7
TMP-SMX	160/800 mg × 2	CrCl 15–30: yarı doz; <15: önerilmez	7
Siprofloksasin	500–750 mg × 2	CrCl 30–50: 250–500 mg × 2; <30: 250–500 mg 18–24 sa'te bir	7
Levofloksasin	750 mg/gün	CrCl 20–49: 750 mg 48 sa'te bir; 10–19: 750 mg sonra 500 mg 48 sa'te bir	7
Seftriakson	1–2 g/gün	Ayar yok (ağır renal + hepatik yetmezlikte ≤2 g)	7
Sefepim	1–2 g × 2–3	CrCl ≤60: ayar; nörotoksisite riski	7
Piperasilin-tazobaktam	4,5 g × 3–4	CrCl ≤40: ayar	7
Ertapenem	1 g/gün	CrCl ≤30: 500 mg/gün	7
Meropenem	1 g × 3	CrCl 26–50: 1 g × 2; 10–25: 500 mg × 2; <10: 500 mg/gün	7
Gentamisin, amikasin	5–7 / 15–20 mg/kg/gün	Düzey izlemiyle aralık uzatma	7
Vankomisin	15–20 mg/kg	EAA/düzey izlemiyle	7
Seftazidim-avibaktam	2,5 g × 3	CrCl 31–50: 1,25 g × 3; 16–30: 0,94 g × 2; 6–15: 0,94 g/gün	7
Seftolozan-tazobaktam	1,5 g × 3	CrCl 30–50: 750 mg × 3; 15–29: 375 mg × 3	7
Kolistin	Yükleme + idame	Belirgin ayar gerekir	7
Flukonazol	200–400 mg	CrCl <50: yüklemeden sonra yarı doz	12
Valgansiklovir	900 mg/gün (profilaksi)	CrCl'ye göre belirgin azaltma	76

İlaç	Normal doz	Renal ayar	Bölüm
Metenamin hippürat	1 g × 2	Ağır yetmezlikte (GFR ≤10) kontrendike	10

Analjezikler, taş ve diğerleri

İlaç	Renal yaklaşım	Bölüm
NSAİİ'ler	eGFR <30: kaçın; azalmış GFR ve hipovolemide dikkat	33
Morfin	Aktif metabolit birikimi; kaçın veya azalt	33
Tramadol	CrCl <30: doz aralığı uzatılır	33
Gabapentin, pregabalin	CrCl'ye göre belirgin azaltma	30, 82
Potasyum sitrat	eGFR <30: hiperkalemi riski; kaçın	35
Allopürinol	Düşük dozla başla, titre et	35
Tiyazidler	eGFR <30: etkinlik azalır	35
Zoledronik asit	CrCl'ye göre azalt; **<30: kullanılmaz**	48
Denosumab	Ayar yok; <30'da hipokalsemi riski	48
Darolutamid	eGFR 15–29: 300 mg × 2	47
Traneksamik asit	Doz azaltımı (nöbet riski)	63
Enoksaparin (profilaksi)	CrCl <30: 20 mg/gün	62
DOAC'lar	Cerrahi öncesi kesme süreleri CrCl'ye göre	62
Metformin (kontrast)	eGFR <30: kontrasttan önce kes, 48 sa sonra başla	57
Gadolinyum	eGFR <30: yalnızca grup II ajanlar	57

Ek B

Gebelik ve laktasyonda ürolojik ilaç güvenliği

Bu tablo genel bir rehberdir. Her ilaç için güncel ürün bilgisi, ulusal teratoloji bilgi servisleri ve laktasyon veri tabanları (ör. LactMed) kontrol edilmelidir. Eski FDA harf kategorileri kaldırılmıştır (Bölüm 3).

İlaç / grup	Gebelik	Laktasyon
Sefalosporinler	Genellikle güvenli; İYE'de tercih	Uygun
Penisilinler, amoksisilin-klavulanat	Genellikle güvenli	Uygun
Fosfomisin trometamol	Genellikle güvenli	Muhtemelen uygun
Nitrofurantoin	İlk trimesterde göreli dikkat; **38. haftadan sonra ve doğumda kaçın** (yenidoğanda hemoliz)	1 aydan küçük veya G6PD eksik bebeklerde kaçın
TMP-SMX	**İlk trimester** (folat antagonizması) ve **son trimester** (kernikterus) kaçın	Prematüre, sarılıklı ve G6PD eksik bebeklerde kaçın
Florokinolonlar	Kaçın	Genellikle kaçın
Aminoglikozitler	Fetal ototoksisite; yalnızca zorunluysa	Oral emilim düşük; dikkatle
Tetrasiklinler	Kaçın (diş ve kemik)	Kısa süreli kullanım tartışmalı; genellikle kaçın
Metronidazol	İkinci–üçüncü trimesterde kullanılabilir	Tek yüksek dozdan sonra emzirmeye ara verilebilir
Parasetamol	Analjezide ilk seçenek	Uygun
NSAİİ'ler	**20. haftadan sonra kaçın** (oligohidramniyoz, duktus kapanması)	İbuprofen uygun
Opioidler	Kısa süreli, en düşük doz; neonatal yoksunluk riski	Kodein ve tramadoldan kaçın
α1-blokerler (MET)	Yeterli veri yok; rutin önerilmez	Veri sınırlı
Antimuskarinikler, β3 agonistler	Veri sınırlı; genellikle kaçınılır	Veri sınırlı
Desmopressin	Diyabetes insipidusta kullanılmıştır	Süte geçiş minimal
Potasyum sitrat	Taş profilaksisinde dikkatle	Muhtemelen uygun

İlaç / grup	Gebelik	Laktasyon
Tiyazidler	Genellikle kaçınılır	Süt üretimini azaltabilir
Allopürinol	Veri sınırlı; genellikle kaçın	Dikkat
Asetohidroksamik asit	**Kontrendike (teratojen)**	Kaçın
5ARI (finasterid, dutasterid)	**Kadında kontrendike;** gebe kadın kırık tablete/sızan kapsüle dokunmamalı	Kontrendike
Mikofenolat	**Kontrendike (teratojen)**; kadın ve erkek hastada kontrasepsiyon	Kaçın
Valgansiklovir	Kontrendike	Kaçın
İyotlu kontrast	Gerekirse kullanılabilir; yenidoğanda tiroid fonksiyonu kontrolü	Emzirmeye ara vermek gerekmez
Gadolinyum	Kesin gerekmedikçe kaçın	Emzirmeye ara vermek gerekmez
Vajinal östrojen	Endikasyonu yok	—
Podofilotoksin	**Kontrendike**	Kaçın
İmikimod	Önerilmez	Veri sınırlı
Lokal anestezikler (lidokain)	Uygun	Uygun

Ek C

Pediatrik doz tablosu

1 aydan büyük çocuklar için genel rehberdir; erişkin dozu aşılmamalıdır. Yenidoğan dozları için neonatal formüler kullanılmalıdır. Ayrıntılar Bölüm 66–71'dedir; güncel pediatrik formüler ile doğrulanmalıdır.

Antibiyotikler

İlaç	Tedavi dozu	Profilaksi dozu (yatarken)	Not
Seftriakson	50–75 mg/kg/gün, tek doz (IV/IM)	—	Yenidoğanda kalsiyumlu sıvılarla kullanılmaz
Sefotaksim	100–150 mg/kg/gün, 3–4 doz	—	
Sefiksim	8 mg/kg/gün, tek doz	—	
Sefuroksim aksetil	20–30 mg/kg/gün, 2 doz	—	
Sefaleksin	25–50 mg/kg/gün, 2–4 doz	10 mg/kg	Yenidoğanda profilaksi
Amoksisilin	—	10 mg/kg	Yenidoğanda profilaksi
Amoksisilin-klavulanat	40–50 mg/kg/gün (amoksisilin), 2–3 doz	—	
TMP-SMX	TMP 8 mg/kg/gün, 2 doz	TMP 1–2 mg/kg	2 aydan büyük
Trimetoprim	—	1–2 mg/kg	2 aydan büyük
Nitrofurantoin	5–7 mg/kg/gün, 4 doz	1–2 mg/kg	1 aydan büyük
Gentamisin	5–7,5 mg/kg/gün, tek doz	—	Düzey izlemi
Ampisilin	100–200 mg/kg/gün, 4 doz	—	

Analjezikler ve anestezikler

İlaç	Doz	Maksimum	Not
Parasetamol (oral)	15 mg/kg, 4–6 saatte bir	60–75 mg/kg/gün (≤4 g)	
İbuprofen	10 mg/kg, 6–8 saatte bir	30–40 mg/kg/gün	3 aydan büyük
Metamizol	10–15 mg/kg, 6–8 saatte bir		3 aydan büyük
Morfin (IV)	0,05–0,1 mg/kg, titre		Monitörizasyon

İlaç	Doz	Maksimum	Not
Kodein, tramadol	**12 yaş altında kullanılmaz**		
Bupivakain (kaudal)	%0,25, 0,5–1 mL/kg	2,5 mg/kg	

Ürolojik ilaçlar

İlaç	Doz	Not
Desmopressin (enürezis)	Tablet 0,2–0,4 mg veya liyofilizat 120–240 μg, yatarken	5 yaş ve üzeri; sıvı kısıtlaması
Oksibutinin (oral)	5 yaş altı ~0,2 mg/kg/doz × 2–3; 5 yaş ve üzeri 2,5–5 mg × 2–3 (≤15 mg/gün)	
Fesoterodin	Kiloya göre 4 veya 8 mg/gün	6 yaş ve üzeri NDAA (AB)
Mirabegron	Kiloya göre	3 yaş ve üzeri NDAA (AB)
Onabotulinumtoksin A	6 Ü/kg, en fazla 200 Ü	Nörojenik DAA
İmipramin (enürezis)	25 mg (8 yaş üstü 50 mg'a kadar)	Kardiyotoksisite; aşırı dozda ölümcül
Topikal betametazon (fimozis)	%0,05–0,1, günde 2 kez, 4–8 hafta	
Topikal östrojen (labial füzyon)	Günde 1–2 kez, 2–6 hafta	Meme tomurcuklanması
Furosemid (diüretik renografi)	1 mg/kg (en fazla 20–40 mg)	

Ek D

Kritik ilaç etkileşimleri

Ayrıntılar ve mekanizmalar için Bölüm 4. Bu tablo, reçete yazarken hızlı kontrol amacıyla hazırlanmıştır.

Ürolojik ilaç	Etkileşen ilaç	Sonuç	Yaklaşım
PDE5 inhibitörleri	Nitratlar, riosiguat	Ağır hipotansiyon	**Kontrendike**
PDE5 inhibitörleri	α1-blokerler (özellikle doksazosin, terazosin)	Hipotansiyon	Stabil hasta, düşük doz
PDE5 inhibitörleri	Güçlü CYP3A4 inhibitörleri	Düzey artışı	Doz sınırı
Vardenafil	Sınıf IA/III antiaritmikler	QT uzaması	Kaçın
Silodosin	Güçlü CYP3A4 / P-gp inhibitörleri (klaritromisin, ketokonazol, siklosporin)	Düzey artışı	**Kontrendike**
Alfuzosin	Güçlü CYP3A4 inhibitörleri	Düzey artışı	**Kontrendike**
Tamsulosin	Ketokonazol (güçlü CYP3A4)	AUC ~2,8 kat	Kaçın
Mirabegron	Metoprolol, flekainid, propafenon, desipramin (CYP2D6)	Substrat düzeyi artışı	Doz azaltımı veya vibegron
Mirabegron, vibegron	Digoksin	Digoksin düzeyi artışı	Düşük doz digoksin, düzey izlemi
Antimuskarinikler	Kolinesteraz inhibitörleri	Farmakolojik antagonizma	Reçeteleme kaskadından kaçın
Antimuskarinikler	Diğer antikolinerjikler	Bilişsel bozulma, retansiyon	Toplam yük hesabı (Ek E)
Solifenasin, darifenasin, fesoterodin, tolterodin	Güçlü CYP3A4 inhibitörleri	Düzey artışı	Doz sınırı
Duloksetin	Siprofloksasin, fluvoksamin (CYP1A2)	Düzey artışı	**Kontrendike**
Duloksetin	MAOİ, linezolid, tramadol, triptanlar	Serotonin sendromu	Kaçın
Dapoksetin	SSRI, SNRI, MAOİ, linezolid, güçlü CYP3A4 inhibitörleri, alkol	Serotonin sendromu, senkop	**Kontrendike**

Ürolojik ilaç	Etkileşen ilaç	Sonuç	Yaklaşım
Desmopressin	Tiyazidler, SSRI, trisiklikler, karbamazepin, NSAİİ, loop diüretikleri, glukokortikoidler	Hiponatremi	Kaçın veya yakın sodyum izlemi
Siprofloksasin	Tizanidin	Düzey ~10 kat	**Kontrendike**
Florokinolonlar	Ca, Mg, Al, Fe, Zn	Emilimde azalma	2 sa önce / 6 sa sonra
Florokinolonlar	Kortikosteroidler	Tendon rüptürü	Dikkat
TMP-SMX	ACE inhibitörü, ARB, spironolakton	Hiperkalemi	Kaçın veya izlem
TMP-SMX	Metotreksat	Miyelosupresyon	Kaçın
TMP-SMX, flukonazol, metronidazol	Varfarin	INR artışı	INR izlemi
Linezolid	SSRI, SNRI, tramadol, metilen mavisi	Serotonin sendromu	Kaçın
Karbapenemler	Valproik asit	Valproat düzeyinde dramatik düşüş	Kaçın
Rifampisin	Takrolimus, siklosporin, DOAC, varfarin, kontraseptifler, ARPI, TKİ, prazikuantel	Etkinlik kaybı	Alternatif
Klaritromisin, azoller, diltiazem	Takrolimus, siklosporin	Toksik düzey	Azitromisin tercih, düzey izlemi
Enzalutamid, apalutamid	DOAC, takrolimus, birçok TKİ, opioidler, varfarin	Etkinlik kaybı	Darolutamid veya DMAH
Abirateron	CYP2D6 substratları	Düzey artışı	Dikkat
Abirateron	Radyum-223	Kırık ve ölüm artışı	Birlikte kullanılmaz
Allopürinol, febuksostat	Azatioprin, merkaptopürin	Miyelosupresyon	Doz %25 veya kaçın
Metenamin hippürat	Alkalin sitrat, sodyum bikarbonat, sülfonamidler	Etkisizlik, kristalüri	Birlikte kullanılmaz
Botulinum toksin	Aminoglikozitler, nöromüsküler blokerler	Etkinin artması	Dikkat
Metilen mavisi (IV)	SSRI, SNRI, trisiklikler, linezolid	Serotonin sendromu	Kaçın
Aprepitant	Deksametazon, dosetaksel, kontraseptifler, varfarin	Düzey değişimi	Deksametazon dozunu azalt

Ürolojik ilaç	Etkileşen ilaç	Sonuç	Yaklaşım
NSAİİ	ACE inhibitörü/ARB + diüretik	Akut böbrek hasarı	Kaçın
Metformin	İyotlu kontrast (eGFR <30)	Laktik asidoz	48 sa ara
Siklosporin	Simvastatin, lovastatin	Rabdomiyoliz	Pravastatin/ fluvastatin

Ek E

Antikolinerjik yük skorları

Antikolinerjik Bilişsel Yük (ACB) ölçeği, ilaçları antikolinerjik etkilerine göre 1–3 arasında puanlar. Hastanın kullandığı tüm ilaçların puanları toplanır. **Toplam ≥3**, bilişsel bozulma, düşme, hastaneye yatış ve mortalite riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Ölçeğin farklı sürümlerinde bazı ilaçların puanları değişebilir; tablo ürolojik pratikte sık karşılaşılan ilaçları içerir.

Puan 3 (belirgin antikolinerjik etki)

Grup	İlaçlar
Mesane antimuskarinikleri	Oksibutinin, tolterodin, fesoterodin, solifenasin, darifenasin, trospiyum, propiverin, flavoksat
Trisiklik antidepresanlar	Amitriptilin, imipramin, klomipramin, nortriptilin, doksepin, desipramin
Birinci kuşak antihistaminikler	Difenhidramin, hidroksizin, klorfeniramin, prometazin, dimenhidrinat, meklizin
Antispazmodikler	Hiyosin (skopolamin), hiyosiyamin, disiklomin, atropin
Antipsikotikler	Olanzapin, ketiapin, klozapin, klorpromazin
Antiparkinson ajanlar	Biperiden, triheksifenidil, benztropin
Diğer	Paroksetin, orfenadrin

Puan 2

Amantadin, karbamazepin, okskarbazepin, siklobenzaprin, siproheptadin, petidin (meperidin).

Puan 1 (olası antikolinerjik etki)

Alprazolam, diazepam, atenolol, metoprolol, kaptopril, nifedipin, furosemid, digoksin, varfarin, kodein, morfin, prednizon, ranitidin, haloperidol, risperidon, trazodon, setirizin, loratadin, kolşisin, teofilin, hidralazin, izosorbid.

Puan 0 (klinik olarak anlamlı antikolinerjik etki beklenmez)

Mirabegron, vibegron, α1-blokerler (tamsulosin, silodosin, alfuzosin), 5ARI'ler, PDE5 inhibitörleri, desmopressin.

Örnek hesaplama

75 yaşında, BPH ve AAM nedeniyle tamsulosin (0) + solifenasin (3) kullanan, uykusuzluk için hidroksizin (3) ve hipertansiyon için metoprolol (1) alan hastada **toplam ACB = 7**. Solifenasin yerine mirabegron veya vibegron (0), hidroksizin yerine antikolinerjik olmayan bir seçenek kullanıldığında skor 1'e düşer.

Kaynak: Boustani M, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008;4:311–320; güncellenmiş ACB listeleri.

Ek F

Türkiye'de ruhsat ve SUT geri ödeme durumu

Bu ek, monografiardaki **Türkiye** alanlarının toplu özetidir. Bilgiler Ekim 2026'da ilaç rehberleri (ilacabak.com, ilacrehberi.com) ve TİTCK'nin yayımladığı KÜB/KT kayıtları taranarak derlenmiştir. Ticari adlar örnek olarak verilmiştir; eşdeğer listeleri sık değişir.

Kullanırken dikkat

- **"Bulunamadı"**, ürünün Türkiye'de kesinlikle bulunmadığı anlamına gelmez; yalnızca taranan kaynaklarda kaydına rastlanmadığını gösterir. Ruhsatsız ürünler gerektiğinde **yurt dışı ilaç temini** yoluyla sağlanabilir.
- SGK geri ödeme durumu, Sağlık Bakanlığı'nın aktif ürünler listesi ve **SUT EK-4/A** ile sık güncellenir. Reçete etmeden önce **Medula** ve güncel SUT metni kontrol edilmelidir.
- Aşağıdaki SUT ifadeleri, ilaç rehberlerinde yayımlanan "kısıtlama" metinlerinden özetlenmiştir.

Reçeteleme koşulu tanımlı ürolojik ilaçlar (SUT)

İlaç / grup	Koşul (özet)
Silodosin, alfuzosin	Ayaktan tedavide uzman hekimlerce veya uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce; yatarak tedavide tüm hekimlerce
Dutasterid	Üroloji uzmanınca veya üroloji uzmanının 6 ay süreli raporuna dayanılarak tüm hekimlerce
Solifenasin, tolterodin, trospiyum, darifenasin, propiverin, fesoterodin, mirabegron, transdermal oksibutinin	**Oral oksibutinine** yanıt alınamayan veya tolere edemeyen hastada uzman hekimlerce raporsuz ya da uzman hekim raporuyla tüm hekimlerce
Duloksetin (SÜİ)	Erişkin kadında orta ve şiddetli SÜİ'de uzman hekimlerce raporsuz ya da uzman hekim raporuyla tüm hekimlerce
Onabotulinumtoksin A	Subservikal omurilik hasarı veya MS'e bağlı NDAA ve idiyopatik AAM (sıkışma inkontinansı); reçete üroloji veya kadın hastalıkları ve doğum uzmanınca

İlaç / grup	Koşul (özet)
Pentosan polisülfat	İS'e bağlı ağrılı mesane + sistoskopik glomerülasyon + negatif kültür; üroloji uzmanının 3 ay raporuyla başlanır, 3. ayda yanıt varsa 3 ay daha; 6. ayda yanıtsızsa kesilir; sonrasında 6 aylık raporlarla üroloji reçetesi
Testosteron (jel, undekanoat, esterler)	Üroloji, endokrinoloji ve çocuk cerrahisi uzmanlarınca veya bu uzmanların raporuyla
Tadalafil	Rehberlerdeki SUT kısıtlaması yalnızca pulmoner arteriyel hipertansiyon için; ED ve BPH-AÜSS için tanımlı geri ödeme koşulu bulunamadı
Onkolojik ajanlar (abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid, TKİ'ler, EV)	SUT onkoloji ilaçları maddesi ve endikasyona özgü koşullar; güncel metin kontrol edilmelidir

Ruhsatlı ürünler

Grup	Etken madde	Türkiye'deki ürünler (örnek)
Antibiyotik	Fosfomisin trometamol	Monurol 3 g saşe ve eşdeğerleri
	Fosfomisin IV	Fosit 1 g, 4 g
	Nitrofurantoin	Piyeloseptyl 50 mg kapsül, 100 mg tablet, süspansiyon
	Metenamin hippürat	Hippurin 1 g
	Pivmesilinam	Pivmesid 400 mg
	Oral sefalosporinler	Suprax (sefiksim), Orelox (sefpodoksim), sefuroksim aksetil ürünleri
Alfa-bloker	Tamsulosin	Tamprost MR ve çok sayıda eşdeğer
	Silodosin	Urorec 4, 8 mg
	Alfuzosin	Xatral XL, Xalfu XL, Alfutu 10 mg
	Doksazosin	Cardura, Cardura XL, Kardozin
	Terazosin	Hytrin, Teraumon 5 mg
5ARI	Finasterid	5 mg ürünler (ör. Dilaprost)
	Dutasterid	Avodart, Bepros, Dutapros, Restad
PDE5i	Tadalafil	Cialis 5 mg ve eşdeğerleri
	Vardenafil	Levitra (20 mg; 10 mg ağızda dağılan), Cimlitrol, Lovitrec, Varoni
Nokturi	Desmopressin	Minirin Melt, Pridesmo, Desmovital sprey, Octostim
Antimuskarinik	Oksibutinin	Uropan tablet ve şurup; Kentera transdermal

Grup	Etken madde	Türkiye'deki ürünler (örnek)
	Tolterodin	Detrusitol, Detrusitol SR ve eşdeğerleri
	Solifenasin	Çok sayıda ürün (ör. Kinzy)
	Darifenasin	Emselex 7,5, 15 mg
	Fesoterodin	Toviaz, Fosetaz 4, 8 mg
	Trospiyum	Spasmex, Volterra 30 mg
	Propiverin	Proverel 15 mg
β3-agonist	Mirabegron	Betmiga, Begamir, Urotrexin
Diğer LUTS	Onabotulinumtoksin A	Botox 100 IU
	Duloksetin	Çok sayıda ürün
MAS/İS	Pentosan polisülfat	Elmiron 100 mg
Analjezik	Ketorolak	Rolgicin ampul ve tablet
Taş	Potasyum sitrat	Urocit-K 10 mEq
	İndapamid	Fludex SR 1,5 mg
Cinsel tıp	Dapoksetin	Priligy 60 mg ve eşdeğerleri
	Papaverin	Papaverine HCl ampul (intrakavernozal kullanım ruhsat dışı)
Androloji	Testosteron	Testogel, Nebido, Sustanon, Tesroject
	hCG	Pregnyl 5000 IU
Prostat kanseri	LHRH agonistleri	Eligard, Lucrin Depot, Zoladex/Zoladex LA, Decapeptyl Depot
	Abirateron	Zytiga ve çok sayıda jenerik
	Enzalutamid	Xtandi 40 mg
	Apalutamid	Erleada 60 mg
	Darolutamid	Nubeqa 300 mg
	Kabazitaksel	Jevtana, Neutaxan
	Radyum-223	Xofigo
	Denosumab	Prolia 60 mg, Xgeva 120 mg
Mesane kanseri	BCG	OncoTICE (tedarik dönemsel değişebilir)
	Enfortumab vedotin	Padcev 20, 30 mg
Böbrek kanseri	Sunitinib	Sutent
	Pazopanib	Votrient

Grup	Etken madde	Türkiye'deki ürünler (örnek)
	Kabozantinib	Cabometyx
	Aksitinib	Inlyta
	Lenvatinib	Lenvapem 4 mg
Kadın ürolojisi	Estriol (vajinal)	Ovestin 0,5 mg ovül
CYBE	İmikimod	Aldara %5 krem

Taranan kaynaklarda Türkiye ürünü bulunamayanlar

Alan	Etken madde
Enfeksiyon	OM-89 (*E. coli* lizatı), MV140, podofilotoksin, prazikuantel, seftibuten
LUTS / nöroüroloji	Vibegron, betanekol, fitoterapi ajanları (beşeri ilaç olarak)
MAS/İS	DMSO (intravezikal HA/KS ürünleri tıbbi cihaz statüsündedir)
Taş	Tiopronin, D-penisilamin, asetohidroksamik asit, tek bileşenli klortalidon
Cinsel tıp	Avanafil, intrakavernozal alprostadil, enjektabl fenilefrin, lidokain/prilokain sprey, kollajenaz *C. histolyticum*, intralezyonel interferon α-2b, flibanserin, bremelanotid
Onkoloji	Degareliks, relugoliks, Lu-177-PSMA-617 (Pluvicto), mitomisin pyelokaliksiyel jel, belzutifan, mitotan, fenoksibenzamin, heksaminolevulinat
Diğer	Ospemifen, fenazopiridin

Ek G

Prosedürlere göre antibiyotik profilaksisi

Ayrıntılar Bölüm 9'dadır. Mukozayı ihlal eden girişimlerden önce idrar kültürü alınmalı, bakteriüri varsa kültüre göre tedavi edilmelidir. Hastanın önceki kültürlerinde dirençli etken varsa ajan buna göre seçilir.

Prosedür	Profilaksi	Süre
Ürodinami	Önerilmez	—
Tanısal/kontrol sistoskopi	Önerilmez	—
Kateter takılması/çıkarılması	Önerilmez	—
SWL (stent/nefrostomi yok)	Önerilmez	—
SWL (stent, nefrostomi, enfeksiyon taşı)	Bireysel değerlendirme	Tek doz
Üreteroskopi	Önerilir	**Tek doz**
Perkütan nefrolitotomi	Önerilir	Tek doz (yüksek riskte işlem öncesi kısa kür düşünülebilir)
TUR-P, HoLEP ve diğer prostat cerrahileri	Önerilir	Tek doz – ≤24 sa
TUR-MT	Büyük tümör ve risk faktörü varsa	Tek doz
Transrektal prostat biyopsisi	Önerilir + povidon iyot ile rektal temizlik	Hedefe yönelik veya genişletilmiş; fosfomisin, sefalosporin, aminoglikozit
Transperineal prostat biyopsisi	Tartışmalı; antibiyotiksiz yaklaşımı destekleyen veriler artmakta	—
Nefrektomi, radikal prostatektomi	Önerilir	Tek doz
Radikal sistektomi + üriner diversiyon	Önerilir (bağırsak florası)	≤24 sa
Penil protez, artifisyel üriner sfinkter	Önerilir	≤24 sa
Skrotal cerrahi (temiz)	Genellikle gerekmez	—

Ajan seçimi

Cerrahi tipi	Ajan	β-laktam alerjisinde
Temiz-kontamine (üriner sistem)	Sefazolin 2 g (≥120 kg: 3 g), sefuroksim 1,5 g veya gentamisin 5 mg/kg	Gentamisin ± klindamisin/vankomisin
Bağırsak segmenti	Sefazolin + metronidazol 500 mg, sefuroksim + metronidazol veya ertapenem 1 g	Gentamisin + klindamisin/metronidazol
Protez	Vankomisin 15 mg/kg + gentamisin 5 mg/kg	Vankomisin + gentamisin/ aztreonam

Zamanlama: İnsizyondan önceki 60 dakika (vankomisin ve florokinolonlarda 120 dakika). **Tekrar doz:** Sefazolinde 4 saat sonra veya >1500 mL kanamada.

Ek H

İntravezikal ajanların hazırlanması

Sitotoksik ajanların (mitomisin C, epirubisin, gemsitabin, dosetaksel) ve BCG'nin hazırlanması, kurumsal sitotoksik ilaç ve biyogüvenlik protokollerine uygun olarak, koruyucu ekipmanla yapılmalıdır. Aşağıdaki değerler kitaptaki ilgili bölümlerden derlenmiştir; kurum protokolleriyle birlikte kullanılmalıdır.

Onkolojik ajanlar

Ajan	Doz / hacim	Bekletme	Şema	Özel notlar	Bölüm
Mitomisin C (tek doz)	40 mg / 40 mL	1–2 saat	TUR-MT sonrası ≤24 sa	Perforasyon ve ciddi hematüride verilmez	49
Mitomisin C (indüksiyon/idame)	40 mg / 40 mL	1–2 saat	Haftalık 6–8, sonra aylık ≤1 yıl	8 sa sıvı kısıtlaması; idrar alkalinizasyonu; mesane boş; el ve genital bölge yıkanmalı	49
Epirubisin	50–80 mg / 50 mL	1 saat	Tek doz veya indüksiyon		49
Gemsitabin (tek doz)	2000 mg / 100 mL SF	1 saat	TUR-MT sonrası		49
Gemsitabin → dosetaksel	Gem 1 g/50 mL (90 dk), sonra Doce 37,5 mg/50 mL (2 sa)		Haftalık 6, sonra aylık ≤2 yıl	Ardışık uygulama	49
BCG	Suşa göre tam doz (ör. 1 flakon / 50 mL SF)	**2 saat**	İndüksiyon 6 hafta; SWOG idamesi 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36. ay (haftalık × 3)	TUR'dan ≥2 hafta sonra; travmatik kateterizasyon, görünür hematüri ve semptomatik İYE'de ertele; ilk 6 saat oturarak işeme	49
Mitomisin (ÜÜS, pyelokaliksiyel jel)	Ürün protokolüne göre		Haftalık 6	Üreter darlığı riski	51
Heksaminolevulinat	85 mg / 50 mL	≥1 saat	Sistoskopiden önce	BCG sonrası yanlış pozitiflik	59

Fonksiyonel ve benign endikasyonlar

Ajan	Doz / hacim	Bekletme	Şema	Bölüm
Oksibutinin (nörojen mesane)	5 mg / 20–30 mL (erişkin)	Bir sonraki TAK'a kadar	Günde 2–3 kez	29
Gentamisin (TAK + tekrarlayan İYE)	480 mg/L SF çözeltiden ~30 mL	Bir sonraki TAK'a kadar	Günde 1 kez	29
DMSO %50	50 mL	15–20 dakika	Haftalık 6–8	31
Alkalinize lidokain	Örn. %2 lidokain 10–20 mL + %8,4 $NaHCO_3$ 10–20 mL	15–30 dakika	Gerektiğinde	31
Heparin	10.000–40.000 IU / 10 mL	30–60 dakika	Haftada 1–3	31
Hiyalüronik asit ± kondroitin sülfat	HA 40 mg/50 mL veya kombinasyon ürünü 50 mL	≥30 dakika	Haftalık 4–8, sonra aylık	10, 31
Alum %1	Sürekli irrigasyon	—	Hemorajik sistit	63
Gümüş nitrat %0,5–1		10–20 dakika	Hemorajik sistit	63
Formalin %1–4	Anestezi altında, düşük basınç	10–15 dakika	Son çare; önce sistografi	63
Amfoterisin B	50 mg/L steril su	Sürekli irrigasyon	5 gün (flukonazole dirençli *Candida* sistiti)	12

Ek I

Ürolojik acil ilaç kartları

Her kart, ilgili bölümdeki ayrıntılı bilginin kısa özetidir. Kurum protokolleri ve hastanın özel durumu her zaman önceliklidir.

Ürosepsis (Bölüm 8)

1. Kan ve idrar kültürü → **ilk 1 saatte** geniş spektrumlu parenteral antibiyotik
2. Kristaloid resüsitasyonu (ör. 30 mL/kg, sıvı yanıtına göre); MAP <65 mmHg sürerse **noradrenalin**
3. **Kaynak kontrolü:** Obstrüksiyonda DJ stent veya nefrostomi
4. Ampirik seçim: toplum kaynaklı → 3. kuşak sefalosporin ± aminoglikozit / piperasilin-tazobaktam; GSBL riski → karbapenem; karbapenem direnci riski → enfeksiyon hastalıkları
5. 48–72. saatte kültüre göre daralt

Otonomik disrefleksi (T6 ve üzeri omurilik yaralanması; Bölüm 29)

1. Hastayı **oturt**, sıkı giysileri gevşet, kan basıncını 2–5 dakikada bir ölç
2. **Mesaneyi boşalt** (lidokain jel ile kateter; tıkalı kateteri değiştir), sonra bağırsak
3. SKB ≥150 mmHg sürerse: **nifedipin 10 mg** (ısırılıp yutulur) veya **nitrogliserin %2 pomat** (son 24–48 saatte PDE5i kullanımı yoksa)
4. Tetikleyici kalktıktan sonra en az 2 saat izle

İskemik priapizm (Bölüm 40)

1. Analjezi, penil blok
2. Aspirasyon ± serum fizyolojik irrigasyonu; kan gazı
3. **Fenilefrin** 100–500 µg/mL; **200 µg** intrakavernozal, 3–5 dakikada bir; 1 saatte en fazla **1 mg**; kan basıncı ve nabız izlemi
4. Yanıtsızlıkta cerrahi şant; >48–72 saatte erken cerrahi/protez değerlendirmesi

TUR sendromu (Bölüm 64)

1. Cerrahiyi sonlandır, hemostaz
2. Oksijen, serum Na ve ozmolalite
3. Hacim fazlalığında **furosemid 20–40 mg IV**
4. Ağır semptomatik hiponatremide **%3 NaCl 100–150 mL** bolus (gerekirse tekrar); 24 saatte ≤8–10 mmol/L düzeltme
5. Nöbette benzodiazepin

Anafilaksi (kontrast, klorheksidin, antibiyotik; Bölüm 57)

1. Tetikleyiciyi durdur, yardım çağır
2. **Adrenalin 0,5 mg IM** (1 mg/mL; çocukta 0,01 mg/kg), 5 dakikada bir tekrarlanabilir
3. Havayolu, %100 oksijen, IV sıvı bolusu
4. İkinci basamak: antihistaminik, kortikosteroid, bronkospazmda inhale β2 agonist

Lokal anestezik sistemik toksisitesi (Bölüm 60)

1. Enjeksiyonu durdur, havayolu ve oksijen
2. Nöbette **benzodiazepin**
3. **%20 lipid emülsiyonu: 1,5 mL/kg bolus**, ardından **0,25 mL/kg/dk** infüzyon
4. Arestte resüsitasyon (azaltılmış adrenalin dozları); uzun resüsitasyon

Sistemik BCG enfeksiyonu (Bölüm 49)

1. BCG'yi kalıcı olarak kes, hastaneye yatır
2. **İzoniazid 300 mg + rifampisin 600 mg + etambutol 1200 mg** (6 ay)
3. Erken dönemde **prednizolon 40 mg/gün** (sepsis tablosunda)
4. *M. bovis* pirazinamide dirençlidir

Adrenal kriz (steroid kullanan / adrenalektomi sonrası hasta)

1. **Hidrokortizon 100 mg IV** bolus, ardından 200 mg/24 saat (infüzyon veya 50 mg/6 saat)
2. Serum fizyolojik ile agresif sıvı replasmanı; glukoz izlemi
3. Tetikleyicinin (enfeksiyon, cerrahi) tedavisi

Hiperkalemi (TMP-SMX, KNİ, potasyum sitrat, obstrüktif üropati)

1. EKG; K^+ ≥6,5 mmol/L veya EKG değişikliğinde **kalsiyum glukonat %10, 10–30 mL IV**
2. **İnsülin 10 Ü + glukoz** IV; salbutamol nebül
3. Potasyumu artıran ilaçları kes; obstrüksiyonu gider; gerekirse diyaliz

Renal kolik (Bölüm 33)

1. **NSAİİ** (ör. diklofenak 75 mg IM veya ketorolak 15–30 mg IV) veya metamizol 1–2 g IV yavaş; parasetamol 1 g IV
2. Yanıtsızlıkta opioid (petidin değil)
3. Ateş, tek böbrek, anüri, ABH veya dirençli ağrıda **acil dekompresyon**

Ek J

Kısaltmalar ve dizin

Kısaltma	Açılım
5ARI	5α-redüktaz inhibitörü
5-HMT	5-hidroksimetil tolterodin
AAM	Aşırı aktif mesane
ABH	Akut böbrek hasarı
ABMR	Antikor aracılı rejeksiyon
ACB	Antikolinerjik bilişsel yük
ADT	Androjen deprivasyon tedavisi
AR	Androjen reseptörü
ARPI	Androjen reseptör yolağı inhibitörü
AÜR	Akut üriner retansiyon
AÜS	Artifisyel üriner sfinkter
AÜSS	Alt üriner sistem semptomları
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BHK	Böbrek hücreli karsinom
BPH / BPO	Benign prostat hiperplazisi / benign prostat obstrüksiyonu
CIS	Karsinoma in situ
CrCl	Kreatinin klerensi
CYP	Sitokrom P450
CYBE	Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon
DAA	Detrüsör aşırı aktivitesi
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DOAC	Doğrudan oral antikoagülan
EAA	Eğri altındaki alan
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
ED	Erektil disfonksiyon
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
GİS	Gastrointestinal sistem

Kısaltma	Açılım
GMS	Genitoüriner menopoz sendromu
GSBL	Genişlemiş spektrumlu β-laktamaz
HRR	Homolog rekombinasyon onarımı
İKİ	İmmün kontrol noktası inhibitörü
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KDPK	Kastrasyona dirençli prostat kanseri
KİYE	Kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonu
KNİ	Kalsinörin inhibitörü
KP/KPAS	Kronik prostatit / kronik pelvik ağrı sendromu
KÜB	Kısa ürün bilgisi
MAS/İS	Mesane ağrı sendromu / interstisyel sistit
MBD	Mesane-bağırsak disfonksiyonu
MET	Medikal ekspulsif tedavi
mHSPC	Metastatik hormona duyarlı prostat kanseri
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
MMC	Mitomisin C
NDAA	Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi
NMIBC	Kas invaziv olmayan mesane kanseri
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PDE5i	Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü
PE	Prematür ejakülasyon
P-gp	P-glikoprotein
PNL	Perkütan nefrolitotomi
PSMA	Prostat spesifik membran antijeni
PVR	Rezidü idrar hacmi
SAP	Sürekli antibiyotik profilaksisi
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
SÜİ	Stres üriner inkontinans
SWL	Şok dalga litotripsi
TAK	Temiz aralıklı kateterizasyon
TCMR	T hücre aracılı rejeksiyon

Kısaltma	Açılım
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörü
TMP-SMX	Trimetoprim-sülfametoksazol
TUR-MT / TUR-P	Transüretral mesane tümörü / prostat rezeksiyonu
URS	Üreteroskopi
VTE	Venöz tromboembolizm
VUR	Vezikoüreteral reflü
YDD	Yüksek düzey dezenfeksiyon

İlaç dizini

5-Florourasil %5 krem ... 279
Abirateron asetat ... 241
Aksitinib ... 272
Alfuzosin ... 94
Alkalin sitrat (potasyum sitrat, potasyum-sodyum sitrat) ... 190
Alkalinize lidokain ... 171
Allopürinol ... 191
Alprostadil (intrakavernozal) ... 208
Amikasin ... 47
Amitriptilin ... 167
Amoksisilin-klavulanat ... 41
AmpC β-laktamazlar ... 32
Antikolinerjikler (çocukta enürezis) ... 325
Apalutamid ... 243
Ardışık gemsitabin–dosetaksel (Gem/Doce) ... 257
Asetohidroksamik asit ... 193
Avanafil ... 207
BCG (intravezikal) ... 257
Belzutifan ... 273
BEP (bleomisin + etopozid + sisplatin) ... 276
Betanekol ... 154
Birinci kuşak antiandrojenler (bikalutamid, flutamid, siproteron asetat) ... 240
Bremelanotid ... 233
Çavdar polen ekstresi (Secale cereale) ... 118
Cucurbita pepo (kabak çekirdeği) ... 117
D-mannoz ... 65
D-penisilamin ... 193
Dapoksetin ... 216
Daptomisin ... 49
Darifenasin ... 130
Darolutamid ... 243
Degareliks ... 239
Denosumab ... 251
Desmopressin ... 120
Desmopressin (çocukta enürezis) ... 324
Diklofenak sodyum ... 178

Dimetil sülfoksit (DMSO) ... 170
Distigmin bromür / piridostigmin ... 155
Doksazosin ... 95
Doksazosin (feokromositoma hazırlığında) ... 283
Dosetaksel ... 245
Doz yoğun MVAC (ddMVAC) ... 263
Duloksetin ... 148
Düşük doz vajinal östrojen ... 342
Dutasterid ... 102
Enfortumab vedotin + pembrolizumab (EV + P) ... 264
Enzalutamid ... 242
Epirubisin ve gemsitabin (intravezikal) ... 256
Ertapenem ... 44
Febuksostat ... 192
Fenazopiridin ... 362
Fenilefrin (intrakavernozal) ... 213
Fenoksibenzamin ... 282
Fesoterodin ... 130
Finasterid ... 101
Flibanserin ... 232
Flukonazol ... 75
Fosfomisin disodyum (intravenöz) ... 37
Fosfomisin trometamol ... 36
Gemsitabin + sisplatin (GC) ... 262
Genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar (GSBL / ESBL) ... 31
Gentamisin ... 46
Gonadotropin tedavisi (hCG + FSH) ... 229
Heksaminolevulinat (HAL) ... 298
Heparin (intravezikal) ... 171
Hidroksizin ... 167
Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) ... 367
Hiyalüronik asit ve kondroitin sülfat ... 171
İbuprofen (IV / oral) ... 179
İmikimod %5 krem ... 70
İmikimod %5 krem ... 279
İmipramin ... 326
İmmünoprofilaksi — MV140 (sublingual polibakteriyel aşı) ... 64
İmmünoprofilaksi — OM-89 (oral *E. coli* lizatı) ... 64
İndosiyanin yeşili ... 299
İnterferon α-2b (intralezyonel) ... 222

İntravezikal oksibutinin ... 159
Kabazitaksel ... 245
Kabozantinib ... 272
Karbapenemazlar ... 32
Ketorolak ... 179
Kısa etkili IM testosteron esterleri (enantat, sipiyonat, karma esterler) ... 225
Kızılcık ürünleri ... 66
Klorheksidin glukonat ... 79
Kolistin (kolistimetat sodyum) ... 50
Kollajenaz Clostridium histolyticum ... 221
Kortikosteroidler ... 350
Kortikosteroidler (RPF) ... 364
Lenvatinib ... 272
Levofloksasin ... 41
LHRH agonistleri (lösprorelin, goserelin, triptorelin) ... 238
Lidokain / prilokain topikal sprey ... 217
Linezolid ... 49
Lutesyum-177 PSMA-617 ... 247
Meropenem ... 45
Metamizol (dipiron) ... 180
Metenamin hippürat ... 65
Mikofenolat (mikofenolat mofetil / mikofenolik asit) ... 349
Mirabegron ... 138
Mitomisin C (intravezikal) ... 256
Mitomisin pyelokaliksiyel jel (ters termal jel) ... 267
Mitotan ... 284
mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus) ... 350
Nifedipin (MET) ... 185
Nitrofurantoin ... 37
Oksibutinin ... 127
Oksibutinin (çocukta) ... 335
Oktenidin dihidroklorür ... 80
Onabotulinumtoksin A (intradetrüsör) ... 143
Opioidler (morfin, tramadol, hidromorfon) ... 181
Oral sefalosporinler (sefuroksim aksetil, sefiksim, sefpodoksim, seftibuten, sefaleksin) ... 42
Ospemifen ... 343
Parasetamol (IV) ... 180
Pazopanib ... 271
Pentosan polisülfat sodyum (PPS) ... 166
Piperasilin-tazobaktam ... 44

Pivmesilinam ... 38
Podofilotoksin %0,5 solüsyon/%0,15 krem ... 71
Povidon iyot ... 80
Prazikuantel ... 76
Propiverin ... 132
Pygeum africanum (Afrika erik ağacı kabuğu) ... 116
Radyum-223 diklorür ... 247
Relugoliks ... 240
Sefepim ... 43
Seftriakson ... 43
Serenoa repens (saw palmetto) — hekzan ekstresi ... 115
Siklosporin ... 349
Siklosporin A ... 168
Sildenafil ... 204
Silodosin ... 94
Silodosin (MET) ... 185
Simetidin ... 167
Siprofloksasin ... 40
Solifenasin ... 129
Standart antitüberküloz tedavi ... 73
Sunitinib ... 271
Tadalafil ... 205
Tadalafil (günlük düşük doz) ... 107
Takrolimus ... 348
Tamoksifen (RPF) ... 365
Tamsulosin ... 93
Tamsulosin (MET) ... 184
Teikoplanin ... 48
Terazosin ... 96
Testosteron undekanoat (uzun etkili IM) ... 225
Tiopronin (alfa-merkaptopropiyonilglisin) ... 192
Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler (hidroklorotiyazid, klortalidon, indapamid) ... 189
Tolterodin ... 128
Topikal kortikosteroidler (fimozis) ... 333
Traneksamik asit ... 313
Transdermal testosteron (kadında) ... 233
Transdermal testosteron jel ... 224
Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) ... 39
Trimix (papaverin + fentolamin + alprostadil) ... 209
Trospiyum klorür ... 131

Urtica dioica (ısırgan otu kökü) 117
Vajinal östrojen 63
Vajinal östrojen 149
Valgansiklovir 354
Vankomisin 48
Vardenafil 206
Verapamil (intralezyonel) 221
Vibegron 139
Zamanlanmış loop diüretiği (endikasyon dışı) 122
Zoledronik asit 251
α1-blokerler (retansiyonda) 155