

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**Üroloji Ana Bilim Dalı**

**İLEAL KONDÜİT ÜRİNER DİVERSİYON UYGULANMIŞ  
HASTALARDA ÜRİNER NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ  
LİPOKALİN DÜZEYİNİN GÜVENİLİRLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Osman Umur BAŞARAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Oktay ÜÇER**

**Manisa**

**2023**

## ÖN SÖZ

*Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Oktay ÜÇER'e,*

*Kıymetli deneyimleri ve bilgileri ile hekimliğime katkıda bulunan, her konuda bize destek olan değerli ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Talha MÜEZZİNOĞLU'na, öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Gökhan TEMELTAŞ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Ali Can ALBAZ'a, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum emekli öğretim üyemiz Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ'e,*

*Uzmanlık tezi için katkılarını esirgemeyen saygıdeğer Prof. Dr. Funda KOSOVA'ya ve Doç Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT'a,*

*Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve diğer sağlık personellerine,*

*Yol göstericim, yaşam danışmanım, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, ak ve gür saçlı, gıdığı hafifçe sarkık meslektaşım, sonsuz sevgi ve saygı beslediğim fedakâr babam Dr. Salim BAŞARAN'a,*

*Bildiğim tüm güzelliklerin kaynağı, umudum ve neşem, tüm yer yüzü şekilleri ve gök cisimleri, tabiat anam, çiçeklerin efendisi, kutsal minik annem Fatma BAŞARAN'a,*

*Anlatılanlarla sonradan öğrendiğim, çocukluk yıllarımda yaşadıkları ölçülü travmalarla beni hayatın zorluklarına hazırlamış olan ileri görüşlü canım abim Kemal Erdem BAŞARAN'a ve canım ablam Nevcihan KÜTAHNECİ'ye,*

*Sevginin ve hoşgörünün karşılığı, bu gezegene fazla, havada, suda ve karadaki dostum, herşeyim, meslektaşım, enerji kaynağım ve her konuda her zaman en büyük destekçim, sevgili eşim, Dr. Gizem BAŞARAN'a,*

*Bizi terk eden, şu an bir ağaçta zeytin olan sevgili kedimiz, masum Tera'ya,*

*İhtiyaçlarını gidermenin ve ona hizmet etmenin en büyük görevimiz olduğu kedimiz, efendimiz Mare'ye, tüm kalbimle teşekkür ederim.*

*Dr. Osman Umur BAŞARAN*

## İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
I. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
II. GENEL BİLGİLER .....	6
2.1. Üriner Sistem Embriyolojisi .....	6
2.2. Üriner Sistem Fizyolojisi .....	7
2.2.1. Glomerüler Filtrasyon .....	7
2.2.2. Tübüler Reabsorbsiyon .....	8
2.2.3. Tübüler Sekresyon .....	9
2.2.4. İdrarın Depolanması .....	10
2.2.5. İşeme .....	11
2.3. Böbrek Fonksiyonu Biyobelirteçleri .....	13
2.3.1. Kreatinin .....	13
2.3.2. Sistatin C .....	14
2.3.3. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin .....	14
2.4. Akut Böbrek Hasarı .....	16
2.5. Kronik Böbrek Hastalığı .....	17
2.6. Mesane Kanseri .....	19
2.6.1. Mesane Kanseri Epidemiyoloji .....	19
2.6.2. Mesane Kanseri Etyolojisi .....	20
2.6.3. Mesane Kanseri Patofizyolojisi .....	20
2.6.4. Mesane Kanseri Histopatolojisi .....	21
2.6.5. Mesane Kanseri Değerlendirmesi .....	22
2.6.5.1. Fizik Muayene .....	22

2.6.5.2. Görüntüleme .....	22
2.6.5.3. İdrar Sitolojisi .....	22
2.6.5.4. Sistoskopi.....	23
2.6.6. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri .....	23
2.6.7. Kasa İnvaze Mesane Kanseri.....	24
2.7. Radikal Sistektomi ve Üriner Diversiyon .....	26
2.7.1. Radikal Sistektomi ve Endikasyonları.....	26
2.7.2. Üriner Diversiyon.....	27
2.8. Radikal Sistektomi ve Üriner Diversiyon Komplikasyonları .....	29
2.8.1. Gastrointestinal Sistem ve Elektrolit Fizyolojisi.....	30
2.8.1.1. Sodyum ve Potasyum .....	31
2.8.1.2. Klorür ve Bikarbonat.....	32
2.8.2. Gastrointestinal Sistem ve Metabolik Komplikasyonlar .....	32
2.8.2.1. Konsantrasyon Defekti.....	33
2.8.2.2. İleum ve Kolon: Hiperkloremik Metabolik Asidoz.....	33
2.8.2.3. Jejunum: Hipokloremik, Hiponatremik, Hiperkalemik Metabolik Asidoz .....	35
2.8.2.4. Gastrik Segmentler: Hipokloremik, Hipokalemik Metabolik Alkaloz .....	35
2.8.3. Nutrisyonel Komplikasyonlar .....	36
2.8.3.1. B12.....	36
2.8.3.2. Osteoporoz ve Osteopeni .....	36
2.8.3.3. Yağ Asidi ve Safra Tuzları .....	37
2.8.4. İdrar Taşları .....	37
2.8.5. Amonyak Ensefalopatisi .....	37
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Hasta Seçimi.....	39
3.2. Örneklerin Elde Edilmesi, Saklanması ve İncelenmesi .....	40
3.3. İstatistiksel Analiz.....	41
IV. BULGULAR .....	42
4.1. Genel Bulgular .....	42
4.2. Korelasyon Analizi Bulguları .....	45
4.3. Friedman Analizi .....	48

4.3.1. Kreatinin ve Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı.....	48
4.3.2. Sistatin C ve Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı .....	48
4.3.3. Üriner Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin .....	49
V. TARTIŞMA.....	50
V. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	56
ÖZET .....	57
ABSTRACT .....	58
KAYNAKLAR.....	59



## KISALTMALAR DİZİNİ

51Cr-EDTA:	Kromyum-51 etilendiamin tetra asetik asit
ABH:	Akut Böbrek Hasarı
BCG:	Basil Calmette-Guerin
BUN:	Kan Üre Azotu
CDKNA2:	Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A
CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CIS:	Karsinoma İn Situ
Da:	Dalton
DKT:	Distal Kıvrımlı Tübül
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR:	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
eGFR <sub>cr</sub> :	Kreatinin bazlı tahmini glomerüler filtrasyon hızı
eGFR <sub>cys</sub> :	Sistatin C bazlı tahmini glomerüler filtrasyon hızı
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIS:	Gastrointestinal Sistem
IC:	İleal Kondüit
ICUD:	İleal Kondüit Üriner Diversiyon
IPSS:	International Prostate Symptom Score
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
kDa:	Kilo Dalton

KDIGO:	The Kidney Disease Improving Global Outcomes
KIMK:	Kasa İnvaze Mesane Kanseri
KIOMK:	Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri
NGAL:	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NKD:	National Kidney Foundation
NYHA:	New York Heart Association
PKT:	Proksimal Kıvrımlı Tübül
PIK3CA:	Fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik alt ünite alfa
PTEN:	Fosfataz ve tensin homoloğu
PTH:	Parathormon
RC:	Radikal Sistektomi
SCr:	Serum kreatinin
ScysC:	Serum sistatin C
STAG2:	Stromal Antijen 2
TERT:	Telomeraz Ters Transkriptaz
TNM:	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TP53:	Tümör protein 53
TUR-MT:	Transüretral Rezeksiyon – Mesane Tümörü
UD:	Üriner Diversiyon
uNGAL:	Üriner Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. RIFLE Sınıflaması .....	16
Tablo 2. AKIN Sınıflaması .....	17
Tablo 3. KDIGO Kriterleri.....	17
Tablo 4. CKD-EPI CKD Sınıflandırması .....	18
Tablo 5. Mesane Kanseri TNM Sınıflaması .....	25
Tablo 6. Hastaların operasyon öncesi ve sonrası TNM Sınıflaması .....	42
Tablo 7. SCr, ScysC ve uNGAL Genel İstatistik Verileri .....	44
Tablo 8. eGFRcr, eGFRcysC ve uNGAL Genel İstatistik Verileri .....	44
Tablo 9. Postop 1. Ay ve Posop 3. Ay KBH Sınıflaması .....	45
Tablo 10. SCr, ScysC ve uNGAL Korelasyon Analizi.....	46
Tablo 11. eGFRcr, eGFRcys ve uNGAL Korelasyon Analizi.....	47
Tablo 12. Scr ve eGFRcr Friedman Analizi .....	48
Tablo 13. ScysC ve eGFRcys Friedman Analizi .....	49
Tablo 14. uNGAL Friedman Analizi .....	49

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Üriner sistem embriyolojisi .....	7
Şekil 2. Nefron morfolojisi .....	8
Şekil 3. Reabsorbsiyon ve sekresyon .....	10
Şekil 4. İşeme nöromuskuler mekanizması .....	12
Şekil 5. Mesane diyagramı .....	23
Şekil 6. Sık kullanılan üriner diversiyon teknikleri.....	28



## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Zaman içerisinde gelişen tanı ve tedavi yöntemleri ile diğer tüm kanser olguları gibi pelvik kanserlerde de hastaların genel sağ kalım süreleri artmaya başlamıştır (1). Mesane kanseri, kasa invaziv mesane kanseri (KIMK) ve kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KIOMK) olarak değerlendirildikten sonra yönetilmektedir. KIMK hastalarında tümörün yerleşimi, hastanın klinik özellikleri, sosyo-kültürel özellikler gibi parametreler nedeni ile tedavi prosedürleri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları gibi farklılık gösterebiliyor olsa da uygun olan hasta grubunda çoğunlukla tedavi olarak radikal sistektomi (RC) ve ileal kondüit üriner diversiyon (ICUD) uygulanmaktadır.

Standard bir RC tekniği erkekte mesanenin, prostatın, seminal veziküllerin, distal üreterlerin ve reyonel lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Kadında ise mesanenin, uretranın, komşu vajen dokularının, uterusun, distal üreterlerin ve reyonel lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. RC tekniklerinde iyi seçilmiş erkek hastalarda prostat koruyucu, kapsül koruyucu, seminal vezikül koruyucu, sinir koruyucu teknikler uygulanabilir. İyi seçilmiş kadın hastalarda da pelvik organlar korunabilir (2).

RC, ürologlar tarafından gerçekleştirilen en zorlu cerrahi tekniklerden biridir. RC vakası ilk olarak 1887 yılında Bardeneuer tarafından tarif edilmiştir. Kabul edilebilir morbidite oranlarıyla uygulamaya girmesi ise 20. Yüzyılın ikinci yarısında Marshall ve Whitmore tarafından sağlanmıştır. 1960'lardan önce KIMK 5 yıllık sağ kalım oranı %5 in altında olarak bildirilmiştir. RC ve üriner diversiyon (UD) tekniği uzun yıllar önce tanımlanmasına ve uygulanmasına rağmen uzun vadeli mortalite oranları yıllar boyunca neredeyse sabit kalmıştır. Günümüzde anestezinin sağladığı imkanlar ile operasyon sonrası 90 günlük mortalite ise %2'ye kadar düşmüştür. Laparoskopik ya da robot yardımcı RC gibi minimal invaziv teknikler ise henüz RC'nin uzun dönem sonuçlarını henüz önemli ölçüde etkilememiştir.

UD'de ise üreterokutanestomi, ileal kondüit, ortotopik mesane gibi farklı teknikler kullanılmaktadır. En sık tercih edilen yöntem intestinal kondüit uygulaması ve en sık kullanılan bağırsak segmenti ileumdur. Erken ve geç dönem komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde, kullanılan tekniklerin farklı avantaj ve dezavantajları vardır. Ancak henüz kondüit diversiyonu ile ortotopik mesane veya kontinan kutanöz diversiyonu karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. İleal kondüit (IC) iyi bilinen ve öngörülebilir sonuçları olan bir seçenekken ortotopik mesane uygulamaları ise daha iyi yaşam kalitesi ve daha iyi vücut kozmetiği açısından öne çıkmaktadır (2). İntestinal diversiyonun çeşitli formlarını karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, IC'nin kontinan abdominal poşlara ve ortotopik yeni mesanelere göre daha az geç komplikasyonları olmuştur (3,4).

Yaşam süresinin artması ile birlikte UD uygulanan hastalarda tedaviyi takip eden süreçte kronik böbrek hastalığı (KBH), metabolik komplikasyonlar, üreteroileal anastomoz darlıkları, hidronefroz gibi geç dönem komplikasyonların görülme sıklığında da artış meydana gelmiştir. Komplikasyonlar çok çeşitlidir. Hastaların %45'inde ilk beş yılda UD'ye bağlı komplikasyon saptanmaktadır. 15 yıldan fazla süre hayatta kalan hastalarda bu oran %94'tür (5). Hastaların %20'sinde üreteroenterik striktür gelişir. RC uygulanmamış hastalara kıyasla, RC uygulanmış hastalarda daha fazla kemik kırık riski saptanmıştır (6). %17 hastada düşük vitamin B12 seviyesi bildirilmiştir (3). KIMK nedeni ile RC uygulanmış hastaların %29'u ilk bir yıl içerisinde kronik böbrek hastalığına ilerlemiştir (7).

Söz konusu durum KBH olduğunda hastalığın ilerlemesine engel olmak en önemli prensiplerden biridir. KBH tanı ve takibinde tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanmasında gerçeğe en yakın sonuç veren biyobelirteçlerin kullanımı önemlidir. Erken tanı ve tedavinin mortalite ve morbidite üzerindeki olumlu gelişmeler sağlaması üzerine akut böbrek hastalığı (ABH) ve KBH için erken biyobelirteç çalışmaları da hız kazanmıştır (8). Böbrek fonksiyonlarının takibi ve erken tanı UD uygulanmış hastalarda mevcut fonksiyonların korunması, sistemik metabolik komplikasyonlardan

korunabilmek ya da komplikasyonları geciktirebilmek adına daha da önem arz etmektedir.

Günümüzde rutin olarak ABH ve KBH'nin tanı ve takibinde serum kreatinin (SCr) değeri kullanılmaktadır. UD hastalarında SCr değeri ile Kromyum-51 etilendiamin tetra asetik asit (51Cr-EDTA), eksojen kreatinin izotopu, kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçümlerini karşılaştıran bir çalışmada iki ölçüm arasında korelasyon gösterilememiştir ve 51Cr-EDTA ile ölçülen eGFR değeri daha yüksek saptanmıştır. İlgili çalışmanın hasta popülasyonunda farklı UD teknikleri uygulanmıştır. Sonuç olarak, UD uygulanmış hastalarda eGFR hesaplanmasında kreatinin kullanılırken dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (9).

Bir diğer eGFR değerlendirmesinde kullanılan biyobelirteç ise serum sistatin C (ScysC) düzeyidir. ScysC, nükleuslu hücrelerden sentezlenen, düşük molekül ağırlıklı, sabit oluşum hızına sahip ve glomerüllerden serbestçe filtre edilen bir proteindir. Tübüler epitel hücrelerinde reabsorbe edilerek hızla metabolize olur. Kreatininin aksine sistatin C renal tübüllerden sekrese edilmemektedir ve kreatinin tüm vücut sıvısında dağılmaktayken sistatin C yalnızca hücreler arası sıvıda dağılmaktadır. Yarılanma zamanı da kreatinininden daha kısadır ve bu özellikleri ABH'de SCr'den daha sensitif ve erken bir biyobelirteç olarak kullanıma girmesini sağlamıştır (10,11). KBH hastalarında eGFR belirlenmesinde hassas bir belirteç olarak da kullanılmaktadır (12–14).

Son yıllarda, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) rolü araştırılmaya başlanmıştır. Önceden sadece nötrofil granülleri kaynaklı olduğu düşünülen NGAL'in kolon, ileum, prostat ve meme gibi çeşitli dokulardan ve böbrek proksimal tübül epitellerinden de sentezlenen stabil bir protein olduğu gösterilmiştir. Böbrek proksimal tübül epitellerinden sentezinin gösterilmesinden sonra sağlıklı hastalarda üriner NGAL (uNGAL) varlığı gösterilmiştir (15). Yapılan çalışmalarda, yoğun bakımda takip edilen kritik hastalar, septik şok durumu, yanık, kardiyopulmoner bypass, böbrek ve karaciğer nakli, nefrotoksik ilaç kullanımı, intravenöz kontrast madde sonrası böbrek hasarı saptanan hastalarda ABH

gelişmesi durumunda uNGAL'in yükseldiği kanıtlanmıştır (16–19). KBH hasta grubunda ise üriner NGAL, KBH progresyonu için güçlü ve bağımsız bir risk belirteci olarak kullanılmaktadır. KBH'yi daha erken evrelerde saptama potansiyeli de bulunmaktadır (20). uNGAL seviyesi ölçümü klinikte rutin bir tetkik olarak uygulanmamakta, klinik araştırmalar için özellikli laboratuvarlarda uzman kişiler tarafından ölçümleri gerçekleştirilebilmektedir. Gelişmiş kuzey Amerika ülkelerinde, Batı Avrupa ve Kuzey Avrupa ülkelerinde seçili hasta gruplarının (yoğun bakım hastaları, kardiyopulmoner bypass cerrahisi, karaciğer ve böbrek nakli, sepsis, vb.) tedavi yönetiminde uNGAL rutin uygulamaya girmiştir ve kullanım alanı her geçen gün genişlemektedir.

SCr, ScysC ya da uNGAL gibi böbrek fonksiyonlarını yansıtan bu biyokimyasal tetkiklerin çalışmaları daha çok normal üriner sistem anatomisine sahip hastalar ile yürütülmektedir. RC uygulanmış hastalarda ise birçok renal ve metabolik komplikasyona yol açan anatomik ve fizyolojik farklılıklar bulunmaktadır. İleal kondüit üriner diversiyon (ICUD) uygulanan hastalarda, idrarın ileum mukozası ile teması ve geri emilim nedeni ile serum biyokimyasal analiz sonuçları farklılık gösterebilmektedir. Bu temas sonrası kondüitte kronik inflamatuvar yanıt oluşmakta ve zamanla ileumda atrofik değişiklikler de meydana gelmekte ve ileal segmentin histolojik yapısı değişmektedir (21). İleumda kreatinin parçalayan bakteriler sebebi ile kreatinin kullanılan eGFR hesaplamalarının etkilenebileceğini gösteren çalışmalar vardır (22).

Bütün bunların sonucu olarak, postoperatif dönemde artmış ABH ve KBH riski taşıyan RC ve ICUD uygulanmış KIMK hasta grubunda hangi biyobelirteçler yardımı ile ölçülen eGFR'nin gerçek GFR'yi en yakın olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Literatürde UD hastalarında hem operasyon öncesi hem de sonrası SCr ve ScysC ölçümlerini ve bunlara bağlı eGFR ölçümlerini karşılaştıran ve UD hastalarında uNGAL ölçümlerinin ne gibi sonuçları olabileceğine dair çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, UD uygulanmış olan ve ameliyat sonrasında olası ek tedavi gereksinimlerinin yanı sıra çok çeşitli komplikasyonlarla karşı karşıya kalabilen bu hasta

grubunda gerçeğe en yakın eGFR hesaplanması için kullanılabilir yöntemler konusunda literatüre katkıda bulunmaktadır.

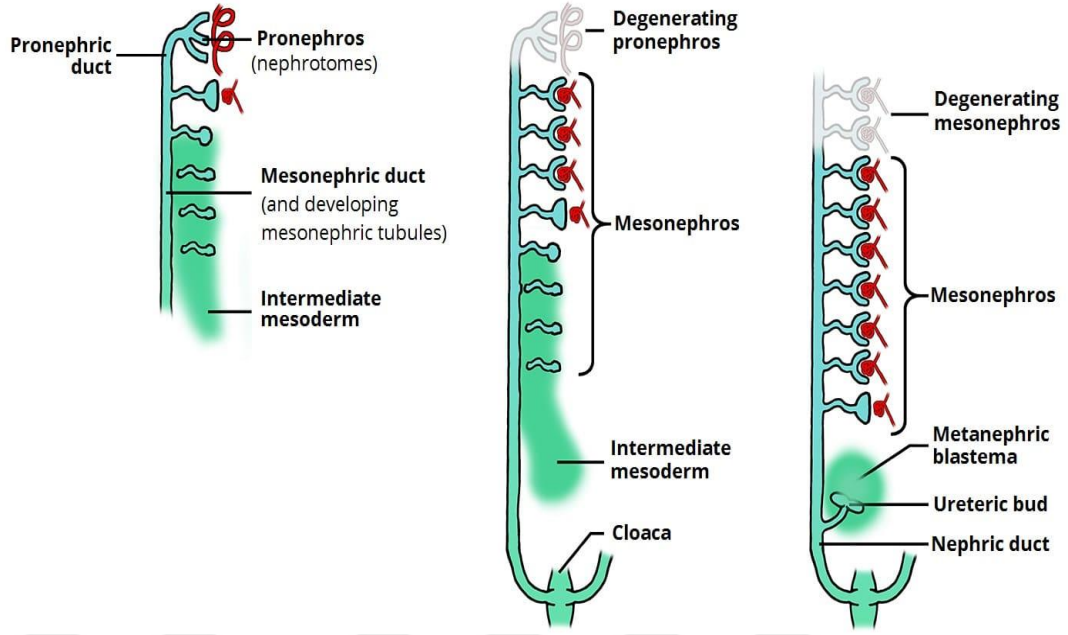
Çalışmada KIMK nedeni ile RC uygulanan hastaların operasyon öncesi, operasyon sonrası birinci ve üçüncü ayda SCr, ScysC ve uNGAL değerleri ölçülecektir. Bu değerlere bağlı olarak hesaplanacak eGFR ölçümlerinin, klinik uygulamalarda önemli olabilecek düzeyde farklılıklar gösterip göstermeyeceği konusunda, RC ICUD uygulanan hastalarda SCr, ScysC, uNGAL ölçümlerinin korelasyonu konusunda ve uNGAL değerlerinin preoperatif ve postoperatif ilk 90 gün içerisindeki tekrarlayan ölçümleri ve sonuçları konusunda veri elde edilmesi amaçlanmaktadır.



## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Üriner Sistem Embriyolojisi

İnsanda üriner sistem böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan oluşmaktadır. Böbrekler üriner sistemde major görev üstlenmektedir. Renal arteriyel sistem ile gelen kanın filtrasyonu, reabsorbsiyonu ve sekresyonundan sorumludur. Bu işlevler ile böbrekler asit-baz ve elektrolit dengesinin korunmasını, plazma osmolaritesinin düzenlenmesini, metabolik artık ürünlerin ve toksinlerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. İdrar ekskresyonunda sahip olduğu major rolün yanında kan basıncı regülasyonu ile ilişkili renin üretiminde, D vitamini metabolizmasının düzenlenmesinde ve eritropoetin üretiminde rol alır. Embriyonik dönemdeki ilk renal tübüler sistem pronefroz olarak adlandırılır. Dördüncü haftada gelişen pronefroz, mezonefroz gelişimi ile dejenere olur. Mezonefrik böbrek ise, erkek üreme sisteminin oluşmaya başlaması ile dejenere olur ve kalıntıları sisteme dahil olur. Beşinci haftada metanefroz gelişmeye başlar ve üreter tomucukları belirginleşir, nefron oluşumu indüklenir. Üreter tomurcuklarının proksimali üreteri oluştururken, distal uçları pelvikaliksiyel sistemi oluşturur (23,24). Kloaka olarak adlandırılan yapı, rektumu, anal kanalı ve ürogenital sinüsü oluşturur. Ürogenital sinüs, takip eden süreçte mesaneyi ve üretrayı oluşturur. Fetus üçüncü ayına geldiğinde, metanefrik böbrekten amniyotik sıvıya idrar atılımı başlamış olur (24,25).



Şekil 1. Üriner sistem embriyolojisi. *Kaynak: <https://teachmeanatomy.info/>*

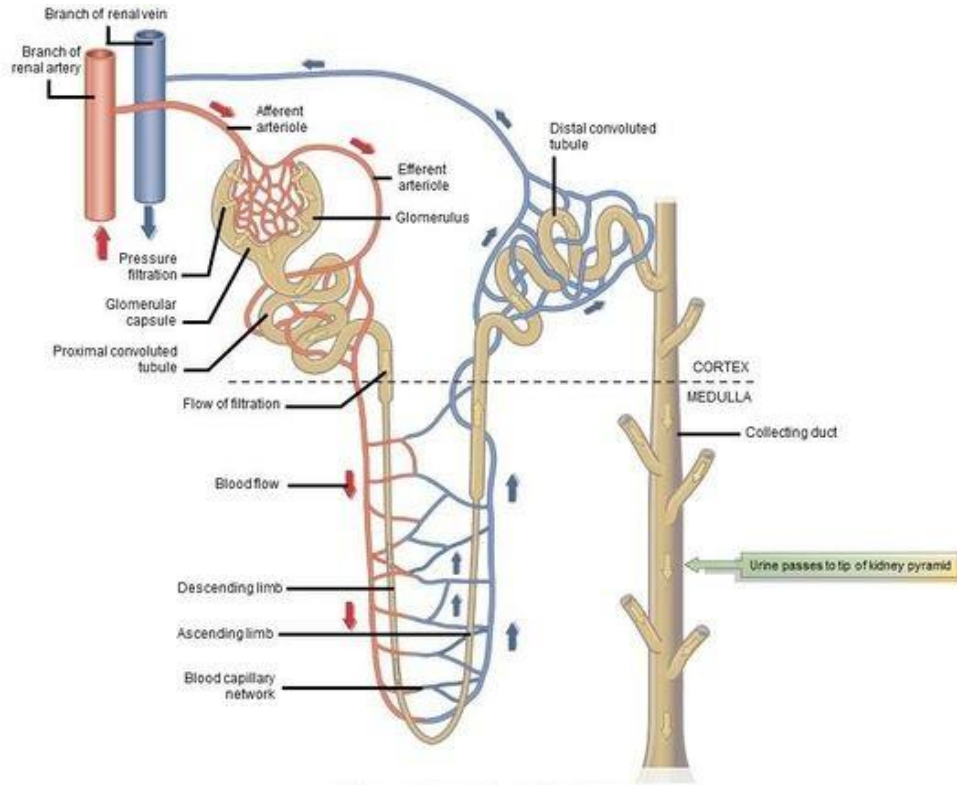
## 2.2. Üriner Sistem Fizyolojisi

### 2.2.1. Glomerüler Filtrasyon

İdrar üretimindeki ilk süreç glomerüler filtrasyon olarak adlandırılır.

Glomerüler filtrasyon, hidrostatik basıncın ve filtrasyon membranının rol aldığı enerji gerektirmeyen pasif bir işlemdir. Bu membran glomerüler kılcal damarların pencereci endotelyumu, negatif yüklü bazal membran ve podositlerden oluşur. Glomerüler kılcal damarlardaki hidrostatik basınç ve protein içermediği sürece sıfır olan kapsüler kolloid ozmotik basınç asıl filtrasyon kuvvetini oluşturur. Kapsüler hidrostatik basınç ve glomerüler kılcal damarların kolloid basıncı ise bu kuvvete karşı gelir ve net filtrasyon basıncı oluşur. Bu net basınç GFR'de rol oynar. Normal GFR, net filtrasyon basıncına, membran geçirgenliğine ve yüzey alanına bağlı olarak 120-125 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> arasında değişir. GFR'nin korunması için miyojenik ve tübüler geri besleme mekanizmaları rol alır. Kan basıncının etkisi ile afferent arteriyollerde bulunan düz kaslarda gerilme ve gevşeme mekanizması ve tübül içerisindeki NaCl miktarının algılayan maküla densa hücreleri GFR'nin korunmasına yardımcı olur (24). Böbrek harici sistemde meydana gelen

değişiklerde ise renin-anjiyotensin-aldosteron mekanizması kan basıncının korunmasını sağlar. Kan basıncı düştüğünde bu mekanizma farklı yollarla aktive olabilir. Bu yollar, beta-1 adrenerjik reseptör aktivasyonu ile böbrek granüler hücrelerinden renin salınımı, düşük NaCl nedeni ile maküla densa hücrelerinin granüler hücreleri uyarılması ve renin salınımı, granüler hücrelerin etrafındaki gerilme reseptörlerinin uyarılması ve renin salınımıdır (26–28).



Şekil 2. Nefron morfolojisi.

Kaynak: Elsevier Health Sciences

### 2.2.2. Tübüler Reabsorbsiyon

Proksimal kıvrımlı tübül (PKT) emme kapasitesi en fazla olan segmenttir. Tüm glikoz ve aminoasitleri, Na ve suyun ise yaklaşık %65'ini geri emer. Na iyonlarının geri emilimi Na-K pompası ile aktif olarak gerçekleşir. Glikoz, aminoasitler ve vitaminlerin geri emilimi ise Na ile ikinci aktif taşıma ile

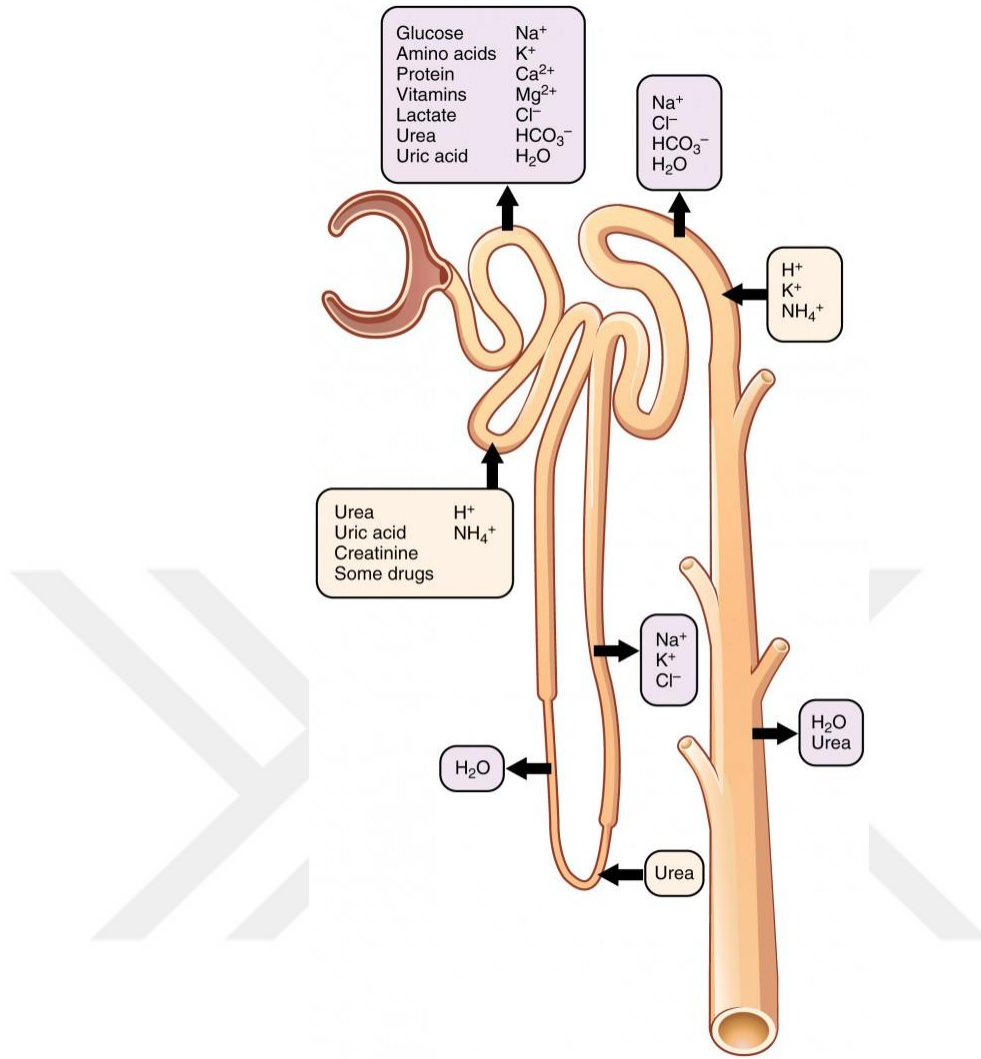
gerçekleşir. Su emilimi osmoz yolu ile olur. Suyun geri emiliminin yarattığı konsantrasyon farkı ile yağda çözünün maddeler difüzyon yolu ile geri emilir. Pasif paraselüler difüzyon yardımı ile üre geri emilimi gerçekleşir.

PKT'den emilmemiş olan maddeler nefron döngüsüne girer. Nefron halkası inen ve çıkan kol olarak ikiye ayrılır ve aquaporinlerden zengin inen kol osmoz yolu ile suyu geri emer. Çıkan kolda Na, K ve Cl simporter aracılığı ile geri emilir. Ca ve Mg iyonlarının da çıkan kolda pasif paraselüler difüzyon ile geri emilimi vardır. Çıkan kolda su geri emilimi yoktur (29).

Distal kıvrımlı tübül (DKT) bazolateral membranında Na birincil aktif taşıyıcı ve apikal membranda Na-Cl simportörü ile ikincil aktif taşıma yapılıdır. Distal tübüldeki bu süreç aldosteron tarafından regüle edilir. Parathormon (PTH) tarafından kontrol edilen pasif Ca geri emilimi de distal tübüllerde meydana gelir (30).

### **2.2.3. Tübüler Sekresyon**

Tübüler sekresyonda plazma proteinlerine bağlanan ilaçlar ve metabolitler dolaşımdan uzaklaştırılır. Üre ve ürik asit gibi pasif geri emilen maddeler ve kreatinin, amonyak gibi birçok organik asit tübüler sekresyon ile vücuttan uzaklaştırılır. Aldosteron regülasyonu ile fazla K ekskrese edilir. Tübüler sekresyon, asit-baz dengesinin sağlanmasında major görev alır (31).



Şekil 3. Reabsorbsiyon ve sekresyon.

Kaynak: <https://lumenlearning.com/>

#### 2.2.4. İdrarın Depolanması

Böbreğin kompleks işlevleri sonucu üretilen idrar, üreterlerden geçerek mesanede depolanır. Üreterler, lümende idrar ile temas eden transizyonel epitel ile örtülü mukoza, içte longitudinal ve dışta sirküler muskuler tabaka ve üreterlerin dışını kaplayan fibröz adventisya tabakasından oluşur. Peristaltik kasılmalar ile idrar mesaneye taşınır. Üreterlerin mesaneye girişindeki anatomik yapısı, idrarın mesaneden üretere geri akışını engeller (32).

Mesanenin mukoza, muskuler ve adventisyaadan oluşan yapısı, detrüsrör adı verilen kas liflerinin düzeni dışında üreterler ile benzerdir. Detrüsrör kas

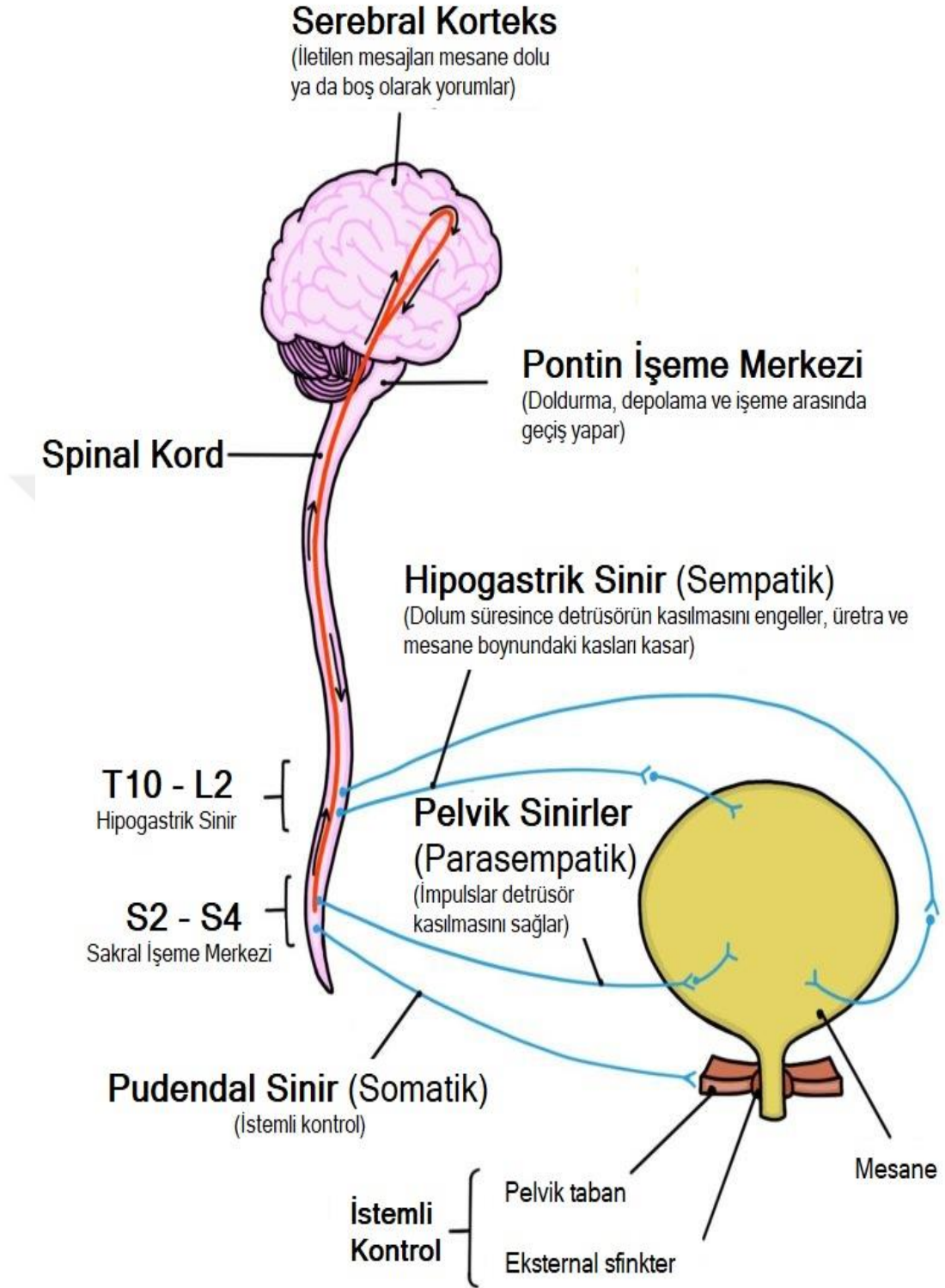
lifleri, longitudinal yerleşimlerine ek olarak orta tabakadan sirküler bir yapı izler. Mesanenin idrar depolama kapasitesi normalde 300-400 cc kadar iken bu sayede 1000 cc'ye kadar idrar depolayabilmektedir (33). Mesanenin trigon olarak adlandırılan bölgesinde üç adet açıklık vardır. Bu açıklıklardan ikisi sağ ve sol üreterlerin mesaneye girdiği yer, orifisler, diğer açıklık ise üretranın başlangıcıdır. Mesane üretra bileşkesinde iç üretral sfinkter denilen yapı bulunur.

Üretra, depolanan idrarın mesanenin kasılması sonucu vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan ince duvarlı tübüler yapıdır. Mukozası çoğunlukla psödostratifiye kolumnar epitelden oluşur, proksimal üretrada ise geçiş epitel dokusu izlendiri. Erkeklerde üretra yaklaşık 23 cm uzunluğundadır ve prostatik, membranöz ve süngerimsi olmak üzere üç kısımdan oluşur (34). Kadınlarda ise üretra 3,5 ila 5 cm uzunluğundadır (35).

### **2.2.5. İşeme**

Detrüsör kasının kasılması ve üretral sfinkterlerin gevşemesi ile işeme gerçekleşir. İşeme süreci yaş ile farklılık gösterir. Mesanede idrar birikmesi ile detrüsör gerilir ve reseptörler aktive olur. Gerilme hissi, visseral afferent tarafından sakral bölgeye taşınır. Parasempatik nöronların uyarıldığı ve sempatik nöronları inhibe eden internöronlar ile sinaps yapıldığı bu bölgede, somatik efferent uyarımı inhibe edilir. Somatik efferentler normalde eksternal üretral sfinkteri kapalı tutar. Bu inhibisyon sonucu eksternal üretral sfinkter gevşer ve refleksif idrar çıkışı olur. Ortalama üç yaşından sonra ise refleksif idrar çıkış mekanizmasını geçersiz kılan eksternal üretral sfinkterin bilinçli kontrolü devreye girer (36).

Yüksek mesane hacmi pontin miksiyon merkezini harekete geçirir. Pontin işeme merkezinin görevi, işemenin gerçekleşmesi için parasempatik sinir sistemini aktive etmek ve sempatik sinir sistemini inhibe etmektir. Miksiyon merkezinin aktive olması ile iç sfinkter gevşer ve mesane boşalmaya hazır olduğunda eksternal üretral sfinkter gevşetilir ve işeme gerçekleşir. Düşük mesane hacminde ise pontin depolama merkezi görev alır. Pontin depolama merkezinin görevi, depolamanın gerçekleşebilmesi için parasempatik sinir sistemini inhibe etmek ve sempatik sinir sistemini aktive etmektir (37).



Şekil 4. İşemenin nöromuskuler mekanizması.

Kaynak: <https://www.futurelearn.com/>

## 2.3. Böbrek Fonksiyonu Biyobelirteçleri

### 2.3.1. Kreatinin

Kreatinin, kreatin ve kreatin fosfat metabolizmasının son ürünüdür. Ağırıklı olarak böbrek ve karaciğerde, biraz da pankreasta üretilir. Glisin, arjinin ve metiyonin kullanılarak üretilen 113 Da molekül ağırlığına sahip bir organik asittir. Bu üretim kas hücrelerinde enzimatik olmayan spontan anhidrasyon ile gerçekleşir. Kreatinden kreatinine dönüşüm sürekli olarak meydana geldiği için esansiyel aminoasitlerin günlük oral alım ile yenilenmesi gerekir (38).

Böbrek, kreatinin eliminasyonu için ana yol olarak işlev görür. Kreatinin, albümine bağlı olmadığı için serbestçe filtre edilir. Tübüler taşıma mekanizmaları ile rekabet eden ilaçlar tarafından sekresyonu inhibe edilebilir. Böbrek fonksiyonunun en sık kullanılan belirteci SCr seviyesidir ve GFR tahmini için kullanılır. Kronik böbrek hastalığında kullanımının yanı sıra akut böbrek hasarı tanımlanmasında da kullanılan kriterlerden biridir. KBH'de, idrara kreatinin atılımındaki düşüşün, ileri derecede böbrek yetmezliği ve ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39). KBH'nin ilerlemesi süresince SCr değerlerindeki artış, GFR'deki düşüş ile orantısız olabilir. Bu durumun, azalmış GFR nedeni ile azalmış proksimal tübül sekresyon kapasitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kreatininin, metabolizması nedeniyle, GFR'nin bir belirteci olarak kullanımını sınırlayan birçok faktör tanımlanabilir.

Akut böbrek hasarında, GFR tahmini için SCr'ye güvenmek çok zordur. Kritik hastalık durumunda kreatinin üretimi önemli ölçüde değişmektedir. Yüksek volümlü tedavi uygulamaları dilüsyona sebep olurken, katabolik durumlarda kreatinin üretimi artmaktadır. Renal kan akışının değişmesi de filtrasyonu etkilemektedir. Yoğun bakım ünitelerinde ve hastane yatışlarında kullanılan birçok ilaç kreatinin metabolizmasını etkilemektedir. Kreatininin tübüler sekresyonundaki ilerleyici artış süresince, tübüler sekresyon kapasitesi doyana kadar GFR değişiklikleri maskelenebilir. GFR'nin %50 potansiyel kaybına kadar SCr konsantrasyonu değişmeyebilir (40). eGFR'nin bir ölçüsü olarak SCr kullanımı, böbrek fonksiyonundaki akut değişiklikler veya kritik hastalık sırasında önemli ölçüde sınırlıdır.

### 2.3.2. Sistatin C

Glikozile olmayan bir protein olan sistatin C, glomerüler filtrasyonun biyolojik belirteçidir. Sistatin C, 13 kDa boyutunda, kandan glomerül yoluyla süzülen ve proksimal tübüler hücreler tarafından katabolize edilen ancak salgılanmayan küçük bir moleküldür (41,42). Sistatin C, tüm insan çekirdekli hücreleri tarafından üretilir ve ScysC düzeylerinin GFR dışında herhangi bir renal patofizyolojik durumla korelasyon göstermediği gösterilmiştir (10).

eGFR'deki azalmalar, ScysC konsantrasyonundaki azalmalarla ilişkilendirilmiştir (42). ScysC konsantrasyonunun belirli inflamatuvar durumlarda veya diğer metabolizma bozukluklarında değişmediği gösterilmiştir (13). Ayrıca, ScysC 'nin yaş, cinsiyet, ırk ve kas kütlesi gibi SCr'yi etkileyen birçok faktörden bağımsızdır. Çocuklarda, yaşlılarda ve kas kompozisyonunu etkileyen koşullara sahip bireylerde böbrek hastalığını saptamada ScysC 'ye dayalı bir denklemin daha yararlı olabileceği öne sürülmüştür (10). Bu nedenle ScysC böbrek hastalığını daha iyi tanımlamak için SCr yanında yeni bir biyobelirteç olarak veya SCr yerine ikame olarak kullanılmaktadır.

### 2.3.3. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

NGAL, lipokalin ailesinden 25 kDa'lık bir proteindir. NGAL, başlangıçta nötrofiller ile ilişkili olarak tanımlanmasına rağmen ilerleyen zamanlarda inflamasyon, enfeksiyon, intoksikasyon, iskemi, ABH ve neoplastik süreçlere yanıt olarak böbrek ve karaciğer epitel hücrelerinden de kaynaklandığı gösterilmiştir (43).

NGAL, birçok hücreden düşük ve sabit oranlarda salgılanır. Dolayısıyla sağlıklı bireylerin sistemik dolaşımında düşük NGAL seviyeleri saptanabilir. Dolaşımda bulunan NGAL, böbrek glomerüllerinde filtre edilir ve luminal NGAL, megalin proteinine bağımlı bir yol ile proksimal tübülde kolayca geri emilir (44,45).

Proksimal tübülde yeniden emilimi endositoza bağlı olması, NGAL'i renal tübüler hasar için potansiyel bir biyobelirteç yapar. NGAL'in böbrek hasarının

biyobelirteci olabileceği renal iskemi-reperfüzyon hasarı modeli uygulanmış fare modelinde keşfedilmiştir (46).

İdrarda saptanabilen NGAL seviyeleri, renal reabsorbsiyon nedeni ile çok düşük seviyededir. Akut böbrek hasarının hemen sonrasında, nefron epitelinin hem apikal hem de bazolateral sekresyonu nedeni ile idrar ve plazma NGAL düzeylerinde artış meydana gelir. Proksimal tübül hasar durumunda geri emilim bozulacağı için ise uNGAL seviyesinin artışı daha da güçlenir (47,48). Bu özelliklerin, ABH tanısında uNGAL'i SCR'den daha üstün ve tamamlayıcı kıldığı düşünülmektedir. NGAL, ABH'nin erken bir biyobelirteci olarak, en umut verici böbrek hastalığı biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilmiştir.

NGAL ve tübüler epitel hasarı sadece ABH ile değil, aynı zamanda KBH türleri ile de ilişkilidir (49). NGAL, KBH ile takipli hastalarda, böbrek yetmezliğinin varlığını yakından yansıtır. KBH yönetiminde, güçlü ve bağımsız bir risk belirtecidir. KBH yönetiminde kullanışlı bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır ve KBH'nin erken saptanmasında da ideal bir biyobelirteç olma potansiyeli vardır (20).

KBH hasta grubunda yapılan çalışmalar, üriner NGAL seviyesinin, hastalığı belirtmek için daha iyi bir prognostik değere sahip olduğunu göstermektedir (50,51). Evre 2-4 KBH olan ve diyabetik olmayan 92 hastada yapılan bir çalışmada hem sistemik hem de idrar NGAL seviyelerinin eGFR ile korele olduğu, sistemik NGAL ve uNGAL oranının en iyi korelasyonu gösterdiği paylaşılmıştır (52). Ayrıca, 10 yıllık takibi olan 1245 yaşlı kadınla yapılan bir prospektif kohort çalışmada, sistemik NGAL ölçümleri ortanca değer üzerinde olan kadınların anlamlı derecede daha yüksek böbrek fonksiyonu düşüşü ve böbrek hastalığı riskine sahip olduğu belirtilmiştir (53).

Bu sonuçlar hem sistemik hem de uNGAL'in KBH hastalarında risk sınıflandırması ve klinik sonucun öngörülmesi için yararlı biyobelirteçler olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, KBH'nin çok çeşitli etiyolojileri nedeniyle, uNGAL'in farklı KBH türlerinde yararlılığına çok dikkat edilmiştir (54).

## 2.4. Akut Böbrek Hasarı

Son zamanlarda akut böbrek yetmezliği teriminin yerini ABH almıştır. ABH hem yapısal hasarı hem de fonksiyon kaybını kapsayan, böbrek fonksiyonunda saatler içerisinde azalma olarak tanımlanır. Akut böbrek hasarı olan birçok hasta tanı ve tedavinin zor olduğu karışık bir etyolojiye sahiptir.

ABH, prerenal, intrinsik ve akut post-renal obstrüktif nefropati durumlarını içerebilir. İntrinsik durum böbrek hastalığını temsil eder. Prerenal ve post-renal durumlar ise GFR de azalmaya yol açan böbrek dışı hastalıklar sonucudur. Bu prerenal ve post-renal sebepler devam ettiği sürece renal hücresel hasara ve sonuç olarak intrinsik hastalığa dönüşecektir (55). ABH RIFLE, AKIN ve KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) gibi temelde SCr değeri kullanılan sınıflamalar ile değerlendirilir.

**Tablo 1. RIFLE Sınıflaması**

RIFLE		
Sınıf	GFR Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
Risk (Risk: <b>R</b> )	SCr 1,5 kat yükselme ya da GFR'de >%25 azalma	6 saat <0,5 ml/kg/h
Hasar (Injury: <b>I</b> )	SCr 2 kat yükselme ya da GFR'de >%50 azalma	12 saat <0,5 ml/kg/h
Yetmezlik (Failure: <b>F</b> )	SCr 3 kat yükselme ya da GFR'de >%75 azalma ya da SCr seviyesinin $\geq 4$ mg/dl olması (en az 0,5 mg/dl akut yükseliş)	24 saat <0,3 ml/kg/h ya da 12 saat anüri
Kayıp (Loss: <b>L</b> )	Persistan ABH = renal fonksiyonun 4 haftadan uzun süreli komplet kaybı	
SDBH (ESKD: <b>E</b> )	3 aydan uzun süren Son dönem böbrek hastalığı	

*SDBH: Son dönem böbrek hastalığı, ESKD: End stage kidney disease*

**Tablo 2. AKIN Sınıflaması**

AKIN		
Evre	SCr Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
1	SCr $\geq 0,3$ mg/dl ya da bazal değerden 1,5 ile 2 kat arası artış	6 saat $< 0,5$ ml/kg/h
2	SCr $\geq 0,3$ mg/dl ya da bazal değerden 2 ile 3 kat arası artış	12 saat $< 0,5$ ml/kg/h
3	SCr seviyesinin 3 kattan daha fazla artışı ya da SCr $\geq 4$ mg/dl olması (en az 0,5 mg/dl akut yükseliş)	24 saat $< 0,3$ ml/kg/h ya da 12 saat anüri

**Tablo 3. KDIGO Kriterleri**

KDIGO		
ABH Evresi		
1	SCr 1,5 – 1,9 kat artış ya da $\geq 0,3$ mg/dl yükseliş	6 – 12 saat $< 0,5$ ml/kg/h
2	SCr 2 – 2,9 kat artış	$\geq 12$ saat $< 0,5$ ml/kg/h
3	SCr 3 kat artış ya da SCr $\geq 4$ mg/dl olması ya da RRT başlanması ya da $< 18$ yaş grupta eGFR $< 35$ ml/dk/1.73m <sup>2</sup> hesaplanması	24 saat $< 0,3$ ml/kg/h ya da 12 saat anüri

RRT: Renal replasman tedavisi (Diyaliz, böbrek nakli)

## 2.5. Kronik Böbrek Hastalığı

KBH, fonksiyonel nefronların kaybı nedeni ile meydana gelen bozulmuş böbrek fonksiyonu ve kalıcı idrar anormallikleri olarak tanımlanır. Bu hastalar ilerleyici kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski altındadır. KBH gelişimi ve ilerlemesi için risk faktörleri arasında arasında monojenik böbrek hastalıkları, üriner sistem anomalileri, diabetes mellitus, kontrolsüz arteriyel hipertansiyon, obezite, uzun süreli nefrotoksin maruziyeti, iklim, enfeksiyonlar ve kronik inflamasyon, maligniteler, akut böbrek hasarı sonucu nefron kayıpları, doğumdan itibaren düşük nefron sayısı ve obstrüktif üropatiye

sebeplerin neden olduğu akut ve kronik böbrek hasarları yer alır. KBH’de önlemeye, erken teşhise, altta yatan sebeplerin mümkünse tedavi edilmesine ve ilerlemeyi durdurmaya odaklanmak gerekmektedir. Tansiyon kontrolü ve hastalığa özel müdahale tedavinin temel taşıdır. Metabolik asidoz, sekonder hiperparatiroidizm ve anemi gibi kronik böbrek hastalığı komplikasyonları yaşam kalitesi ve kardiyovasküler sağlık açısından tanı ve tedavi gerektiren durumlardır.

KBH’ye sebep olabilecek yapısal anormallikler görüntülemelerde kist, tümör, malformasyon ve atrofi olarak karşımıza çıkabilir. Hipertansiyon, ödem, idrar çıkışında azalma gibi durumlar yol göstericidir ve SCr, ScysC ile tanınabilir. KDIGO, böbrek yapısı veya işlevindeki anormallikler üç aydan daha uzun süre devam ederse, kişiyi KBH olarak sınıflandırır. KBH’nin evrelendirilebilmesi için CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) sınıflama sistemi kullanılabilir. Hastalık progresyonu ve takip sıklığı önerileri açısından KBH’nin albuminüri ile değerlendirildiği bir diğer sınıflama ise KDIGO sistemidir. Glomerüler filtrasyon hızı ve albüminürinin şiddeti temelinde KBH'nin çok sayıda aşamasını tanımlamıştır (56).

**Tablo 4. CKD-EPI CKD Sınıflandırması**

CKD-EPI CKD			
Evre	Tanım	eGFR	Böbrek Fonksiyonu (%)
1	Normal fonksiyon	>90	90-100
2	Hafif fonksiyon kaybı	60-89	60-89
3a	Hafif – orta fonksiyon kaybı	45-59	45-59
3b	Orta- şiddetli fonksiyon kaybı	30-44	30-44
4	Şiddetli fonksiyon kaybı	15-29	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15	<15

KBH’yi sınıflandırdıktan sonra risk faktörlerini ve altta yatan sebepleri belirlemek çok önemlidir. Bu sınıflandırma, optimal tedavinin uygulanabilmesi için kılavuzlar tarafından tavsiye edilmektedir. Böbrek, kan homeostazı, kemik bütünlüğü, asit-baz dengesi, elektrolit seviyeleri ve kan basıncının düzenlenmesi ve korunmasında önemli olan süreçlerde yer alır. Nefronların

sayısı azaldıkça, hastalar metabolik asidoz, anemi, mineral kemik bozukluğu, arteriyel hipertansiyon, hiperürisemi gibi komplikasyonlar yaşar.

KBH değerlendirmesi ilk olarak eGFR hesaplanması için “CKD-EPI kreatinin denklemi” gibi formüller kullanılarak başlar. Bu kreatinin bazlı testler, kas hacmindeki değişikliklerden, diyet ve ilaçlara maruz kalma nedeniyle kreatinin tübüler sekresyonundaki değişikliklerden etkilenebilir (57,58). ScysC konsantrasyonlarını kullanan alternatif yaklaşımlar ayrıca önerilmektedir. Bu tetkikler kas hacmi ve diyetten etkilenmez ancak inflamasyon ve steroid uygulamalarından etkilenebilir (59).

## **2.6. Mesane Kanseri**

Mesaneden kaynaklı herhangi bir neoplazi mesane kanseri olarak adlandırılır. Mesane kanseri, idrar yolunun en sık görülen neoplazisidir. Mesane kanserinin ek sık görülen histolojik tipi ise yaklaşık %90 ile ürotelyal karsinomdur. Ürotelyal karsinom, ürotelyum kaynaklı neoplastik hücrelerin bazal membranı ya da daha derin tabakaları invazyonunu ifade eder. Tümör diferansiyasyonuna göre düşük ya da yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. Bu risk sınıflaması ve neoplazinin invazyon derinliği, hastalığın yönetimi için büyük önem arz etmektedir (60–62).

### **2.6.1. Mesane Kanseri Epidemiyoloji**

Mesane kanseri, tüm dünyada yedinci en yaygın kanser olarak görülmektedir. ABD’de erkeklerde dördüncü, kadınlarda sekizinci en yaygın kanserdir. İnsidansı yaş ile artmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş olan ülkelere göre insidansı iki kat fazladır. Amerika Birleşik Devletleri’nde mesane tümörünün %5’ten azı skuamöz hücreli karsinom olarak görülmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelerdeki endemik şistozomiyaz nedeni ile mesanede skuamöz hücreli karsinom görülme sıklığı daha fazladır (2).

Dünya çapında yaşa standardize edilmiş insidans oranı erkekler için 9.5 ve kadınlar için 2.4’tür. Avrupa Birliği’nde yaşa standardize edilmiş insidans oranı erkekler için 20 ve kadınlar için 4.6’dır. Avrupa’da yaşa standardize

edilmiş en yüksek insidans oranı Belçika'da, erkeklerde 31 ve kadınlarda 6.2, en düşük insidans oranı ise Finlandiya'da, erkeklerde 18.1 ve kadınlarda 4.3, olarak bildirilmiştir (100000 kişi/yıl başına) (2).

Dünya çapında, 2012'de mesane kanserinin yaşa standardize edilmiş ölüm oranı erkekler için 3.3 ve kadınlar için 0.86'dır (100000 kişi/yıl başına). Mesane kanseri insidansı ve ölüm oranları, risk faktörlerine ve tanı ve tedavi olanaklarına göre ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar kısmen çalışmalarda kullanılan farklı metodolojilerden ve veri toplama kalitesinden de kaynaklanmaktadır. Bazı kayıtlarda mesane kanserinin insidansı ve mortalitesi azalmıştır, bu muhtemelen nedensel ajanların azalan etkisinin bir yansımasıdır (2,63).

### **2.6.2. Mesane Kanseri Etyolojisi**

Mesane kanseri gelişiminde sigara içmek, şistozomiazis, bazı ilaçlar, boya, kauçuk ve petrol ürünlerine mesleki maruziyet rol almaktadır. En önemli risk faktörü sigara içmektir ve sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane tümörü riski sigara içme süresine ve yoğunluğuna bağlı olarak 2 ila 6 kat arttırmaktadır. Sigara içenlerde, sigara içmeyenlere oranla altı yıl daha erken gelişmektedir (64). Schistosoma haematobium patojeni ise mesaneye yerleşmesini takiben skuamöz metaplaziye ve sonucunda skuamöz hücreli karsinoma sebep olabilir. Mesane kanserine sebep olan kimyasal maddeler arasında fenasetin, siklofosamid, arilamin boyası ve anilin boyası yer alır (65–67).

### **2.6.3. Mesane Kanseri Patofizyolojisi**

Ürotelyal karsinom papiller ya da flat lezyon olarak gelişebilir. Tümörün progresyonu ve hastalığın prognozu genetik alt yapı ile ilişkilendirilmektedir. Genellikle basit hiperplaziler ve minimal displaziler sonucu oluşan düşük dereceli ürotelyal tümörler, 9. kromozomda heterozigotluk kaybı ve telomeraz ters transkriptaz (TERT), fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik alt ünite alfa (PIK3CA) izoformunun aktive edici mutasyonları ile stromal antijen 2'nin (STAG2) inaktive edici mutasyonları ile karakterizedir. Düşük dereceli, papiller ve kas invazyonu göstermeyen mesane tümörleri Siklin bağımlı kinaz

inhibitörü 2A (CDKN2A) kaybının sonucu olarak, sonradan kas invazyonu gösterebilir. Kas invazyonu gösteren mesane tümörleri ise flat displazilerden ya da karsinoma in situ'dan (CIS) kaynaklanır. Kas invazyonu gösteren tümörler tümör protein 53 (TP53) mutasyonları ve kromozom dokuzda heterozigotluk kaybı gösterir. İnvaziv tümörlerde retinoblastoma (RB1) ve fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) kaybı da gözlenebilir. Kas invazyonu göstermeyen mesane tümörleri genelde diploid karyotiplere sahipken kasa invaziv mesane tümörleri anöploiddir (2,68).

#### **2.6.4. Mesane Kanseri Histopatolojisi**

Mesane duvarı mukoza, submukoza, muskuler ve seroza olmak üzere 4 ayrı katmandan oluşur. En üstte bulunan mukoza, transizyonel hücreli epitel ya da skuamöz olmayan epitel tabakası olarak adlandırılan normal bir ürotelyum ile örtülüdür. En üst sırada büyük şemsiye hücreleri de barındıran beş ila yedi kat hücreli kalın bir tabakadır. Mesane ürotelyal karsinomu, morfolojik olarak papiller ve flat olarak kategorilendirilir. Papiller morfoloji papilloma, düşük malignite potansiyeli ve papiller karsinom olarak sınıflandırılırken flat lezyonlar ürotelyal CIS ve invaziv olarak sınıflandırılır.

Dünya Sağlık Örgütü ürotelyal karsinomu histopatolojik olarak nükleer anaplaziye göre düşük dereceli ya da yüksek dereceli olarak sınıflandırır. Birçok pT1 kanser papiller, düşük ya da yüksek dereceli olabilirken pT2 ve üzeri karsinomların çoğu yüksek derecelidir ve papiller değildir. Ürotelyal karsinom bazen skuamöz, glandüler, küçük hücreli gibi farklı morfolojik özelliklerle birliktelik gösterebilir.

Mesane kanseri hastalarının yönetiminde risk grubu ve evreleme çok önemlidir. Mesane tümörü tek odaklı ya da çok odaklı olarak görülebilir. Evrelemede patolojinin rolü çok büyüktür. Uygun evrenin belirlenebilmesi için invazyon derinliğinin bilinmesi gerekir. Patoloji raporu tümörün konumunu ve derecesini, invazyon derinliğini, materyalde detrusör kasının bulunup bulunmadığını, CIS varlığını ya da yokluğunu, lenfovasküler invazyon durumunu ve varsa eşlik eden varyant histolojiyi içermelidir (2,69).

### **2.6.5. Mesane Kanseri Değerlendirmesi**

En sık başvuru Őikayeti ağrısız makroskobik hematüridir. Diğer semptomlar mikroskopik hematüri, acil işeme hissi, dizüri olabilir. İlerlemiş tümörler pelvik ağrı ve obstrüksiyon ile ilgili semptomlar içerir. Kilo kaybı ve yorgunluk ile başvurabilirler.

#### **2.6.5.1. Fizik Muayene**

İyi bir fizik muayene rektal ve vajinal bimanuel palpasyon içermelidir. Lokal ileri hastalarda pelvik kitle palpe edilebilir. Mesane tümörü transüretral rezeksiyon (TUR-MT) öncesi pelvik duvar fiksasyonunu değerlendirmek için anestezi altında mutlaka bimanuel muayene yapılmalıdır. Bimanuel muayene sonrası ile sistektomi sonrası değerlendirilen T evresi tutarsız olabilir, bu nedenle dikkatli bir yorumlama gerekir (%11 yüksek evreleme, %31 yetersiz evreleme) (2,70,71).

#### **2.6.5.2. Görüntüleme**

Görüntüleme yöntemlerinde bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, intravenöz ürografi ve ultrason kullanılabilir. Herhangi bir yöntemle saptanan mesane tümörü için mutlaka sistoskopi, biyopsi ve/veya rezeksiyon yapılmalıdır (72). İdeal bir mesane biyopsisi invazyon değerlendirmesi için musküler tabakayı içermelidir.

Tanısal görüntüleme yöntemleri mesane kanseri için yüksek spesifiteye sahip olduğu için tanısal esnek sistoskopi yapılmadan rijit sistoskopi ve sonrasında da TUR-MT uygulanabilir.

#### **2.6.5.3. İdrar Sitolojisi**

İŐenen ya da mesane yıkamasından elde edilen materyalin incelenmesi yüksek dereceli tümörlerde yüksek duyarlılığa sahiptir. CIS vakalarında da yararlı bir göstergedir. Pozitif idrar sitolojisi, idrar yolunun herhangi bir yerinde bulunan ürotelyal tümörden kaynaklanabilir. Negatif idrar sitolojisi ise tümörü dışlamaz. İnvaziv mesane kanseri teŐhisi için spesifik bir üriner belirteç yoktur (2).



gerekmektedir. Risk sınıflamasında tümörün evresi, sayısı, boyutu, patolojik olarak derecesi, CIS ilişkisi, lenfovasküler invazyonu gibi parametreler kullanılır. Bu değerlendirme sonrası tümör düşük, orta, yüksek ya da çok yüksek riskli olarak sınıflandırılmış olur ve risk grubunun tedavi ve izlem algoritmasına uygun olarak yönetilir.

KIOMK hastalarında tedavide TUR-MT sonrası gerekirse intravezikal Basillus Calmette-Guëlin (BCG) uygulanır. Normalde bir tüberküloz aşısı olan BCG'nin intravezikal uygulamasının ürotelyal karsinomun nüksünü ve ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir. Kas invazyonu göstermeyen hastalar tedavi sonrasında sistoskopi ve sitoloji ile aktif olarak izlenir. Bu konservatif tedaviye dirençli tümörlerde sistektomi de bir seçenektir (69).

#### **2.6.7. Kasa İnvaze Mesane Kanseri**

KIMK hastalarında altın standart tedavi seçeneği RC ve UD'dir. KIOMK tedavi yönetimi hastanın risk sınıflamasına göre yapılırken, KIMK'de ise metastaz durumu, hastalık evresi ve klinik ek özelliklere göre tedavi yönetilir.

Evreleme için TNM sınıflandırma sisteminin kullanılması önerilir. Mesane tümörü evreleme sınıflandırma tümör değerlendirmesinde, T, invaze olmayan tümör, CIS, subepitelyal doku tutulumu, yüzeysel ya da derin kas tutulumu, mikroskopik ya da makroskopik perivezikal doku tutulumu, prostat stroması, seminal veziküller, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar tutulumu kriterlerini içerir. Lenf nodu değerlendirmesinde, N, tek ya da multipl hipogastrik, obturator, eksternal iliak ya da presakral lenf nodları ve iliak bifurkasyon lenf nodları tutulumunu içerir. Uzak metastaz değerlendirmesinde, M, reyonel olmayan lenf nodu metastazları ve diğer uzak metastazlar kriter olarak kullanılır (2,73,74).

**Tablo 5. Mesane Kanseri TNM Sınıflaması**

TNM Sınıflaması		
T - Primer Tümör		
<b>Tx</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor	
<b>T0</b>	Primer tümör için kanıt yok	
<b>Ta</b>	Non-invaziv papiller karsinom	
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ: 'flat tümör'	
<b>T1</b>	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş	
<b>T2</b>	Tümör kası invaze etmiş	
	<b>T2a</b>	Tümör süperfisyal-yüzeysel kası invaze etmiş (iç yarısı)
	<b>T2b</b>	Tümör derin kası invaze etmiş (dış yarısı)
<b>T3</b>	Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş	
	<b>T3a</b>	Mikroskopik olarak
	<b>T3b</b>	Makroskopik olarak (Ekstravezikal kitle)
<b>T4</b>	Tümör aşağıdakilerden herhangi birini invaze eder: prostatik stroma, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvik duvar, karın duvarı	
	<b>T4a</b>	Tümör prostatik stromayı, seminal vezikülleri, uterus veya vajinayı invaze etmiş
	<b>T4b</b>	Tümör pelvik duvarı veya karın duvarını invaze etmiş
N – Bölgesel Lenf Düğümleri		
<b>NX</b>	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor	
<b>N0</b>	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok	
<b>N1</b>	Gerçek pelviste 1 adet lenf düğümü metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)	
<b>N2</b>	Gerçek pelviste birden çok lenf düğümü metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)	
<b>N3</b>	Ana iliak lenf düğümü veya düğümlerine metastaz	
M - Uzak Metastaz		
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok	
<b>M1</b>	Uzak metastaz var	
	<b>M1a</b>	Bölgesel olmayan lenf düğümlerine metastaz
	<b>M1b</b>	Diğer uzak metastazlar

**Kaynak:** EAU Kılavuzları, <http://uroturk.org.tr>

Metastatik olmayan KIMK hastalarında optimal tedavi teorik avantaj ve dezavantajları göz önüne alınarak uygulanacak olan neo-adjuvan sispilin bazlı kemoterapiyi takiben RC'dir. Bazen tedavide, seçili hastalarda maksimal transüretal mesane tümörü rezeksiyonu ve ek olarak kemoradyasyon içeren ve trimodal tedavi olarak adlandırılan yaklaşım da uygulanabilir. Başarısız bir trimodal tedavinin kurtarma tedavisi ise yine RC olacaktır. Metastatik KIMK hastaları için öncelikle ise sispilin bazlı kemoterapiye uygun, karboplatin bazlı kemoterapiye uygun ya da kemoterapiye uygun olmayan hastalar olarak sınıflandırma yapılır.

Bu sınıflandırma sonrasında hastanın birinci basamak tedavisine karar verilir. Birinci basamak tedavi sonrası yapılacak olan değerlendirme ile idame tedavi, immünoterapi tedaviler planlanır. Parsiyel ya da tam yanıt alınmış, dikkatle değerlendirilmiş hastalarda medikal tedavi sonrası RC de bir seçenek olabilir (2,75–77).

## **2.7. Radikal Sistektomi ve Üriner Diversiyon**

RC tarihinin ilk zamanlarında, sistektomi sonrası üriner traktın rekonstrüksiyonunda daha çok teknik prosedürler üzerine yoğunlaşmıştır (78). İlk defa 1852 yılında Simon, RC'den ve üriner sistem rekonstrüksiyonundan, üreterosigmoidostomi bahsetmiştir (79).

### **2.7.1. Radikal Sistektomi ve Endikasyonları**

RC, mesanenin ve komşu organların bölgesel lenf düğümleri ile çıkarılmasını içerir. En iyi onkolojik sonuçlar için çıkarılması gereken bu komşu organlar erkekte prostat ve seminal veziküller, kadında ise overler, fallop tüpleri, uterus ve anterior vajinayı içerir. RC KIOMK, KIMK ya da metastatik mesane tümörü olgularında uygulanabilir. RC, KIOMT olgularında en sık olarak uygun BCG tedavisine rağmen nüks eden yüksek riskli hastalıkta uygulanmaktadır. Bu olgularda KIMT'e progresyon yüksektir ve RC küratif bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. BCG terapisi uygulanmaksızın, çok yüksek riskli KIOMT olgularında da RC ilk tedavi olarak endikedir. RC,

lokal ileri ve metastatik mesane tümörü olgularında ise sınırlı olarak uygulanmaktadır. Bu olgularda öncelikli olarak kemoterapi uygulanmakta ve tedaviye cevap durumuna göre takiben RC uygulanabilmektedir (2).

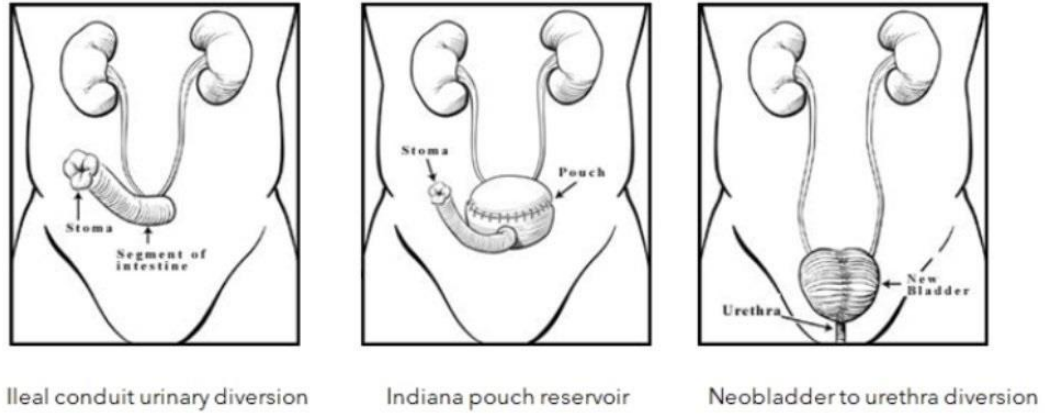
Kemoterapiye major cevap alınan ancak rezidü hastalığı olan olgular ile kemoterapiye tam yanıt veren ve rezidü hastalığı olmayan olgulara uygulanan RC sonrası sağkalım oranları karşılaştırıldığında benzer sonuç alındığı gösterilmiştir (77). Kanama kontrolü ve lokal semptomlar için ise nadir de olsa RC'nin endike olduğu durumlar vardır.

### **2.7.2. Üriner Diversiyon**

RC'yi takiben idrar akışının sağlanması için UD uygulanması gerekmektedir. UD, temelde kontinan ve inkontinan üriner diversiyon olarak iki ana kategoriye ayrılır. Cerrahi açıdan uygulanmasının daha kolay olması ve yaşlı popülasyonun operasyon sonrası daha kolay yönetilebilmesi nedeni ile inkontinan üriner diversiyonlar daha sık uygulanmaktadır (5).

En basit inkontinan üriner diversiyon tekniği ureterokutaneostomidir ancak striktür riskinin yüksek olması nedeni ile zaman içerisinde gözden düşmüştür. Bağırsak anastomozu komplikasyonlarından kaçınılmak istenen olgularda avantaj oluşturmakta ve bu nedenle nadir de olsa kullanılmaktadır.

Bir diğer basit inkontinan üriner diversiyon tekniği ise ureterosigmoidostomidir. Bu teknikten ise piyelonefrit ve kolon anastomoz sahasında adenokarsinom riski nedeni ile uzaklaşmıştır. Yaşlı ve komorbid hastalarda günümüzde en sık tercih edilen inkontinan üriner diversiyon protokolü ise IC olarak devam etmektedir.



*Şekil 6. Sık kullanılan üriner diversiyon teknikleri*

**Kaynak:** <https://www.grepmed.com/>

ICUD uygulanan hastalarda sık görülen komplikasyonlar parastomal herni, idrar yolu enfeksiyonu, taş oluşumu, böbrek yetmezliği, stoma stenozu ve üreter obstrüksiyonu olarak sayılabilir (80–82). Bu komplikasyonların görülme olasılığı ilk 5 yılda %45 ve 15 yılda %95 arasında değişmektedir (81,83).

Kontinan UD ise kutanöz kontinan diversiyon ve ortotopik yeni mesane olarak iki ana gruba ayrılır. Önemli inflamatuvar bağırsak hastalığı, böbrek yetmezliği ve şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu kontinan üriner diversiyonlar için mutlak kontrendikasyon oluşturur. Bu mutlak kontrendikasyonların sebebi idrarın inkontinan tekniklere göre daha fazla oranda yeniden emilmesi ve daha yüksek oranda metabolik komplikasyonlara yol açmasıdır. Pelvik ve abdominal radyoterapi öyküsü ve mental yetersizlik ise kontinan üriner diversiyon için rölatif kontrendikasyon oluşturur. Üretranın malign tutulumu ve tekrarlayan üretral darlıklar yeni mesane için kontrendikasyon oluştururken kontinan kutanöz diversiyon için engel teşkil etmez.

Kontinan kutanöz UD uygulanan hastalar yaşam boyu kendi kendine aralıklı kateterizasyon yapmayı kabul etmiş olmalıdır. Kutanöz kontinan UD hastalarında gündüz kontinans oranı ortalama %90 ve gece kontinans oranı ortalama %98 olarak bildirilmiştir. Bu tekniğin uygulandığı hastalarda

%20'sinde taş ve yeniden cerrahi gerektiren stoma darlığı görülmektedir. Ortotopik yeni mesane uygulamasının ortaya çıkması ile kutanöz kontinan UD uygulama sıklığı azalmıştır (84,85).

Ortotopik yeni mesane tekniği ile UD uygulanan hastalar işeme fonksiyonunu valsalva manevrası ve eksternal sfinkterin gevşetilmesi yolu ile gerçekleştirirler. Gündüz kontinans oranı farklı merkezlere göre %48 ile %100 arasında değişirken depolama refleksinin olmaması nedeni ile gece inkontinansı vardır. Mesanenin tam boşalamaması nedeni ile hastalarda %5 ile %25 arasında değişen oranlar ile kendi kendine kateterizasyon gereksinimi olmaktadır. Bu tekniğin uygulandığı grupta valsalvaya sekonder ventral herni görülme sıklığı artmıştır (86).

## **2.8. Radikal Sistektomi ve Üriner Diversiyon Komplikasyonları**

20. yüzyılın ilk yarısına kadar sistektomi sonrası uygulanan rekonstrüksiyon tekniği bilateral ureterosigmoidostomi olmuştur. Ancak bu uygulama bağırsağın en büyük kısmının, en uzun süre idrara maruz kalmasına sebep olmuştur. 1950 yılında ise Ferris ve Odel hiperkloremik metabolik asidozdan bahseden ilk çalışmayı yayınlamıştır (87,88).

Bu çalışma sonrasında üreteral obstrüksiyon nedeni idrar asidizasyonunda defekt, piyelonefrit, idrara temas eden bağırsaktan lümene bikarbonat salınması, idrarda bulunan üreaz üreten bakteriler nedeni ile amonyak üretimi ve sonrasında geri emilimi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar ve teoriler ile hemen hemen aynı zamanlarda ise Eugene Bricker ilk defa daha az metabolik komplikasyonlara yol açan ileal kondüit tekniğini paylaşmıştır (89). İlerleyen zamanlarda ise ICUD uygulamış hastalarda da uzun vadede anlamlı problemler ortaya çıktığı fark edilmiştir. Temiz aralıklı kateterizasyon tekniğinin kabul görmesi ile birçok çocuk hastada diverte edilmiş kondüitler diverte edilmemiş bir teknik olan bağırsaktan mesane augmentasyonuna çevrilmiştir. Bu gelişmede ise radikal prostatektomi sonrası yapılan vezikoüretal anastomoz tekniklerinin katkısı olmuştur (90). Ancak augmente edilmiş mesanede kullanılan uzun bağırsak segmentleri,

idrarın hala büyük bir mukoza ile temasına engel olamamış ve elektrolit anormalliklerine sebep olmuştur. Ek olarak bu büyük segmentlerin kullanılması beraberinde nutrisyonel komplikasyonlar getirmiştir (91).

RC ve UD sonrası komplikasyonlar cerrahi, gastrointestinal, enfeksiyöz, yara yeri ve genitoüriner komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Bu komplikasyonlardan bir kısmı erken dönemde ortaya çıkabilirken bir kısmı da geç dönemde görülür. Cerrahi komplikasyonlar arasında vasküler ve üreteral yaralanmalar, komşu organ yaralanmaları önemli yer tutar. Gastrointestinal komplikasyonları arasında ileus, diare, konstipasyon, gastroenterit, duodenal ülser, anoreksi ve metabolik bozukluklar vardır. Enfeksiyöz komplikasyonlar ise üst üriner trakt enfeksiyonları, sepsis, bakteriyemi, apse, odağı bulunamayan ateş, ürinom, katetere bağlı enfeksiyonlardır. Yara yeri enfeksiyonu, insizyonel herni, stoma sahasında ağrı ve enfeksiyon, stoma hernisi, üreter anastomoz darlıkları, kronik böbrek hastalığı, akut böbrek hasarı gibi komplikasyonlar görülebilir. Bazı komplikasyonlar acil cerrahi işlem gerektirirken, metabolik komplikasyonların birçoğu geç dönemde görülür. Cerrahi işleme bağlı olarak derin ven trombozu, pulmoner emboli, lenfödem, lenfösel gelişebilir. Nörolojik olarak ise periferik nöropati, deliryum ve intihar düşüncesi bildirilmiştir (92).

Gastrointestinal mukoza, nispeten temas halinde olduğu maddelere geçirimsiz olan ürotelyal mukozadan farklıdır. UD uygulanan hastalarda metabolik anormallikler, bağırsağın yarı geçirgen ve metabolik olarak aktif mukozası idrarın atık ürünlerine maruz kaldığında ortaya çıkar.

En iyi diversiyon tipinin ve enterik segmentin seçilmesi böbrek fonksiyonu, önceki cerrahi ve/veya radyasyon öyküsü, el becerisi, yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi dahil olmak üzere birçok faktörün dikkate alınmasını içermelidir.

### **2.8.1. Gastrointestinal Sistem ve Elektrolit Fizyolojisi**

Gastrointestinal sistem (GİS) öncelikle su ve besinlerin sindirimi ve emilimi için çalışır. GİS boyunca maddelerin içe ve dışa akışı tüm bölümlerde meydana gelir ancak bu akış tek tipte değildir. Bu durum, lümen yüzeyindeki mekanizmaların ve hücre içi bağlantıların farklılıkları nedeniyle. Örneğin

hücre içi bağlantılar jejunum ve duodenumda en gevşek halde iken kolonda en sıkı haldedir. Gevşek bağlantılar, çözünen maddelerin ve suyun hızlı hareketine izin verir. Bu hızlı hareket, osmotik gradyan tarafından yönetilir ve iki yönde de meydana gelebilir. Sıkı bağlantılarda bu hareket çok daha yavaş ve az gerçekleşir.

Hücreler arasında bir miktar elektrolit hareketi meydana gelse de elektrolitlerin taşınması, özellikle hücre içi bağlantıları daha sıkı olan bağırsak bölümlerinde, ağırlıklı olarak transselüler mekanizmalar yoluyla gerçekleşir. Yüklü iyonlar, değişim portları aracılığıyla eşit iyonik yüke sahip farklı bir iyon için değiştirilebilir. Yüklü iyon için ortak taşıyıcılar aracılığıyla bir elektrokimyasal gradyan varsa, nötr çözünen maddeler yüklü bir iyonla birlikte taşınabilir. Hem değişim portları hem de yardımcı taşıyıcılar, hangi çözünen maddelerin değiş tokuş edildiğini veya birlikte taşındığını kontrol eden transmembran proteinlerdir. Bunlar, hücrenin içi ile lümen yüzeyi arasında var olan elektrokimyasal gradyan tarafından yönlendirilen pasif taşıyıcılardır. Son olarak, yüklü iyonlar, bir elektrokimyasal gradyan boyunca membran yüzeyindeki iletkenlik kanalları veya gözenekler boyunca hareket edebilir (93).

#### **2.8.1.1. Sodyum ve Potasyum**

Tüm bağırsak hücreleri, bazolateral membran üzerinde yer alan bir Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz pompasına sahiptir. Bu, düşük hücre içi sodyum konsantrasyonunu korur ve normal şartlar altında tüm çözünenlerin taşınmasını sağlayan elektrokimyasal gradyanı oluşturur.

İnce ve kalın bağırsakların lümen membranında Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> değişim portu bulunur. Hidrojen iyonunun salgılanması karşılığında sodyum absorpsiyonu, apikal veya luminal membran boyunca gerçekleşir ve bunu pasif olarak su takip eder. Bazolateral membran üzerinde bulunan Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz pompası daha sonra aktif olarak sodyumu hücreden dışarı pompalar. Bu işlem, bağırsak lümeni ve serum arasında var olan konsantrasyon gradyanına karşı bağırsak lümeninden sodyum emilmesine ve ardından lümene hidrojen salgılanmasına izin verir. Sodyum emilme etkinliği GİS boyunca daha distalde artar (93).

### **2.8.1.2. Klorür ve Bikarbonat**

Klorür metabolizması “emilim” ve “bikarbonat ile değişim” olarak iki ayrı şekilde değerlendirilebilir. Klorür emilimi jejunum, ileum ve kolonda gerçekleşir. Bikarbonat ile değişimi ise distal ileum ve kolonda gerçekleşir. Karbonik anhidraz tarafından hücre içinde üretilen bikarbonat, emilen her klorür karşılığında bağırsak hücresi tarafından lümeneye salgılanır. Klorür ve bikarbonat değişimi, bir değişim portu yoluyla gerçekleşir. Jejunum, ileum ve kolonda bulunan  $Cl_2/HCO_3$  değişim portuna sahip değildir. Bikarbonat salgılamak yerine, jejunum normalde mide salgılarını nötralize etmek için duodenumda salgılanan büyük miktarlarda bikarbonatı emer. Jejunumda bikarbonat absorpsiyonu,  $Na^+/H^+$  değişimi yoluyla hidrojen salgılanmasıyla lümenin asitlenmesine bağlıdır. Hidrojen iyonu, bikarbonat ile birleşerek su ve karbondioksit oluşturur, bunlar daha sonra hızla kana emilir ve bikarbonatın net yeniden emilmesine yol açar (93). Üriner diversiyon sonrası meydana gelen anormal fizyolojik durumlarda bu mekanizmalar farklılık göstermeye başlar.

### **2.8.2. Gastrointestinal Sistem ve Metabolik Komplikasyonlar**

Üriner rekonstrüksiyon için kullanıldığında hem proksimal hem de distal kolon segmentleri, mide, jejunum ve ileum, kendilerine özgü çözünen değişim fizyolojisine ve intralüminal üriner solütlerle etkileşimlerine dayanan farklı metabolik bozulmalar üretir. Bağırsakların her bölümünün emme ve salgılama kapasiteleri farklı olduğundan, her bölüm farklı bir klinik sendromla sonuçlanır. Ayrıca, tüm bu segmentlerle üriner rekonstrüksiyon sonrası metabolik komplikasyonların ciddiyeti, mukoza fizyolojisi, idrar ve bağırsak mukozası arasındaki temas süresi, idrarla temas eden mukozanın yüzey alanı, idrarda çözünen konsantrasyonu ve altta yatan fizyolojik durumla doğrudan ilişkilidir. Normal gastrointestinal sistemin bozulmasına bağlı komplikasyonlar da ortaya çıkar (94,95).

İnce ve kalın bağırsak segmentleri, ureterosigmoidostomi, ileal ve kolon kanalları, kontinan kutanöz intestinal kondüitler, ortotopik yeni mesaneler ve enterositoplasti dahil olmak üzere diğer segmentlerden daha sık ve çeşitli

konfigürasyonlarda kullanılmaktadır. Jejunal segmentler yalnızca kanal olarak kullanılmıştır, ancak nadiren ve genellikle uygun bir alternatifin yokluğunda, örneğin pelvik radyoterapi alan ve sınırlı ince ve kalın bağırsağı olan yüksek riskli hastalarda seçilebilirler (96).

Normal ürotelyum üriner solütler için çok yüksek derecede, geçirgen olmayan bir bariyer oluşturmaktadır. Bu durum, idrarda, serumda görünenden daha farklı konsantrasyonlarda atık ürünlerin uzaklaştırılabilmesini sağlar. Spesifik olarak idrar, yüksek konsantrasyonludur, düşük sodyum ve yüksek potasyum içerir. Genellikle asidiktir ve ihmal edilebilir ölçüde bikarbonat içerir (94,95).

### **2.8.2.1. Konsantrasyon Defekti**

UD çeşitlerinin konsantrasyon defektleri fark edilebilir ölçüde olmakla birlikte genellikle iyi kompanse edilir. Normal idrar osmolalitesi 500 ile 850 mOsm/L arasındadır. Serum osmolalitesi ise genellikle 290 mOsm/L civarındadır. İntestinal mukoza genellikle suya yüksek geçirgenlik göstermektedir. Yüksek konsantrasyonlu idrar bağırsak segmentine ulaştığında, suyun bağırsak lümenine hareketi nedeni ile vücudun volüm koruyucu yeteneği olumsuz etkilenir. Sonuç olarak, yüksek kan üre azotu (BUN) ve kreatinin oranına ve kronik prerenal yetersizlik durumuna yol açar. Bu durum kolon ve ileum için benzer özelliklerde olmasına rağmen, daha gevşek intraepitelyal bağlantıları nedeni ile jejunumda daha şiddetli seyretmektedir (97).

### **2.8.2.2. İleum ve Kolon: Hiperkloremik Metabolik Asidoz**

Hem ileum hem de kolonun apikal membran yüzeyi, belirli elektrolitlere özgü antiportlar içerir ve anyonları veya katyonları eş molar miktarlarda değiştirir. Normal ileum ve kolon mukozası üriner klorürü emer ve bağırsak lümenine bikarbonat salgılar. İdrarın bikarbonat içermediği ancak orta düzeyde klorür içerdiği bu ortamda, klorür emilirken bikarbonat UD lümenine hareket eder, böylece asidoz durumu başlatılmış olur (98).

Asidoz gelişmeye başladığında, böbrekler yanıt olarak idrara hidrojen iyonu salgılamaya başlar. Bu iyonlar idrarda fosfat ve az miktarda sülfat ile

tamponlanır. Fosfatın kemik metabolizmasında önem arz etmesi nedeni ile bu durum sonsuza dek süremez. Serbest hidrojen iyonları için distal tübüllerden amonyak oluşturularak tamponizasyona uyum sağlanır. Amonyak böbrekte glutaminin glutamata dönüştürülmesi ve glutamatın deaminasyonu ile kolayca ve bol miktarda üretilir. Bir kısmı yeniden emilirken, bir kısmı Henle döngüsünde hidrojen iyonlarına bağlanır ve distal tübüllerden geçer (99). Bu durum ise ikinci bir asidoz nedenidir. İleum ve kolon sahip oldukları Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz sayesinde sodyum emilimine izin verir. UD uygulanmış hastada bağırsak segmentine atılan sodyum miktarına eş molar miktarda amonyum geri emilir. Bu iki antiportun net etkisi ile amonyum ve klorür geri emilimi sonucunda hiperkloremik metabolik asidoz ortaya çıkar. Amonyak geri emiliminin, sistemik asidoz gelişiminde, salgılanan bikarbonattan ve geri emilen organik asitlerden daha fazla katkıda bulunduğu gösterilmiştir (100).

Ne yazık ki hem ileum hem de kolon, böbrekler tarafından atılan intraluminal amonyumu kolayca yeniden emer, bu da aslında bir iyatrojenik asitlenme defekti ile sonuçlanır. İdrara maruz kaldığında ileum ve kolon amonyak, amonyum, hidrojen ve klorürü yeniden emerken sodyum ve bikarbonat salgılar. Bağırsak hücreleri tarafından bağırsak lümenine bikarbonat salgılanması, asidoz oluşumunda ikincil bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Amonyum öncelikle iyonize formunda emilir ve absorpsiyonu lümen sodyum konsantrasyonu ile ters orantılıdır (101).

Amonyum geri emiliminin kesin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Amonyum geri emilimi potasyum kanalları yoluyla gerçekleşebilir. Bu hipotez, amonyum ve potasyum taşınmasının ters bir ilişkiye sahip olması, aynı iyonik yarıçapa sahip olması ve amonyumun böbreğin kalın çıkan kolunda potasyumun yerini aldığı bilmesine dayanır (102). Alternatif olarak amonyum, sodyum ve hidrojen değişimini inhibe etmesiyle desteklenen bir hipotez olan Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> değişim portunda sodyumun yerini alabilir (99).

Amonyumun geri emilim mekanizmasının tam olarak anlaşılmamasına rağmen, sistemik asidoz gelişimine bikarbonat salgılanmasından veya organik asitlerin yeniden emilmesinden çok daha fazla neden olduğu

gösterilmiştir (103). İleum ve kolon kullanılarak UD uygulanan hastalarda genellikle potasyum da tükenir. Renal fonksiyonel rezerv çoğu durumda emilen asit yükünün üstesinden gelebilir ve kabul edilebilir bir asit-baz dengesi sağlanabilir. Ancak tekrarlayan enfeksiyonlar ve anastomoz darlıkları nedeniyle böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda bu anormallikler daha da şiddetli hale gelecektir.

### **2.8.2.3. Jejunum: Hipokloremik, Hiponatremik, Hiperkalemik Metabolik Asidoz**

Jejunum, bağırsak lümenine büyük miktarda su çekilmesine neden olan ve önemli bir kronik dehidrasyon durumu yaratan oldukça gözenekli bir epitele sahiptir.

İdrarın jejunal lümenine teması ile osmolar gradyanlar lümenine geçer ve sodyum, klorür ve su konsantrasyonları hızla aşağı çekilir. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiportu, emilen hidrojen iyonu karşılığında daha fazla sodyum salgılamaya başlar. Şiddetli sodyum ve su kaybı, başlangıçta bir kasılma alkalozu oluşturabilir. Sodyum ve su kaybı bir kez dahi şiddetli olursa derin asidoza yol açan ölümcül pre-renal yetmezlik durumu yaratabilir. Bu, hiponatremi, hipokloremi, hiperkalemi, azotemi ile kendini gösteren bir jejunal kanal sendromuna yol açar ve genellikle metabolik asidoz ve bulantı, kusma, dehidratasyon, kas güçsüzlüğü, uyuşukluk ve bazen nöbet semptomları ile kendini gösterir. Jejunal konduitlelerdeki metabolik düzensizlikler çok şiddetli olduğundan, üriner rekonstrüksiyon için kullanımı tavsiye edilmez (96,104–106).

### **2.8.2.4. Gastrik Segmentler: Hipokloremik, Hipokalemik Metabolik Alkaloz**

Alt üriner sistem rekonstrüksiyonu için gastrik segmentlerin kullanılması 1956 yılında Sinaiko'nun köpekler üzerinde yaptığı deneysel çalışmalar ile ortaya çıktı (107). Gastrik segment kullanımının, böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda metabolik asidozun telafisi, emici yüzeylerin korunması ve daha az mukus salgılanması gibi birçok fayda sağladığı düşünüldü. Ancak günümüzde ciddi yan etkileri nedeni ile önerilmemektedir. Sahip olduğu K-H antiportları ve H ve Cl salgılanmasına ek olarak önemli miktarda su

salgılanması hipokalemik, hipokloremik metabolik alkalozaya neden olur. Bunlara ek olarak hematüri-dizüri sendromuna, hipergastrinemiye yol açabilir. Tüm bunlar letarji, zihinsel değişiklikler ve rekürren inatçı nöbetlerle sonuçlanır ve respiratuar asidoza bağlı solunum yetmezliğine yol açabilir (108–110).

### **2.8.3. Nutrisyonel Komplikasyonlar**

Büyük ileum veya kolon segmentleri ile UD'nin nutrisyonel komplikasyonları genellikle tahmin edilebilir. Bu komplikasyonlar, segmentlerin normal bağırsak yolundaki fonksiyonlarının kaybından kaynaklanır. İleumun ikinci yarısı, B12 vitamini, yağ asitleri, safra tuzları ve diğer birçok besin maddesinin emiliminden büyük ölçüde sorumludur. Olası komplikasyonlar bu fonksiyonlardaki bozulma kaynaklıdır.

#### **2.8.3.1. B12**

B12 reseptörleri ileumun distal beşte üçünde bulunmakla birlikte terminal kısımda yoğunlaşmış haldedir. UD için 60 cm ya da daha fazla distal ileum segmenti kullanılması B12 geri emilmesinde eksiklik yaratır. Kronik makrositik anemi ve geri dönüşsüz periferik nöropati ile kendini gösterebilir. Genellikle depoların tükenmesi 3 ile 4 yıl kadar sürmektedir. Serum B12 seviyesi kolayca izlenebilir ve gerekli durumlarda takviye edilebilir (111,112).

#### **2.8.3.2. Osteoporoz ve Osteopeni**

Bağırsak segmenti tarafından yeniden emilme nedeniyle idrar asidinin amonyum olarak etkin bir şekilde atılamaması, tampon olarak kullanılmak üzere kemikten aşırı fosfat kullanımına neden olur. Hayvan modelleri, uzun vadede bunun kemik demineralizasyonu ile sonuçlandığını göstermektedir. Pratikte ve özellikle yetişkinlerde, bu sorun önemsiz görünmektedir ve çoğu zaman tedavi gerektirmemektedir.

Çocuklarda ise bu durumun uzun vadede kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olmaktadır. Kemik reabsorpsiyonuna direkt etki eden ajanlara başvurmak yerine, sitrat ya da HCO<sub>3</sub> tuzlarının uygulanmasıyla asidozun

düzeltilmesi önerilir. Asidozun düzeltilmesine klinik yanıt yoksa kalsiyum ve D vitamini uygulanmalıdır (113–115).

### **2.8.3.3. Yağ Asidi ve Safra Tuzları**

Safra tuzları ile bağlanan yağ asitleri distal ileumdan geri emilir ve karaciğer yoluyla tekrar atılır. Safra tuzlarının geri emilmeden kolona geçmesi durumunda mukozaya zarar vererek emilim yüzeyinin azalmasına neden olabilir. Emilmeyen tuzlar kolondan klorür ve su salgılanmasına neden olabilir ve ishal ile sonuçlanabilir. Önemli ölçüde distal ileum ya da ileoçekal valv kaybı sonucu safra tuzları tükenir ve yağ emilim anormallikleri ve kronik ishal ile sonuçlanabilir. Bu hasta grubunda tedavide kolestiramin önerilmektedir (116–120).

### **2.8.4. İdrar Taşları**

UD uygulanan hastalar idrar yolu taşı için normal popülasyona oranla daha risklidir. Hastalar su kaybı nedeni ile kronik dehidrate halde olabilir. Özellikle uzun ileum segmenti olan hastalarda bağırsak kalsiyumunun yağ ile etkileşimiyle enterik hiperoksalüri gelişir. Emilim için bağlanmamış serbest oksalat miktarı artar ve kalsiyum oksalat taşları oluşur. Kronik asidoz durumunda ise böbrekte sitrat üretimi azalır ve hipositratüri gelişir. Sitratın taş kristalizasyonu için inhibitör özelliği azalmış olur. Ayrıca üriner rezervuarlar üre parçalayıcı organizmalar ile kolonize olur ve hastalar magnezyum NH<sub>4</sub> fosfat taşı oluşturmaya yatkın hale gelir (121,122).

### **2.8.5. Amonyak Ensefalopatisi**

Amonyak ensefalopatisi, aşırı amonyak emilimi nedeniyle oluşur. Artan idrar asidini tamponlamak için böbrek tarafından üretilen üriner amonyum, bağırsak segmenti tarafından portal dolaşıma geri emilir. Ornitin döngüsü yoluyla karaciğer, amonyağı böbrek tarafından atılan üreye metabolize eder. Karaciğer tipik olarak üriner amonyumun yeniden emilmesinin bir sonucu olarak üretilen aşırı serum amonyağın miktarını tolere edebilir. Ancak bu durum karaciğer yetmezliği ya da idrar yolunda üre parçalayan organizmaların varlığından kaynaklanan artan amonyak yükü durumunda

sorun haline gelir. Aşırı amonyak yükü karaciğerin detoksifikasyon yeteneklerini bastırabilir. Bu durum nöbetler, kafa karışıklığı, kişilik değişiklikleri ve amonyakojenik komaya neden olabilen ilerleyici tepkisizlik dönemleri ile karakterize nadir görülen amonyakojenik ensefalopati sendromuna neden olabilir (123–127). Bu durum çok nadirdir. Veriler, literatürde sadece birkaç vaka sunumu ile sınırlıdır.



### III. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Bu prospektif çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı kliniğinde, Ocak 2022 ve Eylül 2022 tarihleri arasında başvuran, KIMK tanısı sonrası RC endikasyonu konan, 58-70 yaş arasındaki erkek hastalar dahil edildi. Mesane kanseri ön tanısı klinik bulgular, radyoloji ve sistoskopi yardımı ile konulmuştur. Ön tanıyı takiben yapılan TUR-MT ve patolojik inceleme sonrasında KIMK tanısı konulmuştur. Hastaların tümünün TUR-TM materyali Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı tarafından incelenmiştir.

Dışlama kriterleri:

- Neo-adjuvan kemoterapi
- Unilateral veya bilateral hidronefroz (preop ya da postop dönemde)
- Tekrarlayan operasyon ihtiyacı
- Sepsis
- Çoklu organ yetmezliği
- Yoğun bakım yatışı
- ABH öyküsü
- Yüksek IPSS (herhangi bir kriterde 3 ya da daha üzeri skor)
- Sistoskopik bakıda infravezikal obstrüksiyon bulguları
- Mesane divertikülü

Veri analizine dahil edilecek hastalar, takipte gelişen erken ve geç dönem komplikasyonların değerlendirilmesi sonrasında seçilmiştir.

Neo-adjuvan kemoterapi uygulanmış olanlar, tanı anında unilateral ya da bilateral hidronefrozu olan hastalar dışlanmıştır.

Bir hasta ileus nedeni ile tekrar opere edilmiştir. Bir hastada sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişmiştir. Bir hastada kardiyak ve respiratuar yetmezlik nedeni ile yoğun bakım şartlarında ek tedavi gereksinimi oluşmuştur. Bir hastada unilateral hidronefroz gelişmiştir. Bir hasta ise

belirlenen takip prosedürüne uymamıştır. İzlem süreci boyunca hiçbir hastada akut renal hasar tablosu izlenmemiştir.

Obstrüktif üropatiye bağlı heterojeniteyi azaltabilmek amacı ile TUR-TM öncesi sistoskopik bakıda trabekülasyon artışı, sellüler yapılar ya da divertikül tespit edilen hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. IPSS'de 10 hasta hafif, 4 hasta orta şiddette semptomatik olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi ve takiplerin tümü üroloji servisinde yapılmıştır ve hastalar aynı prosedür ile takip edilmiştir.

### **3.2. Örneklerin Elde Edilmesi, Saklanması ve İncelenmesi**

Çalışmada hastaların preoperatif 3. gün, postoperatif 1. ay ve postoperatif 3. ay SCr, ScysC ve uNGAL değerleri kaydedildi. Eş zamanlı olarak ultrasonografi yardımı ile hidronefroz değerlendirmesi yapıldı.

SCr ve ScysC ölçümleri aynı numuneden aynı tüplerde ilk 30 dakika içerisinde yapıldı. Operasyon öncesi uNGAL için alınan idrar örnekleri, işeme sonrası mesane fizyolojik olarak boşaltıldıktan iki saat sonra yapılan ikinci işeme ile steril idrar kabına alındı. Her idrar numunesi steril enjektör yardımı ile 2 cc'lik iki farklı kaba aktarıldı ve -80°C'de muhafaza edildi. Operasyon sonrası birinci ve üçüncü ayda alınan idrar örnekleri, yeni ve boş bir ürostomi torbası içerisinde ilk 30 dakikada biriken idrar numunesinden alındı. Bu numune 2 cc'lik iki farklı numune kabına steril enjektör yardımı ile aktarıldı ve -80°C'de muhafaza edildi. Numunelerin saklanması ve analizi tek uzman doktor tarafından yapılmıştır.

SCr ve ScysC ölçümleri için Beckman Coulter AU5800 Analyzer kullanıldı. uNGAL ölçümleri için RelReader Diagnostics® Rel Reader ELISA Plater Analyzer cihazı ve FineTest® Human Lipocalin-2 ELISA Kit kullanıldı. Kullanılan kitin assay aralığı 0,313-20 ng/ml, hassasiyeti ise 0,188 ng/ml'dir.

“CKD-EPI 2021 kreatinin denklemi” ile SCr kullanılarak eGFR<sub>Cr</sub> hesaplandı ve kaydedildi. “CKD-EPI 2012 sistatin C denklemi” ile ScysC kullanılarak eGFR<sub>Cys</sub> hesaplandı ve kaydedildi (128).

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek fonksiyon ölçümü test verilerinin birbirleri ile korelasyonu ve bu ölçümlerden yola çıkarak hesaplanan eGFR değerlerinin korelasyonu değerlendirildi.

İstatistik hesaplamaları için SPSS v25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. İki değişken arasındaki ilişkinin gücü ve birbirleriyle olan ilişkilerinin ölçümü için Pearson Korelasyon Testi kullanıldı. Birbirleri ile ilişkili ölçümlerin ortalamalarının anlamlı farklılık gösterip göstermediğini ölçmek için parametrik olmayan bir test seçildi ve Friedman Testi kullanıldı. Tüm değişkenler %95 ve %99 güven düzeyinde incelendi ve 0,05'ten küçük saptanan p değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## IV. BULGULAR

### 4.1. Genel Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 14 hastada (n:14) minimum yaş 62, maksimum yaş 74 olup ortalama yaş 68,6 olarak hesaplandı. Tüm hastaların TUR-MT sonrası tümör evresi pT2b olarak sonuçlandı. Hastalara RC ve ICUD uygulandı. Çalışmaya dahil edilen 8 hastada TUR-MT sonrası kasa invaze rezidü tümör bulunurken, 6 hastada makroskopik olarak tam rezeksiyon sağlandı. RC öncesi kesitsel radyolojik incelemede hiçbir hastada T3, T4, N0, N3 ve M1 evreleme bulgusu görülmedi, lenf nodu değerlendirmesinde 9 hasta N1, 5 hasta N2 olarak değerlendirildi. RC materyalinin incelenmesi sonrasında 2 hasta T2bN1M0, 6 hasta T2bN2M0, 2 hasta T3aN1M0, 4 hasta T3aN2M0 olarak değerlendirildi.

**Tablo 6. Hastaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası TNM Sınıflaması**

Preop TNM	Sayı	Postop TNM	Sayı
T2bN1M0	9	T2bN1M0	2
T2bN2M0	5	T2bN2M0	6
		T3aN1M0	2
		T3aN2M0	4

*T: Tümör, N: Lenf nodu, M: Metastaz, n: Hasta sayısı*

Preop kontrollerde ortalama S<sub>Cr</sub> değeri 1,0257 mg/dL, ortalama ScysC değeri 1,5121 mg/L, ortalama uNGAL değeri ise 166,8307 ng/mL olarak ölçüldü.

Preop kontrollerin eGFR hesaplamalarında ortalama eGFR<sub>cr</sub> 79,5 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, eGFR<sub>cys</sub> 55,7857 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olarak hesaplandı.

Postop 1. ay kontrollerde ortalama SCr değeri 0,7457 mg/dL, ortalama ScysC değeri 1,3514 mg/L, ortalama uNGAL değeri ise 100,1766 ng/mL olarak ölçüldü.

Postop 1. ay kontrollerde ortalama eGFR<sub>cr</sub> değeri 96,1429 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, ortalama eGFR<sub>cys</sub> değeri 60,3143 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olarak hesaplandı.

Postop 3. ay kontrollerde ortalama SCr değeri 0,8443 mg/dL, ortalama ScysC değeri 1,3471 mg/L, ortalama uNGAL değeri ise 73,2217 ng/mL olarak ölçüldü.

Postop 1. ay kontrollerde ortalama eGFR<sub>cr</sub> değeri 88,4286 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, ortalama eGFR<sub>cys</sub> değeri 57,2857 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olarak hesaplandı.

**Tablo 7. SCr, ScysC ve uNGAL Genel İstatistik Verileri**

	Preop SCr	Preop ScysC	Preop uNGAL	Postop (1) SCr	Postop (1) ScysC	Postop (1) uNGAL	Postop (3) SCr	Postop (3) ScysC	Postop (3) uNGAL
<b>N</b>	14	14	14	14	14	14	14	14	14
<b>Ortalama</b>	1,0257	1,5121	166,8307	0,7457	1,3514	100,1766	0,8443	1,3471	73,2217
<b>SS ±</b>	0,42880	0,61461	48,80828	0,25788	0,40660	31,25523	0,22280	,25391	37,35398
<b>Minimum</b>	0,56	0,73	95,74	0,36	0,77	47,32	0,56	0,96	28,37
<b>Maksimum</b>	2,00	2,84	241,00	1,30	2,09	161,00	1,27	1,83	128,90

**Tablo 8. eGFRcr, eGFRcys ve uNGAL Genel İstatistik Verileri**

	Preop eGFRcr	Preop eGFRcys	Preop uNGAL	Postop (1) eGFRcr	Postop (1) eGFRcys	Postop (1) uNGAL	Postop (3) eGFRcr	Postop (3) eGFRcys	Postop (3) uNGAL
<b>N</b>	14	14	14	14	14	14	14	14	14
<b>Ortalama</b>	79,5	55,7857	166,8307	96,1429	60,3143	100,1766	88,4286	57,2857	73,2217
<b>SS ±</b>	22,79254	20,59884	48,80828	16,37943	19,32861	31,25523	14,03136	11,30213	37,35398
<b>Minimum</b>	35	24	95,74	58	34	47,32	59	39,60	28,37
<b>Maksimum</b>	101	105	241,00	122	100	161	106	79,40	128,90

SS: Standart sapma

Postop 1. ay ve post-op 3. ay eGFR<sub>cr</sub> ve eGFR<sub>cys</sub> hesaplamalarına göre yapılan KBH evrelemesi ve hasta sayıları tabloda belirtilmiştir. Verilere göre, cut-off eGFR değeri 59 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olarak alındığında (KBH evre 3a ve üzeri), postop 1. ayda 7 hastanın, postop 3. ayda ise 9 hastanın klinik uygulamalarda önem arz edecek KBH evre farklılığı göze çarpmaktadır.

**Tablo 9. Postop 1. Ay ve Posop 3. Ay KBH Sınıflaması**

Evre	Postop (1)		Postop (3)	
	n (eGFR <sub>cr</sub> )	n (eGFR <sub>cys</sub> )	n (eGFR <sub>cr</sub> )	n (eGFR <sub>cys</sub> )
1	11	1	8	-
2	2	5	5	4
3a	1	4	1	8
3b	-	4	-	2
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-

#### 4.2. Korelasyon Analizi Bulguları

Veriler Pearson Korelasyon Testi ile %95 ve %99 güven aralığında analiz edildi.

Analize göre preop, postop 1. ay ve postop 3. ay yapılan tekrarlayan SCr ve ScysC ölçümleri %99 güven aralığında her üç dönemde de birbirleri ile korelasyon göstermektedir ( $p < 0.01$ ). SCr ve ScysC ölçümleri uNGAL seviyesi ile korelasyon göstermemektedir.

Pearson Korelasyon Testi ile preop, postop 1. ay ve postop 3. ay yapılan eGFR<sub>Scr</sub>, eGFR<sub>cys</sub> hesaplamaları ve uNGAL ölçümleri analiz edildi. Preop, postop 1. ay ve postop 3. ay eGFR<sub>cr</sub> değerleri, eGFR<sub>cys</sub> değerleri ile korelasyon göstermektedir (sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ). Her üç dönemde de eGFR<sub>cr</sub> ve eGFR<sub>cys</sub> hesaplamaları uNGAL seviyesi ile korelasyon göstermemektedir.

**Tablo 10. SCr, ScysC ve uNGAL Korelasyon Analizi**

		Preop SCr	Preop ScysC	Preop uNGAL	Postop (1) SCr	Postop (1) ScysC	Postop (1) uNGAL	Postop (3) SCr	Postop (3) ScysC	Postop (3) uNGAL
Preop	<i>Pears. Corr.</i>	1	,800(**)	,151	,478	,658(*)	,240	,427	,216	
SCr	<i>p</i>		,001	,606	,084	,011	,409	,128	,458	
Preop	<i>Pears. Corr.</i>	,800(**)	1	-,070	,143	,429	,051	,407	-,100	
ScysC	<i>p</i>	,001		,813	,625	,126	,863	,148	,733	
Preop	<i>Pears. Corr.</i>	,151	-,070	1	,263	,436	,148	,203	-,122	
uNGAL	<i>p</i>	,606	,813		,363	,119	,614	,486	,678	
Postop (1)	<i>Pears. Corr.</i>	,478	,143	,263	1	,849(**)	,649(*)	,705(**)	,111	
SCr	<i>p</i>	,084	,625	,363		,000	,012	,005	,707	
Postop (1)	<i>Pears. Corr.</i>	,658(*)	,429	,436	,849(**)	1	,621(*)	,805(**)	-,091	
ScysC	<i>p</i>	,011	,126	,119	,000		,018	,001	,758	
Postop (1)	<i>Pears. Corr.</i>	-,139	-,213	,631(*)	-,179	,098	-,183	,067	-,094	
uNGAL	<i>p</i>	,635	,464	,016	,541	,738	,532	,820	,748	
Postop (3)	<i>Pears. Corr.</i>	,240	,051	,148	,649(*)	,621(*)	1	,667(**)	,350	
SCr	<i>p</i>	,409	,863	,614	,012	,018		,009	,221	
Postop (3)	<i>Pears. Corr.</i>	,427	,407	,203	,705(**)	,805(**)	,667(**)	1	,390	
ScysC	<i>p</i>	,128	,148	,486	,005	,001	,009		,168	
Postop (3)	<i>Pears. Corr.</i>	-,216	-,100	-,122	,111	-,091	,350	,390	1	
uNGAL	<i>p</i>	,458	,733	,678	,707	,758	,221	,168		

*Pears. Corr.*: Pearson Korelasyon, *p*: Sig. (2-tailed), \*: %95 güven aralığı, \*\*: %99 güven aralığı

**Tablo 11. eGFRcr, eGFRcys ve uNGAL Korelasyon Analizi**

	Preop eGFRcr	Preop eGFRcys	Preop uNGAL	Postop (1) eGFRcr	Postop (1) eGFRcys	Postop (1) uNGAL	Postop (3) eGFRcr	Postop (3) eGFRcys	Postop (3) uNGAL
Preop	1	,692**	-,240	,445	,617*	,060	,116	,279	,235
eGFRcr		,006	,409	,111	,019	,839	,693	,334	,418
Preop	,692**	1	-,091	,118	,317	,173	,103	,314	,026
eGFRcys	,006		,756	,688	,269	,555	,727	,274	,939
Preop	-,240	-,091	1	,338	-,488	,631*	-,208	-,076	-,122
uNGAL	,409	,756		,238	,076	,016	,476	,797	,678
Postop (1)	,445	,118	-,338	1	,844**	,098	,482	,604*	-,041
eGFRcr	,111	,688	,238		,000	,739	,081	,022	,888
Postop (1)	,617*	,317	-,488	,844**	1	,086	,547*	,639*	,220
eGFRcys	,019	,269	,076	,000		,770	,043	,014	,449
Postop (1)	,060	,173	,631*	,098	-,086	1	,061	-,003	-,094
uNGAL	,839	,555	,016	,739	,770		,835	,992	,748
Postop (3)	,116	,103	-,208	,482	,547*	,061	1	,651*	-,311
eGFRcr	,693	,727	,476	,081	,043	,835		,012	,279
Postop (3)	,279	,314	-,076	,604	,639*	-,003	,651*	1	-,392
eGFRcys	,334	,274	,797	,022	,014	,992	,012		,166
Postop (3)	,235	,026	-,122	-,041	,220	-,094	-,311	-,392	1
uNGAL	,418	,939	,678	,888	,449	,748	,279	,166	

Pears. Corr: Pearson Korelasyon, p: Sig. (2-tailed), \*: %95 güven aralığı, \*\*: %99 güven aralığı

### 4.3. Friedman Analizi

#### 4.3.1. Kreatinin ve Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

Operasyon öncesi, operasyon sonrası birinci ve üçüncü ay SCr ölçümlerinin ve bu ölçümlerle hesaplanan eGFR<sub>cr</sub> değerlerinin Friedman Testi ile değerlendirme sonuçlarına göre verilerin ortalamalarında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir ( $X^2$ : 10,582, p: 0,005).

**Tablo 12. Scr ve eGFR<sub>cr</sub> Friedman Analizi**

	Mean Ranks (SCr)	Mean Ranks (eGFR <sub>cr</sub> )
Preop	2,50	1,50
Postop (1)	1,32	2,68
Postop (3)	2,18	1,82

Friedman Analizi	
n	14
Chi-Square	10,582
df	2
p	,005

df: Serbestlik derecesi

#### 4.3.2. Sistatin C ve Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

Operasyon öncesi, operasyon sonrası birinci ve üçüncü ay ScysC ölçümlerinin ve bu ölçümlerle hesaplanan eGFR<sub>cys</sub> değerlerinin Friedman Testi ile değerlendirme sonuçlarına göre ise verilerin ortalamalarında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir ( $X^2$ : 0,571, p: 0,751).

**Tablo 13. ScysC ve eGFRcys Friedman Analizi**

	Mean Ranks (ScysC)	Mean Ranks (eGFRcys)
Preop	2,14	1,86
Postop (1)	1,86	2,14
Postop (3)	2,00	2,00

Friedman Analizi	
n	14
Chi-Square	,571
df	2
p	,751

df: Serbestlik derecesi

#### 4.3.3. Üriner Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

Operasyon öncesi, operasyon sonrası birinci ve üçüncü ay uNGAL ölçümlerinin Friedman Testi ile değerlendirme sonuçlarına göre verilerin ortalamalarında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir ( $X^2$ : 13,857, p: 0,001).

**Tablo 14. uNGAL Friedman Analizi**

	Mean Ranks (uNGAL)
Preop	2,79
Postop (1)	1,79
Postop (3)	1,43

Friedman Analizi	
n	14
Chi-Square	13,857
df	2
p	,001

df: Serbestlik derecesi

## V. TARTIŞMA

Onkoloji alanında her geçen gün hızla yeni gelişmeler yaşanmaktadır. Bu gelişmelerin sonucu olarak kanser hastalarının beklenen yaşam süreleri uzamaya başlamıştır. Gelişen görüntüleme yöntemleri, hedefe yönelik immunoterapi ajanları ve genetik tetkiklerin daha kolay ulaşılabilir hale gelmesiyle cerrahi, radyoloji, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisinin multidisipliner yaklaşımının beklenen yaşam süresinin uzamasındaki payı büyüktür. Bu durumda cerrahi ve dahili tedaviler sonrası yaşanan morbiditeler ve geç komplikasyonların yönetiminin önemi daha da artmaktadır. Günümüz bilgi birikimi ve imkanları ile kür sağlanamayacak olan hasta gruplarında dahi iyi bir konservatif ve palyatif yaklaşımla hastalığa bağlı sağ kalım uzatılabilmektedir.

UD uygulanan hastalar hangi diversiyon tekniği kullanılırsa kullanılsın artık normal bir üriner sisteme sahip değildir. Bu çalışma, UD uygulanmış hastaların takip ve tedavi süreçlerinde normal popülasyondan farklı değerlendirilmesi gerektiğini temel almaktadır. Üriner diversiyon uygulanan hastalarda, idrar yolu ile uzaklaştırılan maddeler ileal mukoza tarafından emilebilir ve bu durum serumdaki konsantrasyonlarını değiştirebilir (129).

Çalışmamız, böbrek fonksiyon belirteçlerinin birbirleri ile ilişkisini objektif olarak göstermektedir.

Çalışma örneklemini sadece erkek cinsiyetli hastalardan oluşmaktadır. Bu durum kullanılan ölçüm ve hesaplamaların cinsiyet bağımsız olmasını sağlamıştır. Erkek KIMK olgularında ileri yaş nedeni ile prostat hiperplazisi ya da prostat kanseri eşlik edebilmektedir (130). Prostat hiperplazisi ya da mesane tümörü nedeniyle oluşabilecek obstrüktif üropatiler böbrek fonksiyonlarına etki edebilir. Obstrüktif üropati nedeni ile bozulmuş olabilecek böbrek fonksiyonlarının çalışmamıza etkilerini minimuma indirebilmek için tanı anında unilateral ya da bilateral hidronefrozu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ek olarak Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)

değerlendirmesinden ve sistoskopi bulgularından da faydalanılarak grup mümkün olduğunca homojen hale getirilmiştir. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların IPSS'lerinde herhangi bir kriterde 3 ya da daha fazla skor bulunmamaktadır.

Operasyon sonrası takip döneminde mesane tümörü hastalarında hem ameliyata bağlı metabolik ve anatomik komplikasyonlar hem de primer hastalığa bağlı nüks ve metastazlar görülebilmektedir. Bütün bu durumlar ek tedavi gereksinimi doğurmaktadır. Özellikle enfeksiyon tedavilerinde ve kemoterapi uygulamalarında GFR ilaç etkinliği açısından önem arz etmektedir. Gerçek GFR'ye ulaşabilmek için altın standart inülin klerens testidir ancak klinik rutin kullanım için yeterince pratik değildir. İnülin analoglarının kullanıldığı renal sintigrafik incelemelerin uygulaması ise kolaydır ancak anormal fonksiyon gösteren üriner sistemlerde yanıltıcı olabilmekte, buna ek olarak radyasyon maruziyeti ve ek maliyet oluşturmaktadır. Dolayısı ile eGFR hesaplamaları için klinik olarak pratik ve kolayca ulaşılabilir biyobelirteçlerin ölçümleri formülize edilmiştir ve GFR tahmini için pratikte rutin olarak kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan biyobelirteç SCr'dir ve onu ScysC takip etmektedir.

GFR tahmin denklemlerinde filtrasyon biyobelirteci olarak ScysC kullanmanın kanıtlanabilir yararları olmuştur. SCr'ye ek olarak, yeni denklemlere ScysC eklenmesi veya SCr yerine ScysC kullanılması, ölüm, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler olaylar dahil olmak üzere olumsuz sonuçların riskini tahmin etmede artırılmış bir yetenek sağlamaktadır (131).

SCr ve eGFRcr'nin, düşük kas kütlesi seviyelerine sahip bireylerde sınırlamaları olduğu gösterilmiştir (131). Buna karşılık, ScysC 'nin yağsız vücut kütlesi ile hiçbir korelasyonu olmadığı, SCr'nin ise yağsız vücut kütlesiyle anlamlı bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir. ScysC kullanarak yağsız vücut kitlesine sahip bireylerde böbrek fonksiyonunun daha iyi değerlendirildiği gösterilmiştir (132). Ayrıca ScysC'nin hem yaş hem de ırktan daha az etkilendiği gösterilmiştir (12). Yağsız vücut kütlesinin etkilerine benzer şekilde, SCr diyetten etkilenir ve bu da kardiyovasküler olaylar veya

tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilgili kafa karıştırıcı sonuçlar meydana getirmektedir (133).

ScysC, GFR'de sadece hafif düşüş (60 ile 90 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> arasında) olan bireylerde eGFR'nin belirlenmesi için de faydalı olabilirken, bu bireylerde SCr değişiklikleri gözlenmez ve sonuç olarak GFR tahmin denklemleri güvenilir olmaktan çıkar. Bu nedenle NKF, yüksek komplikasyon riski taşıyan hastalarda eGFR için ScysC kullanımını önermektedir. ScysC ile SCr arasındaki uyumluluk, ScysC'nin klinik yararlılığını göstermiştir (134).

KBH hastalarında SCr ve ScysC tanısal değerini inceleyen bir meta-analiz çalışmasında her iki biyobelirteç arasında önemli bir ilişki saptanmıştır. Azalmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda tanısal doğruluk açısından ScysC daha üstün bulunmuştur (135).

ScysC ölçümlerinin maligniteye sahip olan hastalarda GFR için yanıltıcı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (136,137). Ancak sonraki dönemlerde kanser spesifik yapılan çalışmalarda bazı ürogenital tümörlerle ilişkisi gösterilse de mesane ürotelyal tümör ile ilişkisi gösterilememiştir (138–144).

Çalışmamızın verilerinin analizinde SCr ile eş zamanlı olarak tetkik edilen ScysC ölçümleri hem preoperatif hem de postoperatif dönemde birbirleri ile korelasyon göstermektedir ( $p<0.01$ ). Bu ölçümler temelinde hesaplanan eGFR<sub>cr</sub> ve eGFR<sub>cys</sub> değerleri de korelasyon göstermektedir (preoperatif  $p<0.01$ , postoperatif birinci ay  $p<0.01$ , postoperatif üçüncü ay  $p=0.012$ ).

Friedman analizinde preop ve postop dönemlerde hesaplanan eGFR<sub>cr</sub> ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken, eGFR<sub>cys</sub> ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. eGFR<sub>cr</sub> ve eGFR<sub>cys</sub> hesaplamaları karşılaştırıldığında, postop dönemde tanı ve tedavi uygulamalarında önem arz eden farklılıklar olduğu görülmektedir.

Nörojenik mesane disfonksiyonu hastalarında yapılan prospektif bir çalışma bu hasta grubunda eGFR değerlendirmesi için ScysC kullanımını önermektedir. İlgili çalışma eGFR hesaplamalarında kullanılan SCr ve ScysC ölçümlerini inülin klerensi ile karşılaştırmıştır. Nörojenik mesane disfonksiyonunda böbrek fonksiyon değerlendirmesi için ScysC ve ona bağlı eGFR formülünün kullanılmasını önermiştir. Bu çalışma, anormal üriner

sisteme sahip UD hastalarında eGFR için ScysC kullanılmasının daha doğru sonuç vereceği fikrini desteklemektedir ve çalışmamızla benzer özellikler göstermektedir (145,146).

Çalışmamızla benzer hasta grubu ile yapılan bir çalışmada RC uygulaması sonrası 3. ayda eş zamanlı ve bir kez tetkik edilen SCr ve ScysC değerlerinin korele olduğu gösterilmiştir (147). Bizim çalışmamızda ameliyat öncesi ve sonrasında ölçülen üç ayrı değer ile SCr ve ScysC korelasyonu gösterilmiştir ve bu çalışma ile benzer sonuçlar alınmıştır.

UD hastalarında böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için rutin pratik uygulamada SCr ölçümleri ve eGFR<sub>cr</sub> kullanılmaktadır. GFR'ye uygun dozda kullanılmayan farmakolojik ajanlar, korunması büyük önem arz eden böbrek fonksiyonlarının iatrojenik olarak daha da bozulmasına, ilaç etkinliğinin azalmasına ve ilaca bağlı komplikasyonların görülmesine yol açabilir. RC uygulanmış hastalarda oluşabilecek KBH evrelemesinde SCr kullanılması hastayı olduğundan daha düşük ya da yüksek evrede gösterebilir ve hatalı uygulamalara yol açabilir (148). KBH progresyonunu yavaşlatmak için önerilen ACE inhibitörleri, ARB'ler, SGLT2 inhibitörleri ya da non-steroid mineralokortikoid antagonisti gibi tedavilerin başlanmasındaki gecikme, artmış KBH riski taşıyan RC UD hastalarında progresyonu hızlandırabilir.

Normalde, idrarda çok düşük seviyede saptandığı gösterilen uNGAL seviyeleri hem preoperatif hem de postoperatif dönemde çalışmaya dahil edilen hastalarda normal aralıktan yüksek ya da üst sınıra yakın saptanmıştır. Ölçümün yapıldığı anda ya da öncesinde bu yüksekliğe sebep olabilecek bir akut böbrek hasarı durumu, laboratuvar ölçümlerinde ve klinik değerlendirmede, saptanmamıştır. Bu yüksekliğe sebep olabilecek birden fazla durum olabileceği düşünülmektedir. uNGAL ölçümlerini hangi nedenin ne derece etkilediği ya da etkileyecebileceği hakkında kesin kanıt bulunmamaktadır.

Preoperatif uNGAL ölçümü değerlendirildiğinde, bazı hastalarda idrarın rezidü tümör dokusu ile temas halinde olması ve hastalara son bir ay içerisinde TUR-MT uygulanmış olması iyileşme sürecindeki enflamatuvar değişiklikler nedeni ile sonuçları etkilemiş olabilir. Hematüri, dizüri gibi

nedenlerle azalmış üreteral peristaltik aktivite frekansı, pelvikaliksiyel sistem basıncında artışa ve uNGAL seviyesinin yükselmesine sebep olmuş olabilir (149).

Postoperatif dönemde ileal kondüitin mukus salgısı her hastada farklılık göstermektedir ve bu durumun uNGAL üzerine etkisi bilinmemektedir. Mukozal değişiklikler ilk bir haftada oluşmaya başlar ve tamamlanması bir yıla kadar uzayabilmektedir. Ancak bu durum hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Histopatolojik incelemeler idrar ile temas etmiş ileum mukozasında kronik inflamasyonun varlığını göstermiştir. İleum epitelinin idrar ile teması nedeni ile yaşanan dejeneratif ve enflamatuvar değişiklikler uNGAL sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Tüm veriler değerlendirildiğinde ise üriner NGAL ölçümlerinin üç ay içerisinde giderek azalması ve normal aralığa yaklaşması, ileal kondüit mukozasında zamanla meydana gelen villöz atrofi, transport, absorpsiyon ve salgı kabiliyetindeki bozulmaya, dolayısı ile kronik enflamasyona sekonder ileal NGAL üretiminin azalmasına bağlı olabilir (21).

İleal kondüit üriner diversiyon uygulanan hastalarda ileoüreteral reflüyü engellemek için bir valv mekanizması bulunmamaktadır. Ancak optimum kondüit uzunluğu ve ileal peristaltizmi sayesinde reflü, enfeksiyon ve obstrüksiyon riski en aza indirgenmektedir. Numunelerin eldesi sırasında piyelonefrit ya da semptomatik idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hasta olmamasına rağmen post-operatif dönemde tam idrar tetkiklerinde görülen bakteriüri ve lökositüriye bağlı nötrofil aktivitesi nedeni ile uNGAL seviyesi etkileniyor olabilir.

UD hastalarında akut böbrek yetmezliği tanısı ya da kronik böbrek hastalığı takibinde uNGAL kullanılması ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamıza göre RC ve UD uygulanmış hastalarda ABH ya da KBH değerlendirmesinde uNGAL erken dönemde sağlıklı sonuç vermemektedir. Uzun dönemde ise nasıl sonuç verebileceği hakkında henüz literatürde veri bulunmamaktadır. Mesane tümörü hastalarının uNGAL değerleri ile SCr ve ScysC değerleri arasında ve bunlara bağlı eGFR hesaplamaları arasında ilişki kurulamadı. Bu durumun, yukarıda bahsedildiği gibi üriner sistemi hem

preoperatif hem de postoperatif dönemde etkileyen birden fazla ve önlenemez değişken nedeni ile olduğu düşünölmektedir.

Çalışmamızda, SCr ve ScysC ölçümleri kullanılarak hesaplanan eGFR değerlerini karşılaştırabileceğimiz inülin gibi bir altın standart test ya da inülin analogu kullanılarak yapılmış renal sintigrafik bir inceleme bulunmamaktadır. İntestinal reabsorbsiyon mekanizmaları inülin için de geçerli olacaktır (150). Literatürde UD hastalarında GFR değerlendirmesinde inülin ya da analoglarının sonuçlarına ilişkin veriler de kısıtlıdır.



## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

UD cerrahi teknikleri konusunda 150 yılı aşkındır süregelen bilgi birikimi sayesinde ölümcül komplikasyonların çoğu önlenabilmektedir. UD uygulaması sonrası sıvı-elektrolit metabolizmasında kaçınılamayacak değişiklikler meydana gelir.

UD nedeniyle oluşan metabolik değişiklikler, bu hasta grubunu özel kılmaktadır. Geç dönem metabolik komplikasyonlarının önlenmesi ya da progresyonlarının yavaşlatılması için böbrek fonksiyonlarının en doğru şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. KBH, bu komplikasyonların en önemlileri arasında yer alır. Bütün bunlar, UD hastalarında SCr'den daha hassas bir biyobelirteç kullanılması gerektiğini düşündürmektedir. Farklı biyobelirteçlere göre hesaplanan GFR değerleri klinik uygulamalar için önem arz eden farklı sonuçlara sebep olabilmektedir.

Çalışmamız UD hastalarında böbrek fonksiyonlarının belirlenmesinde ScysC ölçümünün kullanılabileceğine yönelik yapılmış diğer çalışmaları desteklemekte ve güçlendirmektedir. Ek olarak UD hastalarında preop ve postop dönemdeki metabolik değişiklikler göz önüne alındığında eGFR hesaplanmasında ScysC'nin daha güvenilir olabileceği konusunda fikir vermektedir. Hem anatomik hem de metabolik değişikliklerin bir arada bulunduğu bu özel hasta grubunda böbrek fonksiyonlarının belirteci olarak SCr kullanılması tedavilerde gecikmeye ve yanlış uygulamalara neden oluyor olabilir.

KIMK hastalarında RC preop ve postop erken dönemde uNGAL ölçümlerinin ise sağlıklı sonuç vermediği görülmektedir.

Prospektif olarak yapılan çalışmamızdaki düşük hasta sayısı ve eGFR hesaplamalarının karşılaştırılabileceği bir altın standart parametrenin olmaması bulgularda net yorum yapılabilmesine engel olmaktadır. UD hastaları ve renal fonksiyon biyobelirteçleri konusunda daha geniş hasta grubu ile yapılacak ve bu tetkiklerin altın standart ölçümler ile karşılaştırılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

**Amaç:** Radikal sistektomi (RC) ve ileal kondüit üriner diversiyon (ICUD) cerrahisi sonrası hastalarda kaçınılmaz metabolik değişiklikler meydana gelmektedir.

Oluşabilecek metabolik komplikasyonları erken tanımak, önlemek ya da yavaşlatmak için serum kreatinin (SCr) ile serum sistatin C (ScysC) ve üriner nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (uNGAL) ölçümlerinin ilişkisi değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde Ocak 2022 ve Eylül 2022 tarihleri arasında açık RC ve ICUD uygulanan, tanı ve takipte hidronefrozu olmayan 14 hasta dahil edildi. Cerrahi öncesi 3. gün, cerrahi sonrası 1. ay ve 3. ayda aynı tüpten SCr ve ScysC ölçümleri yapıldı. Bu kan numuneleri ile eş zamanlı olarak idrar örnekleri toplandı ve uNGAL analizine kadar -80°C saklandı. Tüm idrar numuneleri aynı anda aynı uzman doktor tarafından analiz edildi.

**Bulgular:** RC ve ICUD uygulanan hastaların SCr ve ScysC ölçümlerinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızlarının (eGFR, eGRFcr ve eGFRcys) preop ve postop dönemde anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı. uNGAL analizleri ile SCr, ScysC, eGFRcr, eGFRcys sonuçları ile ilişki görülmedi. KBH evrelemelerinde eGFRcr ve eGFRcys arasında klinik uygulamalarda önemli olabilecek farklılıklar gözlemlendi.

**Sonuç:** KBH, RC ve UD'nin önemli komplikasyonları arasındadır. UD sıvı, elektrolit, idrar solütleri ve kreatinin metabolizması nedeniyle bu hasta grubunu özel kılmaktadır. Bulgularımız RC ve UD uygulanmış hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ScysC ve eGFRcys'nin daha güvenilir olacağını düşündürmektedir. Hesaplamaların güvenilirliği için daha geniş hasta popülasyonu ile SCr, ScysC, SCr ve ScysC'nin birlikte kullanıldığı eGFR hesaplamaları ile MAG3 gibi dinamik renal sintigrafi karşılaştırmalarının yapılması gereken çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Korelasyon, NGAL, radikal sistektomi, sistatin C, üriner diversiyon

## ABSTRACT

**Objective:** Inevitable metabolic changes occur in patients after radical cystectomy (RC) and urinary diversion (UD) surgery. The relationship between serum creatinine (SCr) and serum cystatin C (ScysC) and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) measurements was evaluated in order to diagnose early, prevent and slow down the metabolic complications that may occur.

**Materials and Methods:** The study included 14 patients who underwent open RC and UD in Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Urology Clinic between January 2022 and September 2022, without hydronephrosis at diagnosis and follow-up. SCr and ScysC measurements were made from the same tube, 3 days before surgery, 1 month and 3 month after surgery. Simultaneous with these blood samples, urine samples were collected and stored at -80°C until uNGAL analysis. All urine samples were analyzed by the same specialist doctor at the same time.

**Results:** It was determined that SCr and ScysC measurements and estimated glomerular filtration rates (eGFR, eGFR<sub>cr</sub> and eGFR<sub>cys</sub>) of the patients who underwent RC and ICUD showed a significant correlation in the preoperative and postoperative period. There was no correlation between uNGAL analyzes and SCr, ScysC, eGFR<sub>cr</sub>, eGFR<sub>cys</sub> results. Differences in CKD staging were observed between eGFR<sub>cr</sub> and eGFR<sub>cys</sub>, which may be important in clinical practice.

**Conclusion:** CKD is among the important complications of RC and UD. UD makes this patient group special because of the metabolism of fluids, electrolytes, urinary solutes, and creatinine. Our findings suggest that ScysC and eGFR<sub>cys</sub> would be more reliable in the evaluation of renal function in patients who underwent RC and UD. For the reliability of the calculations, studies with a larger patient population and comparisons of eGFR calculations using SCr, ScysC, both SCr and ScysC and MAG3 dynamic renal scintigraphy are needed.

**Keywords:** Correlation, cystatin C, NGAL, radical cystectomy, urinary diversion

## KAYNAKLAR

1. Martins FE, Holm HV, Lumen N. Devastated Bladder Outlet in Pelvic Cancer Survivors: Issues on Surgical Reconstruction and Quality of Life. *J Clin Med*. 2021 Oct 24;10(21).
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
3. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol*. 2008 Apr;53(4).
4. Browne E, Lawrentschuk N, Jack GS, Davis NF. A systematic review and meta-analysis of the long-term outcomes of ileal conduit and orthotopic neobladder urinary diversion. *Can Urol Assoc J*. 2021 Jan;15(1):E48–57.
5. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol*. 2003 Mar;169(3).
6. Shah SH, Movassaghi K, Skinner D, Dalag L, Miranda G, Cai J, et al. Ureteroenteric Strictures After Open Radical Cystectomy and Urinary Diversion: The University of Southern California Experience. *Urology*. 2015 Jul;86(1).
7. Schmidt B, Velaer KN, Thomas IC, Ganesan C, Song S, Pao AC, et al. Renal Morbidity Following Radical Cystectomy in Patients with Bladder Cancer. *Eur Urol Open Sci*. 2022 Jan;35.

8. Lane BR, Babitz SK, Vlasakova K, Wong A, Noyes SL, Boshoven W, et al. Evaluation of Urinary Renal Biomarkers for Early Prediction of Acute Kidney Injury Following Partial Nephrectomy: A Feasibility Study. *Eur Urol Focus*. 2020 Nov 15;6(6):1240–7.
9. Gurung PMS, Greenwell TJ, Shah PJR, Ockrim JL. Correlation of estimated and measured glomerular filtration rate in patients with interposed bowel in the urinary tract. *Scand J Urol Nephrol*. 2011 Sep;45(4).
10. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem*. 2005 Jan;38(1):1–8.
11. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. *Adv Clin Chem*. 2015;68:57–69.
12. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1545–52.
13. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*. 1995 Jan;47(1):312–8.
14. Bevc S, Hojs R, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula compared to serum creatinine-based formulas for estimation of glomerular filtration rate in patients with mildly to moderately impaired kidney function. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(6).
15. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 Apr;207(4):663–72.

16. Hjortrup PB, Haase N, Wetterslev M, Perner A. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Crit Care*. 2013 Apr 24;17(2).
17. Kim Y, Cho YS, Kym D, Yoon J, Yim H, Hur J, et al. Diagnostic performance of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and creatinine for acute kidney injury in burn patients: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(6).
18. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 May;3(3).
19. Rostami Z, Nikpoor M, Einollahi B. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Renal Transplant Recipients. *Nephrourol Mon*. 2013;5(2).
20. Bhavsar NA, Köttgen A, Coresh J, Astor BC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2012 Aug;60(2).
21. Deane AM, Woodhouse CR, Parkinson MC. Histological changes in ileal conduits. *J Urol*. 1984 Dec;132(6).
22. Seifter JL. Urinary creatinine-splitting bacteria after ileal-loop diversion causing underestimate of glomerular filtration rate. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12).
23. Costantini F, Kopan R. Patterning a complex organ: branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development. *Dev Cell*. 2010 May 18;18(5):698–712.
24. Ogobuiro I, Tuma F. *Physiology, Renal*. 2023.
25. Kreidberg JA. Podocyte differentiation and glomerulogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Mar;14(3):806–14.

26. Komlosi P, Bell PD, Zhang ZR. Tubuloglomerular feedback mechanisms in nephron segments beyond the macula densa. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009 Jan;18(1):57–62.
27. Cupples WA. Interactions contributing to kidney blood flow autoregulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007 Jan;16(1):39–45.
28. Holstein-Rathlou NH, Sosnovtseva O V, Pavlov AN, Cupples WA, Sorensen CM, Marsh DJ. Nephron blood flow dynamics measured by laser speckle contrast imaging. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Feb;300(2):F319-29.
29. Mount DB. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Nov 7;9(11):1974–86.
30. Roy A, Al-bataineh MM, Pastor-Soler NM. Collecting duct intercalated cell function and regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Feb 6;10(2).
31. Suchy-Dicey AM, Laha T, Hoofnagle A, Newitt R, Sirich TL, Meyer TW, et al. Tubular Secretion in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul;27(7):2148–55.
32. Gosling JA, Dixon JS. Species variation in the location of upper urinary tract pacemaker cells. *Invest Urol*. 1974 Mar;11(5).
33. Lukacz ES, Sampsel C, Gray M, Macdiarmid S, Rosenberg M, Ellsworth P, et al. A healthy bladder: a consensus statement. *Int J Clin Pract*. 2011 Oct;65(10).
34. Kohler TS, Yadven M, Manvar A, Liu N, Monga M. The length of the male urethra. *Int Braz J Urol*. 2008;34(4).
35. Hickling DR, Sun TT, Wu XR. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. *Microbiol Spectr*. 2015 Aug;3(4).

36. Araki I, de Groat WC. Developmental synaptic depression underlying reorganization of visceral reflex pathways in the spinal cord. *J Neurosci*. 1997 Nov 1;17(21):8402–7.
37. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jun;9(6).
38. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med*. 1988;39.
39. Di Micco L, Quinn RR, Ronksley PE, Bellizzi V, Lewin AM, Cianciaruso B, et al. Urine creatinine excretion and clinical outcomes in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov;8(11):1877–83.
40. de Geus HRH, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J*. 2012 Apr;5(2):102–8.
41. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jul;36(1):29–34.
42. Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem*. 2012 Apr;58(4):680–9.
43. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood*. 1997 May 15;89(10):3503–21.
44. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Jul;15(4):442–9.
45. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005 Mar;115(3):610–21.

46. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2534–43.
47. Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury--where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Mar;26(3).
48. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb;18(2).
49. Bhavsar NA, Köttgen A, Coresh J, Astor BC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2012 Aug;60(2):233–40.
50. Patel ML, Sachan R, Misra R, Kamal R, Shyam R, Sachan P. Prognostic significance of urinary NGAL in chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2015;8:139–44.
51. Schrezenmeier E V, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Mar;219(3):554–72.
52. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E, Malyszko JS, Poniatowski B, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2-4 chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2008;30(6).
53. Lim WH, Lewis JR, Wong G, Teo R, Lim EM, Byrnes E, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Kidney Function Decline and Kidney Disease-Related Clinical Events in Older Women. *Am J Nephrol*. 2015;41(2):156–64.

54. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 Apr;207(4):663–72.
55. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016 May;37(2):85–98.
56. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):825–30.
57. Rule AD, Bailey KR, Schwartz GL, Khosla S, Lieske JC, Melton LJ. For estimating creatinine clearance measuring muscle mass gives better results than those based on demographics. *Kidney Int*. 2009 May;75(10):1071–8.
58. Rule AD, Glassock RJ. GFR estimating equations: getting closer to the truth? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Aug;8(8):1414–20.
59. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009 Mar;75(6):652–60.
60. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2006 Jun;3(6).
61. Hinotsu S, Akaza H, Miki T, Fujimoto H, Shinohara N, Kikuchi E, et al. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol*. 2009 Jan;16(1).
62. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male

Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1).

63. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2006 Jun;3(6):327–40.
64. Hinotsu S, Akaza H, Miki T, Fujimoto H, Shinohara N, Kikuchi E, et al. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol.* 2009 Jan;16(1):64–9.
65. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* 2016 Sep;70(3):458–66.
66. Zeegers MP, Swaen GM, Kant I, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med.* 2001 Sep;58(9):590–6.
67. Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E. Hair dyes are mutagenic: identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975 Jun;72(6):2423–7.
68. Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK, Schoenberg M. The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. *J Urol.* 1998 May;159(5):1493–6.
69. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol.* 2022 Jan;81(1):75–94.

70. Ploeg M, Kiemeny LALM, Smits GA, Vergunst H, Viddeleer AC, Geboers ADH, et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol*. 2012;30(3).
71. Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, Nilsson B, Näslund I, Wiklund P. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol*. 1998 May;81(5).
72. Blick CGT, Nazir SA, Mallett S, Turney BW, Onwu NN, Roberts ISD, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int*. 2012 Jul;110(1).
73. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition.
74. Netto GJ, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Urinary Tract Tumors. *Eur Urol*. 2022 Nov;82(5):469–82.
75. Gakis G. Management of Muscle-invasive Bladder Cancer in the 2020s: Challenges and Perspectives. *Eur Urol Focus*. 2020 Jul 15;6(4):632–8.
76. Aminoltejari K, Black PC. Radical cystectomy: a review of techniques, developments and controversies. *Transl Androl Urol*. 2020 Dec;9(6):3073–81.

77. Dodd PM, McCaffrey JA, Herr H, Mazumdar M, Bacik J, Higgins G, et al. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2546–52.
78. Hendren WH. Historical perspective of the use of bowel in urology. *Urol Clin North Am*. 1997 Nov;24(4).
79. Simon J: Extrophia vesicae (absence of the anterior walls of the bladder and pubic abdominal parietes); operation for directing the orifices of the ureters into the rectum; temporary success; subsequent death; autopsy. *Lancet* 1852; 2: 568.
80. Feng D, Wang Z, Yang Y, Li D, Wei W, Li L. Incidence and risk factors of parastomal hernia after radical cystectomy and ileal conduit diversion: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2021 Mar;10(3):1389–98.
81. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol*. 2004 Sep;22(3):157–67.
82. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol*. 2003 Mar;169(3):985–90.
83. Kouba E, Sands M, Lentz A, Wallen E, Pruthi RS. Incidence and risk factors of stomal complications in patients undergoing cystectomy with ileal conduit urinary diversion for bladder cancer. *J Urol*. 2007 Sep;178(3 Pt 1).

84. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol.* 1999 Feb;161(2).
85. Steven K, Poulsen AL. The orthotopic Kock ileal neobladder: functional results, urodynamic features, complications and survival in 166 men. *J Urol.* 2000 Aug;164(2).
86. Steers WD. Voiding dysfunction in the orthotopic neobladder. *World J Urol.* 2000 Oct;18(5):330–7.
87. Ferris DO, Odel HM. Electrolyte pattern of the blood after bilateral ureterosigmoidostomy. *J Am Med Assoc.* 1950 Mar 4;142(9):634–41.
88. Odel HM, Ferris DO, Priestley JT. Further observations on the electrolyte pattern of the blood after bilateral ureterosigmoidostomy. *J Urol.* 1951 Jun;65(6):1013–20.
89. Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am.* 1950 Oct;30(5):1511–21.
90. Studer UE, Ackermann D, Casanova GA, Zingg EJ. A newer form of bladder substitute based on historical perspectives. *Semin Urol.* 1988 Feb;6(1):57–65.
91. Boyd SD, Schiff WM, Skinner DG, Lieskovsky G, Kanellos AW, Klimaszewski AD. Prospective study of metabolic abnormalities in patient with continent Kock pouch urinary diversion. *Urology.* 1989 Feb;33(2):85–8.
92. Hirobe M, Tanaka T, Shindo T, Ichihara K, Hotta H, Takahashi A, et al. Complications within 90 days after radical cystectomy for bladder cancer: results of a multicenter prospective study in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2018 Aug;23(4).
93. Hall, John, E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 13th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.

94. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *Indian J Urol.* 2013 Oct;29(4):310–5.
95. Chang SS, Koch MO. The metabolic complications of urinary diversion. *Urol Oncol.* 2000;5(2):60–70.
96. Klein EA, Montie JE, Montague DK, Kay R, Straffon RA. Jejunal conduit urinary diversion. *J Urol.* 1986 Feb;135(2):244–6.
97. Koch MO, McDougal WS, Thompson CO. Mechanisms of solute transport following urinary diversion through intestinal segments: an experimental study with rats. *J Urol.* 1991 Nov;146(5):1390–4.
98. Stein R, Rubenwolf P. Metabolic consequences after urinary diversion. *Front Pediatr.* 2014;2:15.
99. Stampfer DS, McDougal WS. Inhibition of the sodium/hydrogen antiport by ammonium ion. *J Urol.* 1997 Jan;157(1):362–5.
100. Koch MO, McDougal WS. The pathophysiology of hyperchloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. *Surgery.* 1985 Sep;98(3):561–70.
101. Koch MO, Gurevitch E, Hill DE, McDougal WS. Urinary solute transport by intestinal segments: a comparative study of ileum and colon in rats. *J Urol.* 1990 Jun;143(6):1275–9.
102. Garvin JL, Burg MB, Knepper MA. Active NH<sub>4</sub><sup>+</sup> absorption by the thick ascending limb. *Am J Physiol.* 1988 Jul;255(1 Pt 2):F57-65.
103. McDougal WS, Stampfer DS, Kirley S, Bennett PM, Lin CW. Intestinal ammonium transport by ammonium and hydrogen exchange. *J Am Coll Surg.* 1995 Sep;181(3):241–8.
104. Golimbu M, Morales P. Jejunal conduits: technique and complications. *J Urol.* 1975 Jun;113(6):787–95.
105. Golimbu M, Morales P. Electrolyte disturbances in jejunal urinary diversion. *Urology.* 1973 May;1(5):432–8.

106. Månsson W, Lindstedt E. Electrolyte disturbances after jejunal conduit urinary diversion. *Scand J Urol Nephrol.* 1978;12(1):17–21.
107. Sinaiko E. Artificial bladder from segment of stomach and study of effect of urine on gastric secretion. *Surg Gynecol Obstet.* 1956 Apr;102(4):433–8.
108. Adams MC, Mitchell ME, Rink RC. Gastrocystoplasty: an alternative solution to the problem of urological reconstruction in the severely compromised patient. *J Urol.* 1988 Nov;140(5 Pt 2):1152–6.
109. Peters CA. Bladder reconstruction in children. *Curr Opin Pediatr.* 1994 Apr;6(2):183–93.
110. Gosalbez R, Woodard JR, Broecker BH, Warshaw B. Metabolic complications of the use of stomach for urinary reconstruction. *J Urol.* 1993 Aug;150(2 Pt 2):710–2.
111. Steiner MS, Morton RA, Marshall FF. Vitamin B12 deficiency in patients with ileocolic neobladders. *J Urol.* 1993 Feb;149(2):255–7.
112. Jahnsen S, Pedersen J. Cystectomy and urinary diversion during twenty years--complications and metabolic implications. *Eur Urol.* 1993;24(3):343–9.
113. Lemann J, Litzow JR, Lennon EJ. Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. *J Clin Invest.* 1967 Aug;46(8):1318–28.
114. Sevin G, Koşar A, Perk H, Serel TA, Gürbüz G. Bone mineral content and related biochemical variables in patients with ileal bladder substitution and colonic Indiana pouch. *Eur Urol.* 2002 Jun;41(6):655–9.
115. Fujisawa M, Nakamura I, Yamanaka N, Gotoh A, Hara I, Okada H, et al. Changes in calcium metabolism and bone demineralization after orthotopic intestinal neobladder creation. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1108–11; quiz 1295.

116. Mekjian HS, Phillips SF, Hofmann AF. Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids: perfusion studies in man. *J Clin Invest.* 1971 Aug;50(8):1569–77.
117. Binder HJ, Rawlins CL. Effect of conjugated dihydroxy bile salts on electrolyte transport in rat colon. *J Clin Invest.* 1973 Jun;52(6):1460–6.
118. Hofmann AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. *Gastroenterology.* 1972 May;62(5):918–34.
119. Durrans D, Wujanto R, Carroll RN, Torrance HB. Bile acid malabsorption: a complication of conduit surgery. *Br J Urol.* 1989 Nov;64(5):485–8.
120. Chadwick VS, Gaginella TS, Carlson GL, Debongnie JC, Phillips SF, Hofmann AF. Effect of molecular structure on bile acid-induced alterations in absorptive function, permeability, and morphology in the perfused rabbit colon. *J Lab Clin Med.* 1979 Nov;94(5):661–74.
121. Pak CY. Citrate and renal calculi: new insights and future directions. *Am J Kidney Dis.* 1991 Apr;17(4):420–5.
122. Rudman D, Dedonis JL, Fountain MT, Chandler JB, Gerron GG, Fleming GA, et al. Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. *N Engl J Med.* 1980 Sep 18;303(12):657–61.
123. MCDERMOTT W V. Diversion of urine to the intestines as a factor in ammoniagenic coma. *N Engl J Med.* 1957 Mar 7;256(10):460–2.
124. Silberman R. Ammonia intoxication following ureterosigmoidostomy in a patient with liver disease. *Lancet.* 1958 Nov 1;2(7053):937–9.
125. Edwards RH. Hyperammonemic encephalopathy related to ureterosigmoidostomy. *Arch Neurol.* 1984 Nov;41(11):1211–2.

126. Donnard G, Dumotier J, Le Dantec P, Suppini A, Quinot JF. [Hyperammonemia encephalopathy after ureterosigmoidostomy]. *Cah Anesthesiol.* 1996;44(2).
127. Donnard G, Dumotier J, Le Dantec P, Suppini A, Quinot JF. [Hyperammonemia encephalopathy after ureterosigmoidostomy]. *Cah Anesthesiol.* 1996;44(2):149–51.
128. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration  
<http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/>.
129. Rinnab L, Straub M, Hautmann RE, Braendle E. Postoperative resorptive and excretory capacity of the ileal neobladder. *BJU Int.* 2005 Jun;95(9):1289–92.
130. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Stenzl A, Gakis G. Clinicopathological Features and Prognostic Value of Incidental Prostatic Adenocarcinoma in Radical Cystoprostatectomy Specimens: A Systematic Review and Meta-Analysis of 13,140 Patients. *J Urol.* 2017 Feb;197(2).
131. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013 Sep 5;369(10):932–43.
132. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Mar;3(2):348–54.
133. Tangri N, Inker LA, Tighiouart H, Sorensen E, Menon V, Beck G, et al. Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Feb;23(2):351–9.
134. Eisenberg MS, Thompson RH, Frank I, Kim SP, Cotter KJ, Tollefson MK, et al. Long-term renal function outcomes after radical cystectomy. *J Urol.* 2014 Mar;191(3):619–25.

135. Qiu X, Liu C, Ye Y, Li H, Chen Y, Fu Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Sep 22;8(42).
136. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Nakai K, et al. Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. *Clin Exp Nephrol*. 2008 Apr;12(2):132–9.
137. Eatemadi A, Aiyelabegan HT, Negahdari B, Mazlomi MA, Daraee H, Daraee N, et al. Role of protease and protease inhibitors in cancer pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother*. 2017 Feb;86:221–31.
138. Wang H, Gao L, Meng C, Yu N, Yang F, Zhang C, et al. Serum Cystatin C Level Is Not a Promising Biomarker for Predicting Clinicopathological Characteristics of Bladder Urothelial Tumors. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2617439.
139. Tokyol C, Köken T, Demirbas M, Dilek FH, Yörükoglu K, Mungan U, et al. Expression of cathepsin D in bladder carcinoma: correlation with pathological features and serum cystatin C levels. *Tumori*. 2006;92(3):230–5.
140. Guo S, Xue Y, He Q, He X, Guo K, Dong P, et al. Preoperative serum cystatin-C as a potential biomarker for prognosis of renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178823.
141. Guo K, Chen Q, He X, Yao K, Li Z, Liu Z, et al. Expression and significance of Cystatin-C in clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2018 Nov;107:1237–45.
142. Wegiel B, Jiborn T, Abrahamson M, Helczynski L, Otterbein L, Persson JL, et al. Cystatin C is downregulated in prostate cancer and modulates invasion of prostate cancer cells via MAPK/Erk and androgen receptor pathways. *PLoS One*. 2009 Nov 23;4(11):e7953.

143. Jiborn T, Abrahamson M, Gadaleanu V, Lundwall A, Bjartell A. Aberrant expression of cystatin C in prostate cancer is associated with neuroendocrine differentiation. *BJU Int.* 2006 Jul;98(1):189–96.
144. Ding L, Liu Z, Wang J. Role of cystatin C in urogenital malignancy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1082871.
145. Mingat N, Villar E, Allard J, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, Malavaud B, et al. Prospective study of methods of renal function evaluation in patients with neurogenic bladder dysfunction. *Urology.* 2013 Nov;82(5):1032–7.
146. Sung BM, Oh DJ, Choi MH, Choi HM. Chronic kidney disease in neurogenic bladder. *Nephrology (Carlton).* 2018 Mar;23(3):231–6.
147. Matsuki M, Tanaka T, Maehana T, Ichihara K, Yanase M, Matsukawa M, et al. Serum cystatin C can be used as a marker of renal function even in patients with intestinal urinary diversion. *Asian J Urol.* 2015 Jul;2(3):167–9.
148. Gershman B, Eisenberg MS, Thompson RH, Frank I, Kaushik D, Tarrell R, et al. Comparative impact of continent and incontinent urinary diversion on long-term renal function after radical cystectomy in patients with preoperative chronic kidney disease 2 and chronic kidney disease 3a. *Int J Urol.* 2015 Jul;22(7).
149. Kim S, Jacob JS, Kim DC, Rivera R, Lim RP, Lee VS. Time-resolved dynamic contrast-enhanced MR urography for the evaluation of ureteral peristalsis: initial experience. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Nov;28(5).
150. Koch MO, McDougal WS. Determination of renal function following urinary diversion through intestinal segments. *J Urol.* 1985 Mar;133(3).