



Medikal Ekspulsif Tedavi İçin Zaman Doldu Mu?

Ali Atan¹

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Giriş

Üriner sistem taş hastalığı dünyanın her coğrafyasında bulunan ve her popülasyonu etkileyen bir hastalıktır. Genel olarak üriner sistem taş hastalığı görülme oranı %10-25 arasında değişmektedir (1-3). Günümüzde üriner sistem taş hastalığı tedavisinde kullandığımız yöntemler; izlem-gözlem, medikal ekspulsif tedavi (MET), ekstra korporeal şok dalga tedavisi (ESWL), semirijit üreterorenoskopi (URS), retrograd intrarenal cerrahi (RIRC), perkütan nefrolitotomi (standart, mini, mikro PNL) ve son olarak açık cerrahidir (4). Tüm üriner sistem taş hastaları için uygun olan tek bir yöntem yoktur. Bu yöntemlerden hangisinin seçileceği hastaya ve işlemi yapacak cerraha bağlı olarak değişiklik gösterir. Hastaya ait faktörler; taşın yeri, taşın büyüklüğü ve hastanın anatomik özellikleridir. İşlemi yapacak cerraha ait faktörler ise deneyim ve sahip olunan teknolojidir (5). Bunlara ek olarak hastaların talepleri de tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır. Tedavi seçiminde amaç hastaların komplikasyonsuz ve en ucuz maliyet ile en fazla taştan kurtulmalarınıdır. Üriner sistem taş hastalarının önemli bir kısmı ise bir girişim yapılmadan sadece ilaç kullanımı ile taşlarından kurtulmayı istemektedirler. Bu nedenle MET üriner sistem taş hastalığı olan kişiler için önemli seçenek haline gelmiştir. Bu makalede güncel veriler ışığında kanıta dayalı olarak MET'nin durumu incelenmektedir.

Medikal ekspulsif tedavi ilk olarak 2002 yılında uluslararası literatüre girmiştir (6). Bu çalışmada distal üreterde lokalize taşı olan hastaların %80.4'ünde alfa-1 bloker tedavisinin taşın düşmesine yardımcı olduğu saptanmıştır. Ayrıca alfa-1 reseptör blokerlerin spazmoanaljezik etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi şekli araştırmacıların dikkatini çekmiş ve çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Bu yıldan günümüze internet'de "medical expulsive therapy and urolithiasis" anahtar kelimeleri ile arama yapıldığında 200 üzeri makale olduğu görülecektir. Bu sayılara göre 15 yılda 10 taneden fazla çalışma uluslararası literatürde yayımlanmıştır (7). MET uygulanmasında ilk endikasyon üreterde lokalize < 10 mm taşlardır. Diğer endikasyonlar ise; URS sonrası üreter taş fragmanları, ESWL sonrası böbrek taşları ve son yıllarda asemptomatik ve ≤5 mm renal kaliks taşları için de MET kullanımıdır (4,8-11). Gebelerde ve çocuk hastalarda bile MET'in kullanılabilmesi dair yayınlar vardır (12). MET kararı verilmiş hastalarda ağrı kontrolü iyi, renal fonksiyonlar normal, düzenli radyolojik takip mümkün olmalı ve sepsis bulguları olmamalıdır.

Medikal ekspulsif tedavi için çeşitli medikasyonlar kul-

lanılmıştır. Ancak günümüzde elde edilen verilere dayalı olarak kullanılması önerilen tek ilaç alfa-1 reseptör blokleri ilaçlardır. Alfa-1 reseptör blokleri ilaçlar hem taşın üst kısımdaki üreterde peristaltizmin sıklığını ve amplitüdünü hem de taş hizasındaki üreterde spazmı azaltırlar (13). Bu etkinin alfa-1 reseptörlerin dağılımıyla ilgili olduğu gösterilmiştir. Alfa-1 reseptör ekspresyonunun sadece mesane boynu, prostat ve distal üreterde olmadığı renal pelviste ve kalikslerde de olduğu saptanmıştır. Alfa-1 reseptör ekspresyonu açısından renal pelvis ve kalikslerde farklılık bulunmuştur (14).

Medikal ekspulsif tedavinin etkinliği açısından uluslararası literatür incelendiğinde çok sayıda çalışmada, sistemik derleme ve meta-analizde MET'in faydalı olduğu görülmektedir (15-23). MET'in üriner sistem taş hastalığında faydalı olduğunu belirten çok sayıda çalışmaya karşın bazı yazarlar metodolojilerinden ve hasta sayılarından dolayı bu çalışmaların verdiği sonuçları sorgulamışlar ve doğruluklarına şüphe ile bakmışlardır. Bu nedenle MET'in faydalı olmadığı yönünde kanaat bildirmektedirler (24). Bu yazarların olumsuz düşüncelerini destekler tarzda bazı klinik çalışmalarda da MET faydalı bulunmamıştır (25-28). Bu çalışmalardan birisinde genel sonuç olarak taş düşme oranını arttırmaya bile alfa blokerlerin taş düşme zamanını kısalttığı, ağrıyı ve analjezik ihtiyacını azalttığı belirtilmektedir (26). Ancak bu çalışmalar detaylı incelendiğinde ortalama taş boyutunun 4 mm den küçük olduğu görülmektedir. Taş boyutundan dolayı bu hastalarda MET'in uygun olmadığı bilinmektedir. Çünkü 2-4 mm arası taşların %95'inin spontan düşeceği net olarak gösterilmiştir (29). MET için uygun olan hastalarda taş büyüklüğünün 5 mm'den büyük olması gereklidir. Çünkü 5-10 mm arası taşların ise sadece %50'si spontan düşmektedir (29,30). Bunlar dışında bazı başka çalışmalarda da MET faydasız bulunmuştur. Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada silodosinin etkinliği incelenmiştir. Bu çalışmaya 4-10 mm arası üreterde lokalize taşı olan hastalar alınmıştır. Bütün grup açısından bakıldığında taşların düşmesinde silodosin ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmamasına karşın çalışmanın sonuç cümlesinde silodosinin distal üreter taşlarının düşmesini arttırdığı belirtilmektedir (31). MET faydasızdır görüşünü savunanların dayandığı en önemli çalışma İngiltere'de yapılmış 24 merkezin katıldığı ve 1200 hastanın dahil edildiği SUSPEND çalışmasıdır (32). Bu çalışmada sonuçlar radyolojik kontrolsüz değerlendirilmiştir. Hasta grubu 10 mm altı üreter taşı olan hastalardan oluşmasına karşın taşların çoğunluğu (75%) 5 mm'den küçüktür. Alt grup analizinde >5 mm taşı olan hastalarda alfa-1 blokerin

MEDİKAL EKSPULSİF TEDAVİ İÇİN ZAMAN DOLDU MU?

(%71.3) plaseboya (%60.6) göre faydalı olduğu yönünde bir eğilim olduğu belirtilmektedir. Daha yeni bir çalışmada 10 mm'den küçük distal üreter taşı olan hastalarda taşın düşmesi, taşın düşme zamanı, ağrı düzeyi ve analjezik ihtiyacı açısından tamsulosin'in faydalı olmadığı belirtilmesine karşın alt grup analizinde 5-10 mm arası taşlar için tamsulosinin taş düşmesini arttırdığı ve bir kontrendikasyon yok ise bu hastalara tamsulosin verilmesinin uygun olduğu belirtilmektedir (33). Tüm bunlardan çıkarılabilecek sonuç MET faydasız diyen çalışmaların uygun şekilde planlanmadığıdır.

Bu kafa karıştırıcı sonuçlardan sonra 2017 yılında yayımlanmış güçlendirilmiş, randomize plasebo kontrollü çalışmaların incelendiği çok yeni bir meta-analizde de MET'in etkinliği incelenmiştir (34). Bu sistemik derleme ve meta-analizde MET'in faydasız olduğunu düşünen yazarların önceki çalışmalarda eleştirdikleri noktalar söz konusu değildir. Bu çalışmada incelenen 10 çalışma, «Cochrane araştırma metodoloji» standartları kullanılarak seçilmiştir, bias riski düşüktür ve kanıt düzeyi A sonuçlar sunmaktadır. Bu çalışmanın birincil sonuç ölçümünde alfa reseptör blokerlerin üreter taşlarının düşme oranını arttırdığı saptanmıştır. İkincil sonuç ölçümlerinde alfa reseptör blokerlerinin özellikle 5 mm üzeri ve distal üreterde lokalize taşların düşmesini arttırdığı ve taş düşme zamanını da kısalttığı gösterilmiştir. Proksimal ve orta üreterde bulunan taşlarda ve 5 mm'den küçük taşlarda bu etki gösterilememiştir. Klinik pratiğimizde önemli rol oynayan Amerikan Üroloji Derneği, Avrupa Üroloji Derneği ve Kanada Üroloji Derneği kılavuzlarında da MET kullanımı önerilmektedir (11).

Tıp, çok dinamik bir bilimdir ve tıpta değişmeyen tek şey değişimdir. Bu nedenle tıpta mutlak doğru ve mutlak yanlış yoktur. Bunun en iyi örnekleri güncel verilere dayalı olarak BPH hastalarında antimuskarinik kullanımı ve prostat kanseri ile testosteron replasman tedavisi arasında bir ilişkinin olmadığını gösterilmesidir. Günümüz verilerine bakıldığında MET faydasız diyen bazı randomize, plasebo kontrollü çalışmalar olmasına karşın daha fazla sayıda randomize, plasebo kontrollü çalışmada, sistemik derleme ve meta-analizde, Cochrane veri analizlerinde ve güncel kılavuz önerilerinde faydalı olduğu belirtilmektedir. Bilim insanları olarak kanıtlar doğrultusunda karar vermek durumundayız.

Sonuç olarak tüm üriner sistem taşları için MET kullanımını düşünülmesi doğru değildir. Uygun hastaların seçilmesi ile doğru endikasyonlarda MET kullanımını faydalı görmektedir. Mevcut veriler ışığında özellikle distal üreterde lokalize ve 5-10 mm arası taşlarda MET'in geçerli ve faydalı bir tedavi seçeneği olduğunu söyleyebiliriz.

Kaynaklar

1. Romero V, Akpınar H, Assimios DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 12:86–96; 2010
2. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 367:333–344, 2006
3. Lee YH, Huang WC, Tsai JY et al. Epidemiological studies on the prevalence of upper urinary calculi in Taiwan. *Urol Int* 68:172–177, 2002
4. Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR; Urologic Diseases in America Project. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int* 68:1808–1814, 2005.

5. Wood KD, Gorbachinsky I, Gutierrez J. Medical expulsive therapy. *Indian J Urol* 30:60–64, 2014
6. Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J, et al. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1-blocker-Tamsulosin. *Int Urol Nephrol* 34:25-29, 2002
7. Gravina GL, Costa AM, Ronchi P, et al. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones. *Urology* 66:24-28, 2005
8. Naja V, Agarwal MM, Mandal AK et al. Tamsulosin facilitates earlier clearance of stone fragments and reduces pain after shockwave lithotripsy for renal calculi: results from an open-label randomized study. *Urology* 72:1006-1011, 2008
9. Zheng S, Liu LR, Yuan HC, et al. Tamsulosin as adjunctive treatment after shockwave lithotripsy in patients with upper urinary tract stones: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol Nephrol* 44:425-432, 2010
10. Daga S, Wagaskar VG, Tanwar H, et al. Efficacy of Medical Expulsive Therapy in Renal Calculi Less than or Equal to 5 Millimetres in Size. *Urology J* 13:2893-2898, 2016
11. Krocak T, Pace KT, Lee JY. Medical Expulsive Therapy: Worthwhile or Wishful Thinking. *Curr Urol Rep* 18:29, 2017
12. Sowter SJ, Tolley DA. The management of ureteric colic *Curr Opin Urol* 16:71–76, 2006
13. Karabacak OR, Yilmazer D, Ozturk U et al. The presence and distribution of alpha adrenergic receptors in human renal pelvis and calyces. *Urolithiasis* 41:385–388, 2013
14. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 368:1171–9, 2006
15. Singh A, Alter HJ, Littlepage A. A systematic review of medical therapy to facilitate passage of ureteral calculi. *Ann Emerg Med* 50:552–563, 2007
16. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol* 56:455–471, 2009
17. Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD008509, 2104
18. Liu C, Zeng G, Kang R, et al. Efficacy and safety of alfuzosin as medical expulsive therapy for ureteral stones: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10:e0134589, 2015
19. Huang W, Xue P, Zong H, et al. Efficacy and safety of silodosin in the medical expulsion therapy for distal ureteral calculi: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 81:13–22, 2016
20. Özsoy M, Liatsikos E, Scheffbuch N, et al. Comparison of silodosin to tamsulosin for medical expulsive treatment of ureteral stones: a systematic review and meta analysis. *Urolithiasis* 44:491–497, 2016
21. Wang RC, Smith-Bindman R, Whitaker E et al. Effect of tamsulosin on stone passage for ureteral stones: A systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 69:353–361, 2017
22. Raison N, Ahmed K, Brunckhorst O, et al. Alpha blockers in the management of ureteric lithiasis: A meta-analysis. *Int J Clin Pract* 71:12917, 2017
23. Wiseman OJ, McClinton S. *Int J Surgery* 36: 657-659, 2016

24. Patterson JM, Wiseman OJ. The Role of Medical Expulsive Therapy for Ureteral Stones: Against MET. *Eur Urol Focus* 3:5-6, 2017
25. Pedro RN, Hinck B, Hendlin K, et al. Alfuzosin stone expulsion. Therapy for distal ureteral calculi: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 179:2244-2247, 2008
26. Hermanns T, Sauermann P, Rufibach K, et al. Is there a role for tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones of 7 mm or less? Results of a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 56:407-412, 2009
27. Ferre RM, Wasielewski JN, Strout TD, et al. Tamsulosin for ureteral stones in the emergency department: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 54:432-439, 2009
28. Vincendeau S, Bellisant E, Holgatte A et al. Tamsulosin hydrochloride vs placebo for management of distal ureteral stones: a multicentric, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 170:2021-2027, 2010
29. Ordon M, Andonian S, Blew B, et al. CUA Guideline: Management of ureteral calculi. *Can Urol Assoc J* 9:837-851, 2015
30. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. *J Urol* 162:688-691, 1999
31. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 52:1610-1613, 2007
31. Sur RL, Shore N, L'Esperance J et al. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 67:959-64, 2015
32. Pickard R, Starr K, MacLennan G et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 386:341-349, 2015
33. Furyk JS, Chu K, Banks C et al. Distal ureteric stones and tamsulosin: a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trial. *Ann Emerg Med* 67:86-95, 2016
34. Amer T, Osman B, Johnstone A et al. Medical expulsive therapy for ureteric stones: Analysing the evidence from systematic reviews and meta-analysis of powered double-blinded randomised controlled trials. *Arap J Urol* 15:83-93, 2017.

Yazışma Adresi:

*Ali Atan,
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara
Tel: +90 532 424 20 82
e-mail: aliatanpitt@hotmail.com*