

ÜROLOJİ ALANINDAKİ ARAŞTIRMALARDA GÜNCEL METODOLOJİK YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR
DOÇ. DR. EMRE KANDEMİR

Üroloji Alanındaki Araştırmalarda Güncel Metodolojik

Editör

Doç. Dr. Emre Kandemir

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Emre Kandemir

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Mart, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-8512-71-8

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Çağımızın Görünmeyen Sorunu Mikroplastikler Osman Mert Yirmibeş	
BÖLÜM 2.....	21
Ürolojide Yapay Zekâ ve Makine Öğrenmesi Çalışmalarında Metodolojik Hatalar ve Çözüm Önerileri Ferhat Çoba	
BÖLÜM 3.....	35
Renal Hücreli Karsinom Mücahit Baltık	
BÖLÜM 4.....	51
Benign Prostat Hiperplazisi'nde Transperineal Prostat Lazer Ablasyonu Yusuf Özlülerden & Sinan Çelen	
BÖLÜM 5.....	63
Prostat Kanserinde İrreversibl Elektroporasyon (IRE) Tedavisi Sinan Çelen & Yusuf Özlülerden	



BÖLÜM 1

Çağımızın Görünmeyen Sorunu

Mikroplastikler

Osman Mert Yirmibeş¹

Mikroplastiklerin Tanımı

Plastikler, tekrar eden çok sayıda monomer zincirinden oluşan polimerlerden üretilen malzemelerdir. Plastik üretiminde hammadde olarak genellikle petrol ve doğalgaz kullanılmaktadır, ancak az da olsa mısır ve şeker kamışı gibi bitkisel hammaddelerden de yararlanılmaktadır (Tsiropoulos et al., 2015). İlk sentetik plastik ürün, 1907 yılında üretilen bakelittir (Patterson, 2011). Plastiklerin endüstriyel olarak kitlesel üretimi ise 1950’lerde başlamıştır. Küresel plastik üretimi 1950’lerden günümüze doğru sürekli artarak 2015’de 322 milyon ton, 2016’da ise 355 milyon tona ulaşmıştır. Üç dekat sonra 33 milyar ton üretileceği tahmin edilmektedir.

Plastikler; uygun maliyetli, hafif olması, kolay şekillenebilmesi, çok yönlü kullanımları ve korozyona karşı dayanıklılıkları gibi avantajları nedeniyle günlük hayatın birçok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Plastikler düşük bir oranda geri dönüştürülmekte veya uygun şekilde imha edilmektedir (Brown, 2019). Plastiklerin geri dönüşümünün ve imhasının yetersiz olması, plastik atıkların çevrede sürekli birikmesine neden olmaktadır (Rillig, 2012). İlk kez 1970’li yıllarda okyanuslarda tespit edilmiş olsa da plastik atıklar 2000’li yıllara kadar bilim dünyasında pek ilgi görmemiştir (Carpenter & Smith, 1972; Wong, Green, & Cretney, 1974).

Plastiklerin zamanla farklı bozunma mekanizmalarıyla kendini oluşturan monomerlere parçalanması ile mikroplastik (MP) kavramı ortaya çıkmıştır. İlk kez 2004 yılında Thompson ve ekibinin Britanya sahillerinde 5 mm’den küçük plastikleri tespit etmeleri ile MP kavramı gündeme gelmiştir. Boyutu 5 mm ile 1 mikrometre arasındaki partiküllere MP ismi verilmektedir (Fonseca, Gamarro, Toppe, Bahri, & Barg, 2017). MP’ler; endüstriyel amaçla üretilen primer MP’ler ve büyük plastiklerin parçalanması sonucu oluşan sekonder MP’ler olarak ikiye ayrılmaktadır.

Primer MP’ler; diş macunu, yüz temizleyicileri, deodorant gibi kişisel bakım ve kozmetik ürünlerinde, deterjan gibi temizlik malzemelerinde mikroboncuk

¹ Uzm. Dr., Dr. Vefa Tanır Ilgın Devlet Hastanesi, Üroloji, Orcid: 0009-0003-4106-967X

olarak kullanılan bilinçli olarak üretilen sentetik MP'dir (Wu, Yang, & Criddle, 2016). Tekstil ürünlerinde kullanılan sentetik lifler de bu grupta bulunmaktadır.

Sekonder MP'ler; rüzgar, dalga, aşınma, sıcaklık ve ultra viyole (UV) ışınları gibi mekanik, fiziksel ve biyolojik kuvvetlerle büyük plastiklerin parçalanmasıyla oluşmaktadır (Sharma & Chatterjee, 2017). Geri dönüştürülmeyen ve uygun şekilde imha edilmeyen plastikler sekonder MP'ler için asıl kaynağı oluşturmaktadır.

Mikroplastiklerin Kaynakları

MP'lerin ana kaynağını karasal ekosistem oluşturmaktadır (Horton, Walton, Spurgeon, Lahive, & Svendsen, 2017). MP'ler yağmur, kasırga, sel gibi doğal afetlerle, atık sularla veya doğrudan insanlar tarafından çevrenin kirletilmesiyle tatlı ve tuzlu su kaynaklarına ulaşır. Aynı zamanda karada bulunan MP'ler rüzgarla havaya karışıp atmosferi de kirletmektedir (Peries, Sewwandi, Sandanayake, Kwon, & Vithanage, 2024). MP'ler birçok faktörden kaynaklanmaktadır:

1. Plastik Ambalajlar:
 - Ambalaj Atıkları: Tek kullanımlık plastikler ve özellikle gıda ambalajları, çevreye karışan MP'lerin önemli bir kaynağıdır.
2. Giyim ve Tekstil Ürünleri:
 - Sentetik Tekstiller: Sentetik liflerden yapılan kumaşlar, yıkama sırasında liflerini kaybederek MP'lere dönüşebilmektedir.
3. Kozmetik ve Temizlik Ürünleri:
 - Mikroboncuklar: Kozmetik ürünlerde (deodorant, makyaj malzemeleri, peeling, sabun, diş macunu vb.) MP boncuklar kullanılmaktadır. Yüzey temizleyicilerinde korozif olarak da MP'ler bulunmaktadır.
 - Şampuanlar ve Losyonlar: Şampuanlar, losyonlar ve diş macunları MP parçacıklar içerir.
4. Araçlardan Kaynaklanan Mikroplastikler:
 - Lastik Aşınması: Araç lastiklerinin aşınmasıyla MP'ler açığa çıkmakta ve rüzgarla taşınarak çevreye yayılmaktadır.

- Fren ve Egzoz Sistemleri: Fren balataları ve egzoz sistemlerinden çıkan MP'ler de önemli bir kaynaktır.

5. Balıkçılık ve Denizcilik Faaliyetleri:

- Balıkçılık: Kullanılan ağlar, oltalar ve diğer denizcilik malzemeleri, gemilerden atılan plastik atıklar, gemi ve tekne kazalarıyla denizlerin kirlenmesi ile çevreye yayılan plastikler zamanla su ve güneş ışığından etkilenecek MP'lere dönüşmektedir.

6. İnşaat ve Yapı Malzemeleri:

- Yapı Atıkları: İnşaatlarda kullanılan yalıtım malzemeleri, plastik borular zamanla bozunarak MP oluşmaktadır.

7. Tarım ve Çiftlik Uygulamaları:

- Biyolojik ve Kimyasal Ürünler: Tarımda kullanılan plastik malzemeler ve tarım kimyasalları MP'ler için kaynak oluşturur.

Mikroplastiklerin İnsan Vücuduna Geçiş Yolları

İnsanlar, MP'lere oral, inhalasyon ve deri teması gibi çeşitli yollarla maruz kalmaktadır (Prata, da Costa, Lopes, Duarte, & Rocha-Santos, 2020). Oral yoldan maruziyet MP'le kontamine yiyecek ve içeceklerin tüketilmesiyle olmaktadır. Nehirler, göller ve yeraltı suları gibi su kaynakları içme suyunun asıl kaynağını oluşturur. MP'ler içme suyunda tespit edilmiştir. Ortalama MP konsantrasyonu musluk suyunda 4,23 MP/L iken, şişelenmiş sudaki 94,37 MP/L ile daha yüksek tespit edilmiştir (Cox et al., 2019). Besin zincirinde bulunan meyve ve sebzelerde MP'nin varlığı tespit edilmiştir. Atmosferdeki MP meyve ve sebzelerin yüzeyine yerleşebilir, ayrıca toprakta bulunan MP; bitkilerin kök sistemine ulaşarak burada birikerek bitkinin gövde ve daha uç kısımlarına yayılabilir (He, Guo, Li, & Wang, 2023; Zhenxia Li, Li, Li, Zhou, & Wang, 2021).

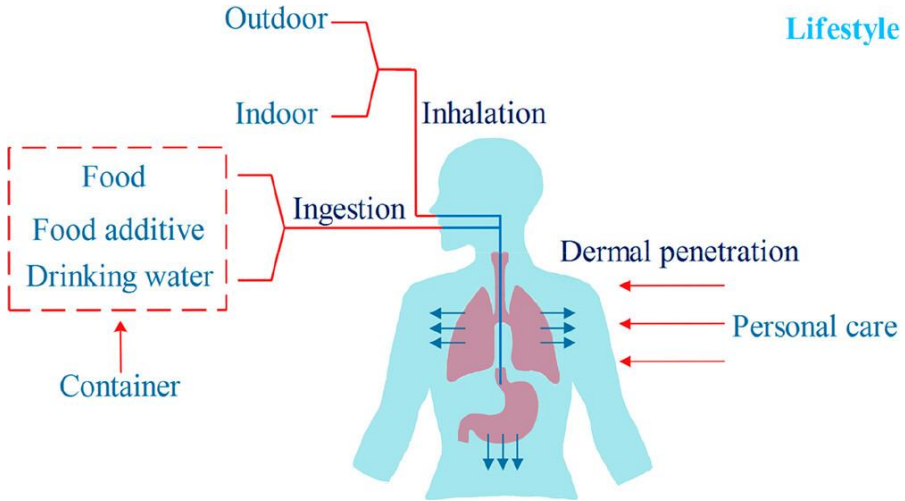
Plastik ambalajlı yiyecek ve içecekler özellikle ısıya maruz kaldığında MP salınımı oluşmakta ve gıdaları kontamine etmektedir (Bach et al., 2013). Balık, kabuklu deniz canlıları ve omurgasızlar gibi çeşitli deniz organizmalarında MP tespit edilmiştir (Vázquez-Rowe, Ita-Nagy, & Kahhat, 2021). Deniz canlılarının sularındaki MP'yi yutmasına ek olarak, bunların plastik kaplarda depolama ve taşıma işlemlerinde MP'le kontaminasyonu gerçekleşebilmektedir.

Tuz, insanların tükettiği temel gıda ürünlerinden biridir. Tuzlu suyun buharlaşması ve kristalleşmesiyle tuz üretilmektedir. Sularındaki MP'ler tuza geçebilmektedir (Lee, Kunz, Shim, & Walther, 2019). Bal, süt gibi ürünlerde de MP'ler tespit edilmiştir (Diaz-Basantes, Conesa, & Fullana, 2020). İnsan

vücutuna oral yoldan alınan MP'ler sindirim sisteminden geçerek başlangıçta, midede sindirim enzimleriyle karşılaşır ve daha sonra bağırsak epitel hücreleri yoluyla alınarak bağırsaklara geçebilirler (Okamura et al.). MP'ler endositoz yoluyla hücre içine alınabilir ve kan dolaşımına geçebilir (Dong, Liu, Hou, & Wang, 2023).

Sentetik giysi, halı, yapı malzemeleri, mobilya, deodorant gibi eşyalardan atmosfere MP'ler salınabilmektedir. Selüloz asetatından oluşan sigara izmaritleri de MP içermektedir (de Granda-Orive, Solano-Reina, & Jiménez-Ruiz, 2022). Çin'de yapılan bir çalışmada sigara içen ve içmeyen iki grubun bronkoalveolar lavaj (BAL) örnekleri karşılaştırıldığında, sigara içen grupta daha yüksek konsantrasyonda MP tespit edilmiştir (Lu et al., 2023). MP'ler atmosferik serpinti halinde solunum sistemi yoluyla insanlara geçebilmektedir. MP'ler, mukus ve siller gibi solunum sistemi savunma mekanizmalarını atlayabilir ve alveolar duvarı geçerek kan dolaşımına karışabilir (Amato-Lourenço et al., 2021). Ayrıca MP'ler alveolar makrofajlar tarafından yakalanarak lenfatik sisteme veya kan dolaşımına taşınabilir (Dong et al., 2023).

Cildimize sürdüğümüz krem, yüz temizleyicileri gibi kozmetik ürünlerin kullanılmasıyla, kontamine sularla duş alma sırasında, sentetik giysilerle MP'ler dermal yoldan insanlara nüfuz edebilmektedir. Saç folikülleri, ter bezleri veya açık yaralardan dermise ulaşan MP'ler kılcal damarlar tarafından emilerek kan dolaşımına ulaşabilir (Dong et al., 2023). İnsanların MP'lere maruz kalma yolları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. İnsanların mikroplastiklere maruz kalma yolları (Sun & Wang, 2023)

Mikroplastiklerin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Bağırsak florasının, bağırsak epitel hücreleri ile etkileşime girerek, patojenlerin neden olduğu hasarı azalttığı ve bağırsağın bariyer fonksiyonunun korunmasına katkı yaptığı bilinmektedir (de Kivit et al., 2014). MP'ler, bağırsak mikrobiyomunun değişmesine yol açarak karın ağrısı, şişkinlik ve bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklikler gibi semptomlara sebep olabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmada MP'lerin bağırsak epitelinin geçirgenliğini bozarak inflamasyona neden olabileceği, bağırsak fonksiyonunun bozulmasına ve kronik hastalıkların gelişmesine sebep olabileceği gösterilmiştir (Hirt & Body-Malapel, 2020). İnflamatuar bağırsak hastalığı olanların dışkılarında MP'lerin tespit edilmesi ve arasındaki pozitif korelasyona dayanarak, MP maruziyetinin inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (Yan et al., 2022).

Solunum yoluyla gelen MP'lerin çoğu mukozal bariyer tarafından uzaklaştırılırken bir kısmı akciğer dokusuna ulaşmaktadır, bunlar da akciğerlerde birikerek obstrüksiyona ve inflamasyona neden olabilir. Bu da astım, dispne, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi hastalıklara yol açabilir. Pauly ve arkadaşlarının insan ve sığır akciğer dokusu üzerinde yapılan çalışmada, kanserli akciğer dokusunda daha yüksek oranda plastik liflerin bulunduğunu bulmuşlardır (Pauly et al., 1998).

Vücuda giren MP parçacıklar, dolaşım sistemine girebilir ve dolaşım sistemi ile tüm organ ve dokulara ulaşabilir. Beyinde biriken MP'ler nörolojik inflamasyona ve hasara yol açarak nöronal fonksiyonu etkileyebilir ve nörodejeneratif hastalıkların gelişmesine sebep olabilmektedir (Sangkham et al., 2022). MP'lerin asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu inhibisyon %30'dan fazla olduğunda santral sinir sistemi fonksiyonunda bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir (Kushwaha et al., 2024).

Jin ve arkadaşları MP maruziyeti uygulanan erkek farelerde sperm kalitesinde ve testosteron seviyelerinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. MP'lerin testislerde inflamasyona yol açtığını ve kan testis bariyerini bozduğunu saptamışlardır (Jin et al., 2021).

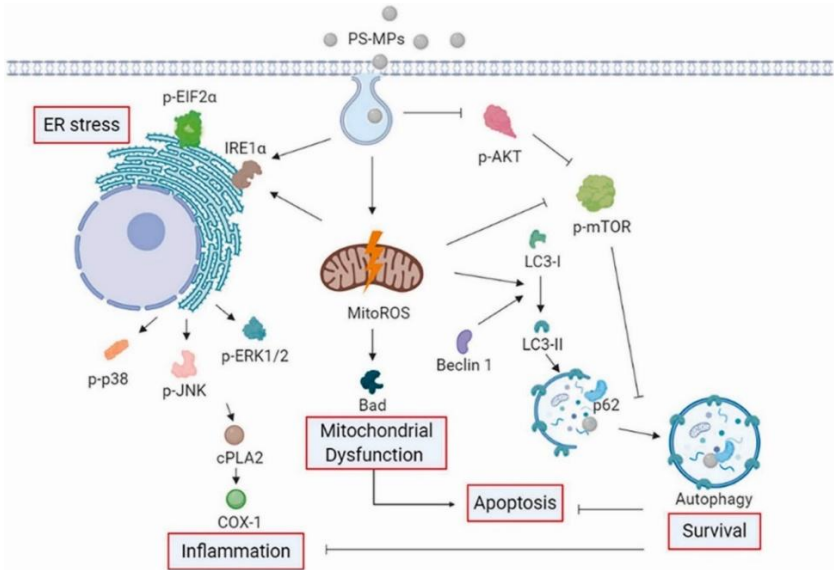
MP'ler dolaşım sisteminde hemolize neden olabilirler. Trombosit agregasyonuna yol açarak kanın pıhtılaşmasına yol açarak etkilenen bölgeye göre semptomlar gelişir (Lett, Hall, Skidmore, & Alves, 2021).

MP'lerin maruz kalma süreleri, kimyasal bileşimleri, partikül boyutu, şekli gibi durumlar doku ve organlar üzerindeki etkisiyle ilişkilidir. Yapılan

çalışmalarda, yüksek konsantrasyonlarda MP'lere maruz kalındığında hücreler üzerindeki toksik etkileri olduğu gösterilmiştir (Yong, Valiyaveetil, & Tang, 2020). Lin ve arkadaşlarının çalışmasında farelere farklı boyutlarda MP'lerin maruziyeti sonrası tüm gruplarda sperm hareketliliğinin bozulduğu izlenmiştir. MP'lerin boyutunun küçüldükçe daha dikkat çekici etkilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (Lin et al., 2024).

Mikroplastiklerin Potansiyel Toksikite Mekanizmaları

Yapılan hayvan çalışmaları, hücre içine giren MP'lerin oksidatif süreçleri, mitokondriyal disfonksiyonu ve endoplazmik retikulum (ER) stresini aktive edebileceğini göstermektedir. Bu moleküler süreçlere bağlı olarak, hücre fonksiyonları aktive veya inhibe edilerek hücrel toksisite olabilmektedir (Bastyans, Jackson, & Fejer, 2022). MP'ler reaktif oksijen tutucu serum proteinlerine afinitesi nedeniyle bu proteinlere bağlanarak hücrenin serbest reaktif oksijen türlerini (ROS) arttığı gösterilmiştir (Jeon et al., 2021). MP'ler hücrelere girerek, ER stresi ile ilişkili proteinlerde, mitokondriyal ROS'ta, enflamatuvar yanıtlarda ve otofajik tepkilerle ilişkili proteinlerde değişikliklere sebep olarak organizmada fizyolojik hasara yol açtığı etki mekanizması Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Mikroplastiklerin hücre düzeyinde etki mekanizması (Zhu et al., 2024)

MP maruziyetinin yol açtığı hücrel düzeyde toksik etki mekanizması ROS birikiminin artması ve buna bağlı olarak oksidatif stresin tetiklenmesi olduğu düşünülmektedir (Balali, Morabbi, & Karimian, 2024; Elizalde-Velázquez & Gómez-Oliván, 2021). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında, MP maruziyetinin ROS üretimine neden olarak oksidatif stresin artmasıyla hücre hasarının olduğu tespit edilmiştir (W. Wang et al., 2022). Goodman ve arkadaşları, MP'lerin böbrek hücrelerinde süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) genlerinin ekspresyonunda azalma sonucu, ROS üretimini artırdığını ve hücre canlılığını bozduğunu bulmuşlardır (Goodman, Hua, & Sang, 2022).

Oksidatif stresin neden olduğu hasara karşı hücrenin koruyucu tepkisinin düzenleyicisi nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2'dir (Nrf2). Nrf2, glutatyon (GSH), SOD, CAT ve hem oksijenaz-1 (HO-1) gibi antioksidan genleri aktive ederek koruma sağlamaktadır. MP'ler, Nrf2 yolunu inhibe ederek oksidatif strese yol açabilir (Huang et al., 2024).

Ekstrasellüler veziküller (EV), hücre dışına salınan, hücreler arası iletişimde, bağışıklık sisteminde görevli proteinler, Ribonükleik Asit (RNA) , ROS ve inflamatuvar mediatörler gibi biyoaktif molekülleri taşıyan lipid kaplı parçacıklardır. MP'lerin, EV üretimini artırdığını ve ROS oluşumunu indüklediği Wang ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (Goodman et al., 2022). Bu durum, ER stresi ile ilişkili proteinlerin aktivasyonuna ve fibroblastlarda Kollajen 1, plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI-1) ve bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) gibi fibrozla ilişkili proteinlerin ekspresyonunun artmasına sebep olmaktadır. MP'ler EV'lerin üretimini artırarak oksidatif strese, ER strese ve fibrozise neden olmaktadır (Huang et al., 2024).

Li ve arkadaşları, MP'lerin neden olduğu oksidatif stres sonrası hücrelerin apoptozunu ve mekanizmasını araştırmıştır. MP'lerin, oksidatif stres sonrası, ER stresinin inositol gerektiren enzim 1 (IRE1)/X-box bağlayıcı protein (XBP1) yolağını aktive ederek hücrelerde apoptoza yol açtığı tespit edilmiştir (Zhe Li et al., 2023).

MP'lerin Nükleer faktör-kappa B (*NF-κB*) sinyal yolağını aktive ederek ve pro-inflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu artırarak inflamasyona ve doku hasarına yol açmaktadır (Meng et al., 2022). Wang ve arkadaşları fare modeli çalışmasında, MP'lerin *NF-κB* yolunu aktive ederek mesane dokusunda inflamatuvar değişiklikler oluşturduğunu saptadı (Y. Wang et al., 2022).

MP'ler, gen ekspresyonunu modüle ederek ve hücrel metabolik süreçleri aksatarak tümör mikro çevresinde değişikliklere neden olabilir, bu da hücrelerin malign transformasyonuna katkı sağlayabilir, tümör büyümesi ve gelişimini

tetikleyebilir, tedavi yanıtını etkileyebilir. Ayrıca enflamasyon, ROS artışı, oksidatif stresin artması ve antioksidan mekanizmalarda bozulma deoksiriboz nükleik asit (DNA) hasarına, genetik mutasyonlara ve hatalı protein üretimine neden olarak kanser gelişme riskini artırabilir (Balali et al., 2024). Yapılan fare modeli çalışmasında MP'lerin over dokularında kanser gelişimi ve metastazında kritik rol oynayan apoptoz ve oksidatif stresi tetiklediği ortaya konmuş. Bu nedenle, MP'ler over kanserinin oluşumunda potansiyel bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş (Chen et al., 2024). Kim ve arkadaşları fare çalışması üzerinde MP maruziyetinin asialoglikoprotein reseptör 2 (*ASGR2*) ekspresyonunun arttırarak mide kanseri tedavisi direnç gelişimiyle ilişkili bulmuşlar (Kim, Zaheer, Choi, & Kim, 2022).

MP'ler geniş yüzey alanları ve gözenekli yapıları nedeniyle ağır metaller ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) gibi kanserojenler için adsorpsiyon bölgesi sunarak onların canlı dokulara taşınması sırasında vektör görevi görür. Ayrıca bu maddelerle birlikte sinerjistik toksisiteye yol açar (Huang et al., 2024). Sayed ve arkadaşlarının yapmış olduğu Nil tilapyası (*Oreochromis Niloticus*) hayvan modeli çalışmasında, PS ve motor yağı kombinasyonunun sinerjik toksik etkiye olduğu hematobiyokimyasal sonuçlar ve histopatolojik değişiklikler ile gösterilmiştir (Sayed et al., 2024).

Mikroplastiklerin Üriner Sisteme Etkileri

Üriner sistemin görevi, metabolik atıkları ve toksinleri vücuttan uzaklaştırmak, sıvı ve elektrolit dengesini sağlamaktır (Balzer, Rohacs, & Susztak, 2022). Vücudun homeostazının sağlanmasında görevli olan böbrekler tarafından kanın filtrasyonu ile oluşan idrar mesanede depolanarak üretra yoluyla dışarı atılmaktadır. Böbrekler, günlük yaklaşık 2000 litre kanı süzerek filtrasyon, geri emilim ve sekresyon süreçleri aracılığıyla idrar oluşumunu gerçekleştirir. Mikroplastiklerin organizmaya hangi yoldan alındığından bağımsız olarak, sistemik dolaşıma katılan bu partiküllerin renal filtrasyona uğraması ve ardından üriner sistem aracılığıyla elimine edilmesi beklenir. Bu nedenle üriner sistem, mikroplastiklerin potansiyel akümüasyonu açısından başlıca anatomik ve fizyolojik bölge olarak değerlendirilebilir (Cortinovis, Perico, Ruggerenti, Remuzzi, & Remuzzi, 2022).

Mikroplastik partiküller üriner sisteme ulaştıktan sonra reaktif oksijen türlerinin artışıyla ilişkili oksidatif hasar, proinflamatuvar yanıtların aktivasyonu, programlı hücre ölümü (apoptoz) ve otofajik süreçlerde düzensizlik gibi çoklu hücresel stres mekanizmalarını tetikleyebilir. Ayrıca bağırsak-böbrek ekseninden gelişen sistemik etkiler de bu patofizyolojik süreçte katkıda bulunabilir.

Bu mekanizmalar, renal ve ürener dokularda yapısal ve fonksiyonel bozulmaların derinleşmesine zemin hazırlar. Bunun yanında, böbrek metabolik homeostazının sekteye uğraması ve fibrotik süreçlerin uyarılması, ürener sistem hastalıklarına yatkınlığı artırabilecek ilave risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (de Oliveira et al., 2024).

Mikroplastikler sistemik dolaşım aracılığıyla ürener sisteme ulaşarak başta oksidatif stres olmak üzere çeşitli toksik süreçleri başlatır. Aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi; lipit, protein ve DNA hasarına yol açarken hücre içi Ca^{2+} dengesini bozarak endoplazmik retikulum stresini tetikleyebilir. Bu durum Endoplazmik Retikulum Stres (ERS)/IRE1/XBP1 ve ROS-bağımlı yolların aktivasyonu üzerinden proinflamatuvar ve proapoptotik gen ekspresyonunu artırır. Artan inflamatuvar yanıt, piroptoz ve immün hücre aktivasyonu ile ROS üretimini daha da yükselterek doku hasarını derinleştirir. Oksidatif stres–inflamasyon etkileşimi mitokondriyal disfonksiyona neden olarak enerji ve lipit metabolizmasını, ayrıca otofajik süreçleri bozar. Aşırı ROS birikimi hücre döngüsünü durdurarak proliferasyonu baskılayabilir. Sonuç olarak mikroplastiklere bağlı toksisite; inflamasyon, apoptoz, piroptoz, otofaji bozukluğu, fibrozis ve metabolik düzensizliklerin eşlik ettiği karmaşık bir patofizyolojik tablo oluşturarak ürener sistem hasarına zemin hazırlar (Huang et al., 2024).

Kaynaklar

- Amato-Lourenço, L. F., Carvalho-Oliveira, R., Júnior, G. R., Dos Santos Galvão, L., Ando, R. A., & Mauad, T. (2021). Presence of airborne microplastics in human lung tissue. *J Hazard Mater*, 416, 126124. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.126124
- Bach, C., Dauchy, X., Severin, I., Munoz, J.-F., Etienne, S., & Chagnon, M.-C. (2013). Effect of temperature on the release of intentionally and non-intentionally added substances from polyethylene terephthalate (PET) bottles into water: Chemical analysis and potential toxicity. *Food Chemistry*, 139(1), 672-680. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.01.046
- Balali, H., Morabbi, A., & Karimian, M. (2024). Concerning influences of micro/nano plastics on female reproductive health: focusing on cellular and molecular pathways from animal models to human studies. *Reprod Biol Endocrinol*, 22(1), 141. doi:10.1186/s12958-024-01314-7
- Balzer, M. S., Rohacs, T., & Susztak, K. (2022). How Many Cell Types Are in the Kidney and What Do They Do? *Annual Review of Physiology*, 84(Volume 84, 2022), 507-531. doi:https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-052521-121841
- Bastyans, S., Jackson, S., & Fejer, G. (2022). Micro and nano-plastics, a threat to human health? *Emerg Top Life Sci*, 6(4), 411-422. doi:10.1042/etls20220024
- Brown, A. (2019). Planetary health digest. *Lancet Planet Health*, 3(9), e378. doi:10.1016/s2542-5196(19)30176-7
- Carpenter, E. J., & Smith, K. L. (1972). Plastics on the Sargasso Sea Surface. *Science*, 175(4027), 1240-1241. doi:doi:10.1126/science.175.4027.1240
- Chen, G., Shan, H., Xiong, S., Zhao, Y., van Gestel, C. A. M., Qiu, H., & Wang, Y. (2024). Polystyrene nanoparticle exposure accelerates ovarian cancer development in mice by altering the tumor microenvironment. *Sci Total Environ*, 906, 167592. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.167592
- Cortinovis, M., Perico, N., Ruggenti, P., Remuzzi, A., & Remuzzi, G. (2022). Glomerular hyperfiltration. *Nature reviews nephrology*, 18(7), 435-451.
- Cox, K. D., Covernton, G. A., Davies, H. L., Dower, J. F., Juanes, F., & Dudas, S. E. (2019). Human Consumption of Microplastics. *Environmental Science & Technology*, 53(12), 7068-7074. doi:10.1021/acs.est.9b01517
- de Granda-Orive, J. I., Solano-Reina, S., & Jiménez-Ruiz, C. A. (2022). Tobacco as a Source of Microplastics. Tobacco and Environment: World No Tobacco Day 2022. *Arch Bronconeumol*, 58(5), 395-397. doi:10.1016/j.arbres.2022.04.005

- de Kivit, S., Tobin, M. C., DeMeo, M. T., Fox, S., Garssen, J., Forsyth, C. B., . . . Landay, A. L. (2014). In vitro evaluation of intestinal epithelial TLR activation in preventing food allergic responses. *Clinical Immunology*, 154(2), 91-99. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.07.002>
- de Oliveira, R. B., Pelepenko, L. E., Masaro, D. A., Lustosa, G. M., de Oliveira, M. C., Roza, N. A., . . . Louvet, L. (2024). Effects of microplastics on the kidneys: a narrative review. *Kidney International*, 106(3), 400-407.
- Diaz-Basantes, M. F., Conesa, J. A., & Fullana, A. (2020). Microplastics in Honey, Beer, Milk and Refreshments in Ecuador as Emerging Contaminants. *Sustainability*, 12(14), 5514. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2071-1050/12/14/5514>
- Dong, X., Liu, X., Hou, Q., & Wang, Z. (2023). From natural environment to animal tissues: A review of microplastics(nanoplastics) translocation and hazards studies. *Science of The Total Environment*, 855, 158686. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158686>
- Elizalde-Velázquez, G. A., & Gómez-Oliván, L. M. (2021). Microplastics in aquatic environments: A review on occurrence, distribution, toxic effects, and implications for human health. *Science of The Total Environment*, 780, 146551. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146551>
- Fonseca, M. M. A., Gamarro, E. G., Toppe, J., Bahri, T., & Barg, U. (2017). The impact of microplastics on food safety: The case of fishery and aquaculture products. *FAO Aquaculture Newsletter*(57), 43-45.
- Goodman, K. E., Hua, T., & Sang, Q.-X. A. (2022). Effects of Polystyrene Microplastics on Human Kidney and Liver Cell Morphology, Cellular Proliferation, and Metabolism. *ACS Omega*, 7(38), 34136-34153. doi:10.1021/acsomega.2c03453
- He, D., Guo, T., Li, J., & Wang, F. (2023). Optimize lettuce washing methods to reduce the risk of microplastics ingestion: The evidence from microplastics residues on the surface of lettuce leaves and in the lettuce washing wastewater. *Science of The Total Environment*, 868, 161726. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161726>
- Hirt, N., & Body-Malapel, M. (2020). Immunotoxicity and intestinal effects of nano- and microplastics: a review of the literature. *Particle and Fibre Toxicology*, 17(1), 57. doi:10.1186/s12989-020-00387-7
- Horton, A. A., Walton, A., Spurgeon, D. J., Lahive, E., & Svendsen, C. (2017). Microplastics in freshwater and terrestrial environments: Evaluating the current understanding to identify the knowledge gaps and future research priorities. *Science of The Total Environment*, 586, 127-141. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.190>

- Huang, H., Lei, P., Yu, H., Du, J., Wu, B., Wang, H., . . . Wan, L. (2024). Micro/nano plastics in the urinary system: Pathways, mechanisms, and health risks. *Environment International*, 193, 109109. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.109109>
- Jeon, S., Lee, D. K., Jeong, J., Yang, S. I., Kim, J. S., Kim, J., & Cho, W. S. (2021). The reactive oxygen species as pathogenic factors of fragmented microplastics to macrophages. *Environ Pollut*, 281, 117006. doi:10.1016/j.envpol.2021.117006
- Jin, H., Ma, T., Sha, X., Liu, Z., Zhou, Y., Meng, X., . . . Ding, J. (2021). Polystyrene microplastics induced male reproductive toxicity in mice. *J Hazard Mater*, 401, 123430. doi:10.1016/j.jhazmat.2020.123430
- Kim, H., Zaheer, J., Choi, E. J., & Kim, J. S. (2022). Enhanced ASGR2 by microplastic exposure leads to resistance to therapy in gastric cancer. *Theranostics*, 12(7), 3217-3236. doi:10.7150/thno.73226
- Kushwaha, M., Shankar, S., Goel, D., Singh, S., Rahul, J., Rachna, K., & Singh, J. (2024). Microplastics pollution in the marine environment: A review of sources, impacts and mitigation. *Marine Pollution Bulletin*, 209, 117109. doi:<https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2024.117109>
- Lee, H., Kunz, A., Shim, W. J., & Walther, B. A. (2019). Microplastic contamination of table salts from Taiwan, including a global review. *Scientific Reports*, 9(1), 10145. doi:10.1038/s41598-019-46417-z
- Lett, Z., Hall, A., Skidmore, S., & Alves, N. J. (2021). Environmental microplastic and nanoplastic: Exposure routes and effects on coagulation and the cardiovascular system. *Environ Pollut*, 291, 118190. doi:10.1016/j.envpol.2021.118190
- Li, Z., Li, Q., Li, R., Zhou, J., & Wang, G. (2021). The distribution and impact of polystyrene nanoplastics on cucumber plants. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(13), 16042-16053. doi:10.1007/s11356-020-11702-2
- Li, Z., Xu, T., Peng, L., Tang, X., Chi, Q., Li, M., & Li, S. (2023). Polystyrene nanoplastics aggravates lipopolysaccharide-induced apoptosis in mouse kidney cells by regulating IRE1/XBP1 endoplasmic reticulum stress pathway via oxidative stress. *Journal of Cellular Physiology*, 238(1), 151-164. doi:<https://doi.org/10.1002/jcp.30913>
- Lin, Z., Li, Z., Ji, S., Lo, H. S., Billah, B., Sharmin, A., . . . Li, L. (2024). Size-dependent deleterious effects of nano- and microplastics on sperm motility. *Toxicology*, 506, 153834. doi:10.1016/j.tox.2024.153834

- Lu, W., Li, X., Wang, S., Tu, C., Qiu, L., Zhang, H., . . . Zhou, Y. (2023). New Evidence of Microplastics in the Lower Respiratory Tract: Inhalation through Smoking. *Environ Sci Technol*, 57(23), 8496-8505. doi:10.1021/acs.est.3c00716
- Meng, X., Zhang, J., Wang, W., Gonzalez-Gil, G., Vrouwenvelder, J. S., & Li, Z. (2022). Effects of nano- and microplastics on kidney: Physicochemical properties, bioaccumulation, oxidative stress and immunoreaction. *Chemosphere*, 288, 132631. doi:https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132631
- Okamura, T., Hamaguchi, M., Hasegawa, Y., Hashimoto, Y., Majima, S., Senmaru, T., . . . Fukui, M. Oral Exposure to Polystyrene Microplastics of Mice on a Normal or High-Fat Diet and Intestinal and Metabolic Outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 131(2), 027006. doi:10.1289/EHP11072
- Patterson, G. D. (2011). Materia Polymerica: Bakelite. In *100+ Years of Plastics. <break>Leo Baekeland and Beyond* (Vol. 1080, pp. 21-29): American Chemical Society.
- Pauly, J. L., Stegmeier, S. J., Allaart, H. A., Cheney, R. T., Zhang, P. J., Mayer, A. G., & Streck, R. J. (1998). Inhaled cellulosic and plastic fibers found in human lung tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7(5), 419-428.
- Peries, S. D., Sewwandi, M., Sandanayake, S., Kwon, H.-H., & Vithanage, M. (2024). Airborne transboundary microplastics—A Swirl around the globe. *Environmental Pollution*, 353, 124080. doi:https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.124080
- Prata, J. C., da Costa, J. P., Lopes, I., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. (2020). Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects. *Sci Total Environ*, 702, 134455. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.134455
- Rillig, M. C. (2012). Microplastic in terrestrial ecosystems and the soil? *Environ Sci Technol*, 46(12), 6453-6454. doi:10.1021/es302011r
- Sangkham, S., Faikhaw, O., Munkong, N., Sakunkoo, P., Arunlertaree, C., Chavali, M., . . . Tiwari, A. (2022). A review on microplastics and nanoplastics in the environment: Their occurrence, exposure routes, toxic studies, and potential effects on human health. *Marine Pollution Bulletin*, 181, 113832. doi:https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2022.113832
- Sayed, A. E. H., Emeish, W. F. A., Bakry, K. A., Al-Amgad, Z., Lee, J. S., & Mansour, S. (2024). Polystyrene nanoplastic and engine oil synergistically intensify toxicity in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* : Polystyrene nanoplastic and

- engine oil toxicity in Nile tilapia. *BMC Vet Res*, 20(1), 143. doi:10.1186/s12917-024-03987-z
- Sharma, S., & Chatterjee, S. (2017). Microplastic pollution, a threat to marine ecosystem and human health: a short review. *Environ Sci Pollut Res Int*, 24(27), 21530-21547. doi:10.1007/s11356-017-9910-8
- Sun, A., & Wang, W.-X. (2023). Human Exposure to Microplastics and Its Associated Health Risks. *Environment & Health*, 1(3), 139-149. doi:10.1021/envhealth.3c00053
- Tsiropoulos, I., Faaij, A. P. C., Lundquist, L., Schenker, U., Briois, J. F., & Patel, M. K. (2015). Life cycle impact assessment of bio-based plastics from sugarcane ethanol. *Journal of Cleaner Production*, 90, 114-127. doi:https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2014.11.071
- Vázquez-Rowe, I., Ita-Nagy, D., & Kahhat, R. (2021). Microplastics in fisheries and aquaculture: implications to food sustainability and safety. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 29, 100464. doi:https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2021.100464
- Wang, W., Guan, J., Feng, Y., Nie, L., Xu, Y., Xu, H., & Fu, F. (2022). Polystyrene microplastics induced nephrotoxicity associated with oxidative stress, inflammation, and endoplasmic reticulum stress in juvenile rats. *Front Nutr*, 9, 1059660. doi:10.3389/fnut.2022.1059660
- Wang, Y., Wang, S., Xu, T., Cui, W., Shi, X., & Xu, S. (2022). A new discovery of polystyrene microplastics toxicity: The injury difference on bladder epithelium of mice is correlated with the size of exposed particles. *Science of The Total Environment*, 821, 153413. doi:https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153413
- Wong, C. S., Green, D. R., & Cretney, W. J. (1974). Quantitative Tar and Plastic Waste Distributions in the Pacific Ocean. *Nature*, 247(5435), 30-32. doi:10.1038/247030a0
- Wu, W.-M., Yang, J., & Criddle, C. S. (2016). Microplastics pollution and reduction strategies. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 11(1), 6. doi:10.1007/s11783-017-0897-7
- Yan, Z., Liu, Y., Zhang, T., Zhang, F., Ren, H., & Zhang, Y. (2022). Analysis of Microplastics in Human Feces Reveals a Correlation between Fecal Microplastics and Inflammatory Bowel Disease Status. *Environmental Science & Technology*, 56(1), 414-421. doi:10.1021/acs.est.1c03924
- Yong, C. Q., Valiyaveetil, S., & Tang, B. L. (2020). Toxicity of Microplastics and Nanoplastics in Mammalian Systems. *International Journal of*

Environmental Research and Public Health, 17(5).
doi:10.3390/ijerph17051509

Zhu, Y., Che, R., Zong, X., Wang, J., Li, J., Zhang, C., & Wang, F. (2024). A comprehensive review on the source, ingestion route, attachment and toxicity of microplastics/nanoplastics in human systems. *J Environ Manage*, 352, 120039. doi:10.1016/j.jenvman.2024.120039



BÖLÜM 2

Ürolojide Yapay Zekâ ve Makine Öğrenmesi Çalışmalarında Metodolojik Hatalar ve Çözüm Önerileri

Ferhat Çoban¹

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapay zekâ (YZ) ve makine öğrenmesi (MÖ) yöntemleri, ürolojik hastalıkların tanı, prognoz ve tedavi süreçlerinde giderek artan bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle taş hastalığı, prostat kanseri, mesane kanseri, üst üriner sistem ürotelyal karsinomu, benign prostat hiperplazisi ve fonksiyonel üroloji alanlarında geliştirilen öngörü modelleri; klinik karar destek sistemlerinin temelini oluşturmaktadır. Bu gelişmeler, büyük hacimli klinik veri setlerinin erişilebilirliğinin artması ve hesaplama gücündeki ilerlemelerle doğrudan ilişkilidir.

Bununla birlikte, ürolojide yayımlanan yapay zekâ ve makine öğrenmesi temelli çalışmaların önemli bir kısmında metodolojik yetersizlikler ve hatalar dikkat çekmektedir. Bu hatalar yalnızca model performansını yapay olarak artırmakla kalmamakta, aynı zamanda klinik uygulanabilirliği sınırlamakta ve sonuçların genellenebilirliğini ciddi biçimde zedelemektedir. Özellikle retrospektif tasarıma sahip, tek merkezli ve sınırlı örneklem büyüklüğüne dayanan çalışmalar, metodolojik açıdan yüksek risk taşımaktadır (Kelly et al., 2019; Shabaniyan et al., 2019).

Klinik araştırmalarda klasik istatistiksel yöntemlerle tolere edilebilen bazı kısıtlılıklar, yapay zekâ modellerinde çok daha ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Yanlış veri hazırlama, hatalı örneklem seçimi veya uygunsuz model doğrulama yaklaşımları; yüksek doğruluk değerlerine rağmen klinik gerçeklikle uyumsuz modellerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu durum, yapay zekâ tabanlı sonuçlara duyulan güveni azaltmakta ve klinisyenlerin bu teknolojilere temkinli yaklaşmasına yol açmaktadır (Steyerberg et al., 2013).

Bu bölümde, ürolojide yapay zekâ ve makine öğrenmesi çalışmalarında sık karşılaşılan veri kaynaklı metodolojik hatalar, model geliştirme sürecinde yapılan hatalar, performans değerlendirme ve raporlama hataları, klinik yorumlama ve

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Adıyaman Üniversitesi, 0000-0003-1248-1940

açıklanabilirlik hataları ve etik sorunlar ele alınacak; bu hataların model çıktıları üzerindeki etkileri tartışılacak ve klinik araştırmalarda daha güvenilir sonuçlar elde edilmesine yönelik temel ilkeler vurgulanacaktır.

2. VERİ KAYNAKLI METODOLOJİK HATALAR

Yapay zekâ ve makine öğrenmesi modellerinin başarısı, büyük ölçüde kullanılan verinin kalitesi, temsiliyeti ve doğruluğuna bağlıdır. Ürolojik klinik çalışmalarda karşılaşılan veri kaynaklı hatalar, çoğu zaman modelleme aşamasından önce ortaya çıkmakta ve sonuçların güvenilirliğini temelden etkilemektedir.

2.1. Retrospektif Veri Kullanımına Bağlı Bias

Ürolojide yapay zekâ temelli çalışmaların büyük çoğunluğu retrospektif veri setlerine dayanmaktadır. Retrospektif tasarım; veri eksikliği, kayıt hataları ve seçim yanlılığı (selection bias) gibi sorunlara yatkındır. Özellikle yalnızca cerrahi uygulanmış, takip verisi eksiksiz veya belirli klinik özelliklere sahip hastaların analiz edilmesi; modelin gerçek popülasyonu temsil etmesini engelleyebilir (Wynants et al., 2020).

Bu durum, modelin performansının olduğundan daha yüksek görünmesine neden olabilir. Klinik pratiğe aktarıldığında ise aynı başarı düzeyi çoğu zaman elde edilememektedir.

2.2. Dengesiz Sınıf Dağılımı (Class Imbalance)

Ürolojik komplikasyonlar, nadir görülen olaylar (örneğin steinstrasse, üreteral striktür, ciddi postoperatif komplikasyonlar) üzerine kurulu öngörü modellerinde sınıf dengesizliği önemli bir sorundur. Olumlu ve olumsuz sonuçlar arasındaki belirgin oran farkı, modelin çoğunluk sınıfı öğrenmesine ve azınlık sınıfını göz ardı etmesine yol açabilir.

Bu tür durumlarda yalnızca doğruluk (accuracy) metriğine odaklanmak yanıltıcıdır. Dengesiz veri setlerinde duyarlılık, özgüllük, F1 skoru ve özellikle sınıf ağırlıklandırma veya yeniden örnekleme (ör. SMOTE) yaklaşımlarının kullanılması büyük önem taşımaktadır (Saito & Rehmsmeier, 2015; Bunkhumpornpat et al., 2024) .

2.3. Eksik Veri (Missing Data) Yönetimi

Ürolojik klinik veri setlerinde laboratuvar parametreleri, görüntüleme bulguları ve takip verileri sıklıkla eksik olabilmektedir. Eksik verilerin uygunsuz şekilde dışlanması, örneklem büyüklüğünü azaltmakta ve seçim yanlılığına neden olmaktadır.

Basit ortalama ile doldurma gibi yöntemler, özellikle yapay zekâ modellerinde veri yapısını bozabilmektedir. Eksik veri mekanizmasının (MCAR, MAR, MNAR) değerlendirilmesi ve uygun imputasyon yöntemlerinin kullanılması, metodolojik açıdan kritik öneme sahiptir (Chawla et al., 2002; Jakobsen et al., 2017).

2.4. Veri Sızıntısı (Data Leakage)

Yapay zekâ çalışmalarında en sık yapılan ancak en az fark edilen hatalardan biri veri sızıntısıdır. Model eğitimi sırasında, gelecekteki veya sonuçla doğrudan ilişkili bilgilerin dolaylı olarak modele dahil edilmesi, yapay biçimde yüksek performans değerlerine yol açmaktadır (Kapoor & Narayanan, 2022).

Örneğin, postoperatif bir değişkenin preoperatif öngörü modeli içerisinde kullanılması veya aynı hastaya ait birden fazla ölçümün hem eğitim hem test setinde yer alması veri sızıntısına neden olabilir. Bu durum, klinik olarak uygulanması mümkün olmayan modellerin geliştirilmesiyle sonuçlanmaktadır.

3. MODEL GELİŞTİRME SÜRECİNE AİT METODOLOJİK HATALAR

Yapay zekâ ve makine öğrenmesi temelli ürolojik çalışmalarda model geliştirme aşaması, sonuçların güvenilirliği açısından kritik öneme sahiptir. Bu aşamada yapılan metodolojik hatalar, çoğu zaman yüksek performans metrikleri ile maskelenmekte ve modelin klinik uygulanabilirliğini ciddi biçimde sınırlamaktadır.

3.1. Uygunsuz Eğitim–Test Ayrımı

Model geliştirme sürecinde en sık karşılaşılan hatalardan biri, eğitim (training) ve test veri setlerinin uygun şekilde ayrılmamasıdır. Rastgele ayırım yapılmadan, zaman sıralaması veya hasta bazlı ayırım dikkate alınmadan oluşturulan veri setleri, modelin gerçek performansını yansıtmayabilir.

Özellikle aynı hastaya ait birden fazla gözlemin hem eğitim hem de test setinde yer alması, modelin bireysel hasta özelliklerini ezberlemesine ve performansın yapay olarak yükselmesine neden olmaktadır. Ürolojik çalışmalarda hasta bazlı (patient-level) ayırımın yapılması bu nedenle büyük önem taşımaktadır (Saeb et al., 2017).

3.2. Aşırı Öğrenme (Overfitting)

Overfitting, modelin eğitim verisine aşırı uyum sağlaması ve yeni veriler karşısında başarısız olması olarak tanımlanır. Küçük örneklem büyüklüğüne sahip ürolojik veri setlerinde, özellikle karmaşık algoritmaların (derin öğrenme, gradient boosting, stacking modelleri) kontrolsüz kullanımı overfitting riskini artırmaktadır (Hawkins, 2004).

Yeterli düzenleme (regularization), çapraz doğrulama (cross-validation) ve sade model tercihleri yapılmadan geliştirilen modeller, klinik pratikte güvenilir sonuçlar üretmemektedir (Riley et al., 2019).

3.3. Yanlış veya Klinik Olarak Anlamsız Özellik Seçimi

Model performansını artırmak amacıyla çok sayıda değişkenin modele dahil edilmesi, klinik açıdan anlamsız veya ölçüm tekrarı olan özelliklerin seçilmesine yol açabilir. Özellikle otomatik feature selection yöntemlerinin klinik değerlendirme yapılmaksızın kullanılması, modelin yorumlanabilirliğini azaltmaktadır (Vittinghoff & McCulloch, 2007).

Ürolojik çalışmalarda özellik seçimi sürecinin; literatür bilgisi, klinik deneyim ve istatistiksel değerlendirme ile birlikte yürütülmesi gerekmektedir. Klinik karşılığı olmayan değişkenlere dayanan modeller, pratikte uygulanabilir olmamaktadır.

3.4. Hiperparametre Optimizasyonunun İhmal Edilmesi veya Yanlış Kullanımı

Makine öğrenmesi algoritmalarında hiperparametre ayarları, model performansı üzerinde doğrudan etkilidir. Ancak birçok ürolojik çalışmada ya varsayılan parametreler kullanılmakta ya da hiperparametre optimizasyonu test verisi üzerinde gerçekleştirilmektedir.

Test setinin hiperparametre ayarlamasında kullanılması, veri sızıntısına benzer şekilde model performansının olduğundan yüksek görünmesine neden olur. Bu nedenle hiperparametre optimizasyonunun yalnızca eğitim seti veya iç içe çapraz doğrulama (nested cross-validation) ile yapılması gerekmektedir (Varma & Simon, 2006).

3.5. Tek Model Yaklaşımına Aşırı Güven

Birçok çalışmada yalnızca tek bir algoritma (örneğin lojistik regresyon, random forest veya support vector machine) kullanılarak sonuçlara ulaşılmaktadır. Ancak farklı algoritmaların performanslarının karşılaştırılmaması, modelin optimal olup olmadığının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (Caruana & Niculescu-Mizil, 2006).

Özellikle klinik verilerde basit modellerin, daha karmaşık algoritmalara benzer performans gösterebildiği durumlar göz ardı edilmemelidir. Model seçimi sürecinde hem performans hem de yorumlanabilirlik birlikte değerlendirilmelidir.

3.6. Zaman Boyutunun Göz Ardı Edilmesi

Ürolojik klinik veriler sıklıkla uzun dönem takip içermektedir. Ancak model geliştirme aşamasında zaman bağımlı değişkenlerin dikkate alınmaması veya tüm verilerin statik kabul edilmesi, model sonuçlarının gerçek klinik senaryoları yansıtmamasına yol açabilir.

Özellikle komplikasyon gelişimi veya nüks tahmini gibi sonuçlarda, zaman faktörünün ihmal edilmesi metodolojik bir zayıflık oluşturmaktadır (Steyerberg et al., 2013).

4. PERFORMANS DEĞERLENDİRME VE RAPORLAMA HATALARI

Yapay zekâ ve makine öğrenmesi çalışmalarında model performansının değerlendirilmesi, klinik uygulanabilirlik açısından en kritik aşamalardan biridir. Ancak ürolojik literatürde performans metriklerinin yanlış seçimi veya eksik raporlanması sık karşılaşılan metodolojik sorunlar arasındadır.

4.1. Sadece AUC veya Doğruluk (Accuracy) Raporlanması

Birçok çalışmada model performansı yalnızca eğri altı alan (AUC) veya doğruluk değeri ile raporlanmaktadır. Özellikle dengesiz veri setlerinde yüksek AUC veya doğruluk değerleri, modelin klinik olarak faydalı olduğu anlamına gelmemektedir (Saito & Rehmsmeier, 2015).

Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler ile F1 skoru gibi metriklerin birlikte sunulması gerekmektedir. Klinik karar süreçlerinde yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçların etkisi dikkate alınmadan yapılan değerlendirmeler, modelin pratik değerini olduğundan fazla gösterebilir.

4.2. Kalibrasyonun İhmal Edilmesi

Modelin bir olayı ne sıklıkla doğru tahmin ettiğinden ziyade, tahmin edilen olasılıkların gerçek sonuçlarla ne kadar uyumlu olduğu kalibrasyon ile değerlendirilir. Ürolojide yayımlanan yapay zekâ çalışmalarının büyük bir kısmında kalibrasyon analizi raporlanmamaktadır (Van Calster et al., 2019).

Kalibrasyon eğrileri ve Brier skoru gibi metriklerin sunulmaması, modelin klinik karar destek sistemi olarak güvenilirliğini sınırlamaktadır.

4.3. Güven Aralıklarının ve İstatistiksel Belirsizliğin Sunulmaması

Performans metriklerinin güven aralıkları olmaksızın raporlanması, sonuçların istatistiksel belirsizliğini göz ardı etmektedir. Özellikle küçük örneklemli çalışmalarda bu durum, modelin gerçek performansının yanlış yorumlanmasına neden olabilir.

Bootstrap veya çapraz doğrulama temelli güven aralıklarının raporlanması, metodolojik şeffaflık açısından önemlidir (Efron & Tibshirani, 1993).

5. KLİNİK YORUMLAMA VE AÇIKLANABİLİRLİK (EXPLAINABILITY) HATALARI

Yapay zekâ modellerinin klinik kabulü, yalnızca performanslarına değil aynı zamanda açıklanabilir olmalarına da bağlıdır. Ancak açıklanabilirlik yaklaşımlarının yanlış veya yüzeysel kullanımı, ürolojik çalışmalarda önemli bir metodolojik sorundur.

5.1. SHAP ve LIME Sonuçlarının Yanlış Yorumlanması

SHAP ve LIME gibi açıklanabilirlik yöntemleri, model çıktılarının anlaşılmasını kolaylaştırmak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin sonuçları sıklıkla nedensellik göstergesi gibi yorumlanmaktadır.

Oysa bu yaklaşımlar, yalnızca model içindeki katkı düzeylerini yansıtır; klinik veya biyolojik nedensellik sunmaz. Bu ayrımın net olarak belirtilmemesi, sonuçların yanlış yorumlanmasına yol açmaktadır (Pearl & Mackenzie, 2018).

5.2. Klinik Anlamı Olmayan Değişkenlerin Aşırı Vurgulanması

Bazı modellerde, klinik açıdan ikincil veya ölçüm varyasyonu yüksek değişkenler ön plana çıkabilmektedir. Bu tür değişkenlerin klinik açıklaması yapılmadan sunulması, modelin pratik uygulanabilirliğini azaltmaktadır.

Açıklanabilirlik analizleri, mutlaka klinik bağlam içerisinde tartışılmalıdır.

6. BIAS, ETİK VE GENELLENEBİLİRLİK SORUNLARI

6.1. Seçim ve Popülasyon Bias'ı

Tek merkezli, belirli hasta gruplarını içeren veri setleri ile geliştirilen modeller, farklı popülasyonlarda benzer performansı göstermeyebilir. Bu durum, özellikle ürolojide etnik, coğrafi ve sosyoekonomik farklılıkların önemli olduğu alanlarda belirgindir.

6.2. External Validation Eksikliği

Birçok çalışma yalnızca internal validation ile sınırlı kalmaktadır. External validation yapılmadan geliştirilen modellerin genellenebilirliği ciddi biçimde kısıtlıdır (Collins et al., 2014).

Farklı merkezlerden elde edilen veri setleri ile doğrulama yapılması, modelin klinik güvenilirliği açısından zorunlu hale gelmektedir.

6.3. Etik ve Hukuki Boyutların Göz Ardı Edilmesi

Yapay zekâ tabanlı karar destek sistemlerinin yanlış kararları, hasta güvenliği açısından ciddi sonuçlar doğurabilir. Ancak ürolojik literatürde etik sorumluluklar, veri gizliliği ve klinik kararın nihai sorumluluğu gibi konular çoğu zaman tartışılmamaktadır.

7. ÇÖZÜM ÖNERİLERİ VE İYİ UYGULAMA İLKELERİ

Ürolojide yapay zekâ ve makine öğrenmesi çalışmalarında saptanan metodolojik hataların önlenmesi, sistematik ve çok aşamalı bir yaklaşım gerektirmektedir. Model geliştirme sürecinin her aşamasında uygulanabilecek iyi uygulama ilkeleri, yalnızca model performansını artırmakla kalmayıp klinik güvenilirliği ve genellenebilirliği de güçlendirmektedir.

7.1. Klinik Sorunun Net Tanımlanması

Yapay zekâ temelli bir çalışmaya başlanmadan önce, cevaplanmak istenen klinik sorunun açık ve ölçülebilir biçimde tanımlanması gerekmektedir. “Hangi hastada, hangi klinik karar desteklenecek?” sorusu net olarak yanıtlanmadan geliştirilen modeller, klinik pratiğe entegrasyon açısından zayıf kalmaktadır.

Modelin hedef değişkeni, kararın zamanlaması (preoperatif, intraoperatif veya postoperatif) ve klinik kullanım senaryosu çalışmanın en başında belirlenmelidir.

7.2. Veri Kalitesinin ve Temsilîyetin Sağlanması

Güvenilir yapay zekâ modellerinin temelini yüksek kaliteli veri oluşturmaktadır. Klinik veri setlerinin oluşturulmasında veri temizliği, tutarlılık kontrolleri ve eksik verilerin uygun şekilde yönetilmesi zorunludur.

Mümkün olduğunca farklı hasta profillerini ve klinik uygulamaları temsil eden veri setlerinin kullanılması, modelin genellenebilirliğini artıracaktır. Tek merkezli çalışmalarda bu sınırlılık açıkça belirtilmeli ve modelin kullanım alanı dikkatle tanımlanmalıdır.

7.3. Şeffaf ve Tekrarlanabilir Model Geliştirme Süreci

Model geliştirme sürecinin her aşaması ayrıntılı ve şeffaf biçimde raporlanmalıdır. Veri ön işleme adımları, kullanılan algoritmalar, hiperparametre ayarları ve doğrulama yöntemleri açıkça belirtilmelidir.

Bu yaklaşım, hem bilimsel tekrarlanabilirliği artırmakta hem de çalışmanın metodolojik güvenilirliğini güçlendirmektedir.

7.4. Uygun Doğrulama Stratejilerinin Kullanılması

Model doğrulamasında yalnızca internal validation ile yetinilmemeli, mümkün olduğunda external validation uygulanmalıdır. Farklı merkezlerden

veya farklı zaman dilimlerinden elde edilen veri setleri ile yapılan doğrulamalar, modelin klinik uygulanabilirliğini önemli ölçüde artırmaktadır.

Ayrıca hiperparametre optimizasyonu ve performans değerlendirmesinin birbirinden ayrılması, veri sızıntısı riskini azaltacaktır (Cawley & Talbot, 2010).

7.5. Performansın Çok Boyutlu Değerlendirilmesi

Model performansı yalnızca tek bir metrik üzerinden değerlendirilmemelidir. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler, kalibrasyon ölçütleri ve karar eğrisi analizi (Decision Curve Analysis) birlikte raporlanmalıdır.

Bu çok boyutlu değerlendirme, modelin farklı klinik senaryolardaki potansiyel faydasını daha gerçekçi biçimde ortaya koymaktadır.

7.6. Açıklanabilirlik ve Klinik Yorumlanabilirliğin Entegrasyonu

Yapay zekâ modellerinin klinik kabul görebilmesi için açıklanabilirlik araçları etkin şekilde kullanılmalıdır. Ancak bu araçların sunduğu sonuçların nedensellik göstermediği açıkça belirtilmeli ve klinik bağlam içerisinde yorumlanmalıdır.

Açıklanabilirlik analizleri, klinisyenlerin modele güven duymasını ve sonuçları doğru yorumlamasını kolaylaştırmaktadır.

7.7. Rehber ve Standartlara Uyum

Yapay zekâ çalışmalarının raporlanmasında TRIPOD-AI ve PROBAST-AI gibi uluslararası rehberlere uyum sağlanması, metodolojik kaliteyi belirgin şekilde artırmaktadır. Bu rehberler, çalışma tasarımı raporlamaya kadar birçok aşamada yol gösterici olmaktadır (Moons et al., 2019).

Rehberlere uyumun açıkça belirtilmesi, çalışmanın bilimsel güvenilirliğini güçlendirmektedir.

7.8. Multidisipliner Yaklaşımın Benimsenmesi

Ürolojide yapay zekâ çalışmaları, yalnızca klinisyenlerin değil; istatistikçiler, veri bilimciler ve bilişim uzmanlarının ortak katkısı ile yürütülmelidir. Multidisipliner ekipler, hem metodolojik hataların önlenmesini hem de klinik açıdan anlamlı modellerin geliştirilmesini kolaylaştırmaktadır.

7.9. Etik, Hukuki ve Klinik Sorumlulukların Tanımlanması

Yapay zekâ tabanlı karar destek sistemlerinin klinik kullanımı, etik ve hukuki sorumlulukları da beraberinde getirmektedir. Model çıktılarının klinik kararlara nasıl entegre edileceği, nihai sorumluluğun kimde olduğu ve hasta güvenliğinin nasıl sağlanacağı açıkça tanımlanmalıdır.

Bu konuların tartışılması, çalışmanın klinik uygulanabilirliğini ve kabul edilebilirliğini artırmaktadır.

8. SONUÇ

Ürolojide yapay zekâ ve makine öğrenmesi çalışmaları, klinik karar süreçlerini dönüştürme potansiyeline sahiptir. Ancak bu potansiyelin hayata geçirilebilmesi, metodolojik hataların fark edilmesi ve önlenmesi ile mümkündür. Veri kalitesinden model geliştirme sürecine, performans değerlendirmeden klinik yorumlamaya kadar her aşamada metodolojik titizlik gösterilmediği sürece, yapay zekâ modellerinin klinik katkısı sınırlı kalacaktır.

Bu nedenle, ürolojik yapay zekâ çalışmalarında metodolojik standartların yükseltilmesi, hem bilimsel güvenilirlik hem de hasta güvenliği açısından vazgeçilmezdir.

KAYNAKÇA

1. Kelly, C. J., Karthikesalingam, A., Suleyman, M., Corrado, G., & King, D. (2019). Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC medicine*, 17(1), 195. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1426-2>
2. Shabaniyan, T., Parsaei, H., Aminsharifi, A., Movahedi, M. M., Jahromi, A. T., Pouyesh, S., & Parvin, H. (2019). An artificial intelligence-based clinical decision support system for large kidney stone treatment. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 42(3), 771–779.
3. <https://doi.org/10.1007/s13246-019-00780-3>
4. Steyerberg, E. W., Moons, K. G., van der Windt, D. A., Hayden, J. A., Perel, P., Schroter, S., Riley, R. D., Hemingway, H., Altman, D. G., & PROGRESS Group (2013). Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS medicine*, 10(2), e1001381.
5. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001381>
6. Wynants, L., Van Calster, B., Collins, G. S., Riley, R. D., Heinze, G., Schuit, E., Bonten, M. M. J., Dahly, D. L., Damen, J. A. A., Debray, T. P. A., de Jong, V. M. T., De Vos, M., Dhiman, P., Haller, M. C., Harhay, M. O., Henckaerts, L., Heus, P., Kammer, M., Kreuzberger, N., Lohmann, A., ... van Smeden, M. (2020). Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>
7. Saito, T., & Rehmsmeier, M. (2015). The precision-recall plot is more informative than the ROC plot when evaluating binary classifiers on imbalanced datasets. *PloS one*, 10(3), e0118432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118432>
8. Bunkhumpornpat, C., Boonchieng, E., Chouvatut, V., & Lipsky, D. (2024). FLEX-SMOTE: Synthetic over-sampling technique that flexibly adjusts to different minority class distributions. *Patterns (New York, N.Y.)*, 5(11), 101073. <https://doi.org/10.1016/j.patter.2024.101073>
9. Chawla, N. V., Bowyer, K. W., Hall, L. O., & Kegelmeyer, W. P. (2002). SMOTE: synthetic minority over-sampling technique. *Journal of artificial intelligence research*, 16, 321-357.
10. Jakobsen, J. C., Gluud, C., Wetterslev, J., & Winkel, P. (2017). When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials - a practical guide with flowcharts. *BMC medical research methodology*, 17(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0442-1>

11. Kapoor, S., & Narayanan, A. (2023). Leakage and the reproducibility crisis in machine-learning-based science. *Patterns (New York, N.Y.)*, 4(9), 100804. <https://doi.org/10.1016/j.patter.2023.100804>
12. Saeb, S., Lonini, L., Jayaraman, A., Mohr, D. C., & Kording, K. P. (2017). The need to approximate the use-case in clinical machine learning. *GigaScience*, 6(5), 1–9. <https://doi.org/10.1093/gigascience/gix019>
13. Hawkins D. M. (2004). The problem of overfitting. *Journal of chemical information and computer sciences*, 44(1), 1–12. <https://doi.org/10.1021/ci0342472>
14. Riley, R. D., Snell, K. I. E., Martin, G. P., Whittle, R., Archer, L., Sperrin, M., & Collins, G. S. (2021). Penalization and shrinkage methods produced unreliable clinical prediction models especially when sample size was small. *Journal of clinical epidemiology*, 132, 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.12.005>
15. Vittinghoff, E., & McCulloch, C. E. (2007). Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *American journal of epidemiology*, 165(6), 710–718. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk052>
16. Varma, S., & Simon, R. (2006). Bias in error estimation when using cross-validation for model selection. *BMC bioinformatics*, 7, 91. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-7-91>
17. Caruana, R., & Niculescu-Mizil, A. (2006, June). An empirical comparison of supervised learning algorithms. In *Proceedings of the 23rd international conference on Machine learning* (pp. 161-168).
18. Steyerberg, E. W., Vickers, A. J., Cook, N. R., Gerds, T., Gonen, M., Obuchowski, N., Pencina, M. J., & Kattan, M. W. (2010). Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 21(1), 128–138. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2>
19. Van Calster, B., McLernon, D. J., van Smeden, M., Wynants, L., Steyerberg, E. W., & Topic Group ‘Evaluating diagnostic tests and prediction models’ of the STRATOS initiative (2019). Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC medicine*, 17(1), 230. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1466-7>
20. Tibshirani, R. J., & Efron, B. (1993). An introduction to the bootstrap. *Monographs on statistics and applied probability*, 57(1), 1-436.

22. Goldberg, L. R. (2019). *The Book of Why: The New Science of Cause and Effect*: by Judea Pearl and Dana Mackenzie, Basic Books (2018). ISBN: 978-0465097609.
23. Collins, G. S., de Groot, J. A., Dutton, S., Omar, O., Shanyinde, M., Tajar, A., Voysey, M., Wharton, R., Yu, L. M., Moons, K. G., & Altman, D. G. (2014). External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting. *BMC medical research methodology*, 14, 40. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-40>
24. Cawley, G. C., & Talbot, N. L. (2010). On over-fitting in model selection and subsequent selection bias in performance evaluation. *The Journal of Machine Learning Research*, 11, 2079-2107.
25. Moons, K. G. M., Wolff, R. F., Riley, R. D., Whiting, P. F., Westwood, M., Collins, G. S., Reitsma, J. B., Kleijnen, J., & Mallett, S. (2019). PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration. *Annals of internal medicine*, 170(1), W1–W33. <https://doi.org/10.7326/M18-1377>



BÖLÜM 3

Renal Hücreli Karsinom

Mücahit Baltık¹

İnsidans

Renal hücreli karsinom (RHK), böbrek malignitelerinin baskın histolojik tipini oluşturmakta olup küresel kanser yükü içinde giderek daha görünür bir yer edinmiştir. Güncel nüfus temelli veriler RHK'nin, tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturduğunu ve insidansın özellikle “batılı” toplumlarda daha yüksek seyrettiğini göstermektedir. GLOBOCAN 2022 tahminlerine göre dünyada 434.840 yeni böbrek kanseri olgusu saptanmış, 155.953 ölüm bildirilmiştir (Bray et al., 2024). Bu veriler RHK'nin hem insidans hem de mortalite bakımından önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu desteklemektedir. Coğrafi dağılım incelendiğinde insidansın ve mortalitenin Avrupa ve Asya'da sayısal olarak yüksek olduğu; yaş-standardize insidans hızının ise Kuzey Amerika'da en yüksek değerlere ulaştığı bildirilmiştir. RHK insidansındaki artış eğilimi, yalnızca risk faktörlerindeki (obezite, hipertansiyon vb.) değişimle açıklanamayacak ölçüde, özellikle ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin yaygın kullanımına bağlı insidental saptanan küçük renal kitlelerde artış ile ilişkilidir. Demografik açıdan bakıldığında RHK, en sık 60–70 yaş aralığında tanı almakta ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda görülmektedir (yaklaşık 3:2) (European Association of Urology, 2025). Bu epidemiyolojik çerçeve, RHK'nin yalnızca artan tanısal yakalama ile değil, yaşanan popülasyon ve metabolik risk faktörlerindeki artış gibi süreçlerle birlikte değerlendirilmesi gereken dinamik bir hastalık yüküne sahip olduğunu göstermektedir.

Etyoloji

RHK etyolojisi, sporadik olguların çoğunluğunda çevresel maruziyetleri ile moleküler düzeydeki onkogenik yolların keşişimi üzerinden açıklanmaktadır. Nüfus temelli kanıtların en tutarlı biçimde desteklediği modifiye edilebilir risk faktörleri sigara kullanımı, obezite ve hipertansiyon olup, bu değişkenlerin RHK riskini bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir (Bahadoram et al., 2022; Capitanio et al., 2019). Bu klinik birliktelik, bütün karsinojenlerinin renal parankimde hasar oluşturması; obeziteye eşlik eden hiperinsülinemi/insülin benzeri büyüme faktörü eksenini aktivasyonu, adipokin dengesizliği ve kronik düşük düzey inflamasyon; hipertansiyona bağlı renal mikrovasküler disfonksiyon ve oksidatif stres gibi süreçlerle biyolojik olarak da rasyonelleştirilmektedir (Tahbaz, Schmid, & Merseburger, 2018). Ek olarak kronik böbrek hastalığı ve özellikle son dönem

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
Orcid: 0009-0006-2692-0544

böbrek yetmezliği/diyaliz zemininde gelişen durumlar RHK için klinik açıdan anlamlı bir predispozisyon oluşturmaktadır(Giannakodimos et al., 2025). Moleküler patogeneizde berrak hücreli RHK'nin merkezinde sıklıkla VHL tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu yer alır ve bunun sonucu HIF aracılı psödohipoksi yanıtı üzerinden anjiyogenez, metabolik yeniden programlanma ve proliferatif sinyallerin aktive olduğu kabul edilmektedir(Baldewijns et al., 2010). Bu nedenle RHK etyolojisi, klinik epidemiyolojide tanımlanan risk faktörlerinin ötesinde, güncel sistemik tedavilere de temel oluşturan VHL/HIF eksenini gibi yollarla entegre edilerek değerlendirilmelidir.

Klinik Semptomlar

RHK klinik olarak uzun süre asemptomatik seyredebildiğinden olguların önemli bir kısmı günümüzde başka nedenlerle yapılan görüntülemelerde insidental saptanmaktadır. Semptomatik hastalarda en sık yakınmalar hematüri (makroskopik ya da mikroskopik), yan ağrısı/flank ağrısı ve daha ileri olgularda palpabl flank kitle şeklindedir; ancak klasik triad (hematüri–flank ağrısı–palpabl kitle) günümüzde görece nadir görülür (yaklaşık %5–10) ve sıklıkla ileri evre ile ilişkilidir(Rose & Kim, 2024). RHK ayrıca sistemik belirtiler (halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık, ateş) ve paraneoplastik sendromlar ile de ortaya çıkabilir. Paraneoplastik bulgular arasında hiperkalsemi, anemi veya eritrositoz, hipertansiyon ve metastaz olmaksızın karaciğer fonksiyon bozukluğu (Stauffer sendromu) yer alır(Palapattu, Kristo, & Rajfer, 2002). İleri/metastatik olgularda klinik tablo sıklıkla metastaz yerine göre şekillenir; örneğin kemik ağrısı/patolojik kırık, öksürük-dispne veya nörolojik semptomlar görülebilir; erkek hastalarda ise özellikle sol renal ven basısı ile ilişkili gelişebilen yeni başlangıçlı varikozel uyarıcı bir bulgu olabilir(Lee, Katz, Fearn, & Russo, 2002).

Tanı ve Evreleme

RHK'de tanısal değerlendirme, çoğu olguda semptomatik başvurudan ziyade farklı klinik nedenlerle yapılan görüntülemelerde renal kitlenin saptanmasıyla başlar ve günümüzde RHK tanısı sıklıkla insidental olarak konur (Jayson & Sanders, 1998). İlk basamakta ultrasonografi (USG), kolay erişilebilirliği ve radyasyon içermemesi nedeniyle renal kitlenin gösterilmesinde ve solid–kistik ayrımında yararlı olsa da, lezyon karakterizasyonu ve evrelemede sınırlı olduğundan ileri kesitsel görüntüleme ile doğrulanması önerilir. Solid renal lezyonların tanısında temel yöntem kontrastlı çok fazlı abdominal BT olup, özellikle kortikomedüller/nefrografik fazlarda kontrast tutulumu (enhancement) varlığı malignite lehine en kritik radyolojik kriterlerden biridir (Israel & Bosniak, 2005, 2008). Hastalığın evrelemesinde uzak metastazların dışlanması amacıyla toraksın değerlendirilmesi önem taşır ve güncel Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzu, klinik evreleme yaklaşımında toraks–abdomen–pelvis kontrastlı BT'yi temel yöntem olarak önermektedir [3]. MR görüntüleme, iyotlu

kontrast kullanımının sakıncalı olduğu hastalarda ve renal ven/vena kava trombüsü gibi venöz invazyon şüphesi bulunan olgularda BT'ye alternatif veya tamamlayıcı modalite olarak kullanılabilir (Hallscheidt et al., 2005). Kistik renal lezyonların malignite riskinin öngörülmesinde ise BT/MRG kriterlerini standardize eden Bosniak sınıflamasının 2019 revizyonu, klinik karar sürecinde güncel referans çerçeve sunmaktadır (Silverman et al., 2019). Son olarak, görüntüleme bulgularının yönetimi belirlemede yetersiz kaldığı veya histolojik doğrulamanın tedavi stratejisini değiştireceği durumlarda renal tümör biyopsisi, seçilmiş olgularda tanısal değerlendirmeyi tamamlayan bir basamak olarak önerilmektedir (Jayson & Sanders, 1998). Klinik evrelemede AJCC (American Joint Committee on Cancer) – TNM Evreleme Sistemi kullanılır (Tablo 1).

Tablo x1: RHK 2017 TNM Evreleme sistemi

T- Primer tümör Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor T0: Primer tümöre ait bir delil yok T1: Tümör en büyük boyutu ≤ 7 cm ve böbrekte sınırlı T1a: Tümör ≤ 4 cm T1b: $4 \text{ cm} < \text{tümör} \leq 7 \text{ cm}$ T2: Tümör en büyük boyutu > 7 cm ve böbrekte sınırlı T2a: $7 \text{ cm} < \text{tümör} \leq 10 \text{ cm}$ T2b: Tümör $> 10 \text{ cm}$ T3: Tümör büyük venlere ve perinefritik yağ planlarına uzanım göstermekte ama gerota dışına çıkmamış, aynı taraf adrenal bezi invaze etmemiş. T3a: Tümör renal ven veya segmental dallarına uzanmış, veya pelvikalikseyal sistemi yada perirenal ve/veya renal sinüs yağını invaze etmiş, Gerota fasyayı aşmamış T3b: Tümör diyafram altı vena kavaya uzanım göstermiş T3c: Tümör diyafram üstü vena kavaya uzanım göstermiş T4: Tümör Gerota fasyasının dışına çıkmış (aynı taraf adrenal bez tutulumu burada değerlendirilmektedir).
N- Bölgesel lenf nodları Nx: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilememiş N0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok N1: Bölgesel lenf nodu / nodları tutulumu var
M- Metastaz M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var
Evre 1: T1 N0 M0 Evre 2: T2 N0 M0 Evre 3: T3 N0 M0 T1,2,3 N1 M0 Evre 4: T4 veya M1

Renal Hücreli Kanser Alt Tipleri

Berrak hücreli renal hücreli karsinom(bhRHK), erişkin böbrek kanserlerinin en sık görülen alt tipi olup RHK olgularının yaklaşık %70–80’ini oluşturur ve klinik olarak en fazla çalışılmış histolojik varyanttır(Sanchez & Simon, 2018). Makroskopik olarak sıklıkla altın-sarı kesit yüzeyi (lipid/glikojen zenginliği) ve mikroskopik düzeyde belirgin sitoplazma ile tanınan bhRHK’nin patogenezi, büyük ölçüde Von Hippel–Lindau (VHL) tümör baskılayıcı geninin inaktivasyonu ve bunun sonucunda Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α /HIF-2 α stabilizasyonu üzerinden şekillenen psödohipoksi yanıtı ile ilişkilidir. Bu biyolojik eksin, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) aracılı anjiyogenez ve metabolik yeniden programlanma gibi süreçleri tetikleyerek tümör gelişimi ve progresyonuna zemin hazırlar; aynı zamanda bhRHK’de hedefe yönelik tedavilerin (VEGF/anjiyogenez ekseni) rasyonel temelini oluşturur. Genomik açıdan bhRHK, 3p delesyonları ile birlikte VHL’ye ek olarak Polybromo 1, SET Domain Containing 2 ve BRCA1 Associated Protein 1 gibi kromatin düzenleyici genlerde sık mutasyonlarla karakterizedir; bu genetik olayların tümör heterojenitesi ve prognozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir(Gibbs Richard A. 1 et al., 2013). WHO’nun güncel ürogenital tümör sınıflaması, bhRHK’yi ayrı bir temel tümör varlığı olarak tanımlamakta ve özellikle moleküler profillemenin renal tümör sınıflandırmasındaki öneminin giderek arttığını vurgulamaktadır(Mohanty, Lobo, & Cheng, 2023). Bu bağlamda bhRHK, yalnızca morfolojik özellikleriyle değil, aynı zamanda VHL/HIF merkezli biyolojisi ve belirgin anjiyogenik fenotipiyle RHK spektrumu içinde özgün bir konuma sahiptir.

Papiller renal hücreli karsinom (Prhk), RHK’nin berrak hücreli tipten sonra en sık görülen alt tiplerinden biri olup olguların yaklaşık %10–15’ini oluşturur ve morfolojik olarak papiller/tübülopapiller mimari ile karakterizedir(Angori, Lobo, & Moch, 2022). WHO 2022 (5. baskı) sınıflaması, pRHK’nin tarihsel olarak kullanılan “tip 1–tip 2” ayrımının biyolojik heterojeniteyi yeterince yansıtmadığı gerekçesiyle rutin alt tiplendirmede önerilmediğini, bunun yerine “klasik papiller RHK” ve farklı moleküler-temelli alt varlıkların ayrı değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Klinik açıdan pRHK, bhRHK’ye kıyasla daha sık multifokalite/bilateralite gösterebilmekte; özellikle herediter olgularda bu eğilim belirginleşmektedir(Jones et al., 2005). Moleküler düzeyde pRHK spektrumu içinde Mesenchymal–Epithelial Transition factor (MET) yolak aktivasyonu ve MET değişiklikleri (özellikle klasik pRHK ile ilişkili) önemli bir yer tutarken, agresif fenotip gösteren bazı tümörlerde fumarat hidrotaz (FH) ilişkili biyoloji ve buna bağlı özgün histopatolojik özellikler görülebilmektedir (Smith et al., 2017; Zbar et al., 1994). pRHK’nin klinik seyri heterojen olup evre, histolojik derece ve nekroz/sarkomatoid komponent gibi parametreler prognozu belirler; bu

nedenle Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzları lokalize hastalıkta TNM evrelemesi ve WHO/ISUP derecelendirme ile birlikte pRHK'ye özgü prognostik modellerin (örn. VENUSS skoru) kullanılabileceğini belirtmektedir(*European Association of Urology*, 2025). Bu çerçevede papiller RHK, tek bir tümör varlığından çok, farklı moleküler alt tiplerin ortak morfolojik bir başlık altında toplandığı, biyolojik davranışı değişken bir tümörler grubu olarak değerlendirilmelidir(Alaghebandan, Siadat, & Trpkov, 2023).

Kromofob renal hücreli karsinom (krRHK), RHK spektrumu içinde berrak hücreli RHK ve papiller RHK'den sonra üçüncü en sık görülen histolojik alt tip olup tüm RHK olgularının yaklaşık %4–6'sını oluşturur ve biyolojik davranışı çoğu seride bhRHK'ye kıyasla daha az agresiftir(Stec, Grala, Maćzewski, Bodnar, & Szczylik, 2009). WHO'nun güncel "WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs" (5. baskı, 2022) sınıflaması, krRHK'yi böbrek tümörleri arasında ayrı bir temel tümör varlığı olarak tanımlamakta; özellikle eosinofilik renal tümörler spektrumunda moleküler olarak tanımlanabilen yeni antitelerin ayrıştırılmasının önemini vurgulamaktadır(Lobo et al., 2022). Histopatolojik açıdan krRHK tipik olarak soluk-eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur ve sıklıkla belirgin hücre membranı, perinükleer halo ve "raisinoid" nükleer özellikler ile tanınır; bu morfolojik bulgular renal onkositom gibi benign eosinofilik neoplazilerle ayırıcı tanıyı gündeme getirir(Ohashi et al., 2019). Moleküler düzeyde krRHK'de belirgin bir özellik kromozomal anöploidi/polizomi paternleri olup, literatürde TP53 ve PTEN gibi yollarla ilişkili değişikliklerin de bildirildiği; bu biyolojik arka planın alt tipler arasındaki klinik farklılıkları açıklamada rol oynadığı belirtilmektedir (Garje et al., 2021). Klinik olarak lokalize krRHK çoğu hastada cerrahi ile kür sağlanabilen bir hastalık olmakla birlikte, metastatik olgular nadirdir ancak geliştiğinde yönetim güçleşebilir; bu nedenle krRHK, RHK alt tipleri içinde genel olarak daha iyi prognoz eğilimi gösteren fakat biyolojik heterojenitesi nedeniyle dikkatli sınıflandırılması gereken bir tümör varlığı olarak ele alınmalıdır(Papanikolaou et al., 2020).

Cerrahi Tedavi

Parsiyel nefrektomi (PN), renal hücreli karsinomda onkolojik kontrol sağlarken renal parankimi korumayı hedefleyen nefron koruyucu cerrahi yaklaşımıdır ve özellikle T1 (≤ 7 cm) renal kitlelerde standart tedavi olarak kabul edilmektedir(Powles et al., 2024). PN'nin temel avantajı, radikal nefrektomiye kıyasla daha fazla renal fonksiyon korunması ve buna bağlı olarak kronik böbrek hastalığı gelişme riskinin azaltılmasıdır; bu durum kardiyovasküler morbiditeyi ve uzun dönem mortaliteyi de dolaylı olarak etkileyebilir. Cerrahi teknik açık, laparoskopik veya robot yardımlı olarak uygulanabilir; günümüzde uygun olgularda minimal invaziv PN yaygınlaşmış olup, tümörün boyutu, endofitik

yerleşimi, renal hilusa yakınlığı ve kompleksitesi (RENAL/PADUA skorları) yaklaşımın seçiminde belirleyicidir(Stroup et al., 2012). Operasyon sırasında hedef, negatif cerrahi sınır elde etmek ve mümkün olduğunca renal iskemi süresini sınırlayarak fonksiyonel kaybı azaltmaktır; bu nedenle seçilmiş olgularda “zero-ischemia” veya selektif/segmental klemp teknikleri kullanılabilir. Komplikasyonlar arasında kanama, üriner fistül, pseudoanevrizma ve renal fonksiyon kaybı yer alırken, uygun hasta seçimi ve deneyimli merkezlerde PN’nin onkolojik sonuçları radikal nefrektomi ile karşılaştırılabilir düzeydedir(Gu et al., 2016; Heye, Maleux, Van Poppel, Oyen, & Wilms, 2005).

Radikal nefrektomi (RN), RHK yönetiminde tüm böbreğin perirenal yağ dokusu (Gerota fasyası) ile birlikte çıkarılmasını esas alan cerrahi yaklaşımdır ve özellikle parsiyel nefrektominin teknik olarak mümkün olmadığı veya onkolojik açıdan güvenli bulunmadığı olgularda standart tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Lokalize hastalıkta RN endikasyonları; büyük tümör hacmi, santral/hiler yerleşim, belirgin endofitik yapı, multiplisiteit veya fonksiyonel parankim korunmasının anlamlı olmayacağı durumlar gibi klinik/teknik faktörlere dayanır(Kim et al., 2017). RN açık, laparoskopik veya robot yardımlı yöntemlerle uygulanabilmekte olup, uygun olgularda minimal invaziv RN daha kısa hastanede yatış ve daha hızlı iyileşme gibi perioperatif avantajlar sağlayabilmektedir. Lokal ileri RHK’de ($\geq T3$) cerrahinin kapsamı tümörün komşu yapılara invazyonu veya renal ven/vena cava trombüsü varlığına göre genişletilebilir ve bu olgularda cerrahi deneyimi yüksek merkezlerde multidisipliner planlama kritik önem taşır. Bununla birlikte RN’nin uzun dönem sonuçları değerlendirilirken, renal fonksiyonun kaybına bağlı kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler risk artışı göz önünde bulundurulmalı; bu nedenle, teknik olarak mümkün olan lokalize olgularda nefron koruyucu cerrahinin öncelenmesini özellikle vurgulamaktadır(Miller, Schonlau, Litwin, Lai, & Saigal, 2008).

Açık cerrahi, özellikle yüksek tümör kompleksitesi, rekonstrüksiyon gereksinimi, ileri lokal yayılım veya venöz tümör trombüsü gibi senaryolarda üstün ekspozur ve taktik geri bildirim sağlayarak güvenilir bir seçenek olmayı sürdürür; ancak daha fazla postoperatif ağrı, daha uzun hastanede kalış ve daha belirgin yara morbiditesi gibi dezavantajlara sahiptir(Ljungberg et al., 2022). Laparoskopik cerrahi, özellikle radikal nefrektomide daha düşük kan kaybı, daha az ağrı ve daha hızlı iyileşme gibi minimal invaziv avantajlar sunarken, sutür/rekonstrüksiyon gerektiren parsiyel nefrektomide daha uzun öğrenme eğrisi ve sınırlı enstrüman hareket kabiliyeti nedeniyle teknik zorluklar oluşturabilir (Wadström, Martin, Estok, Mercaldi, & Stifelman, 2011). Robotik cerrahi ise üç boyutlu görüntüleme ve bilek hareketli enstrümanlar sayesinde parsiyel

nefrektomide rekonstrüksiyon adımlarını kolaylaştırarak seçilmiş serilerde daha kısa sıcak iskemi süresi, daha düşük kan kaybı ve bazı çalışmalarda daha düşük komplikasyon oranları ile ilişkilendirilmiş; bu nedenle kompleks T1–T2 kitlelerde nefron koruyucu yaklaşımın uygulanabilirliğini artırmıştır. Bununla birlikte robotik yaklaşımın başlıca sınırlılıkları yüksek maliyet, cihaz erişilebilirliği ve merkez/cerrah hacmine duyarlılıktır; ayrıca teknik üstünlüğün her olguda klinik üstünlüğe dönüşmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır(Calpin, Ryan, McHugh, & McGuire, 2023). Sonuç olarak RHK cerrahisinde “en iyi” yaklaşım, tek başına teknik platformdan ziyade uygun hasta seçimi, tümör anatomisi ve cerrahın deneyimi ile belirlenmekte; minimal invaziv cerrahi, uygun endikasyonlarda belirgin perioperatif avantajlar sağlarken açık cerrahi seçilmiş kompleks olgularda vazgeçilmez rolünü korumaktadır.

Cerrahi Dışı Minimal İnvaziv Yaklaşımlar

Termal ablasyon teknikleri (kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon [RFA] ve mikrodalga ablasyon [MWA]) ile stereotaktik ablatif radyoterapi (SBRT), cerrahiye uygun olmayan, ileri yaşlı veya belirgin komorbiditesi bulunan hastalarda ve özellikle küçük renal kitleler (genellikle ≤ 4 cm, T1a) için böbrek koruyucu, minimal invaziv tedavi alternatifleri olarak öne çıkmaktadır. Kriyoablasyon ve RFA için bildirilen serilerde lokal kontrol oranları yüksek olup kanser-spesifik sağkalımın seçilmiş T1a olgularda cerrahiye yakın seyrettiği gösterilmiştir(Johnson, Sorokin, & Cadeddu, 2019; Pickersgill et al., 2020). MWA ise daha yeni bir teknoloji olmakla birlikte daha kısa ablasyon süresi ve daha geniş ablasyon zonu potansiyeli nedeniyle özellikle santral yerleşimli veya daha büyük lezyonlarda teknik avantaj sağlayabilmektedir(Zhou, Herwald, McCarthy, Uppot, & Arellano, 2019). Bu yöntemler genellikle multidisipliner değerlendirme sonrası, görüntüleme eşliğinde perkütan olarak uygulanır ve böbrek fonksiyonunu koruma açısından avantajlıdır. RCC geleneksel olarak radyo-rezistan kabul edilse de, yüksek doz fraksiyonlar ile uygulanan SBRT inoperabl primer tümörlerde ve oligometastatik hastalıkta etkili lokal kontrol sağlayabilen non-invaziv bir seçenek olarak literatürde yer almakta; prospektif kohortlar ve sistematik derlemelerde düşük dereceli toksisite profili ile birlikte yüksek lokal kontrol oranları bildirilmiştir(Siva et al., 2024). Bu yaklaşımlar özellikle cerrahi kontrendikasyonu olan hastalarda, tek böbrekli olgularda veya bilateral lezyon varlığında klinik pratikte önem kazanmaktadır. Genel olarak ablasyon ve SBRT, onkolojik etkinlik ile renal fonksiyon korunumu arasında denge sağlayan, dikkatli hasta seçimi gerektiren tedavi modaliteleri olarak kabul edilmektedir.

Metastatik Renal Hücreli Karsinom

Metastatik renal hücreli karsinom (mRHK), böbrek kanserinin sistemik yayılım göstermiş formu olup prognozu belirleyen en önemli aşamalardan biridir

ve modern dönemde tedavi yaklaşımı histolojik alt tipe (özellikle bhRHK) ve prognostik risk sınıflamasına göre şekillendirilir. Komorbid durumların varlığı, sitoredüktif radikal nefrektomi (SRN) için uygun hasta seçimini belirlemede kritik rol oynamaktadır. Bu bağlamda, hasta prognozunu öngörmek ve tedavi stratejisini yönlendirmek amacıyla en sık başvuru alan araçlar arasında Uluslararası Metastatik Böbrek Kanseri Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) risk modellerinden biridir (tablo 2) (Ko et al., 2015). Sistemik tedavide son yıllarda paradigma değişmiş ve kılavuzlar birinci basamakta immünoterapi temelli kombinasyonları standart yaklaşım olarak ön plana çıkarmıştır; özellikle PD-1 inhibitörü + VEGFR-TKI kombinasyonlarının (örn. pembrolizumab+aksitinib, nivolumab+kabozantinib,) çeşitli risk gruplarında etkinliği randomize çalışmalarda gösterildiğinden, bu rejimler güncel rehberlerde tercih edilen seçenekler arasında yer almaktadır (Motzer et al., 2026; Rini et al., 2019). Bununla birlikte tedavi seçimi yalnızca etkinlik değil, risk grubu, tümör yükü, komorbiditeler ve toksisite profili gibi faktörlerle bireyselleştirilmelidir. Sitoredüktif nefrektomi (SN), hedefe yönelik tedaviler öncesi dönemde geniş hasta gruplarında uygulanan bir yaklaşım iken, randomize kanıtların ortaya çıkmasıyla tüm metastatik RHK hastaları için rutin bir standart olmaktan çıkmıştır. Özellikle CARMENA çalışması, senkron metastatik RHK’de SRN + sunitinib stratejisinin sunitinib tek başına yaklaşıma karşı üstün olmadığını (non-inferior) göstererek, orat/kötü risk grubu hastalarda ilk basamakta “upfront SRN” yaklaşımının sorgulanmasına neden olmuştur (Méjean et al., 2018). Tedavi sıralaması açısından SURTIME randomize çalışması, SRN’nin seçilmiş olgularda sistemik tedavi ile entegre biçimde planlanabileceğini ve önce sistemik tedavi verip yanıt/direnci gözleme yaklaşımının, en azından ikincil analizlerde, uygun adayların seçilmesine katkı sağlayabileceğini ortaya koymuştur (Bex et al., 2019). Bu nedenle güncel EAU kılavuzları, metastatik hastaların çoğunda SRN’nin palyatif nitelikte olduğunu ve sistemik tedavinin temel olduğunu vurgular; SRN’nin ise genellikle iyi performanslı, sınırlı metastatik yükü olan, uygun risk profiline sahip ve/veya sistemik tedaviye yanıt gösteren hastalarda bireyselleştirilmiş şekilde değerlendirilmesini önerir (European Association of Urology, 2025). Özellikle immünoterapi kombinasyonlarının yaygınlaştığı günümüzde, “deferred SRN” (başlangıçta sistemik tedavi, yanıt/klinik stabilite sonrası cerrahi) yaklaşımı; hem hızlı progresyon gösterecek hastaları cerrahiden koruma hem de cerrahinin gerçek katkı sağlayabileceği alt grubu seçme amacıyla giderek daha sık tartışılan bir strateji haline gelmiştir. Sonuç olarak metastatik RHK, klasik hedefe yönelik tedaviler döneminden immün-onkoloji kombinasyonlarına evrilen tedavi stratejileri ile yönetilen; prognoz IMDC risk sınıflamasıyla öngörüldüğü ve kararların multidisipliner olarak kişiselleştirildiği bir hastalık tablosudur.

Tablo 2: Metastatik Böbrek Hücreli Karsinomda Kullanılan IMDC Risk Modeli

Kriter	IMDC
İlk tanıdan sistemik tedaviye kadar geçen süre	< 12 ay (1 puan)
Karnofsky performans skalası durumu	< %80 (1 puan)
Hemoglobin	<Normalin alt sınırı (1 puan)
Kalsiyum	Düzeltilmiş serum Kalsiyum > 10mg/dl (1 puan)
Nötrofil	> Normalin üst sınırı (1 puan)
Platelet	> Normalin üst sınırı (1 puan)
İyi risk Orta risk Yüksek/kötü risk	0 puan 1-2 puan 3-6 puan

IMDC: Uluslararası Metastatik Böbrek Kanseri Veritabanı Konsorsiyumu

KAYNAKLAR

- Alaghehbandan, R., Siadat, F., & Trpkov, K. (2023). What's new in the WHO 2022 classification of kidney tumours? *Pathologica*, 115(1), 8.
- Angori, S., Lobo, J., & Moch, H. (2022). Papillary renal cell carcinoma: current and controversial issues. *Current opinion in urology*, 32(4), 344-351.
- Bahadoram, S., Davoodi, M., Hassanzadeh, S., Bahadoram, M., Barahman, M., & Mafakher, L. (2022). Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol*, 39(3), 2022.
- Baldewijns, M. M., van Vlodrop, I. J., Vermeulen, P. B., Soetekouw, P. M., van Engeland, M., & de Bruïne, A. P. (2010). VHL and HIF signalling in renal cell carcinogenesis. *The Journal of pathology*, 221(2), 125-138.
- Bex, A., Mulders, P., Jewett, M., Wagstaff, J., van Thienen, J. V., Blank, C. U., . . . Haanen, J. (2019). Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 5(2), 164-170. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5543
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263.
- Calpin, G. G., Ryan, F. R., McHugh, F. T., & McGuire, B. B. (2023). Comparing the outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a network meta-analysis. *BJU international*, 132(4), 353-364.
- Capitanio, U., Bensalah, K., Bex, A., Boorjian, S. A., Bray, F., Coleman, J., . . . Russo, P. (2019). Epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*, 75(1), 74-84.
- European Association of Urology*. (2025). Arnherm, The Netherlands.
- Garje, R., Elhag, D., Yasin, H. A., Acharya, L., Vaena, D., & Dahmouch, L. (2021). Comprehensive review of chromophobe renal cell carcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 160, 103287.
- Giannakodimos, I., Kaltsas, A., Koumenis, A., Mitakidi, E., Adamos, K., Deligiannis, D., . . . Chrisofos, M. (2025). Association Between Renal Cell Cancer and Chronic Kidney Disease: An Update on a Never-Healing Wound. *Biomedicines*, 13(11), 2638.
- Gibbs Richard A. I, C. G. A. R. N. A. w. g. B. C. o. M. C. C. J. M. M. G. P. H. W. D. A., 4, B. C. A. G. R. A. C. A., 6, B. I. B. R. C. K., Brigham, 59, W. s. H. S. S., 8, B. U. V. H.-T. W. F. R. B. J., . . . University of North Carolina, C. H.

- K. R. W. (2013). Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*, 499(7456), 43-49.
- Gu, L., Ma, X., Li, H., Chen, L., Xie, Y., Li, X., . . . Zhang, X. (2016). Comparison of oncologic outcomes between partial and radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology*, 25(4), 385-393.
- Hallscheidt, P. J., Fink, C., Haferkamp, A., Bock, M., Luburic, A., Zuna, I., . . . Kauffmann, G. (2005). Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *Journal of computer assisted tomography*, 29(1), 64-68.
- Heye, S., Maleux, G., Van Poppel, H., Oyen, R., & Wilms, G. (2005). Hemorrhagic complications after nephron-sparing surgery: angiographic diagnosis and management by transcatheter embolization. *American Journal of Roentgenology*, 184(5), 1661-1664.
- Israel, G. M., & Bosniak, M. A. (2005). How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*, 236(2), 441-450.
- Israel, G. M., & Bosniak, M. A. (2008). Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*, 28(5), 1325-1338.
- Jayson, M., & Sanders, H. (1998). Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*, 51(2), 203-205.
- Johnson, B. A., Sorokin, I., & Cadeddu, J. A. (2019). Ten-Year Outcomes of Renal Tumor Radio Frequency Ablation. *J Urol*, 201(2), 251-258. doi:10.1016/j.juro.2018.08.045
- Jones, T. D., Eble, J. N., Wang, M., MacLennan, G. T., Delahunt, B., Brunelli, M., . . . Ulbright, T. M. (2005). Molecular genetic evidence for the independent origin of multifocal papillary tumors in patients with papillary renal cell carcinomas. *Clinical cancer research*, 11(20), 7226-7233.
- Kim, S. P., Campbell, S. C., Gill, I., Lane, B. R., Van Poppel, H., Smaldone, M. C., . . . Kutikov, A. (2017). Collaborative review of risk benefit trade-offs between partial and radical nephrectomy in the management of anatomically complex renal masses. *European urology*, 72(1), 64-75.
- Ko, J. J., Xie, W., Kroeger, N., Lee, J.-I., Rini, B. I., Knox, J. J., . . . Yuasa, T. (2015). The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *The lancet oncology*, 16(3), 293-300.

- Lee, C. T., Katz, J., Fearn, P. A., & Russo, P. (2002). *Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information*. Paper presented at the Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.
- Ljungberg, B., Albiges, L., Abu-Ghanem, Y., Bedke, J., Capitanio, U., Dabestani, S., . . . Hora, M. (2022). European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update. *European urology*, 82(4), 399-410.
- Lobo, J., Ohashi, R., Amin, M. B., Berney, D. M., Compérat, E. M., Cree, I. A., . . . Netto, G. J. (2022). WHO 2022 landscape of papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology*, 81(4), 426-438.
- Méjean, A., Ravaud, A., Thezenas, S., Colas, S., Beauval, J. B., Bensalah, K., . . . Escudier, B. (2018). Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 379(5), 417-427. doi:10.1056/NEJMoa1803675
- Miller, D. C., Schonlau, M., Litwin, M. S., Lai, J., & Saigal, C. S. (2008). Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 112(3), 511-520.
- Mohanty, S. K., Lobo, A., & Cheng, L. (2023). The 2022 revision of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs: advances and challenges. *Human pathology*, 136, 123-143.
- Motzer, R. J., Escudier, B., Burotto, M., Powles, T., Apolo, A. B., Bourlon, M. T., . . . Choueiri, T. K. (2026). Final analysis of nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Ann Oncol*, 37(1), 33-43. doi:10.1016/j.annonc.2025.09.006
- Ohashi, R., Schraml, P., Angori, S., Batavia, A. A., Rupp, N. J., Ohe, C., . . . Kobayashi, K. (2019). Classic chromophobe renal cell carcinoma incur a larger number of chromosomal losses than seen in the eosinophilic subtype. *Cancers*, 11(10), 1492.
- Palapattu, G. S., Kristo, B., & Rajfer, J. (2002). Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Reviews in urology*, 4(4), 163.
- Papanikolaou, D., Ioannidou, P., Koukourikis, P., Moysidis, K., Meditskou, S., Koutsoumparis, D., . . . Hatzivassiliou, E. (2020). *Systemic therapy for chromophobe renal cell carcinoma: A systematic review*. Paper presented at the Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.
- Pickersgill, N. A., Vetter, J. M., Kim, E. H., Cope, S. J., Du, K., Venkatesh, R., . . . Figenschau, R. S. (2020). Ten-Year Experience with Percutaneous

- Cryoablation of Renal Tumors: Tumor Size Predicts Disease Progression. *J Endourol*, 34(12), 1211-1217. doi:10.1089/end.2019.0882
- Powles, T., Albiges, L., Bex, A., Comperat, E., Grünwald, V., Kanesvaran, R., . . . Procopio, G. (2024). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 35(8), 692-706.
- Rini, B. I., Plimack, E. R., Stus, V., Gafanov, R., Hawkins, R., Nosov, D., . . . Melichar, B. (2019). Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 380(12), 1116-1127.
- Rose, T. L., & Kim, W. Y. (2024). Renal cell carcinoma: a review. *Jama*, 332(12), 1001-1010.
- Sanchez, D. J., & Simon, M. C. (2018). Genetic and metabolic hallmarks of clear cell renal cell carcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1870(1), 23-31.
- Silverman, S. G., Pedrosa, I., Ellis, J. H., Hindman, N. M., Schieda, N., Smith, A. D., . . . Raman, S. S. (2019). Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: an update proposal and needs assessment. *Radiology*, 292(2), 475-488.
- Siva, S., Louie, A. V., Kotecha, R., Barber, M. N., Ali, M., Zhang, Z., . . . Lo, S. S. (2024). Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and practice guideline from the International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS). *Lancet Oncol*, 25(1), e18-e28. doi:10.1016/s1470-2045(23)00513-2
- Smith, S. C., Sirohi, D., Ohe, C., McHugh, J. B., Hornick, J. L., Kalariya, J., . . . Cani, A. K. (2017). A distinctive, low-grade oncocytic fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, morphologically reminiscent of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma. *Histopathology*, 71(1), 42-52.
- Stec, R., Grala, B., Maćzewski, M., Bodnar, L., & Szczylik, C. (2009). Chromophobe renal cell cancer-review of the literature and potential methods of treating metastatic disease. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 28(1), 134.
- Stroup, S. P., Palazzi, K., Kopp, R. P., Mehrazin, R., Santomauro, M., Cohen, S. A., . . . Derweesh, I. H. (2012). RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. *Urology*, 80(1), 151-156.

- Tahbaz, R., Schmid, M., & Merseburger, A. S. (2018). Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Current opinion in urology*, 28(1), 62-79.
- Wadström, J., Martin, A. L., Estok, R., Mercaldi, C. J., & Stifelman, M. D. (2011). Comparison of hand-assisted laparoscopy versus open and laparoscopic techniques in urology procedures: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endourology*, 25(7), 1095-1104.
- Zbar, B., Tory, K., Merino, M., Schmidt, L., Glenn, G., Choyke, P., . . . Linehan, W. M. (1994). Hereditary papillary renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 151(3), 561-566.
- Zhou, W., Herwald, S. E., McCarthy, C., Uppot, R. N., & Arellano, R. S. (2019). Radiofrequency Ablation, Cryoablation, and Microwave Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: A Comparative Evaluation of Therapeutic and Renal Function Outcomes. *J Vasc Interv Radiol*, 30(7), 1035-1042. doi:10.1016/j.jvir.2018.12.013



BÖLÜM 4

Benign Prostat Hiperplazisi'nde Transperineal Prostat Lazer Ablasyonu

Yusuf Özlülerden¹ & Sinan Çelen²

1. Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH), ileri yaş erkek popülasyonunda alt üriner sistem semptomlarının (LUTS) en sık nedenlerinden biridir ve mesane çıkış obstrüksiyonuna bağlı olarak yaşam kalitesinde belirgin azalmaya, tekrarlayan üriner retansiyona, enfeksiyon ve nadiren üst üriner sistem etkilenmesine kadar uzanan geniş bir klinik spektruma yolaçabilmektedir (Roehrborn, 2005). Histolojik hiperplazi 60 yaş üzerindeki erkeklerin yaklaşık yarısında görülürken, klinik olarak anlamlı semptomlar bu popülasyonun önemli bir bölümünde gelişmektedir (McVary et al., 2011; Roehrborn, 2005).

BPH tedavisinde ilk yaklaşım genellikle konservatif izlem ve medikal tedavidir. Alfa-blokörler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri ve diğer farmakolojik ajanlar semptom kontrolünde etkili olmakla birlikte, bazı hastalarda yeterli yanıt elde edilemeyebilir veya yan etkiler nedeniyle tedavi sürdürülemez hale gelebilir (Anract et al., 2025; McVary et al., 2011; Roehrborn, 2005). Bu durumda cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir.

Uzun yıllar boyunca transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) BPH tedavisinde altın standart cerrahi yöntem olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte TURP ve endoskopik enükleasyon teknikleri kanama, irrigasyon gereksinimi, hastanede yatış süresi, anestezi ihtiyacı ve özellikle retrograd ejakülasyon gibi komplikasyonlarla ilişkilidir (Gratzke et al., 2015). Bu nedenle son yıllarda daha az invaziv ve seksüel fonksiyonu koruyan teknikler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu tekniklerden biri olan transperineal lazer ablasyon (TPLA), ultrason eşliğinde prostat içine yerleştirilen lazer fiberleri aracılığıyla adenomatöz dokuda termal koagülasyon nekrozu oluşturan minimal invaziv bir yöntemdir. Yöntem özellikle ejakülasyon koruyucu özelliği ve lokal anestezi altında uygulanabilmesi nedeniyle son yıllarda dikkat çekmektedir (Laganà et al., 2023; Tzelves et al., 2023).

¹ Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-6467-0930

² Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4309-2323

2. Tarihçe ve Teknolojik Gelişim

BPH cerrahisinin gelişimi açık prostatektomiden transüretral rezeksiyon ve endoskopik lazer tekniklerine doğru ilerlemiştir. Nd:YAG lazer ile yapılan ilk girişimler daha sonra holmium lazer enükleasyonu (HoLEP) ve fotoselektif vaporizasyon gibi yöntemlerin gelişmesine yol açmıştır (Savin et al., 2025). Bu evrimde temel hedef yalnızca obstrüksiyonu gidermek değil, aynı zamanda perioperatif morbiditeyi azaltmak ve yaşam kalitesi sonuçlarını iyileştirmek olmuştur. Ancak transüretral tekniklerin çoğunda ejakülasyon fonksiyonunun kaybı önemli bir sorun olmaya devam etmiştir (Luo et al., 2025). Bu nedenle araştırmacılar prostat dokusuna daha fazla konsantre olmuş ve üretrayı koruyan tedavi yöntemleri geliştirmeye yönelmiştir.

Transperineal lazer ablasyon tekniği bu arayışın sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu yöntemde lazer enerjisi transüretral yoldan değil, perineal ciltten prostat içine yerleştirilen ince fiberler aracılığıyla uygulanır. Böylece üretra mümkün olduğunca korunur ve ablasyon yalnızca adenomatöz dokuya yönlendirilir (Tzelves et al., 2023).

Modern TPLA sistemlerinde genellikle **1064 nm diyot lazer** kullanılmaktadır. Bu lazer dalga boyu prostat dokusunda hemoglobin ve su tarafından absorbe edilir ve kontrollü termal hasar oluşturur (Tafari et al., 2023). Lazer fiberleri ince iğneler aracılığıyla prostat içine yerleştirilir ve işlem ultrason ile eş zamanlı olarak sürdürülür. Böylece işlem hem lokal anestezi altında uygulanabilir hale gelmiş hem de ayaktan tedavi konseptine yaklaşmıştır.

3. TPLA'nın Biyofiziksel Mekanizması ve Prostat Üzerindeki Etkileri

3.1 Lazer Enerjisinin Doku ile Etkileşimi

Lazer enerjisi prostat dokusunda absorbe edilerek ısı enerjisine dönüşür. Bu süreç sonucunda lokal sıcaklık artışı meydana gelir ve hedef dokuda geri dönüşsüz hücresel hasar oluşur. Klinik açıdan amaç, çevre yapılarda kontrolsüz hasar oluşturmaktan, adenomatöz dokuda yeterli koagülasyon nekrozu elde etmektir. Lazer-doku etkileşimi üç temel mekanizma ile gerçekleşir:

- absorpsiyon
- saçılma (scattering)
- termal iletim

1064 nm dalga boyundaki lazer enerjisi prostat dokusunda hemoglobin ve su tarafından absorbe edilerek lokal sıcaklığın yükselmesine neden olur (Tafari et al., 2023).

3.2 Termal Hasar ve Koagölasyon Nekrozu

Lazer uygulaması sırasında prostat dokusunda sıcaklık 60–100°C aralığına yükselir. Bu sıcaklık aralığında:

- protein denatürasyonu
- hücresel membran hasarı
- mitokondriyal fonksiyon kaybı
- hücresel ölüm

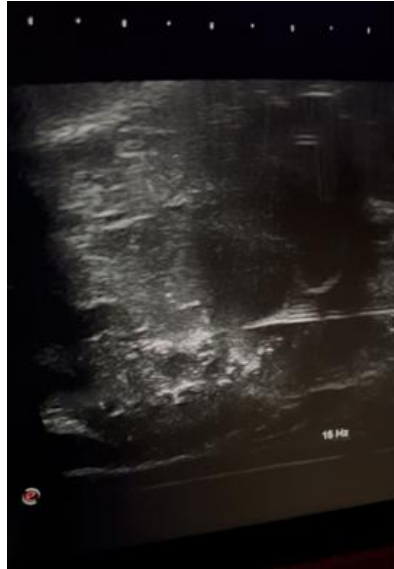
meydana gelir.

Bu süreç sonunda hedeflenen prostat dokusunda koagölasyon nekrozu gelişir. Bu nekroz alanı zaman içinde rezorbe olarak prostat hacminde küçülmeye yol açar (Sessa et al., 2023).

3.3 Ablasyon Zonları

Lazer uygulaması sonrasında prostat dokusunda üç farklı bölge oluşur:

1. Santral karbonizasyon alanı (Şekil 1)
2. Koagölasyon nekrozu alanı
3. Subletal hipertermi alanı



Şekil 1. Ablasyon esnasında karbonizasyon alanı

İlk olarak, fiber ucuna en yakın bölgede en yüksek sıcaklığa maruz kalan ve tam koagülasyon nekrozu gelişen merkezî alan oluşur. İkinci olarak, bunun çevresinde daha düşük ama yine de doku canlılığını bozacak düzeyde ısınan periferik koagülasyon alanı yer alır. Üçüncü olarak da subletal hipertermiye uğrayan, inflamatuvar ve mikrovasküler değişikliklerin görüldüğü geçiş alanı bulunur (Geoghegan et al., 2022). Bu tabakalaşmış etki, TPLA'nın kontrollü hacim küçültücü etkisinin temelini oluşturur.

3.4 Ablasyon Sonrası Morfolojik Değişiklikler

İşlemden hemen sonra ablasyon sahasında ödem, koagülasyon nekrozu ve lokal inflamatuvar yanıt başlar. İzleyen haftalarda nekrotik dokunun rezorpsiyonu, makrofaj aktivasyonu ve fibrotik reorganizasyon devreye girer. Bu süreç, prostat adenomu hacminde kademeli küçülme ile sonuçlanır (Özlülerden et al., 2025). Özellikle 3-T MRI ile yapılan doğrulama çalışmasında ortalama adenoma hacminde yaklaşık %53, ablate alan hacminde ise yaklaşık %71 oranında azalma tanımlanmış olup bunun fonksiyonel düzelme ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir (Manenti et al., 2021).

3.5 Üretra ve Ejakülatuvar Yapılar Üzerindeki Koruyucu Etki

TPLA'nın teorik ve pratik üstünlüklerinden biri, enerjinin transüretal rezeksiyon ya da vaporizasyondaki gibi doğrudan üretral lümene uygulanmamasıdır. Böylece prostatik üretra çevresinde daha sınırlı mekanik ve termal travma oluşur. Bunun klinik karşılığı, antegrad ejakülasyonun yüksek oranda korunması ve seksüel yaşam kalitesinin daha az etkilenmesidir (Cahill et al., 2026; Sessa et al., 2023).

4. Hasta Seçimi ve Endikasyonlar

Semptomatik BPH nedeniyle girişim ihtiyacı olan, ancak ejakülasyonu korumayı önemseyen erkekler; orta hacimli (30–100 mL) prostatı bulunan hastalar; genel/spinal anestezi açısından yüksek riskli bireyler; antitrombotik tedavi kullanan veya komorbidite yükü yüksek hastalar; uzun hospitalizasyon istemeyen veya daha az invaziv seçenek tercih eden olgular mevcut veriler ışığında TPLA açısından anlamlı değer taşımaktadır (Destefanis et al., 2024; Tzelvels et al., 2023).

Buna karşın çok büyük median lobu olan, ileri mesane disfonksiyonu bulunan, eşlik eden belirgin detrüsr yetmezliği olan veya çok hızlı ve dramatik debi artışı hedeflenen hastalarda hasta seçimi daha dikkatli yapılmalıdır. Çünkü TPLA'nın fonksiyonel kazanımları anlamlı olmakla birlikte, bazı parametrelerde TURP/enükleasyon kadar agresif olmayabilir. Bu nokta, hasta ile uygun olarak tartışılmalı ve ona göre karar alınmalıdır.

5. Cerrahi Teknik

5.1 Preoperatif değerlendirme

Standart değerlendirme IPSS, yaşam kalitesi skoru, Qmax, post-void residual (PVR), prostat hacmi, gerekirse intraprostatik anatominin TRUS veya MRI ile ayrıntılandırılması ve seksüel fonksiyon ölçeklerinin kaydedilmesini içerir. Uygun olgularda IIEF-5 ve MSHQ-EjD gibi anketler, tedavinin ejakülasyon ve erektil fonksiyon üzerindeki etkisini nesnel olarak takip etmek açısından değerlidir.

5.2 Peroperatif Prensipler

İşlem çoğunlukla litotomi pozisyonunda, transrektal ultrason rehberliğinde yapılır. Perineal deriden ince iğne/kılavuz sistemiyle prostatın hedef bölgelerine ilerlenir. Daha sonra lazer fiberleri bu kılavuzlar içinden yerleştirilir. Prostat hacmine ve konfigürasyonuna göre tek ya da çoklu fiber yaklaşımı uygulanabilir. Her prostat lobuna genellikle 1–2 lazer fiberi yerleştirilir (Laganà et al., 2023). Lazer enerjisi kontrollü biçimde verilerek her fiber çevresinde elipsoid bir ablasyon alanı oluşturulur; daha büyük boyutlu prostatlarda ablasyon alanları birbirine yaklaştırılarak “overlap” etkisiyle daha geniş hacim tedavi edilir.

5.3 Teknik püf noktalar

Başarılı TPLA için en kritik unsurlar uygun fiber planlaması, kapsül ve üretraya olan mesafelerin korunması, median hattın aşırı ısıtılmaması ve enerji dağılımının bez hacmine göre uyarlanmasıdır. İşlem mantığı mekanik doku çıkarmaya değil, kontrollü nekroz oluşturup bunun zaman içindeki rezorpsiyonundan faydalanmaya dayandığı için, cerrahın hasta beklentilerini bu gerçeğe göre yönetmesi gerekir. Erken dönemde ödem ve geçici irritatif semptomlar görülebileceği, esas hacim küçülmesinin haftalar-aylar içinde gelişebileceği anlatılmalıdır. Bu, TPLA’nın “anında kanal açan” değil, “zamana yayılan hedefli dekompresyon” sağlayan bir teknik olduğunu gösterir.

6. Klinik Sonuçlar

TPLA literatürünün en önemli kısmını fonksiyonel sonuçlar oluşturmaktadır. Mevcut çalışmalar semptom skorları, işeme parametreleri, prostat hacmi, kateter bağımlılığı ve seksüel fonksiyon başlıklarında genel olarak olumlu sonuçlar göstermektedir.

6.1 Semptom skorları

Prospektif tek merkezli çalışmada 63 hastada 3. ayda IPSS’nin 20,8’den 11,0’a, 12. ayda ise 8,4’e gerilediği; yaşam kalitesi skorunun 4,7’den sırasıyla 1,5 ve 1,2’ye düştüğü bildirilmiştir (Laganà et al., 2023). Bu bulgular, TPLA’nın

yalnızca objektif akım parametrelerinde değil, hastanın günlük yaşamında hissettiği semptom yükünde de belirgin düzelme sağladığını göstermektedir.

Daha geniş, 100 hastayı içeren prospektif kohortta da tüm takip zaman noktalarında IPSS ve yaşam kalitesi skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Başlangıç median IPSS 18 ve QoL 4 iken, takip boyunca her iki parametrede sürekli iyileşme gözlenmiştir (Lo Re et al., 2024). Bu çalışma, gerçek yaşam pratiğinde heterojen hasta grubunda da yöntemin tekrarlanabilir klinik fayda sağladığını desteklemektedir.

Ülkemizden bildirilen 12 aylık gerçek yaşam serisinde ise semptom yükü daha ağır olan kohortta median IPSS'nin 30'dan 13'e gerilediği gösterilmiştir (Özlülerden et al., 2025). Bu değer, semptomatik faydanın sadece hafif-orta LUTS hastalarında değil, daha ağır semptomlu popülasyonda da anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Yakın zamanda yapılan sistematik derlemeler, 12 aylık izlemde IPSS'de yaklaşık %40,7–72,7 arasında azalma bildirildiğini; meta-analitik düzeyde ise ortalama düşüşün yaklaşık 12,6 puan civarında olduğunu göstermektedir (Pires et al., 2026; Tafuri et al., 2023). Bu, TPLA'nın semptom azaltıcı etkisinin yalnızca tekil serilere özgü olmadığını, farklı merkezlerden gelen verilerle de desteklendiğini ortaya koyar.

6.2 İdrar akım parametreleri

Semptom skorlarındaki düzelme, objektif işeme parametrelerinde de karşılığını bulmaktadır. 63 hastalık prospektif seride Qmax 8,6 mL/sn'den 12. ayda 16,2 mL/sn'ye yükselmiş, PVR ise 124 mL'den 40 mL'ye düşmüştür (Laganà et al., 2023). Bu sonuçlar, TPLA'nın yalnızca subjektif rahatlama değil, gerçek obstrüksiyon azalması ve daha etkili mesane boşalımı sağladığını düşündürmektedir.

100 hastalık prospektif kohortta başlangıç median Qmax 9,1 mL/sn ve PVR 90 mL iken, tüm takip zamanlarında anlamlı iyileşme kaydedilmiştir (Lo Re et al., 2024). Bu çalışma ayrıca yöntemin farklı prostat hacimlerinde ve değişken klinik özelliklere sahip olgularda da işlevsel kazanım sağlayabildiğini göstermiştir.

Ülkemizden yayınlanan çalışmada Qmax'in 5,5'ten 13,0 mL/sn'ye yükselmesi, PVR'nin 200 mL'den 85 mL'ye düşmesi dikkat çekicidir (Özlülerden et al., 2025). Başlangıçta ileri obstrüksiyon düşündüren bu değerlerdeki düzelme, TPLA'nın uygun seçilmiş hastalarda belirgin fonksiyonel fayda sağlayabileceğini destekler.

Meta-analiz düzeyinde değerlendirildiğinde 12 ay sonunda Qmax'te yaklaşık 6,3 mL/sn'lik artış ve PVR'de yaklaşık 73 mL azalma bildirilmiştir (Pires et al.,

2026). Bu rakamlar, TPLA'nın etkisinin istatistiksel olduğu kadar klinik olarak da anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte bazı derlemeler, Qmax artışının klasik TURP kadar dramatik olmayabileceğini vurgulamıştır; yani yöntem yüksek etkinliğe sahip olsa da “maksimum deobstrüksiyon” aranan her hasta için ilk seçenek olmayabilir (Tafari et al., 2023; Tzelves et al., 2023).

6.3 Prostat hacmi

TPLA'nın özgün yönlerinden biri, başarısının doğrudan morfolojik olarak da izlenebilmesidir. MRI doğrulama çalışmasında adenoma hacminde ortalama %50 küçülme ve ablate alan hacminde yaklaşık %70 gerileme saptanmıştır (Manenti et al., 2021). Bu bulgu, ablasyonun yalnızca semptomları azaltmadığını, gerçekten yapısal bir dekompresyon etkisi oluşturduğunu göstermektedir.

63 hastalık prospektif çalışmada prostat hacmi 63,6 mL'den 3. ayda 45,6 mL'ye, 12. ayda 42,8 mL'ye düşmüştür (Laganà et al., 2023). Benzer biçimde bir başka çalışmada da prostat ve adenoma hacminde sırasıyla yaklaşık %40 ve %55 oranında azalma bildirilmiştir (Özlülerden et al., 2025). Meta-analitik veriler de 12 aylık izlemde ortalama yaklaşık 20 mL hacim azalmasını desteklemektedir (Pires et al., 2026). Bu hacim küçülmesi, semptom skoru ve akım parametrelerindeki düzelmeye uyumlu seyretmektedir.

6.4 Kateter bağımlılığı ve yüksek riskli hasta sonuçları

TPLA'nın önemli potansiyel kullanım alanlarından biri, komorbid ve klasik cerrahiye uygun olmayan hastalardır. Yüksek cerrahi riskli hasta serilerinde işlem lokal anestezi altında, aynı gün taburculukla uygulanmış ve anlamlı semptom iyileşmesi sağlanmıştır. yüksek komorbidite kohortunda, işlem öncesi kateter taşıyan hastaların üçte ikisinin spontan miksiyona kavuştuğu, ciddi komplikasyon olmadan kabul edilebilir bir başarısızlık oranıyla tedavinin tamamlandığı gösterilmiştir (Destefanis et al., 2024). Bu sonuçlar, TPLA'nın yalnızca “ejakülasyonu korumak isteyen genç hasta” için değil, “standart cerrahiye kaldıramayacak kırılgan hasta” için de değerli bir seçenek olabileceğini düşündürür

6.5 Seksüel ve ejakülatuvar sonuçlar

TPLA literatüründe en sık vurgulanan güçlü yanlardan biri seksüel fonksiyonun, özellikle de antegrad ejakülasyonun korunmasıdır. 100 hastalık prospektif seride seksüel olarak aktif tüm hastalarda antegrad ejakülasyonun korunduğu bildirilmiştir (Lo Re et al., 2024). Sistematik derlemelerde de hastaların %95'inden fazlasında ejakülasyonun korunduğu, erektile fonksiyonun ise korunduğu veya hafif iyileştiği ifade edilmektedir (Tafari et al., 2023; Tzelves et al., 2023).

Bir başka çalışmada da IIEF-5 skorlarında anlamlı bozulma izlenmemiş, buna karşılık MSHQ-EjD ve bother skorlarında iyileşme bildirilmiştir (Özlülerden et al., 2025). Bu veri özellikle önemlidir; çünkü TPLA'nın seksüel fonksiyonu sadece “korumakla” kalmayıp, semptomatik rahatlamaya bağlı olarak cinsel yaşam algısında da iyileşme sağlayabileceğini düşündürmektedir.

6.6 Sonuçların sürekliliği ve uzun süreli sonuçlar

Başlangıç döneminde TPLA için en önemli eleştirilerden biri uzun dönem veri eksikliğiydi. Ancak daha güncel derlemeler, seçilmiş serilerde 5 yıla kadar uzanan takiplerde faydanın sürdüğünü bildirmektedir (Alberti et al., 2025). Yine de bu kanıtların çoğu tek merkezli ve seçilmiş hasta kohortlarından gelmektedir. Bu nedenle “dayanıklılık” konusunda umut verici ama henüz nihai olmayan bir tablo söz konusudur.

7. Komplikasyonlar

TPLA genel olarak düşük morbidite profiline sahip olup ciddi komplikasyon oranı oldukça düşüktür. Çoğu seride komplikasyonlar Clavien-Dindo derece I–II düzeyindedir. En sık bildirilen olaylar hematüri, dizüri, geçici üriner retansiyon, irritatif semptomlar, epididimo-orşit ve nadiren üriner enfeksiyondur (Laganà et al., 2023; Tafuri et al., 2023; Tzelves et al., 2023). Erken prospektif çalışmada iki prostat apsesi ve bir orşit bildirilmiş olmakla birlikte genel komplikasyon oranı düşüktür (Laganà et al., 2023).

MRI doğrulama çalışmasında pıhtıya bağlı geçici tıkanma nedeniyle tekrar kateterizasyon gereken hastalar bildirilmiştir. Yüksek riskli hasta serilerinde komplikasyon oranı daha yüksek görünse de bu durum hasta popülasyonunun yaşlı ve komorbid yapısıyla ilişkilidir; yine de grade IV–V majör olayların son derece nadir olduğu dikkat çekmektedir (Manenti et al., 2021).

Geniş derlemelerde hematuri yaklaşık %,9–2,3, dizüri %3,7–36,3, akut üriner retansiyon %1,9–19, orşit/İYE %0,6–9,1 ve prostat apsesi %0,6–4,8 aralıklarında bildirilmiştir (Tafuri et al., 2023; Tzelves et al., 2023). Bu geniş aralıklar merkezler arası protokol, kateter süresi, enerji ayarları ve hasta seçimi farklılıklarını yansıtmaktadır. Dolayısıyla komplikasyonların yorumunda teknik standardizasyon eksikliği mutlaka dikkate alınmalıdır.

8. Sonuç

Transperineal lazer ablasyon, BPH tedavisinde umut verici minimal invaziv bir tekniktir. Semptom skorlarında belirgin iyileşme sağlaması, idrar akım parametrelerini artırması ve ejakülasyon fonksiyonunu koruması yöntemin önemli avantajlarıdır. Özellikle komorbid, yüksek cerrahi riskli ya da ejakülasyon

koruyucu yaklaşım arayan hastalarda TPLA dikkat çekici bir değeri sunmaktadır. Bununla birlikte en uygun hasta profili, uzun dönem sonuçlarla birlikte standart cerrahilerle karşılaştırmalı üstünlük alanlarını netleştirmek için daha büyük, iyi tasarlanmış, randomize ve çok merkezli çalışmalara gereksinim devam etmektedir

Kaynakça

- Alberti, A., Lo Re, M., Nicoletti, R., Polverino, P., Cadenar, A., Ciaralli, E., . . . Gacci, M. (2025). Transperineal laser ablation in the management of benign prostatic hyperplasia: an updated systematic review and pooled analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* doi:10.1038/s41391-025-00952-1
- Anract, J., Klein, C., Sarrazin, C., Pinar, U., Chevrot, A., Fassi-Fehri, H., . . . Lebdaï, S. (2025). Non-interventional and medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia in men: Guidelines of the French LUTS Committee (CTMH). *Fr J Urol*, 35(11), 102952. doi:10.1016/j.fjurol.2025.102952
- Cahill, E. M., Lindenbaum, M. M., Estright, A., Ljubetic, B. M., Aslot, V., Nero, N., . . . Bole, R. (2026). The impact of minimally invasive surgical therapy for Benign prostatic hyperplasia on sexual function: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* doi:10.1038/s41391-026-01091-x
- Destefanis, P., Sibona, M., Vitiello, F., Vercelli, E., Micai, L., Montefusco, G., . . . Gontero, P. (2024). Trans - Perineal laser ablation of the prostate in high surgical risk patients affected by severe lower urinary tract symptoms related to benign prostatic obstruction. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 27(4), 693-699. doi:10.1038/s41391-023-00736-5
- Geoghegan, R., Zhang, L., Priester, A., Wu, H. H., Marks, L., & Natarajan, S. (2022). Interstitial Optical Monitoring of Focal Laser Ablation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 69(8), 2545-2556. doi:10.1109/tbme.2022.3150279
- Gratzke, C., Bachmann, A., Descazeaud, A., Drake, M. J., Madersbacher, S., Mamoulakis, C., . . . Gravas, S. (2015). EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*, 67(6), 1099-1109. doi:10.1016/j.eururo.2014.12.038
- Laganà, A., Di Lascio, G., Di Blasi, A., Licari, L. C., Tufano, A., Flammia, R. S., & De Carolis, A. (2023). Ultrasound-guided SoracteLite™ transperineal laser ablation (TPLA) of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a prospective single-center experience. *World J Urol*, 41(4), 1157-1162. doi:10.1007/s00345-023-04322-1
- Lo Re, M., Polverino, P., Rivetti, A., Pecoraro, A., Saladino, M., Pezzoli, M., . . . Sessa, F. (2024). Transperineal laser ablation (TPLA) of the prostate for benign prostatic obstruction: the first 100 patients cohort of a prospective, single-center study. *World J Urol*, 42(1), 402. doi:10.1007/s00345-024-05077-z

- Luo, Z., Chen, G., Niu, C., Jeong, Y. B., Kam, S. C., & Shin, Y. S. (2025). Research progress on ejaculatory function preservation in minimally invasive surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: a narrative review. *Transl Androl Urol*, 14(9), 2754-2768. doi:10.21037/tau-2025-393
- Manenti, G., Perretta, T., Calcagni, A., Ferrari, D., Ryan, C. P., Fraioli, F., . . . Floris, R. (2021). 3-T MRI and clinical validation of ultrasound-guided transperineal laser ablation of benign prostatic hyperplasia. *Eur Radiol Exp*, 5(1), 41. doi:10.1186/s41747-021-00239-9
- McVary, K. T., Roehrborn, C. G., Avins, A. L., Barry, M. J., Bruskewitz, R. C., Donnell, R. F., . . . Wei, J. T. (2011). Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 185(5), 1793-1803. doi:10.1016/j.juro.2011.01.074
- Özlülerden, Y., Küçüker, K., Çelen, S., Duran, M. B., Başer, A., Yagci, A. B., & Tuncay Ö, L. (2025). Real-World Clinical Outcomes of Transperineal Laser Ablation in BPH: A 12-Month Retrospective Analysis. *J Clin Med*, 14(17). doi:10.3390/jcm14176079
- Pires, I. Z., Gobbo, M., Fujimura, A. Y., Jr., Milbradt, T. L., Sudo, R. Y. U., Pereira, M., . . . Averbek, M. A. (2026). Transperineal Laser Ablation for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Benign Prostate Enlargement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int Braz J Urol*, 52(2). doi:10.1590/s1677-5538.Ibju.2025.0423
- Roehrborn, C. G. (2005). Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Urol*, 7 Suppl 9(Suppl 9), S3-s14.
- Savin, Z., Rojo, E. G., Manfredi, C., Cracco, C. M., Otero, J. R., & Sofer, M. (2025). Lasers for Benign Prostatic Obstruction: And the Winner Is *Eur Urol Focus*, 11(4), 560-563. doi:10.1016/j.euf.2025.04.016
- Sessa, F., Polverino, P., Siena, G., Bisegna, C., Lo Re, M., Spatafora, P., . . . Serni, S. (2023). Transperineal Laser Ablation of the Prostate (TPLA) for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Obstruction. *J Clin Med*, 12(3). doi:10.3390/jcm12030793
- Tafari, A., Panunzio, A., De Carlo, F., Luperto, E., Di Cosmo, F., Cavaliere, A., . . . Pagliarulo, V. (2023). Transperineal Laser Ablation for Benign Prostatic Enlargement: A Systematic Review and Pooled Analysis of Pilot Studies. *J Clin Med*, 12(5). doi:10.3390/jcm12051860
- Tzelves, L., Nagasubramanian, S., Pinitas, A., Juliebø-Jones, P., Madaan, S., Sienna, G., & Somani, B. (2023). Transperineal laser ablation as a new minimally invasive surgical therapy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review of existing literature. *Ther Adv Urol*, 15, 17562872231198634. doi:10.1177/17562872231198634



BÖLÜM 5

Prostat Kanserinde İrreversibl Elektroporasyon (IRE) Tedavisi

Sinan Çelen¹ & Yusuf Özlülerden²

1. GİRİŞ

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen solid malignitelerden biri olup, biyolojik davranışı oldukça heterojendir. Hastalık, klinik olarak önemsiz seyirli tümörlerden agresif ve metastaz eğilimi yüksek alt tiplere uzanan geniş bir spektrum sergilemektedir. Bu heterojen yapı, tedavi yaklaşımının da bireyselleştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Geleneksel olarak lokalize hastalıkta radikal prostatektomi ve radyoterapi küratif tedavi seçenekleri olarak kabul edilirken, bu tedavilerin özellikle üriner kontinans ve erektil fonksiyon üzerindeki etkileri, son yıllarda daha az invaziv ve fonksiyon koruyucu yaklaşımların geliştirilmesine yol açmıştır (Liu et al., 2023).

Bu bağlamda, fokal tedavi kavramı, prostat kanserinde önemli bir paradigma değişimini temsil etmektedir. Fokal tedavinin temel amacı, klinik olarak anlamlı lezyonu ortadan kaldırırken, sağlıklı prostat dokusunu ve kritik anatomik yapıları mümkün olduğunca korumaktır. Bu yaklaşım, prostat kanserinin çoğu zaman multifokal olmasına rağmen, hastalığın klinik seyrini belirleyen dominant lezyonun hedeflenmesi prensibine dayanmaktadır (Noun, Blachman-Braun, Lee, & Pinto, 2026; Valerio et al., 2017).

İrreversibl elektroporasyon (IRE), bu amaç doğrultusunda geliştirilen non-termal ablasyon tekniklerinden biridir. İlk olarak karaciğer ve pankreas tümörlerinde kullanılmaya başlanmış, daha sonra prostat kanserine uyarlanmıştır. IRE'nin prostat kanserindeki önemi, özellikle termal yöntemlerin sınırlı kaldığı nörovasküler yapılar, üretra ve rektum gibi kritik komşuluklarda daha güvenli bir ablasyon sağlayabilme potansiyelinden kaynaklanmaktadır (Blazevski et al., 2020).

Başlangıçta yalnızca seçilmiş lokalize hastalıkta fokal tedavi amacıyla kullanılan IRE, günümüzde salvage tedavi, parsiyel bez tedavisi ve hatta multimodal tedavi stratejilerinin bir parçası olarak değerlendirilmektedir (Blazevski et al., 2020). Bununla birlikte, mevcut kanıtlar ışığında IRE'nin rolü

¹ Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4309-2323

² Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-6467-0930

halen evrim aşamasındadır ve uzun dönem randomize verilerin eksikliği nedeniyle standart tedavi algoritmaları içindeki yeri netleşmemiştir.

2. BİYOFİZİKSEL TEMEL VE ETKİ MEKANİZMASI

IRE, klasik ablasyon yöntemlerinden temelde farklı bir biyofiziksel mekanizma ile etki gösterir. Termal enerjiye dayalı yöntemlerin aksine, IRE’de doku hasarı esas olarak elektrik alanın hücrel membran üzerindeki etkisine bağlıdır. IRE, hücre membranına yüksek voltajlı elektrik uygulanması sonucu oluşan elektrik alanının hücre membranında porlar oluşturması prensibine dayanır (Rubinsky, 2007). IRE’nin temelini oluşturan elektroporasyon fenomeni, hücre membranının lipid çift tabakasında elektrik alan etkisiyle oluşan yapısal değişikliklere dayanır. Normalde hücre membranı yaklaşık 5 nm kalınlığında, selektif geçirgenliğe sahip bir bariyerdir. Elektrik alan uygulandığında membran boyunca transmembran potansiyel farkı artar ve belirli bir eşik değerin (yaklaşık 0.2–1 V) aşılmasıyla membranda hidrofilik nanoporlara dönüşen yapısal defektler oluşur (Yarmush, Golberg, Serša, Kotnik, & Miklavčič, 2014). Bu süreç reversibl ve irreversibl olmak üzere ikiye ayrılır. Düşük voltajlı uygulamalarda hücre membranı geçici olarak geçirgen hale gelirken (reversibl elektroporasyon), yüksek voltaj ve uygun pulse parametrelerinde membran hasarı kalıcı hale gelir (irreversibl elektroporasyon).

IRE’de uygulanan elektrik alan genellikle 1000–2000 V/cm düzeyindedir ve bu değer, irreversibl membran hasarı oluşturmak için yeterlidir (Blazevski et al., 2020). Pulse süresi (70–100 μ s), pulse sayısı (genellikle 70–90) ve elektrotlar arası mesafe, oluşturulan elektrik alanın homojenliği ve büyüklüğü üzerinde belirleyici rol oynar (Blazevski et al., 2020). Elektrik alanın doku içindeki dağılımı, yalnızca cihaz parametrelerine değil aynı zamanda doku iletkenliği, hücre yoğunluğu, stromal içerik ve vasküler yapı gibi faktörlere de bağlıdır. Prostat dokusu, glandüler yapı ve stromal bileşenlerin heterojen dağılımı nedeniyle elektrik alanın lokal olarak farklı etkiler göstermesine yol açabilir (Neal, Garcia, Robertson, & Davalos, 2012). Bu elektrik alan, hücre membranında nanoporlara yol açarak hücre içi ve dışı iyon dengesi bozar, ATP kaybına neden olur ve hücre ölümüne yol açar (Yarmush et al., 2014). Hücre ölümü mekanizması çoğunlukla apoptoz ve sekonder nekroz şeklinde gerçekleşir (Rubinsky, 2007; Yarmush et al., 2014). Apoptotik mekanizmanın baskın olması, çevre dokuda inflamatuvar yanıtın daha sınırlı olmasına katkıda bulunabilir (Golberg & Yarmush, 2013; Yarmush et al., 2014).

IRE’nin en dikkat çekici özelliklerinden biri, ekstrasellüler matriksin ve bağ dokusu iskeletinin büyük ölçüde korunmasıdır. Kollajen lifler, elastik yapılar ve büyük damar duvarları, hücrelere kıyasla elektrik alanın etkilerine daha dirençlidir (Maor, Ivorra, Leor, & Rubinsky, 2007; Rubinsky, 2007). Bu durum, ablasyon sonrası doku mimarisinin korunmasına ve özellikle üretra, nörovasküler

demet ve rektum gibi kritik yapıların göreceli olarak daha az hasar görmesine olanak tanır (Blazevski et al., 2020; Maor et al., 2007). Bu özellik, prostat gibi fonksiyonel açıdan kritik bir organda IRE’yi diğer ablasyon yöntemlerinden ayıran temel avantajlardan biridir (Durazo-Ruiz et al., 2025; Zhang et al., 2024).

Son yıllarda IRE’nin immünolojik etkileri de araştırılmaktadır. Hücre membranının yıkılması ile tümör antijenlerinin açığa çıkması, lokal immün yanıtı tetikleyebilir. Bu durum, “in situ tümör aşısı” benzeri bir etki yaratabileceği hipotezini doğurmuştur. Preklinik çalışmalar, IRE sonrası tümör mikroçevresinde immün hücre infiltrasyonunun arttığını göstermektedir; ancak bu etkinin klinik anlamı henüz net değildir (Zhao et al., 2019).

3. BİYOFİZİKSEL MEKANİZMA İLE KLİNİK SONUÇLARIN İLİŞKİSİ

IRE’nin biyofiziksel özellikleri, klinik sonuçların yorumlanmasında doğrudan belirleyici rol oynamaktadır. Bu ilişki özellikle onkolojik etkinlik, fonksiyonel sonuçlar ve komplikasyon profili açısından incelenmelidir.

3.1 Onkolojik Sonuçların Temeli

IRE’nin oluşturduğu ablasyon alanı, elektrik alan yoğunluğunun belirli bir eşik değerin üzerinde olduğu bölgelerle sınırlıdır. Bu durum, teorik olarak keskin sınırlı bir ablasyon zonu oluşturulmasını sağlar. Ancak pratikte elektrik alanın heterojen dağılımı ve doku özelliklerindeki değişkenlik nedeniyle bu sınırlar her zaman ideal değildir. Bu durum, özellikle “in-field” rezidü hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir faktördür (Neal et al., 2012; Scheltema et al., 2023).

Ayrıca prostat kanserinin multifokal doğası, IRE’nin en önemli sınırlılıklarından biridir. IRE yalnızca hedeflenen alanı tedavi eder ve tedavi dışındaki odaklara etkisi yoktur. Bu nedenle “out-of-field” nüksler sık görülmektedir. Bu durum, yöntemin biyofiziksel sınırlılığından ziyade hastalığın biyolojik doğası ile ilişkilidir.

3.2 Fonksiyonel Sonuçların Temeli

IRE’nin fonksiyon koruyucu etkisi, büyük ölçüde bağ dokusu ve nörovasküler yapıların korunmasına dayanır. Sinir liflerinin, özellikle myelin kılıfı ve stromal destek yapılarının korunması, erektil fonksiyonun devamlılığı açısından kritik öneme sahiptir. Benzer şekilde üretral epitelin ve sfinkter kompleksinin korunması, kontinansın yüksek oranda sürdürülmesini sağlar (Blazevski et al., 2020; Scheltema et al., 2023).

Ayrıca IRE sonrası oluşan minimal fibrozis, doku elastikiyetinin korunmasına katkıda bulunur. Termal yöntemlerde görülen yaygın fibrotik değişiklikler,

IRE’de daha sınırlıdır. Bu durum, uzun dönem fonksiyonel sonuçların daha iyi olmasını açıklayan önemli bir faktördür (Rubinsky, 2007).

3.3 Komplikasyonların Temeli

IRE’nin komplikasyon profili, uygulanan elektrik alanın kontrolü ve elektrot yerleşimi ile yakından ilişkilidir. Elektrik alanın rektum veya üretra gibi yapılara aşırı yayılması durumunda ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Özellikle rektoüretral fistül, nadir ancak önemli bir komplikasyondur ve genellikle teknik hatalarla ilişkilidir (Cheng et al., 2025).

Mikrovasküler hasar ve geçici ödem, işlem sonrası erken dönemde dizüri ve retansiyon gibi semptomlara yol açabilir. Bununla birlikte, büyük damarların korunması nedeniyle ciddi kanama komplikasyonları nadirdir.

4. KLİNİK KULLANIM ALANLARI

4.1 Primer Tedavi

IRE’nin en yaygın kullanım alanı primer fokal tedavidir. Bu yaklaşımda, multiparametrik MRI ile saptanan ve biyopsi ile doğrulanan indeks lezyon hedeflenir. Hemiablasyon ve subtotal ablasyon gibi varyasyonlar da kullanılmaktadır.

Seçilmiş orta riskli hastalarda yapılan çalışmalarda, IRE’nin anlamlı lokal kontrol sağladığı ve fonksiyonel sonuçları koruduğu gösterilmiştir (George et al., 2026). Bununla birlikte, prostat kanserinin multifokal doğası nedeniyle fokal tedavilerin temel sınırlılığı devam etmektedir.

4.2 Salvage Tedavi

Salvage IRE, özellikle radyoterapi sonrası lokal nükslerde önemli bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Radyasyon sonrası gelişen fibrozis, cerrahi tedaviyi zorlaştırmakta ve komplikasyon riskini artırmaktadır. IRE’nin non-termal yapısı, bu hasta grubunda avantaj sağlayabilir.

Literatürde salvage IRE sonrası kabul edilebilir lokal kontrol oranları ve düşük majör komplikasyon oranları bildirilmiştir (Blazevski et al., 2023). Bununla birlikte, bu alandaki çalışmalar sınırlıdır ve hasta sayıları genellikle düşüktür.

4.3 Multimodal Tedavi ve Yeni Yaklaşımlar

IRE’nin multimodal tedavi içindeki rolü giderek artmaktadır. Özellikle:

- dominant intraprostatik lezyonun hedeflenmesi
- oligometastatik hastalıkta lokal kontrol

- sistemik tedavi ile kombinasyon

gibi yaklaşımlar araştırılmaktadır.

Ayrıca IRE'nin immünolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu yöntemin potansiyel olarak tümör mikroçevresini modüle edebileceğini düşündürmektedir (Zhao et al., 2019).

5. TEKNİK VE PROSEDÜREL AYRINTILAR

IRE, prostat kanserinde yüksek düzeyde teknik hassasiyet gerektiren, sonuçları büyük ölçüde operatör deneyimine ve doğru planlamaya bağlı bir prosedürdür. İşlemin başarısı yalnızca enerji uygulamasına değil; hasta seçimi, görüntüleme entegrasyonu, elektrot yerleşimi ve enerji dağılımının optimizasyonuna bağlıdır (Tasu, Tougeron, & Rols, 2022). Bu nedenle IRE, standart bir “ablasyon işlemi”nden ziyade, multidisipliner yaklaşım ve ileri teknik bilgi gerektiren bir girişim olarak değerlendirilmelidir.

5.1 Preoperatif Planlama

IRE'nin başarısında en kritik basamaklardan biri preoperatif planlamadır. Bu aşamada hedef, indeks lezyonun doğru lokalizasyonu ve üç boyutlu anatomik haritalamasıdır.

Multiparametrik MRI (mpMRI), lezyonun lokalizasyonu, boyutu, kapsül ilişkisi ve nörovasküler yapılarla yakınlığı hakkında temel bilgi sağlar. MRI bulguları, sistematik ve hedefe yönelik biyopsi sonuçları ile değerlendirilmelidir. Özellikle transperineal template biyopsi ile elde edilen detaylı örnekleme, multifokal hastalık riskini azaltmak açısından önemlidir.

Planlama sırasında şu parametreler detaylı olarak analiz edilmelidir:

- Lezyonun zonal yerleşimi (periferik zon, transizyonel zon, anterior fibromüsküler stroma)
- Lezyon hacmi ve üç boyutlu şekli
- Apeks, baz ve midgland yerleşimi
- Üretra, sfinkter ve nörovasküler demetlere olan mesafe
- Rektal duvar ile ilişkisi

Preoperatif planlama aşamasında ayrıca elektrot yerleşim stratejisi belirlenir. Elektrotların sayısı, aralarındaki mesafe ve aktif uç uzunluğu, hedeflenen ablasyon hacmine göre simüle edilmelidir (Durazo-Ruiz et al., 2025; Neal et al., 2012). İdeal olarak ablasyon alanı, tümör çevresinde en az 5–10 mm güvenlik marjı içermelidir (Valerio et al., 2017).

5.2 Anestezi ve Hasta Pozisyonu

IRE işlemi genellikle genel anestezi altında gerçekleştirilir. İşlem sırasında uygulanan yüksek voltajlı elektrik darbeleri, ciddi kas kontraksiyonlarına yol açabileceğinden tam nöromüsküler blokaj zorunludur.

Ayrıca elektrik pulse'larının kardiyak ritim üzerine potansiyel etkileri nedeniyle çoğu merkezde EKG senkronizasyonu kullanılmaktadır. Bu sayede pulse uygulaması kardiyak refrakter döneme denk getirilerek aritmi riski minimize edilir.

Hasta genellikle litotomi pozisyonuna alınır. Bu pozisyon, transperineal yaklaşım için optimal erişim sağlar. İşlem öncesinde mesane boşaltılır ve çoğunlukla Foley kateter yerleştirilir.

5.3 Elektrot Yerleşimi

IRE'nin teknik başarısını belirleyen en önemli faktör elektrot yerleşimidir. Elektrotlar transperineal yoldan, ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde ve çoğunlukla brakiterapi grid sistemi kullanılarak yerleştirilir.

Elektrot yerleşiminde temel prensipler şunlardır:

1. Elektrotlar birbirine paralel olmalıdır
2. Elektrotlar arası mesafe genellikle 10–20 mm arasında tutulmalıdır
3. Aktif uç uzunluğu (exposed tip) tümör boyutuna göre seçilmelidir
4. Tümör çevresinde yeterli güvenlik marjı sağlanmalıdır

Genellikle 3–6 elektrot kullanılır. Daha büyük lezyonlarda elektrot sayısı artırılabilir veya ablasyon birden fazla seans/alan şeklinde uygulanabilir.

Elektrot yerleşiminde dikkat edilmesi gereken kritik noktalar:

- Üretradan en az birkaç mm uzaklık
- Nörovasküler demetlerin korunması
- Rektal duvara aşırı yaklaşılmaması
- Apeks yerleşimli lezyonlarda sfinkter korunumu

Elektrotların yanlış hizalanması, elektrik alanının homojen dağılmasını engelleyerek “cold spot” oluşumuna ve rezidü tümör kalmasına neden olabilir.

5.4 Enerji Parametreleri ve Uygulama

IRE’de kullanılan enerji parametreleri, oluşturulan elektrik alanın büyüklüğünü ve dağılımını belirler. Klinik uygulamada en sık kullanılan parametreler şunlardır (Blazevski et al., 2020):

- Voltaj: 1200–1500 V/cm
- Pulse süresi: 70–100 μ s
- Pulse sayısı: 70–90
- Elektrot aralığı: 1–2 cm

İşlem genellikle iki aşamada gerçekleştirilir:

5.4.1 Test Pulse’ları

İlk olarak düşük sayıda test pulse uygulanır. Bu aşamada:

- Akım değerleri ölçülür
- Elektrot konfigürasyonu doğrulanır

Hedef akım genellikle 20–40 amper aralığındadır.

5.4.2 Tedavi Pulse’ları

Test aşaması sonrası planlanan pulse serisi uygulanır. Elektrik alanın homojen dağılımı için pulse’lar genellikle elektrot çiftleri arasında ardışık olarak verilir.

Elektrik alan dağılımı teorik olarak simetrik olsa da gerçek dokuda heterojen olabilir. Bu nedenle bazı merkezlerde bilgisayar tabanlı modelleme ile ablasyon alanı simüle edilmektedir.

5.5 İntraoperatif Görüntüleme ve Navigasyon

Standart olarak TRUS kullanılmakla birlikte, son yıllarda MRI–US füzyon sistemleri de kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistemler, özellikle küçük ve anterior yerleşimli lezyonlarda hedefleme doğruluğunu artırabilir.

İntraoperatif görüntüleme ile:

- Elektrot pozisyonu doğrulanır
- Lezyon kapsama alanı değerlendirilir
- Kritik yapıların korunması sağlanır

5.6 İşlem Sonrası Yönetim

IRE sonrası genellikle kısa süreli kateterizasyon uygulanır (3–7 gün). Hastalar genellikle aynı gün veya ertesi gün taburcu edilir.

IRE sonrası takip, PSA, 6 ay sonra multiparametrik MRI ve 12. ayda doğrulayıcı biyopsiyi içerir (Scheltema et al., 2023). PSA tek başına güvenilir değildir. MRI sonrası rezidü hastalık değerlendirmesi zor olabilir. Bu nedenle biyopsi kritik önem taşır (Koehler et al., 2025; Zhang, Teoh, Laguna, et al., 2025).

5.7 Teknik Zorluklar ve Öğrenme Eğrisi

IRE, belirgin bir öğrenme eğrisi olan bir prosedürdür. İlk serilerde daha yüksek in-field başarısızlık oranları bildirilmiş olup, deneyim arttıkça sonuçların iyileştiği gösterilmiştir (Scheltema et al., 2023; Tasu et al., 2022; Valerio et al., 2017).

Başlıca teknik zorluklar (Ong, Leonardo, Chengodu, Bagguley, & Lawrentschuk, 2021):

- Elektrotların paralel yerleştirilmesi
- Uygun güvenlik marjının sağlanması
- Elektrik alanın öngörülemez dağılımı
- Anterior ve apikal lezyonlarda erişim

Bu nedenle IRE'nin deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir.

5.8 Özel Durumlar

Anterior yerleşimli tümörler, TRUS ile zor görüntülenebilir. Bu durum elektrot yerleşimini güçleştirir. Apeks yerleşimli lezyonlarda ise sfinkter hasarı riski nedeniyle özel dikkat gerektirir. Büyük prostat hacimli olgularda Elektrot yerleşimi zorlaşabilir ve çoklu ablasyon alanı gerekebilir. Salvage vakalarda fibrotik doku nedeniyle elektrot yerleşimi zor olabilir, ancak IRE bu hastalarda uygulanabilir (Ong et al., 2021). (Neal et al., 2012)

6. ONKOLOJİK SONUÇLAR

IRE tedavisinin onkolojik etkinliği, prostat kanserinin biyolojik heterojenitesi ve fokal tedavi paradigmasının doğası gereği, klasik radikal tedavilerden farklı parametreler üzerinden değerlendirilmelidir. Radikal prostatektomi veya radyoterapide hedef tüm bezin eradikasyonu iken, IRE'de temel amaç klinik olarak anlamlı indeks lezyonun kontrol altına alınması ve hastalığın ilerlemesinin geciktirilmesidir. Bu nedenle IRE sonuçları genellikle failure-free survival (FFS), saha içi kontrol, saha dışı progresyon ve sekonder tedavi ihtiyacı gibi ölçütler üzerinden değerlendirilir.

6.1 Saha içi kontrol

IRE'nin en güçlü olduğu alan, hedeflenen ablasyon zonu içerisindeki tümör kontrolüdür. Çeşitli serilerde 12 aylık biyopsi sonuçlarına göre saha içi klinik anlamlı kanser oranlarının %0–15 arasında değiştiği bildirilmiştir (Prabhakar et al., 2024; Scheltema et al., 2023; Valerio et al., 2017). Prospektif PRESERVE çalışmasında 12. ayda negatif saha içi biyopsi oranı %71–84 olarak rapor edilmiştir (George et al., 2026). Bu veriler, uygun teknik ve hasta seçimi ile IRE'nin hedef lezyon üzerinde etkili bir lokal kontrol sağlayabildiğini göstermektedir.

Bununla birlikte, saha içi başarısızlıkların önemli bir kısmı teknik faktörlere bağlıdır. Elektrot yerleşimindeki hatalar, yetersiz güvenlik marjı ve elektrik alanın heterojen dağılımı, ablasyon zonu içinde rezidü tümör odaklarına yol açabilir. Özellikle erken dönem deneyimlerde daha yüksek saha içi nüks oranları bildirilmiş olup, bu durum belirgin bir öğrenme eğrisine işaret etmektedir (Ong et al., 2021).

6.2 Saha dışı progresyon

IRE'nin onkolojik açıdan en önemli sınırlılığı, tedavi alanı dışındaki hastalığın varlığıdır. Prostat kanseri sıklıkla multifokal bir hastalık olduğundan, görüntüleme ve biyopsi yöntemleri ile saptanamayan odaklar tedavi dışında kalabilir. Bu nedenle literatürde saha dışı klinik anlamlı kanser oranları %10–30 arasında bildirilmektedir (Prabhakar et al., 2024; Valerio et al., 2017).

Saha dışı progresyonun nedenleri arasında;

- mpMRI'nin sınırlı duyarlılığı
- biyopsi örnekleme hataları
- mikroskopik tümör odaklarının varlığı

yer almaktadır. Bu durum, IRE'nin biyofiziksel yetersizliğinden ziyade hastalığın doğası ile ilişkilidir. Bu nedenle IRE uygulanan hastalarda aktif izlem benzeri sıkı takip protokolleri önerilmektedir (Koehler et al., 2025).

6.3 Uzun dönem onkolojik sonuçlar

IRE ile ilgili uzun dönem veriler sınırlı olmakla birlikte, mevcut çalışmalar umut verici sonuçlar sunmaktadır. Scheltema ve arkadaşlarının median 5 yıllık takip içeren çalışmasında:

- 5 yıllık FFS: %84

- 8 yıllık FFS: %69
- Metastazsız sağkalım: %99'un üzerinde

olarak bildirilmiştir (Scheltema et al., 2023).

Ancak aynı çalışmada hastaların yaklaşık %24'ünde rezidü klinik anlamlı kanser saptanmıştır (Scheltema et al., 2023). Bu bulgu, IRE'nin tamamen küratif bir yöntem olmadığını, ancak hastalığın ilerlemesini anlamlı ölçüde geciktirebildiğini göstermektedir.

6.4 Sekonder tedavi ihtiyacı

IRE sonrası bazı hastalarda tekrar tedavi gereksinimi ortaya çıkabilir. Bu tedaviler arasında;

- tekrar IRE
- radyoterapi
- radikal prostatektomi

yer almaktadır. Sistematik derlemelerde retreatment oranları %0–37 arasında bildirilmiştir (Prabhakar et al., 2024; Zhang, Teoh, Zhu, et al., 2025).

Önemli bir avantaj olarak, IRE sonrası radikal tedavi seçenekleri genellikle korunur. Bu durum, IRE'nin “tedaviyi erteleme” stratejisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

7. FONKSİYONEL SONUÇLAR

IRE'nin en önemli klinik avantajı, fonksiyonel sonuçların yüksek oranda korunmasıdır. Bu durum, yöntemin non-termal mekanizması ve bağ dokusu ile nörovasküler yapıların göreceli olarak korunması ile açıklanmaktadır.

7.1 Üriner kontinans

Literatürde IRE sonrası üriner kontinans oranları son derece yüksektir. Çoğu çalışmada bezsiz kontinans oranı %95–100 olarak bildirilmektedir (Scheltema et al., 2023; Zhang, Teoh, Zhu, et al., 2025). Bu yüksek oran, özellikle eksternal sfinkterin ve periüretral yapıların korunması ile ilişkilidir. Termal ablasyon yöntemlerinde görülebilen sfinkter hasarı ve fibrozis, IRE'de minimaldir. Ayrıca işlem sonrası ödem genellikle geçici olup, uzun dönem kontinans üzerinde belirgin bir etkisi yoktur.

7.2 Alt üriner sistem semptomları (LUTS)

IRE sonrası LUTS genellikle hafif ve geçicidir. Çoğu çalışmada IPSS skorlarında minimal değişiklik ve bazı hastalarda iyileşme bildirilmiştir (Zhang, Teoh, Zhu, et al., 2025). Bu durum, prostat hacminde lokal azalma ve obstrüktif komponentin hafiflemesi ile açıklanabilir. Ancak özellikle periüretral ablasyonlarda geçici irritatif semptomlar görülebilir.

7.3 Erektile fonksiyon

Erektile fonksiyon sonuçları, IRE çalışmalarında en heterojen alanlardan biridir. Genel olarak bazal fonksiyonu iyi olan hastaların %70–85’inde ereksiyon korunmakla birlikte bazı serilerde %10–30 oranında fonksiyon kaybı bildirilmiştir (George et al., 2026; Xia et al., 2026; Zhang, Teoh, Zhu, et al., 2025).

PRESERVE çalışmasında, başlangıçta yeterli erektile fonksiyonu olan hastaların yaklaşık %84’ünde bu fonksiyonun korunduğu gösterilmiştir (George et al., 2026).

Erektile fonksiyonun korunmasında belirleyici faktörler;

- lezyonun nörovasküler demetlere uzaklığı
- ablasyon hacmi
- hasta yaşı ve komorbiditeler

olarak sıralanabilir.

IRE’nin nörovasküler yapıları koruyucu etkisi, sinir liflerinin bağ dokusu iskeletinin korunmasına bağlanmaktadır. Bununla birlikte, yüksek enerji uygulamaları veya elektrotların sinirlere yakın yerleştirilmesi durumunda fonksiyon kaybı gelişebilir.

7.4 Ejakülasyon ve fertilité

Ejakülasyon fonksiyonu üzerine etkiler sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Fokal tedavi uygulanan hastalarda ejakülasyonun büyük oranda korunduğu bildirilmiştir (van den Bos et al., 2018). Ancak periüretral veya ejakülatuar kanal komşuluğundaki ablasyonlarda bu fonksiyon etkilenebilir.

8. FONKSİYONEL VE ONKOLOJİK SONUÇLAR ARASINDAKİ DENGİ

IRE'nin klinik değeri en önemli yönlerinden biri, onkolojik kontrol ile fonksiyonel korunma arasındaki dengedir. Radikal tedavilerde yüksek onkolojik kontrol sağlanırken fonksiyonel kayıp daha belirgindir. Buna karşılık IRE, daha düşük morbidite, daha iyi yaşam kalitesi fakat daha yüksek rezidü hastalık riski ile karakterizedir.

Bu nedenle IRE, özellikle;

- yaşam kalitesini ön planda tutan
- düşük–orta riskli hastalarda
- tedaviyi ertelemek isteyen olgularda

ön plana çıkmaktadır.

9. SONUÇLARIN YORUMLANMASINDA KRİTİK NOKTALAR

IRE sonuçlarının değerlendirilmesinde şu noktalar önemlidir:

- Başarı tanımı heterojendir; PSA, MRI ve biyopsi sonuçları farklılık gösterebilir.
- Takip süresi sınırlıdır; uzun dönem (>10 yıl) veri eksiktir.
- Hasta seçimi değişkendir; farklı risk grupları karşılaştırılmaz.
- Multifokal hastalık etkisi büyüktür

Bu faktörler, çalışmalar arası sonuç farklılıklarını açıklamaktadır.

10. KOMPLİKASYONLAR

Hematüri, dizüri, preineal ağrı ve üriner retansiyon gibi minör komplikasyonlar sık, rektal fistül gibi majör komplikasyonlar ise nadir görülmektedir (Ong et al., 2021; van den Bos et al., 2018).

SONUÇ

IRE'nin teknik başarısı, büyük ölçüde doğru planlama, optimal elektrot yerleşimi ve uygun enerji parametrelerinin uygulanmasına bağlıdır. Bu yöntem, yüksek teknik hassasiyet gerektiren ve deneyimle öğrenilen bir prosedürdür. Başarılı bir uygulama, yalnızca cihaz kullanımına değil, aynı zamanda prostat anatomisi, görüntüleme ve tümör biyolojisinin iyi anlaşılmasına dayanır. IRE, prostat kanserinde fonksiyon koruyucu ve minimal invaziv bir tedavi seçeneğidir. Ancak standart tedavi değildir ve dikkatli hasta seçimi gerektirir.

Kaynaklar

- Blazevski, A., Geboers, B., Scheltema, M. J., Gondoputro, W., Doan, P., Katelaris, A., . . . Stricker, P. D. (2023). Salvage irreversible electroporation for radio-recurrent prostate cancer - the prospective FIRE trial. *BJU Int*, *131* Suppl 4, 23-31. doi:10.1111/bju.15947
- Blazevski, A., Scheltema, M. J., Amin, A., Thompson, J. E., Lawrentschuk, N., & Stricker, P. D. (2020). Irreversible electroporation (IRE): a narrative review of the development of IRE from the laboratory to a prostate cancer treatment. *BJU Int*, *125*(3), 369-378. doi:10.1111/bju.14951
- Cheng, J., Adhami, M., King, D., Yaxley, J., Kavnoudias, H., & Grummet, J. (2025). Focal irreversible electroporation for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Transl Androl Urol*, *14*(12), 4012-4032. doi:10.21037/tau-2025-678
- Durazo-Ruiz, F. O., Roldán-Testillano, R., Rodriguez-Sanchez, L., Laguna, M. P., Mendez-Bisgaard, L. N., Arezki, A., . . . Sanchez-Salas, R. (2025). Irreversible electroporation in focal therapy for prostate cancer: current status and future directions. *Prostate International*. doi:https://doi.org/10.1016/j.pnil.2025.11.001
- George, A. K., Miocinovic, R., Patel, A. R., Lomas, D. J., Correa, A. F., Chen, D. Y. T., . . . Coleman, J. A. (2026). Irreversible Electroporation for Prostate Tissue Ablation in Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer: Results from the PRESERVE Trial. *Eur Urol*, *89*(1), 57-68. doi:10.1016/j.eururo.2025.06.003
- Golberg, A., & Yarmush, M. L. (2013). Nonthermal irreversible electroporation: fundamentals, applications, and challenges. *IEEE Trans Biomed Eng*, *60*(3), 707-714. doi:10.1109/tbme.2013.2238672
- Koehler, J., Han, S., Tremblay, S., Hsu, W. W., Kalaycioglu, B., Oto, A., & Sidana, A. (2025). Surveillance After Focal Therapy for Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*, *17*(8). doi:10.3390/cancers17081337
- Liu, Y., Deng, X. Z., Qin, J., Wen, Z., Jiang, Y., Huang, J., . . . Yang, X. S. (2023). Erectile function, urinary continence and oncologic outcomes of neurovascular bundle sparing robot-assisted radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*, *13*, 1161544. doi:10.3389/fonc.2023.1161544
- Maor, E., Ivorra, A., Leor, J., & Rubinsky, B. (2007). The effect of irreversible electroporation on blood vessels. *Technol Cancer Res Treat*, *6*(4), 307-312. doi:10.1177/153303460700600407

- Neal, R. E., 2nd, Garcia, P. A., Robertson, J. L., & Davalos, R. V. (2012). Experimental characterization and numerical modeling of tissue electrical conductivity during pulsed electric fields for irreversible electroporation treatment planning. *IEEE Trans Biomed Eng*, 59(4), 1076-1085. doi:10.1109/tbme.2012.2182994
- Noun, J., Blachman-Braun, R., Lee, E., & Pinto, P. A. (2026). Focal Therapies for Localized Prostate Cancer. *Urol Clin North Am*, 53(1), 115-134. doi:10.1016/j.ucl.2025.09.010
- Ong, S., Leonardo, M., Chengodu, T., Bagguley, D., & Lawrentschuk, N. (2021). Irreversible Electroporation for Prostate Cancer. *Life (Basel)*, 11(6). doi:10.3390/life11060490
- Prabhakar, P., Avudaiappan, A. P., Sandman, M., Eldefrawy, A., Caso, J., Narayanan, G., & Manoharan, M. (2024). Irreversible electroporation as a focal therapy for localized prostate cancer: A systematic review. *Indian J Urol*, 40(1), 6-16. doi:10.4103/iju.iju_370_23
- Rubinsky, B. (2007). Irreversible electroporation in medicine. *Technol Cancer Res Treat*, 6(4), 255-260. doi:10.1177/153303460700600401
- Scheltema, M. J., Geboers, B., Blazeovski, A., Doan, P., Katelaris, A., Agrawal, S., . . . Stricker, P. D. (2023). Median 5-year outcomes of primary focal irreversible electroporation for localised prostate cancer. *BJU Int*, 131 Suppl 4, 6-13. doi:10.1111/bju.15946
- Tasu, J. P., Tougeron, D., & Rols, M. P. (2022). Irreversible electroporation and electrochemotherapy in oncology: State of the art. *Diagn Interv Imaging*, 103(11), 499-509. doi:10.1016/j.diii.2022.09.009
- Valerio, M., Cerantola, Y., Eggener, S. E., Lepor, H., Polascik, T. J., Villers, A., & Emberton, M. (2017). New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol*, 71(1), 17-34. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.044
- van den Bos, W., Scheltema, M. J., Siriwardana, A. R., Kalsbeek, A. M. F., Thompson, J. E., Ting, F., . . . Stricker, P. D. (2018). Focal irreversible electroporation as primary treatment for localized prostate cancer. *BJU Int*, 121(5), 716-724. doi:10.1111/bju.13983
- Xia, Z.-Y., Xiang, J.-C., Yang, Y.-X., Xiao, F., Yang, J., Wang, S.-G., & Xia, Q.-D. (2026). Irreversible electroporation for localized prostate cancer: risk-stratified oncologic outcomes and functional preservation. *Prostate International*, 14(1), 35-40. doi:https://doi.org/10.1016/j.pnrl.2025.09.004
- Yarmush, M. L., Golberg, A., Serša, G., Kotnik, T., & Miklavčič, D. (2014). Electroporation-based technologies for medicine: principles, applications,

- and challenges. *Annu Rev Biomed Eng*, 16, 295-320. doi:10.1146/annurev-bioeng-071813-104622
- Zhang, K., Stricker, P., Löhr, M., Stehling, M., Suberville, M., Cussenot, O., . . . de la Rosette, J. (2024). A multi-center international study to evaluate the safety, functional and oncological outcomes of irreversible electroporation for the ablation of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 27(3), 525-530. doi:10.1038/s41391-023-00783-y
- Zhang, K., Teoh, J., Laguna, P., Dominguez-Escrig, J., Barret, E., Ramon-Borja, J. C., . . . de la Rosette, J. (2025). The diagnostic value of MRI for persistent prostate cancer following irreversible electroporation focal therapy. *BJU Int*, 136(1), 120-127. doi:10.1111/bju.16720
- Zhang, K., Teoh, J., Zhu, G., Ng, C. F., Suberville, M., Laguna, P., & de la Rosette, J. (2025). Irreversible Electroporation for the Focal Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review. *World J Mens Health*, 43(2), 321-332. doi:10.5534/wjmh.240012
- Zhao, J., Wen, X., Tian, L., Li, T., Xu, C., Wen, X., . . . Li, C. (2019). Irreversible electroporation reverses resistance to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer. *Nat Commun*, 10(1), 899. doi:10.1038/s41467-019-08782-1