



Medikal Ekspulsif Tedavi: Yeni Olan Nedir?

Ali Atan¹

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

Giriş

Medikal ekspulsif tedavi'nin (MET) amacı taş düşmesini arttırma, taş düşme süresini kısaltma, hospitalizasyon ve girişim ihtiyacını azaltma, risk ve komplikasyonları engelleme (taş ve işlem ile ilgili), iş gücü kaybını önleme ve maliyeti düşürmedir (1,2). MET uygulama kararı bazı kriterlere bağlıdır. Bunlar taşın lokalizasyonu, taşın büyüklüğü, anatomik durum ve hastanın tercihidir (3). Taşın üriner sistem içerisinde bulunduğu yer çok önemlidir. Üriner sistem taşlarının %20'si ureterde ve ureter taşlarının ise %70'i distal ureterde lokalizedir (4). Taşın büyüklüğü de MET uygulamak için çok önemlidir. Eski çalışmalarda klasik olarak 5 mm'nin altındaki taşların sadece sıvı alımının artırılması ve analjezik kullanımı ile spontan olarak düşebileceği belirtilmekteydi. Yani MET uygulamak için taş büyüklüğünün alt sınırı 5 mm olarak kabul edilirdi. Ancak yeni Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda kesin bir sınır değer verilemesine karşın 6 mm'den büyük taşlar için kullanılabilenliği önerilmektedir. (5). MET vermek için kabul edilen üst sınır 10 mm olarak kabul edilmektedir (6).

MET için kullanılan ilaçlar alfa blokerler, kalsiyum kanal blokeri (nifedipin), kortikosteroidler ve fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü (PDE-5i) ilaçlardır. Alfa blokerlerin ve nifedipinin karşılaştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar da farklılıklar vardır. Bir grup çalışmada alfa blokerler ve nifedipin benzer etkinlikte bulunmasına karşın (6-8), bir grup çalışmada ise alfa blokerlerin daha faydalı olduğu saptanmıştır (9-13). Bizim tamsulosin ve nifedipini karşılaştırdığımız çalışmamızda ise taş düşme oranı tamsulosin grubunda %76, nifedipin grubunda %64 oranında bulunmakla birlikte; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (14). Bir önceki EAU kılavuzunda hem alfa blokerler; hem de kalsiyum kanal blokeri kullanımı önerilirken yeni EAU kılavuzunda alfa blokerlerin ve kalsiyum kanal blokerlerinden yalnızca nifedipinin MET amacıyla kullanıldığında etkili olduğu; ancak alfa blokerlerin daha başarılı olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle yeni kılavuzda kalsiyum kanal blokerinin bir grup olarak kullanımı ile ilgili öneri çıkarılmıştır (5). Kortikosteroid kullanımının faydalı olduğunu belirten çalışmalar olmasına karşın kılavuzlarda monoterapi olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak diğer ilaçlar ile kombine kullanılabilenliği belirtilmektedir (5,13).

PDE-5 inhibitörü ilaçlar 1998 yılından beri klinik kullanımdadır. İlk olarak erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılırken, son yıllarda benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt

üriner sistem yakınmalarının tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. PDE-5i'lerine olan ilginin fazla olması ve çok sayıda çalışma yapılması neticesinde PDE-5i'lerinin ureterde de relaksasyon yaptıkları saptanmıştır. Üreterdeki relaksasyon yapıcı etki fazladan aza doğru sırası ile vardenafil, sildenafil ve tadalafil şeklinde bulunmuştur (15). Ancak henüz PDE-5i'lerinin MET olarak kullanımı konusunda yeterli veriye sahip değiliz.

Üreter düz adalelerinin kontraksiyonunda sempatik sinir sistemi de çok önemlidir. Alfa adrenerjik reseptörlerin en fazla bulunduğu alan distal ureter olmasına karşın tüm ureter segmentlerinde alfa adrenerjik reseptör ekspresyonu vardır. Reseptörlerin ureterde yoğun olarak bulunma sırası alfa-1d, alfa-1a ve alfa-1b şeklindedir (16). Alfa blokerler ile alfa reseptörlerin blokajı tonik propulsif kasılmaları devam ettirir iken düzensiz, aşırı peristaltizm sıklığını azaltır (17,18). Ayrıca C-lifleri veya sempatik postganglionik nöronları etkileyerek SSS'e visseral yansıyan ağrının iletimini bloke ederler (19). MET amacıyla sıklıkla tamsulosin kullanılmasına karşın terazosin, doksazosin ve alfuzosinin kullanıldığı çalışmalar da vardır. Alfa blokerlerin karşılaştırıldığı bu çalışmalarda etkinlik farkının olmadığı, faydanın sınıf etkisinden kaynaklandığı belirtilmektedir (20-22). Ancak silodosinin kullanıldığı daha yeni çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Huang ve ark.'larının yaptığı bir meta-analiz ve sistemik derleme çalışmasında silodosinin MET için kullanıldığında etkinliği incelenmiştir. Bu derlemeye 9 çalışma dâhil edilmiştir. Çalışmaların 4 tanesinde silodosin ve plasebo karşılaştırılırken; 4 tanesinde silodosin ve tamsulosin, 1 tanesinde silodosin, tamsulosin ve tadalafil karşılaştırılmıştır (23). Bu çalışmalarda silodosinin taş düşürme oranı %83.5, taş düşürme süresi ise 11 gün bulunmuş; tamsulosinin ise taş düşürme oranı %66.9, taş düşürme süresi ise 14 gün olarak saptanmıştır. Yazarlar bu sonuçlara dayanarak silodosinin, plasebo ve tamsulosine göre daha fazla oranda taş düşürülmesine yardımcı olduğunu ve daha iyi ağrı kontrolü sağladığını belirttiktedirler. Bu durum alfa reseptörlerin ureterdeki dağılımına ve bu reseptörler üzerindeki etkisine bağlanmaktadır. Üreterde alfa-1a reseptörler %26, alfa-1d reseptörler %51 ve alfa-1b reseptörler %23 oranında bulunmaktadır. Alfa-1a reseptörlere selektivite silodosin için 162, tamsulosin için 9.5 ve alfa-1d reseptörlere selektivite silodosin için 3.2, tamsulosin için 3 bulunmuştur. Distal ureterde alfa-1d ve alfa-1a reseptörlerin fazla olduğu göz önüne alındığında silodosinin neden fazla etkin olduğu görülmektedir (23). Bu derlemede yer alan bir çalışmada Silodosin (8 mg/g), Tamsulosin (0.4 mg/g) ve Tadalafil (10

mg/g) karşılaştırılmıştır (24). Taş düşürme oranları ve günleri; Silodosin için %83.3 ve 14.8 gün, Tamsulosin için %64.4 ve 16.5 gün, Tadalafil için %66.6 ve 16.2 gün bulunmuştur. Ortalama analjezik kullanım ihtiyacı silodosin grubunda daha az iken diğer 2 grup aynı olarak saptanmıştır.

MET uygulama süresi 4 haftayı aşmamalıdır. MET başlandıktan sonra kesin olmamakla beraber 1. gün ile 14. gün arasında taşın lokalizasyonu ve hidronefrozun derecesi açısından hasta kontrol edilmelidir (5).

Hekimlerin MET kullanımı ile ilgili düşünceleri de değişim göstermiştir. Brede ve ark.'larının bir çalışmasında 2003 yılında hekimlerin %78'i MET kullanmazken, sadece %22'si MET uygulamaktaydı. MET kullananların tamamı kalsiyum kanal blokleri olan nifedipin vermektedir. MET kullanma oranı 2005 yılında %57'ye yükselmiştir. MET amacıyla %18 oranında alfa bloker, %39 oranında nifedipin verilmiştir. 2007 yılında ise MET kullanımı %78'e yükselirke, MET kullanmama oranı %22 düzeyine inmiştir. MET reçete eden hekimlerin %76'sı alfa bloker, sadece %2'si nifedipin vermektedir (2).

Hastaların bir grubu taşın lokalizasyonu ve büyüklüğü uygun olmasına karşın MET'e yeterli cevabı vermemektedir. Bu amaçla yeni bir çalışmada MET başarısının öngörülmesini sağlayacak parametreler incelenmiştir (25). Bu çalışmada yaş, vücut kitle indeksi ve taşın Hounsfield ünitesi MET başarısı için anlamlı olmamasına karşın; MET'in başarılı ve başarısız olduğu gruplarda hidronefroz derecesi, taşın büyüklüğü, proksimal ureter çapı ve üreter duvar kalınlığı anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Taşın büyüklüğü, hidronefroz derecesi, proksimal ureter çapı ve üreter duvar kalınlığı arttıkça MET başarısının azaldığı belirtilmektedir. Bu klinik parametrelere ek olarak CRP düzeyleri ile MET'nin etkin olup olmayacağı 2013 yılında yapılmış bir çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada MET faydalı grupta CRP 16.45 + 2.58, MET faydasız grupta CRP 39.67 + 6.30 saptanmıştır. Yazar CRP için sınır değeri 21.9 mg/L olarak belirtmiştir. Eğer CRP bu değer altında ise MET'nin uygulanabileceği ancak bu değer üzerinde ise endoskopik işlemin düşünülmesinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır (26).

Bazı özel durumlarda da MET düşünülmelidir. Özellikle taş tedavisinde sık olarak kullanılan ESWL sonrasında MET faydalı olmaktadır. ESWL sonrası MET ile analjezik ihtiyacı azalmakta, taşsızlık oranı artmaktadır (27,28). Yeni bir çalışmada renal ve proksimal ureter taşlarında ESWL sonrası MET faydalı bulunmuştur ve ek işlem ihtiyacını azaltmıştır (29). Yeni EAU kılavuzunda da MET ile ESWL sonrası taş pasajının arttığı ve ağrının azaldığı belirtilmektedir (5). MET klasik olarak alt üreter taşlarında kullanılmasına karşın bazı çalışmalarda proksimal ureter taşlarında da uygulanmıştır. Bu çalışmalarda MET'nin 10 mm altı proksimal taşları daha da aşağıya indirdiği gösterilmiştir (30). Rijit veya fleksible ureterorenoskopi (URS) sonrası MET kullanımının koliji azalttığı ve taşsızlığı arttırdığı saptanmıştır (31). URS sonrası double J (DJ) stent takılması sık yapılan bir uygulamadır. DJ stent sonrası alfa blokerlerin stent rahatsızlığını azalttığı saptanmıştır ve etkinliğin her alfa bloker için benzer olduğu belirtilmektedir (32,33). EAU kılavuzunda da alfa blokerlerin stent rahatsızlığını azalttığı ifade edilmektedir.

Ancak her hastaya MET uygun değildir. MET verilmemesi gereken hastalar vardır (5,24,34,35). Bunlar; semptomatik üreter taşı, yüksek ateşi, ilerleyen hidronefroz, akut veya kronik renal yetmezliği, soliter böbreği, çok sayıda üreter

taşı bulunan, hemen müdahale talep eden, mesleği denizcilik veya pilot olan, 65 yaş üzerinde olan, diyabeti veya peptik ülseri bulunan, açık cerrahi veya endoskopik işlem öyküsü olan, beta bloker, kalsiyum antagonistleri, nitrat grubu ilaç kullanım zorunluluğu olan, gebe veya bebek emzirmesi gereken hastalardır.

Sonuç olarak, MET için kullanılan ilaçlar bu amaçla kullanım ruhsatına sahip değildirler. Bu konuda hastalar bilgilendirilmelidir. Hem üroloji uzmanları hem de üroloji dışındaki hekimler MET konusunda bilgilendirilmelidirler. Yenilik olarak nifedipin haricindeki kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı önerilmemektedir ve silodosin en başarılı alfa bloker olarak görünmektedir. Net olmamakla birlikte MET kullanımı için taş büyüklüğünün alt sınırı 6 mm'ye çıkmış ve zaman içerisinde MET kullanımı oldukça artmıştır, Diğer taraftan, ESWL, URS ve DJ stent takılması sonrası MET kullanımı tavsiye edilmeye başlanmıştır. Bundan sonraki süreçte orta-üst üreter taşlarında MET kullanımı ile ilgili çalışmaların artması, PDE-5i ve silodosin kombinasyonunun denenmesi ve MET başarısını belirleyen klinik ve laboratuvar kriterlerinin (CRP) araştırılması gündemimizde olmalıdır.

Kaynaklar

1. Sterrett SP, Nakada SY. Medical expulsive therapy. *Curr Opin Urol* 18: 210-23, 2008
2. Brede C, Hollingsworth JM, Faerber GJ, Taylor JS, Wolf JS Jr. Medical expulsive therapy for ureteral calculi in the real world: targeted education increases use and improves patient outcome. *J Urol* 183: 585-589, 2010.
3. Bensalah K, Pearle M, Lotan Y. Cost-effectiveness of medical expulsive therapy using alpha-blockers for the treatment of distal ureteral stones. *Eur Urol* 53: 411-418, 2008.
4. Carstensen HE, Hansen TS. Stones in the ureter. *Acta Chir Scand Suppl* 433: 66-71, 1973.
5. Turk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Thomas Knoll. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol* 69: 468-474, 2016.
6. Singh A, Alter HJ, Littlepage A. A systematic review of medical therapy to facilitate passage of ureteral calculi. *Ann Emerg Med* 50: 552-563, 2007.
7. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, Hollenbeck BK. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet*. 368: 1171-9, 2006.
8. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, Tiselius HG, Zwergel U. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol*. 56: 455-471, 2009.
9. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, Fontana D, Scarpa RM. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol*. 172: 568-571, 2004.
10. Ye Z, Yang H, Li H, Zhang X, Deng Y, Zeng G, et al. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic. *BJU Int* 108: 276-279, 2011.
11. Gandhi HR, Agrawal C. The efficacy of tamsulosin vs. nifedipine for the medical expulsive therapy of distal ureteric stones: A randomised clinical trial. *Arab J Urol* 11: 405-410, 2013.

MEDİKAL EKSPULSİF TEDAVİ: YENİ OLAN NEDİR?

12. Cao D, Yang L, Liu L, Yuan H, Qian S, Lv X, et al. A comparison of nifedipine and tamsulosin as medical expulsive therapy for the management of lower ureteral stones without ESWL. *Sci Rep*. 2014 Jun 11;4: 5254. doi: 10.1038/srep05254.
13. Bos D, Kapoor An Update on medical expulsive therapy for distal ureteral stones: Beyond alpha-blockers. *Can Urol Assoc J* 8: 442-445, 2014.
14. Balci M, Tuncel A, Aydin O, Aslan Y, Guzel O, Toprak U, et al. Tamsulosin versus nifedipin in medical expulsive therapy for distal ureteral stones and the predictive value of Hounsfield unit in stone expulsion. *Ren Fail* 36: 1541-1544, 2014.
15. Gratzke C, Uckert S, Kedia G, Reich O, Schlenker B, Seitz M, et al. In vitro effects of PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil on isolated human ureteral smooth muscle: a basic research approach. *Urol Res* 35: 49-54, 2007.
16. Itoh Y, Kojima Y, Yasui T, Tozawa K, Sasaki S, Kohri K. Examination of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Int J Urol* 14: 749-753, 2007.
17. Malin JM Jr, Deane RF, Boyarsky S. Characterisation of adrenergic receptors in human ureter. *Br J Urol* 42: 171-174, 1970.
18. Troxel SA, Jones AW, Magliola L, Benson JS. Physiologic effect of nifedipine and tamsulosin on contractility of distal ureter. *J Endourol* 20: 565-568, 2006.
19. Picozzi SC, Marengi C, Casellato S, Ricci C, Gaeta M, Carmignani L. Management of ureteral calculi and medical expulsive therapy in emergency departments. *J Emerg Trauma Shock* 4: 70-76, 2011.
20. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, Tuglu D, Ferhat M, Basar H. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol* 173: 2010-2012, 2005.
21. Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Efficacy of an alpha1 blocker in expulsive therapy of lower ureteral stones. *J Endourol* 22: 41-46, 2008.
22. Agrawal M, Gupta M, Gupta A, Agrawal A, Sarkari A, Lavania P. Prospective randomized trial comparing efficacy of alfuzosin and tamsulosin in management of lower ureteral stones. *Urology* 73: 706-709, 2009.
23. Huang W, Xue P, Zong H, Zhang Y. Efficacy and safety of silodosin in the medical expulsion therapy for distal ureteral calculi: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 81:13-22, 2016.
24. Kumar S, Jayant K, Agrawal MM, Singh SK, Agrawal S, Parmar KM. Role of tamsulosin, tadalafil, and silodosin as the medical expulsive therapy in lower ureteric stone: a randomized trial (a pilot study). *Urology* 85: 59-63, 2015.
25. Sahin C, Eryildirim B, Kafkasli A, Coskun A, Tarhan F, Faydaci G, Sarica K. Predictive parameters for medical expulsive therapy in ureteral stones: a critical evaluation. *Urolithiasis* 43: 271-275, 2015.
26. Aldaqadossi HA. Stone expulsion rate of small distal ureteric calculi could be predicted with plasma C-reactive protein. *Urolithiasis* 41: 235-239, 2013.
27. Singh SK, Pawar DS, Griwan MS, Indora JM, Sharma S. Role of tamsulosin in clearance of upper ureteral calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized controlled trial. *Urol J* 8: 14-20, 2011.
28. Schuler TD, Shahani R, Honey RJ, Pace KT. Medical Expulsive Therapy as an Adjunct to Improve Shockwave Lithotripsy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol* 23: 387-393, 2009.
29. Skolarikos A, Grivas N, Kallidonis P, Mourmouris P, Rountos T, Fiamegos A, et al. The Efficacy of Medical Expulsive Therapy (MET) in Improving Stone-free Rate and Stone Expulsion Time, After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (SWL) for Upper Urinary Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology* 86: 1057-1064, 2015.
30. Yencilek F, Erturhan S, Canguven O, Koyuncu H, Erol B, Sarica K. Does tamsulosin change the management of proximally located ureteral stones? *Urol Res* 38: 195-199, 2010.
31. John TT, Razdan S. Adjunctive tamsulosin improves stone free rate after ureteroscopic lithotripsy of large renal and ureteric calculi: a prospective randomized study. *Urology* 75: 1040-1042, 2010.
32. Lamb AD, Vowler SL, Johnston R, Dunn N, Wiseman OJ. Meta-analysis showing the beneficial effect of α -blockers on ureteric stent discomfort. *BJU Int* 108: 1894-1902, 2011.
33. Dellis AE, Keeley FX Jr, Manolas V, Skolarikos AA. Role of α -blockers in the treatment of stent-related symptoms: a prospective randomized control study. *Urology* 83: 56-61, 2014.
34. Osorio L, Lima E, Autorino R, Marcelo F. Emergency management of ureteral stones: Recent advances. *Indian J Urol* 24: 461-466, 2008.
35. Pickard R, Starr K, MacLennan G, Lam T, Thomas R, Burr J, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 386: 341-349, 2015.

Yazışma Adresi:

Ali Atan,

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Tel: +90 532 424 20 82

e-mail: aliatanpitt@hotmail.com