



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI



**BENİGN PROSTATİK OBSTRÜKSİYON DÜŞÜNDÜREN ALT ÜRİNER
SİSTEM SEMPTOMLARININ MEDİKAL TEDAVİSİNDE α -BLOKER
MONOTERAPİLERİ VE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ KULLANIMININ
ETKİNLİK VE YAN ETKİ PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ozan EFESoy
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Erdem AKBAY**

Mersin - 2009



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI



**BENİGN PROSTATİK OBSTRÜKSİYON DÜŞÜNDÜREN ALT ÜRİNER
SİSTEM SEMPTOMLARININ MEDİKAL TEDAVİSİNDE α -BLOKER
MONOTERAPİLERİ VE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ KULLANIMININ
ETKİNLİK VE YAN ETKİ PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ozan EFESOY
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Erdem AKBAY**

Mersin - 2009

TEŞEKKÜR

Demokrat ve bilimsel bir ortamda uzmanlık eğitimi almamızı sağlayan, engin cerrahi bilgi ve akademik birikimlerini bizlerle paylaşan, tüm ihtisas eğitimi sürem boyunca ve özellikle de tezimin her aşamasında benden sonsuz hoşgörü ve desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Erdem AKBAY'a;

Akademik ve cerrahi tecrübesinden istifade etme şansı bulduğum, bana olan güvenini ve manevi desteğini her zaman arkamda hissettiğim ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN'a;

İhtisas eğitimim boyunca mesleki ve akademik alanda yetişmemde emeği geçen, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ercüment ULUSOY, Prof. Dr. Murat BOZLU, Doç. Dr. H. Erdal DORUK ve Doç. Dr. Erim ERDEM'e;

Zorlu cerrahi eğitimim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve de keyfini beraber paylaştığım Op. Dr. Mesut TEK, Op. Dr. Erkan ERDEM, Op. Dr. Sinan KARAZİNDİYANOĞLU, Dr. Kerem Han GÖZÜKARA, Dr. Engin ÖZBAY ve sevgili dostum Dr. Barış SAYLAM'a;

İstatistiksel analizleri yürüten Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Arzu KANIK ve Araş. Gör. Mehmet Ali SUNGUR'a;

Beni sonsuz özveri ve sevgiyle yetiştiren, varlıklarıyla güç bulduğum aileme;

Asistanlık günlerimi ve hayatımı güzelleştiren, sevgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşim Dr. Aysun SAVAŞ EFESOY'a

en içten teşekkür ve saygılarımla...

Dr. Ozan EFESOY

Mersin-2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER	9
Prostatın Embriyonik Gelişimi	9
Prostatın Histolojisi.....	9
Prostat Anatomisi.....	10
Prostatın Zonal Anatomisi	12
Prostatın Arteriyel Beslenmesi, Venöz ve Lenfatik Drenajı	13
Prostatın Sinir Donanımı.....	13
Prostat Fizyolojisi.....	14
BPH Etiyolojisi.....	15
BPH Terminolojisi ve Tanımlama	20
BPH ve AÜSS Patofizyolojisi.....	21
BPH Epidemiyolojisi ve Doğal Seyri	23
BPH Komplikasyonları	24
BPO Düşündürülen AÜSS Olan Hastaların Değerlendirilmesi	25
BPO Düşündürülen AÜSS Olan Hastalarda Ayırıcı Tanı	32
BPO Düşündürülen AÜSS Olan Hastalarda Tedavi	32
GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	39
BULGULAR.....	42
TARTIŞMA.....	70
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	79
KAYNAKLAR	80
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	94
ŞEKİLLER DİZİNİ	95
TABLolar DİZİNİ	97
EK-1. Türk Prostat Sağlık Konseyi'nce IPSS'den Uyarlanan Türk Semptom Skoru	

ÖZET

Bu çalışmada, benign prostatik obstrüksiyon (BPO) düşündürülen alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan, orta/ağır derecede semptomatik hastaların α -bloker monoterapileri ve kombinasyon tedavileri ile sağaltımlarının etkinlik ve yan etki profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada Mart 1999 – Mart 2009 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine AÜSS nedeniyle müracaat eden hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve BPO düşündürülen AÜSS nedeniyle α -bloker monoterapisi veya kombinasyon tedavisi (α -bloker + 5 α -redüktaz inhibitörü: dutasterid) başlanan ve 24 aylık takibi tamamlamış toplam 1264 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Genel olarak α -blokerlerin IPSS'de (International Prostate Symptom Score; Uluslararası Prostat Semptom Skoru) 12. ayda %32.03, 24. ayda %34.43 azalma ve MFR'de (Maximum Flow Rate; Tepe Akım Hızı) 12. ayda %36.86, 24. ayda %38.03 artış sağladıkları saptandı. α -bloker türleri arasında etkinlik açısından fark bulunmazken kombinasyon tedavileri, tedavinin 12. ve 24. aylarında, α -bloker türüne göre fark etmeksizin, semptomları ve akım hızını düzeltme bakımından α -bloker monoterapilerinden üstün bulundu. Alfuzosin en az sıklıkta erektil disfonksiyon yapan α -bloker olarak saptanırken, doksazosin ve terazosin gruplarında semptomatik ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesi, tamsulosin gruplarında ise ejakulasyon bozuklukları görülme sıklığı diğer gruplara oranla daha yüksek saptandı. Tedaviye dutasterid eklenmesinin ise α -bloker tipinden bağımsız olarak erektil disfonksiyon sıklığını arttırdığı saptandı.

Sonuç olarak, BPO düşündürülen AÜSS'ye sahip, orta/ağır derecede semptomatik hastaların sağaltımında α -bloker monoterapileri ve kombinasyon tedavileri etkin ve yan etkileri kabul edilebilir tedavi seçenekleridir. Klinik etkinlikleri benzer olan α -blokerlerin yan etkileri farklılık göstermektedir. Büyük prostatı olan hastalarda kombinasyon tedavileri daha etkin bir tedavi yöntemi olmakla beraber α -blokerlerin bir 5 α -redüktaz inhibitörü ile kombine edilmesiyle yalnız etkinlikleri değil, yan etkilerinin görülme sıklığı da artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alt üriner sistem semptomları, benign prostatik obstrüksiyon, etkinlik, medikal tedavi, yan etki.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Evaluation of Efficacy and Side Effects of α -Blocker Monotherapy and Combination Treatment in Men With Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction

The aim of this study was to determine the efficacy and side effects of α -blockers and combination treatments in men with moderate/severe lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic obstruction (BPO).

In our study, we evaluated the patients with LUTS between March 1999 and 2009 by retrospectively. Study included 1264 patients with LUTS suggestive of BPO are treated with α -blocker monotherapy and combination treatment (α -blocker + 5 α -reductase inhibitor: dutasteride) and followed by 24 months.

In the efficacy analyses of α -blockers, mean International Prostate Symptom Scores decreased 32.03% and 34.43%, as compared with maximum flow rate increased 36.86% and 38.03%, in 12 and 24 months of treatment, respectively. We found that, α -blockers efficacy are not different however the combination therapy is more effective in symptoms and flow rate improvement than α -blockers, independent the subgroups of α -blockers. Symptomatic postural hypotension and dizziness are statistically significantly more common in patients treated with doxazosin and terazosin while ejaculatory dysfunction is more common in tamsulosin. Also, alfuzosin causes the least erectile dysfunction in all of the α -blockers.

In conclusion, α -blockers and combination treatments are more effective and safely. Despite of alpha-blockers using for LUTS suggestive of BPH have no difference for their effects, their side-effects are different. The combination therapy with 5 α -reductase inhibitors and α -blockers seems to be more beneficial in enlarged prostate (>30-40 ml), however its side effects appear more frequently.

Key words: Benign prostatic obstruction, efficacy, lower urinary tract symptoms, medical therapy, side effect.

GİRİŞ VE AMAÇ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) üretrayı çevreleyen (periüretal) prostat dokusunun, epitelyal ve stromal hücre sayılarının artması ile karakterize, iyi huylu büyümesidir¹. BPH prevalansı yaşla artmaktadır; yapılan otopsi çalışmalarında 30 yaşından genç erkeklerde BPH bulgusu saptanmazken, 80 yaşın üzerindeki erkeklerin ise yaklaşık %90'ında BPH'nın histolojik bulguları bulunmaktadır². BPH hayati tehlike arz eden bir hastalık olmasa da neden olduğu AÜSS ile hayat kalitesini ciddi oranda bozan bir hastalıktır¹.

BPH'nın patolojik tanımı göreceli olarak belirlenmiş olmakla beraber, uluslararası kabul görmüş kesin bir klinik tanımının olmayışı nedeniyle prevalansı ve doğal seyri gibi epidemiyolojik verileri hakkındaki bilgilerimiz hala çok sınırlıdır³. Ancak tanımı ne şekilde yapılırsa yapılsın günümüzde halen BPH/AÜSS kompleksi yaşlı erkeklerde en sık karşılaştığımız hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir ve genel olarak dünya nüfusunun yaşam süresindeki artışına paralel olarak artan yaşlı popülasyonu düşünüldüğünde, önümüzdeki yıllarda BPH/AÜSS kompleksinin prevalansının daha da artacağı varsayılmaktadır⁴.

Yaşlı (>50 yaş) erkeklerde AÜSS'nin başlıca nedeni BPH olmakla beraber BPH histolojik bir tanıdır ve BPH olan erkeklerin bir kısmında hiçbir zaman AÜSS ortaya çıkmayabilmektedir. Bu nedenle ICS (International Continence Society; Uluslararası Kontinans Derneği) eğer bir erkek hasta baskın olarak işeme semptomlarından yakınıyorsa, bu semptomları açıklayacak mesane çıkım tıkanıklığına (MÇT) neden olan olası patolojilerin dışında belirgin bir patoloji ve üriner enfeksiyon yoksa "MÇT düşündürülen AÜSS" tanımının kullanılmasını önermiştir⁵. Bu hastalarda BPO dışındaki MÇT nedenleri ekarte edildikten sonra hastada "BPO düşündürülen AÜSS" kullanılması gereken doğru tanımlamadır. Tanımlamalarda "MÇT'ye bağlı AÜSS" ve "BPO'ya bağlı AÜSS" yerine "MÇT düşündürülen AÜSS" ve "BPO düşündürülen AÜSS" kullanılmasının nedeni MÇT ve BPO'nun ürodinamik tanımlamalar olmasından ve ürodinamik incelemelerin AÜSS ile başvuran hastaların birinci basamak değerlendirmelerinde yer almamasından kaynaklanmaktadır.

1970'li yılların sonlarına kadar BPH/AÜSS kompleksinin tedavisi infravezikal obstrüksiyona yol açan prostat adenomunun çıkartılmasına yönelik yapılan cerrahi girişimlerdi. Ancak semptomların düzelmesi için prostatektomi yapılan hastaların yaklaşık üçte birinde obstrüksiyona yol açan prostat dokusu çıkarıldığı halde istenilen semptomatik düzelmenin sağlanamaması ve bir grup hafif semptomlu olgunun da başka seçenek olmadığı için gereksiz yere ameliyat ediliyor olması araştırmacıları BPH'nın cerrahi tedavisine alternatif olabilecek daha az invaziv tedavi seçeneklerini bulmaya yöneltmiştir. Caine ve ark. 1975 yılında α -adrenerjik stimülasyonun insan prostatında kontraksiyon yaptığını göstermişler ve bu bulgudan yola çıkarak 1976 yılında ilk kez BPH'lı hastaların semptomatik tedavisinde α -blokerleri kullanmışlardır^{6,7}. Daha sonraki yıllarda selektif α -blokerler, androjen baskılanmasını amaçlayan hormonal tedaviler ve fitoterapötik ajanlar BPH medikal tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır⁸.

Her ne kadar medikal tedavi prostatektomi kadar etkin ve küratif değilse de BPH'lı hasta popülasyonunda hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet ve kronik akciğer hastalıkları gibi patolojilerin yaygın olmasından kaynaklanan anestezi riskleri ile cerrahi morbidite ve mortalite göz önüne alındığında BPO düşündürülen AÜSS olan, orta/ağır derecede semptomatik, ileri yaş erkek hasta grubunda medikal tedavi son derece önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde, medikal tedavi istemeyip aktif girişim talep eden hastalar ve güçlü cerrahi endikasyonu olan hastalar dışında kalan tüm BPO düşündürülen AÜSS olan, orta/ağır derecede semptomatik olgularda medikal tedavi ilk tercih olarak karşımıza çıkmaktadır⁹. AUA (American Urological Association; Amerikan Üroloji Birliği) ve EAU (European Association of Urology; Avrupa Üroloji Birliği) tarafından önerilen medikal tedavi ajanları; 1) Uzun etkili selektif α_1 reseptör blokerleri, 2) 5 α -redüktaz inhibitörleri ve 3) Kombinasyon tedavileridir (bir α -bloker ile 5 α -redüktaz inhibitörünün birlikte kullanımı)^{10,11}.

Bu çalışmada, BPO düşündürülen AÜSS olan, orta/ağır derecede semptomatik hastalarda EAU ve AUA tarafından kullanılması önerilen 4 farklı α -bloker (alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin) ve bunların dual bir 5 α -redüktaz inhibitörü olan dutasterid ile kombinasyonlarının etkinlik, yan etki profillerinin değerlendirilmesi ve birbirleri ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Prostatın Embriyonik Gelişimi

Prostat, tüm yardımcı üreme bezleri gibi, embriyonik köken aldığı dokudan gelişimsel büyümesini uyaran steroid hormonların uyarısı sonucu gelişir. Wolffian kanalından köken alan ve fetal testosteronun etkisiyle gelişimsel büyümesi 13. haftada tamamlanan diğer yardımcı üreme bezlerinin aksine prostat ürogenital sinüsten köken alır, gelişimi primer olarak dihidrotestosteron (DHT) bağımlıdır ve fetal gelişimin 3. ayında ilk kez görülür hal alır¹².

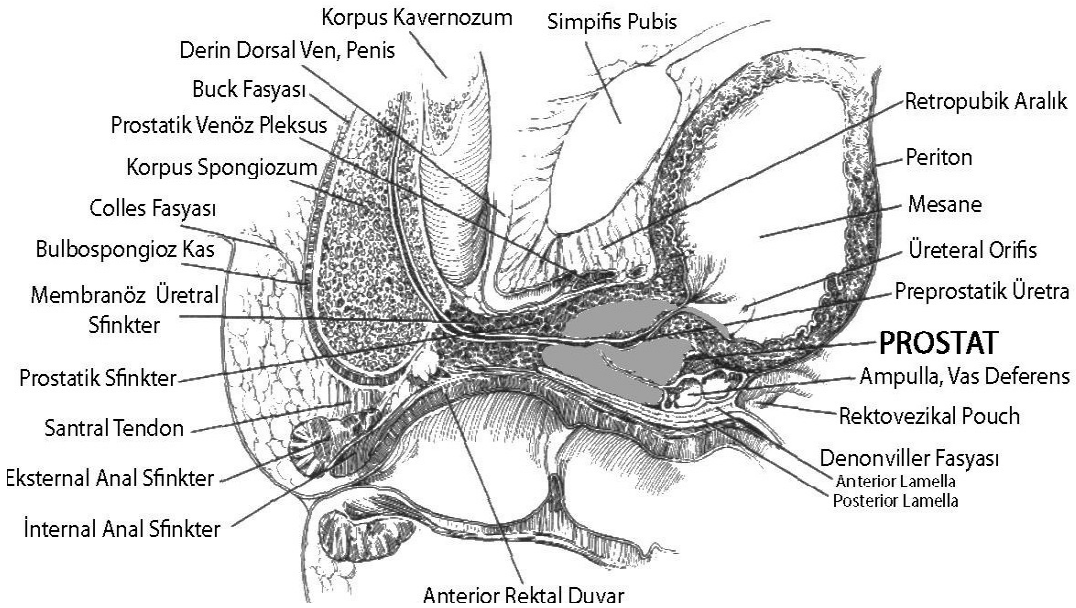
DHT uyarımı altında ürogenital sinüsün arka tarafından, verumontanum hizasında ve her iki kenarında, beş çift epitelyal tomurcuk çıkar ve bunlar sonradan prostatı şekillendirmek üzere çevre mezanşimal doku içerisine invaze olurlar. Üst iki tomurcuk mezodermal kaynaklı olduğu düşünülen prostat iç zonunu oluştururken, alt tomurcuklar endodermal kökenli olduğu düşünülen dış zonu oluştururlar. Bu iki bölge üretra etrafındaki konsantrik prostat dokusunu oluştururken bu bölgenin dışına uzanan dallanmış kanallar gerçek prostat bezinin yoğun dış tabakasını oluşturur. Prostatın merkezi kısmı ise mukozal ve submukozal bezler, ejakulator kanallar ile müllerian kanal kalıntısı olan utrikulus prostatikusunu içerir¹³. Prostat fetal gelişimin 4. ayında büyük ölçüde farklılaşmasını tamamlamıştır. Ancak prostat başkalaşımı tüm hayat boyunca devam eder ve bu değişim BPH'nın nedeni olarak gösterilmektedir¹³.

Prostat Histolojisi

Prostat dokusu birbiri ile iç içe geçmiş epitelyal ve stromal bölümlerden oluşur. Histolojik olarak prostatın büyük bölümünü glandüler elemanlar (%70), küçük bölümünü ise fibromusküler stroma (%30) oluşturur. Prostatik epitelyal bölümde; kök hücreler, bazal epitelyal hücreler, uzun geçiş hücreleri, nöroendokrin hücreler ve luminal sekretuar hücreler bulunur¹⁴. Prostat, 16-32 adet ekskretuar kanalla verumontanum proksimalinden prostatik üretra tabanına açılan 30-50 adet tubuloalveolar bez yapı içerir. Tubuloalveolar yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Yapısal destek sağlayan fibromusküler stroma bölümü ise başlıca bağ dokusu, düz kas hücreleri ve fibroblastları içerir¹⁵.

Prostat Anatomisi

Yaklaşık olarak uzunluğu 3 cm, genişliği 4 cm ve kalınlığı 2 cm olan prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşimli olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Anatomik olarak gerçek pelvis içinde, simfiz pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur. Erişkinde normal ağırlığı 18-20 gram kadardır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilir (Şekil 1). Ovoid şekilli olmasına rağmen anterior, posterior ve 2 adet inferolateral yüzey ile altta daralmış bir apeks ve üstte genişleyen bir tabana (bazis) sahiptir. Prostat tabanı mesane tabanına yaslanır ve bu yapı ile devamlılık içerisinde. Apeksi ise inferiorda, ürogenital diaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve Denonvillier fasyası ile ayrılır. Denonvillier fasyası ve rektum arasında ince bir tabaka halinde gevşek areolar bir doku vardır. Posterior yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfiz pubisin yaklaşık 2 cm arkasında bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Anterior yüz apekse yakın kısımda iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. Inferolateral yüzler levator ani kasının ön-pubokoksik kısmı ile komşu olup levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile direkt ilişkilidir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır^{16,17}.



Şekil 1. Normal insan prostatının anatomik yapısı ve yerleşimi.

Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Posterior ve lateralde bu kapsülün ortalama kalınlığı 0.5 cm olup kapsül bu noktalarda normal glandlar tarafından kısmen işgal edilir. Düz kasın mikroskopik bantları kapsülün posterior yüzeyinden Denonvillier fasyası ile birleşmek üzere uzanır. Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucu oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde ise kapsül endopelvik fasya ile karışır¹⁷.

Yaklaşık 2.5 cm uzunluğunda olan posterior üretra prostat içinden geçer. Prostat içerisinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen hemen ortasında üretra öne doğru yaklaşık 35 derecelik bir açı yapar. Bu üretral açının üzerinden prostatın tüm glandüler elementleri prostatik üretraya açılır. Üretral kabartı genişler ve arka duvarda verumontanum olarak belirir. Epididimislerin devamı olan vas deferenslerin, prostatın süperoposterior komşuluğunda mesane ve rektum arasında yer alan bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarıyla birleşerek birlikte oluşturdukları ejakulator kanallar prostata posteriorundan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal üretral sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar¹⁶.

Prostatın Zonal Anatomisi

İlk olarak 1968'de McNeal'in daha sonra 1977'de Blacklock ve Boushill'in anatomik diseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostatın iç yapısı ile ilgili zonal anatomi kavramı gelişmiştir ve bu sınıflama halen günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır¹⁸. Bu sınıflamaya göre prostat; transisyonel zon, santral zon, periferal zon, anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır (Şekil 2).

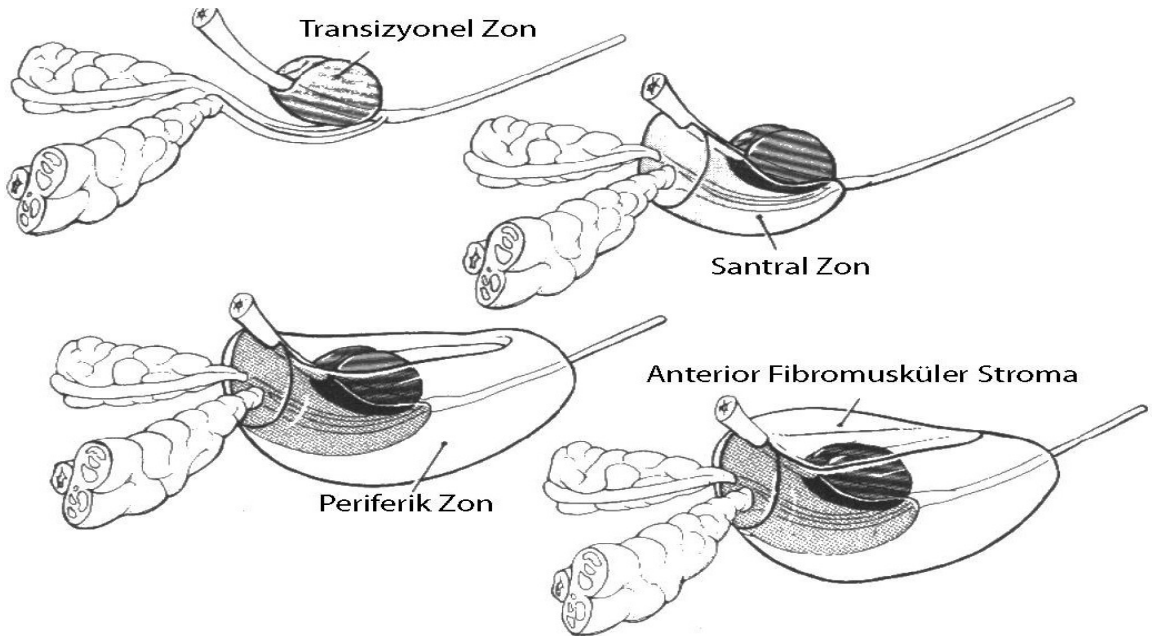
Küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha kompleks yapıları glandlardan oluşan transisyonel zon ejakulator kanalların proksimalinde üretrayı sarar. Transisyonel zon normalde prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur ve komşuluğundaki periferal ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen farklı bir fibromüsküler bant dokusu ile ayrılır. BPH esas olarak transisyonel zondan kaynaklanır. Adenom, enükleasyonunda gözüken cerrahi

kapsülü oluşturmak için bu fibromüsküler banta bası yapar. Yaklaşık olarak prostat kanserinin %20'si bu zondan köken alır¹⁷.

Verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşen santral zon prostat glandüler dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulator kanalları çepeçevre sarar. Prostat kanserinin yaklaşık %1-5'i santral zondan kaynaklanır. Santral zonu periferal zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferal zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla bu bandı geçerek santral zona yayılım gösterebilir¹⁶.

Periferal zon, prostat glandüler dokusunun çoğunu (yaklaşık %70'ini) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Periferal zon baziste prostatın posterior bölümünü yapar. Apeks doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferal zon prostat kanserinin en sık kaynaklandığı zondur, prostat kanserlerinin %70'i bu zondan gelişir. Ayrıca bu zon kronik prostatit tarafından en sık etkilenen zondur¹⁷.

Prostat kitlesinin %30'undan fazlasını oluşturan anterior fibromüsküler stroma genellikle glandüler elemanlardan yoksun olan, kalın bir bağ dokusu (fibromüsküler) kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur¹⁹.



Şekil 2. Prostatın J. E. McNeal tarafından tanımlanan zonal anatomisi.

Prostatın Arteriyel Beslenmesi, Venöz ve Lenfatik Drenajı

Prostatın temel arteriyel kan akımı hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Inferior vezikal arter mesane tabanına, alt üretere ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra prostatı besler. Inferior vezikal arter prostata yaklaşıldıkça üretral (santral) ve kapsüler (periferik) arter olmak üzere iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeyi posterolateralinden penetre eder ve üretraya dik olarak içe doğru seyrederek. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşır ve en büyük dallar posteriorda lokalizedir. Üretral arterin dalları daha sonra üretrayı, periüretral bezleri ve transisyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale dönerler. Bu nedenle bu arterler BPH'daki adenomun temel arterleridir. Bu bezler rezeke ya da enükle edildiklerinde ciddi kanamalar özellikle saat 4 ve 8 pozisyonunda mesane boynunda ortaya çıkabilir. Prostatik arterin ikinci ana dalı olan kapsüler arter ise prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernoöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyrederek ve pelvik diyaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik olarak delerler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip ederler. İnternal pudental ve orta rektal arterler prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir¹⁷.

Prostatın venleri penisin derin dorsal veninin yüzeyel dalı ve vezikal venöz pleksus ile internal pudental vene, penisin derin dorsal veninin lateral dalları ve inferior vezikal venler ile internal iliak vene drene olan periprostatik pleksusa boşalır. Prostatın lenfatikleri ise obturator, presakral ve internal pudental lenf nodları ile temel olarak internal iliak lenf nodlarına dökülür¹⁹.

Prostatın Sinir Donanımı

Prostat otonomik sinir sisteminin her iki komponentinden de zengin bir sinir dağılımına sahiptir. Prostatın inferior hipogastrik (pelvik) pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernoöz sinirler aracılığıyla olmaktadır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernoöz sinirler inferior vezikal arterin dalı olan kapsüler arter ile birlikte (Walsh'ın nörovasküler demeti) prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde ilerlerler.

Sinirler kapsüler arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanları beslerler. Parasempatik sinirler asinoslarda sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar. Prostattan kalkan afferent nöronlar pelvik pleksus aracılığıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşırlar¹⁷.

Prostat Fizyolojisi

İnsan ejakulatı spermatozoa ve seminal plazma olmak üzere iki ana kısımdan oluşur. Ejakulatın %99'dan fazlasını oluşturan seminal plazma en fazla kısmı seminal vezikülden olmak üzere, prostatdan, Cowper bezinden ve Litre bezinden salgılanır. Prostat bezi içeriğinde sitrat, fosfat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazları içeren ince, sütsü, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla eş zamanlı olarak prostat kapsülü de kasılır ve kendi sıvısını ejakulata ekler²⁰.

Vaz deferens sıvısı sperm son ürünleri ve sitrik asit nedeniyle görece olarak asidiktir. Ek olarak kadın vajinal sekresyonu da görece asidiktir. Oysa ortam pH'sı 6-6.5 düzeyine yükselmeden optimal sperm motilitesi gerçekleşmez. Bir miktar daha alkali olan prostat sıvısı diğer seminal sıvıların asiditesini nötralize ederek sperm motilitesine ve fertilizasyona katkıda bulunur. Ayrıca prostat sıvısında bulunan moleküllerin fonksiyonları net olarak bilinmemekle beraber çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitratin ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynadığı, çinkonun ise sperm motilitesi ile hızı üzerine etkisinin olduğu ve ayrıca bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir²¹.

Ejakulatın seminal plazmasında bulunan prostat spesifik antijen (PSA), prostatik epitelyumdan salgılanan ve molekül ağırlığı 29 kilodalton olan bir proteindir. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmek (likefaksiyon) ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak PSA günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir belirteçdir. Prostatik asit fosfatazın ejakulattaki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır²¹.

Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5 α -redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan DHT'ye geri dönüşümsüz olarak çevrilir¹³.

BPH Etiyolojisi

Yaşlanan erkeklerde görülen BPH'nın etiyolojisi ve neden-sonuç ilişkisi son 50 yıldır yapılan yoğun araştırmalara rağmen tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Androjenler, östrojenler, stromal-epitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri ve nörotransmitterlerin tek başlarına ya da birlikte bu hiperplastik süreçte etkili olduğu düşünülmektedir²².

Hiperplazi

Bir organdaki hücre sayısı ve dolayısıyla o organın büyüklüğü, hücre çoğalması ve hücre ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Yani bir organdaki hücre sayısının artışı (hiperplazi) ve dolayısıyla o organın büyümesi sadece hücre çoğalmasıyla değil, aynı zamanda hücre ölümündeki azalma ile de gelişebilir. Deneysel modellerde androjenler ve büyüme faktörleri hücre çoğalmasını uyarmasına rağmen, insan BPH'sında açık bir aktif çoğalma sürecinin kanıtı olmadığından hücre çoğalmasının rolü tartışmalıdır^{22,23}. Çünkü BPH'nın erken fazında hızlı hücre çoğalması olmasına rağmen, oturmuş hastalık tablosunda hücre çoğalma hızı normal veya azalmıştır²².

BPH'daki diğer bir olası süreçte hücre ölümündeki azalma olmasıdır. Bu açıdan BPH bir 'kök hücre hastalığı' olarak görülebilir²³. Androjenler prostatta, sadece normal hücre çoğalması ve farklılaşması için değil, aynı zamanda aktif olarak hücre ölümünü inhibe etmek için de gereklidir²⁴. Tahminen normal prostatta uyuyan kök hücreler nadiren bölünürler, fakat bölünme olduğunda da DNA sentez ve hücre çoğalmasına gidişte ikinci tip geçici hücre çoğalma kapasitesinde bir artış yaparlar; böylece prostatta hücre sayısını korurlar. Çoğalan hücreler bir kez son farklılaşma süreci doğrultusunda olgunlaştıkları zaman programlanmış hücre ölümüne gitmeden önce sınırlı bir ömre sahiptirler. Ancak yaşlanma süreci bu olgunlaşma sürecinde bir engeli tetikleyerek son farklılaşma safhasına ulaşan hücre sayısını azaltır ve sonuç olarak hücre ölüm oranını düşürür²².

Androjenlerin Rolü

Prostat dokusunun normal fizyolojik gelişimi ve salgı fonksiyonu için androjenlere ihtiyaç vardır. Androjenler doğrudan BPH'ya neden olmamakla birlikte prostat gelişimi, puberte ve yaşlanmadaki testiküler androjen varlığı BPH gelişimi için gereklidir^{25,26}. Puberte öncesi kastrasyon yapılan hastalarda veya androjen üretimini bozan genetik hastalığı olanlarda BPH gelişmez^{22,26}. Ancak ne testosteronun ne de DHT'nin yaşlı erkek prostatında büyümeye neden olacak direkt mitojenik etkileri olduğuna dair kanıt henüz yoktur. Bununla birlikte birçok büyüme faktörlerinin ve reseptörlerinin androjenler tarafından düzenlendiği de bilinmektedir. Bu sebeple prostatta testosteron ve DHT'nin etkilerinin, otokrin ve parakrin yollarla, indirekt olduğu düşünülmektedir²².

Prostat, diğer androjen bağımlı organlardan farklı olarak yaşam boyu androjenlere cevap verme yeteneğini sürdürür. Çünkü yaşlanmaya rağmen prostatta androjen reseptörü seviyesi hala yüksektir^{27,28}. Ayrıca normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperplastik prostatta daha yüksek seviyede nükleer androjen reseptörü olduğu gösterilmiştir²⁷. Prostatta normal DHT seviyelerine ve periferik dolaşımdaki azalmış androjen seviyelerine rağmen, yaşa bağlı östrojen artışı ve diğer faktörler yaşlı prostatta androjen reseptör ekspresyonunu artırabilir, daha fazla büyümeye yol açabilir ya da hücre ölümünü azaltır²².

Testosteronun A halkasındaki çift bağı redüksiyona uğratarak DHT'ye çeviren 5 α -redüktaz enziminin iki farklı alt türü bilinmektedir. Tip I 5 α -redüktaz kromozom 5'in kısa kolundan kodlanır ve en fazla deride, yağ bezlerinde olmak üzere hemen hemen bütün dokularda saptanmıştır. Saç formasyonu ve yağ bezlerinde yüksek oranda bulunması nedeniyle akne gelişiminde rolü olduğunu düşünülse de tip I 5 α -redüktazın gerçek fonksiyonu bilinmemektedir. Genetik olarak bu enzimi bozuk olarak doğanlarda herhangi bir patoloji bildirilmemiştir. Tip II 5 α -redüktaz ise kromozom 2'nin kısa kolundan kodlanır ve prostat bezinde bulunan dominant izoformdur. Genetik olarak tip II 5 α -redüktaz enzimi eksikliği olan erkeklerde psödohermafroditizm gelişir. Bu hastalarda erkek dış genital organları eksikliğinin yanı sıra prostat dokusunun da gelişmemesi BPH'nın patofizyolojisinde Tip II 5 α -redüktazın etkisi olduğunu göstermektedir^{13,29}.

Östrojenlerin Rolü

Köpeklerde oluşturulan deneysel modellerde BPH gelişiminde östrojenlerin androjenlerle birlikte sinerjistik etki gösterdiği ve androjen reseptörlerini artırdığı görülmüştür³⁰. Erkeklerde yaş arttıkça serum östrojen seviyesi, östrojen/testosteron oranı artar ve büyük prostat volümlü BPH'sı olan hastalar periferik dolaşımda daha yüksek östradiol düzeyine sahip olma eğilimindedir³¹. Ayrıca BPH'da östrojenin intraprostatik seviyelerinin arttığını gösteren bulgular da mevcuttur³¹. Ancak tüm bu verilere rağmen insanlarda BPH gelişiminde östrojenlerin rolü net olarak açıklanamamıştır²².

Programlanmış Hücre Ölümünün Regülasyonu

Programlanmış hücre ölümü (apoptozis) normal glandüler dengenin sağlanması için gerekli fizyolojik bir mekanizmadır³². Normal glandüler düzen, hücre çoğalmasına engel olan büyüme inhibitörleri ile hücre ölümünü düzenleyen mitojenler arasındaki dengeye bağlıdır. BPH gibi anormal hiperplastik büyüme şekli programlanmış hücre ölümünde azalma ya da hücre çoğalmasında artışla sonuçlanan lokal büyüme faktörleri ve/veya büyüme faktör reseptörleri anormalliğinden kaynaklanır²². Androjenler bir taraftan büyüme inhibitörleri aracılığıyla programlanmış hücre ölümünü baskımlarken diğer taraftan da glandin değişik bölgelerinde büyüme düzenleyici faktörlerin lokal üretimi üzerinde düzenleyici etki gösterirler^{24,33}.

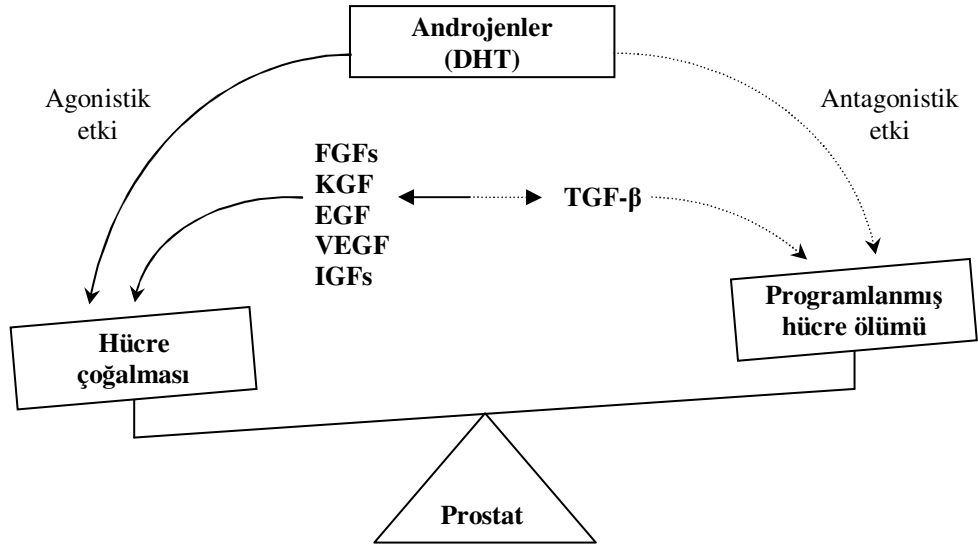
Stromal-Epitelyal Etkileşim

Köpek prostat epitelyumundaki büyümenin, bazal membran ve stromal hücreler arasındaki etkileşim tarafından düzenlendiğinin gösterilmesiyle prostatik stromal ve epitelyal hücrelerin sofistike bir parakrin tip bağlantı oluşturdukları düşünülmüştür²⁴. Dolayısıyla BPH belki de normalde hücre çoğalmasını inhibe eden stromal komponentteki defekte bağlı olup, çoğalma için bir fren mekanizmasının kaybıyla gelişiyor olabilir²².

Prostatta stromal-epitelyal etkileşimin önemi Cunha ve ark.nın gelişimsel çalışmasında da gösterilmiştir. BPH'yı embriyonik yeniden uyanım teorisi ile açıklayan bu çalışmaya göre; normalde yeni epitelyal gland oluşumu sadece fetal gelişim döneminde görüldüğü için, BPH'daki epitel formasyonunun artışı sağlayan stromal uyarı embriyonik sürecin tekrar uyanması ile ilişkilidir. Ancak bu hiperplastik sürecin moleküler etiyojisi tam olarak belirlenememiştir^{22,34}

Büyüme Faktörlerinin Etkisi

Büyüme faktörleri hücre bölünmesi ve farklılaşmasını uyararak, bazı durumlarda ise inhibe eden küçük, peptid yapıda moleküllerdir³⁵. Stromal hücrelerin epitelyal büyümeyi düzenleyici etkilerinin parakrin mekanizma ve çeşitli büyüme faktörleri ile bunların etki ettiği proto-onkogenler aracılığıyla olduğu muhtelif çalışmalarda gösterilmiştir³⁶. BPH örneklerinde FGF-1 (Fibroblastic Growth Factor; Fibroblastik Büyüme Faktörü), FGF-2, FGF-3, FGF-7/KGF (Keratinocyte Growth Factor; Keratinosit Büyüme Faktörü), FGF-10, FGF-17, EGF (Epidermal Growth Factor; Epidermal Büyüme Faktörü), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor; Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü), IGFs (Insulin-like Growth Factors; İnsülin benzeri Büyüme Faktörleri) ile TGF- β (Transforming Growth Factor; Dönüştürücü Büyüme Faktörü) başta olmak üzere birçok büyüme faktörü tanımlanmıştır³⁷⁻⁴⁶. FGF ailesi, EGF, VEGF ve IGFs hücre çoğalmasını uyarırken TGF- β ise programlanmış hücre ölümünü arttırmaktadır. Şekil 3'de de görüleceği üzere steroid hormonlar ile bu hormonlar tarafından düzenlenen büyüme faktörleri arasındaki ilişki hücre çoğalması ve programlanmış hücre ölümü arasındaki dengeyi değiştirerek BPH'ya neden olmaktadır^{22,28}.



Şekil 3. Hücre çoğalması ile apoptozis arasındaki dengenin bozulmasında androjenlerin ve büyüme faktörlerinin rolü.

Diğer Sinyal Yolakları

Son yıllarda, hiperplastik büyüme süreci etiyolojisinde sempatik (α -adrenerjik) yolak aktivasyonunun önemli rol oynadığı konusunda güçlü kanıtlar elde edilmiş ve α -reseptör blokajının programlanmış hücre ölümünü arttırabildiği gösterilmiştir^{47,48}. Ayrıca α -adrenerjik yolağın prostat düz kas hücre fenotipini de değiştirebildiği gösterilmiştir⁴⁹. Prostatın lokal renin-anjiyotensin-aldosteron yolağı ile EGR-1 (Early Growth Response Gene; Erken Büyüme Cevap Geni) ve PSA bağlayıcı protein olan α_2 -makroglobulinin prostattaki artmış ekspresyonu BPH etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen diğer yolaklardır⁵⁰⁻⁵².

İnflamatuar Yolakların ve Sitokinlerin Potansiyel Rolü

İnsan hiperplazik prostatik dokusunda büyüme faktörlerinin bir başka kaynağının da inflammatuar hücreler olduğu bilinmektedir. BPH dokularında aktive olmuş T hücreleri tarafından oluşturulan yoğun infiltrasyon gösterilmiştir⁵³. T hücrelerinin başta VEGF olmak üzere stromal ve glandüler hiperplaziyi başlatan birçok potent epitelyal ve stromal mitojenleri ürettiği ve salgıladığı bilinmektedir^{54,55}. Son yıllarda interlökin 2, 4, 7, 17 ve interferon- γ başta olmak üzere spesifik inflammatuar mediatör yolaklarının BPH patogenezindeki potansiyel rolleri ortaya konulmuştur⁵⁶.

Genetik ve Ailesel Faktörler

BPH'nın ailesel genetik komponenti olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. BPH hastalarının birinci derece erkek akrabaları ile kontrol grubunun birinci derece akrabaları karşılaştırıldığında, cerrahi olarak tehlike-fonksiyon oranında BPH'lı grup lehine güçlü bir ilişki görülmektedir ve muhtemelen otozomal dominant geçişin söz konusu olduğu düşünülmektedir⁵⁷. Ailesel BPH'nın sporadik BPH'ya göre daha genç yaşta cerrahi gereksinim gösterdiği ve daha yüksek prostat hacmine sahip olduğu da gösterilmiştir⁵⁸. Ancak, ailesel BPH gelişimine neden olan ya da sporadik hastalıkta belirgin prostat büyümesi riskini arttıran gen veya genlerin varlığı halen açıklığa kavuşmuş değildir²².

Diğer Etiyolojik Faktörler

Tüm memeli prostatları testosteron, DHT, androjen reseptörleri ve büyüme faktörlerini içerir. Ancak BPH sadece insan ve köpeklerde gelişmektedir. İlginç olarak, androjenlere duyarlı olan seminal veziküllerde hiperplazi gelişmez. Sonuç itibariyle bu iki canlı türünü BPH'ya hassas kılan başka mekanizmaların varlığı muhakkaktır. Örneğin testislerden salınan nonadrenerjik substansların

vaz deferens veya kan damarları aracılığı ile etkili olabileceği, in vitro prostat hücreleri üzerindeki hiperplazik etkisi gösterilen prolaktininin önemi olabileceği gibi pek çok farklı etiyolojik nedenler de araştırılmış ve araştırılmaktadır²².

BPH Terminolojisi ve Tanımlama

Terminolojik olarak BPH çeşitli alt kavramları içerir. ICS 2002 yılında bu alt kavramların tanımlanmasını standartize eden bir rapor yayınlamıştır⁵. Bu raporda belirtilen tanımlamalar tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. ICS 2002 standartizasyon raporunda yer alan tanımlamalar.

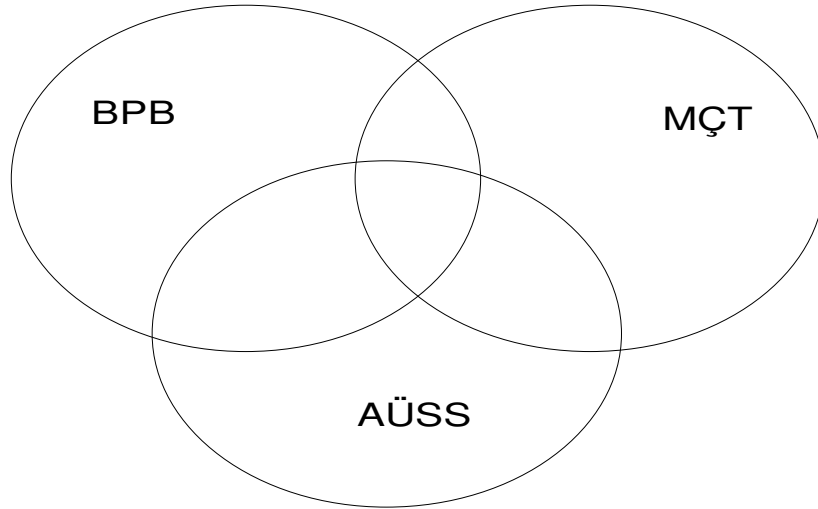
Terminoloji	Tanımlama
Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)	Prostatın histolojik incelemesinde stromal ve glandüler elemanlarda hiperplazi görülmesidir.
Benign Prostat Büyümesi (BPB)	Histolojik hiperplazinin/büyümenin ilerlemesi ile oluşan, rektal muayene ve diğer tanı yöntemleri ile saptanan ancak histolojik olarak tanı almamış prostat büyümesidir.
Mesane Çıkım Tıkanıklığı (MÇT)	Ürodinamik bir tanımlamadır; işeme sırasında düşük idrar akımı ve yüksek detrusor basıncının gözlenmesidir.
Benign Prostatik Obstrüksiyon (BPO)	BPB’ye bağlı olarak saptanmış mesane çıkım tıkanıklığının varlığıdır.
Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS)	Mesanenin dolun ve/veya boşaltım evresindeki herhangi bir patolojiye bağlı olarak idrarın depolanması, boşaltılması (işeme) ve işeme sonrasında oluşan, hasta tarafından tanımlanan veya hastanın sorgulanması sırasında hasta ve/veya hasta yakınlarından öğrenilen semptomlar topluluğudur.
MÇT düşündürülen AÜSS	AÜSS olan ve baskın olarak işeme semptomlarından yakınan erkek hastada, MÇT’ye neden olan olası patolojilerin dışında belirgin patoloji ve üriner enfeksiyon olmaması durumudur.

AÜSS ve BPH Patofizyolojisi

Yirmi yıl öncesine kadar BPH'nın infravezikal obstrüksiyonla sonuçlanıp obstrüktif ve irritatif komponentleri olan ve klasik olarak prostatizm semptomları diye isimlendirilen bir dizi belirtilere neden olduğu düşünülmüş ve erkeklerde bu semptomlar yalnız BPH ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu semptomların her zaman prostat büyümesine bağlı olmadığını, alt üriner sisteme ait bazı hastalıklar, yaşlanma ve yaşlanma ile sıklığı artan sistemik ya da nörolojik hastalıklar gibi başka nedenlere bağlı olarak da görülebildiğinin anlaşılmasından sonra prostatizm semptomları teriminin yerini AÜSS almıştır^{5,59}.

Hald tarafından 1989 yılında ortaya konulan halka modeli BPH ve prostatizm semptomlarına daha farklı bir bakış açısı getirmiştir (Şekil 4). Bu modele göre ileri yaşlarda BPH olan kişide birbirinden bağımsız üç farklı unsur söz konusudur; prostat hiperplazisi (yeni terminolojide BPB), infravezikal obstrüksiyon (yeni terminolojide MÇT) ve prostatizm semptomları (yeni terminolojide AÜSS)^{5,60,61}.

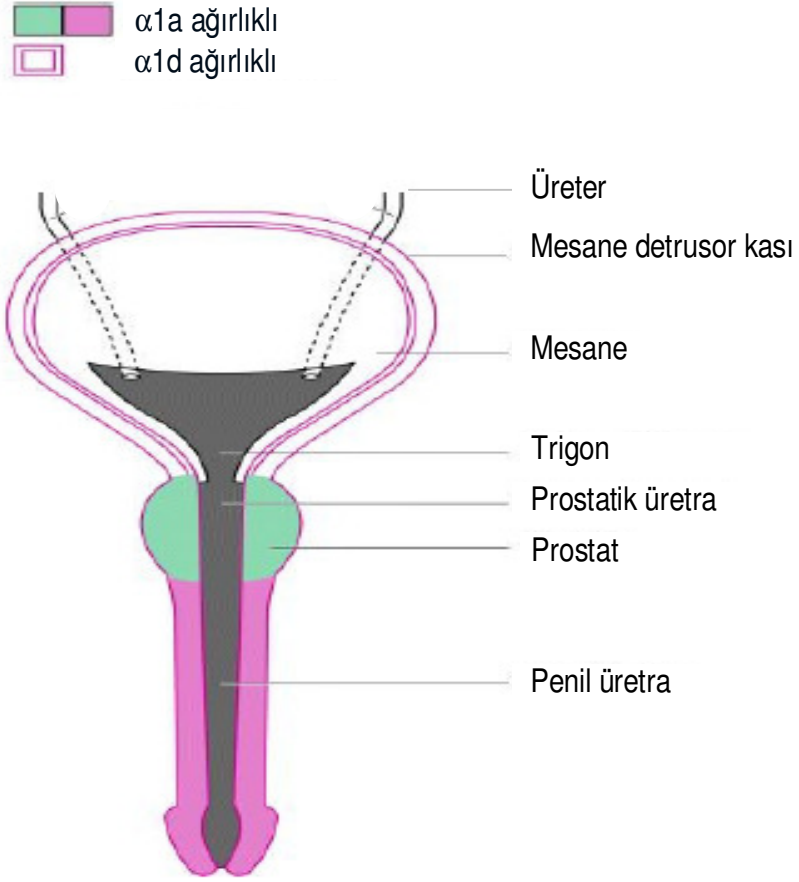
AÜSS, BPB ve MÇT birbirinden bağımsız ancak birbiri ile kesişen üç ayrı kavram olarak değerlendirilmelidir. Her biri tek başına bulunabileceği gibi değişik ikili kombinasyonlarla veya her üçü birlikte bulunabilir. Yani BPB olan hastalarda AÜSS ve/veya MÇT'nin olması şart olmadığı gibi AÜSS ve/veya MÇT'nin varlığı içinde BPB'nin olması şart değildir⁵⁹⁻⁶¹. Ancak BPH'nın yaşlanan erkeklerde AÜSS'ye en sık neden olan durum olduğu da unutulmamalıdır.



Şekil 4. Hald'ın halka modeli.

BPH'nin patofizyolojisi oldukça kompleks bir süreçtir. BPH'ya bağlı olarak prostat boyutunun artışı üretral rezistansı arttırmakta ve mesanede önce kompensatuar daha sonra da dekompsatuar değişikliklere yol açarak AÜSS'ye neden olmaktadır. Ancak bu noktada mesanede görülen değişikliklerin ne kadarının BPH'ya ne kadarının yaşlanmaya bağlı geliştiğinin belirlenmesi günümüz koşullarında halen olası değildir. AÜSS'nin şiddeti BPB ve BPO ile kolerasyon göstermemektedir. Ayrıca, BPB ve BPO'su olmayan BPH'lı hastalarda da AÜSS'nin görülmesi bu semptomların sadece büyümüş prostat dokusunun yapmış olduğu mekanik obstrüksiyona (statik komponent) bağlı olarak yaptığı değişikliklerle izah edilemeyeceğini göstermektedir. BPH'ya bağlı AÜSS'nin oluşumunda en az mekanik obstrüksiyon kadar önemli diğer bir patofizyolojik neden; artmış katekolaminerjik aktivitenin mesane boynu ve prostatik düz kas hücrelerini α -adrenerjik reseptörleri vasıtasıyla uyarmasına sekonder olarak oluşturdukları tonusa bağlı olarak ortaya çıkan dinamik obstrüksiyondur^{6,22}.

Adrenerjik reseptörler sempatik sinir sisteminde katekolaminerjik aktiviteye aracılık eden G proteinine bağlı transmembran reseptörlerdir. Bütün α -adrenerjik reseptörler sinirlerde nörotransmitter olan norepinefrini bağlarlar^{62,63}. Farmakolojik teknikler kullanılarak adrenerjik reseptörler başlangıçta α ve β alt tiplerine ve α -reseptörlerde kendi aralarında α_1 -reseptör ve α_2 -reseptör alt sınıflarına ayrılmıştır⁶⁴. Daha sonra yapılan çalışmalarda α_1 -adrenerjik reseptör alt sınıflarının da homojen olmadığı ve farklı bağlanma afinitelerine göre α_{1a} , α_{1b} ve α_{1d} olmak üzere 3 farklı alt tipe ayrıldığı gösterilmiştir⁶⁵. Erkek ürogenital sisteminde adrenerjik reseptörler ve alt tipleri, farklı yoğunlukta ve lokalizasyonlarda bulunmaktadır. Mesane boynu ve prostat yoğun şekilde α -adrenerjik reseptör içerirken, detrusor kasında α -adrenerjik reseptör seyrek ve yoğun olarak β -adrenerjik reseptörler mevcuttur⁶⁶. α_{1a} , α_{1b} ve α_{1d} -reseptörler prostatta sırasıyla %63, %6 ve %31 oranında bulunmaktadır⁶⁷. α_{1a} -reseptörler ağırlıklı olarak prostatik stroma, kapsül ve mesane boynunda; α_{1b} -reseptörler prostat epiteli ve damar düz kasında; α_{1d} -reseptörler ise prostatik stroma, detrusor kası, mesane boynu, damar düz kası ve sakral spinal kordda lokalizedir⁶⁸. Erkek alt üriner sistemindeki α_1 -adrenerjik reseptör alt tiplerinin dağılımı şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. Erkek alt üriner sisteminde α_1 -adrenerjik reseptör alt tiplerinin dağılımı.

BPH Epidemiyolojisi ve Doğal Seyri

Yapılan otopsi çalışmalarında BPH prevalansının yaş ile arttığı gösterilmiştir. Otuz yaşından genç erkeklerde BPH bulgusu bulunmazken, BPH prevalansı dördüncü dekattan itibaren yükselmeye başlamakta ve 50-60 yaşları arasındaki erkeklerin yaklaşık %40'ında, 61-70 yaşları arasındaki erkeklerin %70'inden fazlasında ve 80 yaşın üzerindeki erkeklerin ise yaklaşık %90'ında BPH'nın histolojik bulguları bulunmaktadır². Ancak unutulmamalıdır ki otopsi çalışmaları tüm toplumu yansıtmamaktadır. Çünkü histolojik olarak BPH olan erkeklerin bir kısmında hiçbir zaman AÜSS ortaya çıkmamaktadır. Ayrıca otopsi çalışmaları tüm toplumu yansıtacak kriterleri de taşımaz ve hastalığın doğal seyrini açıklayamaz⁶⁹.

BPH'nın patolojik tanımı göreceli olarak belirlenmiş olmakla beraber, uluslararası kabul görmüş kesin bir klinik tanımının olmayışı bu hastalıkla ilgili klinik epidemiyolojik araştırmalarda önemli bir sorun oluřturmaktadır⁶⁹. Garraway ve ark. İskoçya'da 40-79 yaş arası 1106 erkekte yaptıkları ve BPH'yı 20 gr'dan büyük prostat varlığında MFR'nin 15 ml/sn'den küçük ve/veya IPSS toplam skorunun 7'den büyük olması olarak tanımladıkları çalışmalarında, BPH prevalansını 5, 6 ve 7. dekatlarda sırasıyla %14, %43, %40 ve genel toplamda %24 olarak bildirmişlerdir⁷⁰. Daha sonra farklı kriterler (yaş, kullanılan parametreler) kullanılarak yapılan farklı BPH tanımlamalarına göre dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı BPH prevalansları bildirilmiştir. Bildirilen genel BPH prevalansları⁷¹⁻⁸⁰; Amerika'da %36, Japonya'da %42, Fransa'da %14.2, İspanya'da %30.4, Hollanda'da %30, Tayvan'da %50, Norveç'te %29, Kanada, Güney Kore ve İsveç'te ise %23'tür. Ülkemizde BPH epidemiyolojisi üzerine yapılan ilk topluma dayalı çalışmada Akı ve ark. 40-79 yaş arası erkeklerin %14.8'inde hiç AÜSS olmadığı (IPSS=0), %24.9'unda ise orta/ağır derecede AÜSS bulunduğunu bildirmişlerdir⁸¹. Sonuç olarak tanımı ne şekilde yapılırsa yapılsın günümüzde halen BPH/AÜSS kompleksi yaşlı erkeklerde en sık karşılaştığımız hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir ve genel olarak dünya nüfusunun yaşam süresindeki artışına paralel olarak artan yaşlı popülasyonu düşündüğümüzde önümüzdeki yıllarda BPH/AÜSS kompleksinin prevalansının artacağı varsayılmaktadır⁴.

BPH'nın ilerlemesi; BPH ile ilişkili fizyolojik değişkenlerden biri veya daha fazlasının zaman içinde ortaya çıkması ve şiddetlenmesi olarak tanımlanır¹¹. Bu değişkenlerin ölçümü ve ortaya çıkan sonuçların görölme oranları hastalığın doğal seyridir⁸². BPH'nın doğal seyri farklı çalışma metodları ile araştırılmıştır ve her metodun farklı problemleri mevcuttur. Ancak MTOPS⁸³ ve ALTESS⁸⁴ gibi plasebo kontrollü, uzun takip süreli çalışmaların plasebo kollarında BPH'nın ilerleyici bir hastalık olduğunu destekleyen yeterince kanıt bulunmaktadır.

BPH Komplikasyonları

Progresyon göstermiş ve tedavi edilmemiş BPH üriner sistem enfeksiyonu, mesane taşı, mesanede fonksiyon kaybı, idrar kaçıırma, hematüri, akut üriner retansiyon, üst üriner sistemin bozulması ve azotemi gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir⁸⁵.

BPO Düşündüren AÜSS Olan Hastaların Değerlendirilmesi

BPH'lı hastalar da dahil olmak üzere tüm üroloji hastalarının değerlendirilmesi, tedavisi ve takibi sürecinde uluslararası standartizasyonun sağlanması, güncel ve doğru kararların verilebilmesi için kanıta dayalı tıp prensiplerine uygun olarak hazırlanmış kılavuzların kullanımı akılcı bir yaklaşımdır. AUA 1989, EAU ise 2000 yılından beri ürolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde uluslararası karar birlikteliğinin oluşturulması amacıyla kanıta dayalı kılavuzlar oluşturmaktadır. BPH konusundaki son kılavuz AUA tarafından 2003, EAU tarafından ise 2004 yılında oluşturulmuş ve bu kılavuzlar derneklerin resmi yayın organı olan ilgili dergilerde yayınlanmıştır^{8,10,11,86}.

Her iki kılavuzda da, aslında kılavuzların BPH değil BPO düşündüren AÜSS'nin tanı ve tedavisini hedeflediğini vurgulamaktadır. Kılavuzlarda AÜSS tanı ve tedavisinde kullanılan yöntemler, önerilen (tavsiye edilen), isteğe bağlı (opsiyonel) veya önerilmeyen (tavsiye edilmeyen) olmak üzere 3 ana sınıfta incelenmiştir. Önerilen testler rutin kullanım için yeterince kanıta dayalı tıbbi veri olan testlerdir. İsteğe bağlı testler başlangıç testleri arasında yer almayan ancak karar verme sürecinde klinisyene yardımcı olabilen testlerdir. Önerilmeyen testler ise alışılmış bir hasta profili için rutin kullanımının gerekliliğini destekleyen kanıta dayalı tıbbi veri olmayan, kullanılmaması gereken testlerdir^{10,11}.

Tıbbi Öykü

Yaşlanan erkeklerde gözlenen AÜSS sadece BPH ve BPB'ye özgü olmayıp, daha başka birçok prostat ve prostat dışı patolojilerin klinik bulgusu olarak da ortaya çıkabildiğinden AÜSS olan hastalarda ilk aşamada dikkatli alınan bir tıbbi öykü gereklidir ve her iki kılavuz tarafından da önerilmektedir^{10,11}. Tıbbi öykü alınırken, mesane işlev bozukluğuna neden olabilecek medikal durumlar, cerrahi özgeçmiş, genel sağlık durumu, ilaç kullanımı, aile öyküsü ve özellikle ailesel prostat hastalıkları (BPH, prostat kanseri) sorgulanmalıdır⁸⁷.

AÜSS hastayı doktora getiren nedendir ve detaylı bir tıbbi öykü ile tüm semptomlar tek tek irdelenmelidir. Semptomlar hasta tarafından doğrudan tanımlanabildiği gibi hasta yakınlarından da öğrenilebilir veya hekimin sorgulaması sırasında tespit edilirler. AÜSS geçmişte obstrüktif ve irritatif semptomlar olarak iki grupta sınıflanmış ve obstrüktif semptomların mesane çıkım tıkanıklığına, irritatif semptomların ise depolama işlevindeki bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak AÜSS'yi ürodinamik

bulgularla korale eden çalışmalar MÇT'nin diğer olası mesane işlev bozukluklarından ayrılmasında bu ayrımın güvenilir bir yöntem olmadığını açıkça göstermiştir. Çünkü BPO zamanla mesaneyi etkileyerek depolama işlevini de bozmakta ve böylece obstrüktif ve irritatif semptomlar çoğunlukla birlikte görülmektedir. Ayrıca obstrüktif semptomların varlığı da her zaman MÇT olduğu anlamına gelmemektedir. Detrusor yetersizliğine yol açabilen diyabetik nöropati ve diğer nörojenik mesane durumlarında da obstrüktif semptomlar görülebilmektedir⁵⁹. Bu nedenlerle ICS son terminoloji raporunda bu sınıflandırmayı kaldırarak AÜSS'yi depolanma semptomları, işeme semptomları ve işeme sonrası semptomları olarak üç gruba ayırmıştır⁵. Tablo 2'de AÜSS'nin ICS 2002 standartizasyon raporunda yer alan sınıflandırması görülmektedir.

Tablo 2. ICS 2002 AÜSS sınıflaması.

Sınıf	Semptomlar
Depolanma Semptomları	Artmış gündüz işeme sıklığı (pollaküri), işemek için gece uyunmak zorunda kalma (noktüri), ani idrar boşaltma hissi (urgency; sıkışma), idrar kaçıрма, anormal mesane duyusu.
İşeme Semptomları	Zayıf idrar akımı, çatalı-dağınık idrar akımı, kesintili idrar akımı, idrara başlamada gecikme (hesitancy), idrara başlamada zorlanma, terminal damlama.
İşeme Sonrası Semptomları	İdrar boşaltımının tam olmaması hissi, işeme sonrası damlama.

Semptom Skorları

AÜSS olan hastaların semptomlarını objektif olarak değerlendirmek, derecelendirmek, zaman içerisinde takip etmek ve tedavi sonrası değişiklikleri saptayabilmek gerekmektedir. Bu amaçla başta Madsen-Iverson, Boyarsky, Fowler, Danimarka ve Barry-AUA semptom skorları olmak üzere anket formu şeklinde çeşitli semptom skorum sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde hastanın kendi başına uygulaması ve kontrol-BPH hastalarını ayırmada daha üstün olması nedeniyle AUA semptom skoru uluslararası kabul görmüş ve IPSS olarak adlandırılmıştır⁸⁸. Ek-1'de Türk Prostat Sağlık Konseyi tarafından

IPSS'den uyarlanan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından onaylanan Türk Prostat Sağlık Konseyi semptom skoru sunulmuştur.

BPO düşündürülen AÜSS'nin değerlendirilmesinde semptom skorlamasının kullanılması her iki kılavuzda da önerilmektedir^{10,11}. Birbirlerinden farklı olarak, EAU kılavuzunda IPSS üzerinde durulsa da valide edilmiş tüm semptom değerlendirme formları önerilmektedir. AUA kılavuzunda ise AUA semptom indeksi yani IPSS önerilmekte, diğer valide edilmiş semptom değerlendirme formlarının kullanımı ise opsiyonel olarak belirtilmektedir^{10,11,87}.

IPSS'te semptomları sorgulayan 7 ve yaşam kalitesini sorgulayan 1 soru mevcuttur. Semptomları sorgulayan 7 sorunun her birisi 0-5 arasında puanlandırılmıştır. Toplamda 0-35 arasında bir değer elde edilir ve IPSS'den elde edilen toplam skora göre semptom şiddeti hafif (toplam skor 0-7 arasında), orta (toplam skor 8-19 arasında) ve ağır (toplam skor 20-35 arasında) derecede olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır. Bu sayede semptom skoru tedavi için karar aracı ve sonucun ön göstergesi olarak da kullanılmaktadır. Ancak semptom skor derecesi BPO için spesifik değildir ve obstrüksiyonun şiddeti ile de ilişkisi söz konusu değildir. Dolayısı ile sadece semptomların şiddeti ile özellikle cerrahiye karar verilmesi önerilmemektedir^{10,11}.

Fizik Muayene

BPO düşündürülen AÜSS olan hastaların değerlendirilmesinde parmakla rektal muayene (PRM) ve odaklanmış nörolojik muayeneyi içeren fizik muayene her iki kılavuzda da önerilen incelemelerdir^{10,11}. İdeal olan tam bir fizik muayenenin yapılmasıdır. PRM prostat büyüklüğü, kıvamı, nodülaritesi ve olası bir prostat kanseri hakkında değerli bilgiler bilgi verebilmesine rağmen bu konulardaki güvenilirliği tartışmalıdır. Odaklanmış nörolojik muayene AUA kılavuzunda daha geniş yer bulmuş ve hastaların genel mental/fiziki durumu, alt ekstremitte nöromusküler işlevi ile anal sfinkter tonusunun değerlendirilmesi önerilmiştir¹⁰.

Serum PSA Ölçümü

Hem EAU hem de AUA kılavuzu 50 yaşından büyük, en az 10 yıl yaşam beklentisi olan ve prostat kanseri teşhisinin tedavi şeklini değiştirebileceği hasta grubunda serum PSA düzeyinin ölçümünü önermektedir^{10,11}. AUA kılavuzu ek olarak PSA düzeyinin AÜSS tedavisini değiştirebileceği hastalarda da serum PSA düzeyinin ölçümünü önermektedir¹⁰.

PSA ve prostat kanseri arasındaki ilişki geniş serilerle ortaya konmuştur; PSA ne denli yüksekse, prostat kanseri olma olasılığı da o denli fazladır. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda serum PSA düzeyi ölçümlerinin prostat kanserini öngörmesi dışında prostat volümünü, BPH progresyon riskini, hastaların cerrahi gereksinimi ve akut üriner retansiyon görülme riskini öngörmede de kullanılabileceği gösterilmiştir⁸⁹⁻⁹¹.

PSA kanser spesifik değil organ spesifiktir ve prostat kanseri haricinde BPH, prostatit, akut üriner retansiyon, PRM, prostat biyopsisi gibi prostat bez yapısını bozan durumlar da serum PSA değerini yükseltir veya ejakülasyon gibi fizyolojik değişimler de küçük ve önemsiz yükselmelere neden olabilir. Ayrıca BPH tanısı olan hastaların % 25'inde serum PSA değerinin 4 ng/ml'nin üzerinde olduğu ve antiandrojen tedavinin 6 aylık kullanım sonrasında tedavi öncesi serum PSA düzeyini yaklaşık %50 oranında azalttığı da unutulmamalıdır^{11,92}.

Serum Kreatinin Ölçümü

Serum kreatinin ölçümü hakkında EAU ve AUA kılavuzlarında farklı görüşler bulunmaktadır. EAU kılavuzunda, BPH ile birlikte olan böbrek yetmezliğinin ameliyat sonrası istenmeyen yan etki riskini artırdığı vurgulanmakta ve Gerber ve ark.'nın 246 hasta ile yaptıkları çalışmada BPH'lı hastaların %11'inde böbrek yetmezliği tespit edildiğini belirtilerek uzun dönem böbrek hasarının ve ameliyat sonrası istenmeyen yan etkilerin önlenmesi için serum kreatinin ölçümü önerilmektedir^{11,93}. AUA kılavuzunda ise MTOPS çalışması örnek gösterilerek BPH'sı olan hastalarda böbrek yetmezliği görülme oranının %1.8 olduğu ve bu hastaların çok azında böbrek yetmezliğinin BPH'ya bağlı olduğu vurgulanmakta ve bu nedenle serum kreatinin ölçümü rutin değerlendirmede önerilmemektedir^{10,83}.

Tam İdrar Tetkiki

Yaşlanan erkekte AÜSS'ye neden olabilen üriner enfeksiyon, mesane kanseri veya karsinoma in situ ile distal üreter veya mesane taşı gibi diğer patolojilerin hematüri ve/veya pyüri varlığına bakılarak ayırıcı tanılarının konulması ve gerekirse ileri (radyolojik, sitolojik, endoskopik) incelemeler yapılması amacıyla BPO düşündürülen AÜSS ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde idrar analizi yapılması her iki kılavuzda da önerilmekle beraber literatürde bu kararı destekleyecek çok az kanıt olduğu da belirtilmiştir^{10,11}.

İdrar Akım Hızı Ölçümü (Üroflovetre)

Üroflovetre işeme sırasında detrütor kasının oluşturduğu itme gücü ile mesane çıkımı ve üretranın direncinin etkileşimi sonucunda oluşan akım hızının elektronik olarak kaydedilmesini sağlayan basit ve non-invaziv bir testtir. Bu test ile işeme volümü, MFR, ortalama akım hızı, MFR'ye ulaşma süresi, akım süresi, işeme süresi ile ilgili bilgiler ve akımı gösteren bir grafik elde edilir. İşeme etkinliğini değerlendirmede MFR daha güvenilir bir değer olarak kabul edilmektedir. Ancak düşük MFR'nin BPH'ya bağlı MÇT'de görülebileceği gibi, üretra darlıkları ile detrütor disfonksiyonunda da görülebildiği unutulmamalıdır⁹⁴.

Hem EAU, hem de AUA kılavuzu üroflovetrik incelemenin 150 cc üzerindeki işeme volümünde ve seri ölçümlerde değerlendirilmesini önermektedir. MFR'si 10 ml/sn'nin altında olan hastalarda BPH'ya bağlı MÇT olma ihtimalinin yüksek olduğu ancak bu değerın kesin tanı değeri olmadığını belirtilmektedir. Diğer taraftan normal akım hızı ve AÜSS bulunan hastalarda, BPH dışı patolojilerin etken olabileceği belirtilmekte ve daha dikkatli değerlendirme yapılması önerilmektedir^{10,11}. Bu nedenlerle AUA kılavuzunda üroflovetre, BPO düşündüren AÜSS ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde opsiyonel bir test olarak belirtmiştir. AUA, medikal tedavi veya izlem planlanan hastaların değerlendirilmesinde üroflovetre kullanımını önermezken, kompleks medikal hikayesi olan (mesane fonksiyonunu etkileyen nörolojik veya diğer hastalıklar, başarısız BPH tedavisi öyküsünün varlığı v.b.) veya invaziv tedavi planlanan hastaların değerlendirilmesinde ise önermektedir¹⁰. Diğer taraftan EAU kılavuzu ise kolay uygulanabilir ve invaziv olmayan bir test olması nedeniyle BPO düşündüren AÜSS ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde üroflovetre yapılması önerilmekteyken cerrahi girişim öncesi yapılmasının zorunluluk olduğunu belirtilmektedir¹¹.

İşeme Sonrası Artık İdrar Miktarı Ölçümü

BPO düşündüren AÜSS olan hastaların değerlendirilmesinde işeme sonrası kalan idrar miktarının (Post-void residual; PVR) ölçülmesinin gerekliliği hakkında da görüş birliği bulunmamaktadır. AUA üroflovetredeki aynı gerekçeler ile PVR ölçümünü BPO düşündüren AÜSS ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde opsiyonel bir test olarak belirtmiştir. AUA, medikal tedavi veya izlem planlanan hastaların değerlendirilmesinde üroflovetre kullanımını önermezken, kompleks medikal hikayesi olan (mesane fonksiyonunu etkileyen

nörolojik veya diğer hastalıklar, başarısız BPH tedavisi öyküsünün varlığı v.b.) veya invaziv tedavi planlanan hastaların değerlendirilmesinde ise önermektedir¹⁰. EAU ise PVR'nin transabdominal ultrasonografi ile saptanmasını basit, doğru ve noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle BPO düşündürülen AÜSS ile başvuran hastaların değerlendirmesinde önermektedir¹¹. Hem EAU hem de AUA kılavuzunda büyük PVR hacimlerinin (>200-300 ml) mesane disfonksiyonunu gösterebildiği ve tedaviye daha yetersiz yanıtın ön göstergesi olduğu belirtilmiştir. Ancak test-retest değişkenliğinin büyük olması ve sonuç çalışmalarının bulunmaması nedeniyle tedavi kararı için bir PVR eşiği saptama olanağı yoktur. Bu nedenle PVR'nin izlem veya medikal tedaviye kontrendikasyon oluşturmadığı belirtilmektedir^{10,11}.

Basınç-Akım Çalışması

Basınç-akım çalışması invaziv bir ürodinamik inceleme olup işeme esnasında üroflovetrede kaydedilen akım hızının yanı sıra detrusor basıncını da ölçmektedir. Üroflovetre ile MÇT ihtimali belirlenirken basınç-akım çalışması ile MFR anındaki detrusor basıncına bakılarak düşük MFR'nin MÇT'den mi yoksa detrusor disfonksiyonundan mı kaynaklandığı belirlenir ve MÇT tanısı kesin olarak konularak obstrüksiyon derecelendirilebilir⁵.

Her iki kılavuzda da BPO düşündürülen AÜSS ile başvuran ve invaziv tedavi planlanan hastaların değerlendirilmesinde basınç-akım çalışması yapılması opsiyonel olarak belirtilmiştir. Genç (<50 yaş), çok yaşlı (>80 yaş), PVR'si 300 ml'den fazla olan, işeme volümü 150 ml'den az olan, MFR'si AUA'ya göre 10 ml/sn EAU göre ise 15ml/sn'den fazla olan, nörojenik mesane işlev bozukluğu düşünülen, radikal pelvik cerrahi öyküsü olan veya daha önce başarısız BPH cerrahisi öyküsü olan hastalarda invaziv tedavi öncesinde basınç-akım çalışması yapılması önerilmektedir^{10,11}.

Endoskopi

Alt üriner sistemin (üretra, prostat, mesane boynu ve mesane) tanı amaçlı değerlendirmesi için standart endoskopik prosedür, üretrosistoskopidir¹¹. Her iki kılavuzda da BPO düşündürülen AÜSS ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde rutin tanısal endoskopi yapılması opsiyonel olarak belirtilmiştir. Hematüri, üretral darlık, mesane tümörü veya geçirilmiş prostat cerrahisi öyküsü olan hastalar ile cerrahi tedavi planlanan hastalarda cerrahi girişimden önce üretrosistoskopi yapılması önerilmektedir^{10,11}.

Üst Üriner Sistemin Görüntülenmesi

BPH'lı hasta grubunda tespit edilen üriner sistem patolojileri normal popülasyondan farklılık göstermediği için her iki kılavuzda da BPO düşündürülen AÜSS ile başvuran hastaların değerlendirmesinde rutin olarak üst üriner sistemin görüntülenmesi önerilmemekte, opsiyonel bir test olarak belirtilmektedir^{10,11,95,96}. Üst üriner sistemin görüntülenmesi hematüri, üriner sistem enfeksiyonu, böbrek yetmezliği, üriner taş hastalığı, üriner sistem tümörü veya geçirilmiş üriner sistem cerrahisi öyküsü olan hastalarda önerilmektedir^{10,11}. EAU kılavuzunda ayrıca eğer bir görüntüleme yöntemi kullanılacaksa bunun ultrasonografi olması gerektiği belirtilmektedir¹¹.

Prostatın Görüntülenmesi

Minimal invaziv veya cerrahi girişim planlanan hastalarda prostat volümü (PV) ve şekli hakkında bilgi sahibi olmak tedavi seçeneğinin belirlenmesi açısından önemlidir. Transrektal (tercih edilen) veya transabdominal ultrasonografi ile PV ve şekli hakkında güvenilir bilgi sağlanmakla beraber her iki kılavuzda da bu tetkiklerin yapılması opsiyonel olarak belirtilmiştir. İzlem veya α -bloker tedavisi planlanan hastalar için prostatın görüntülenmesi önerilmezken, 5 α -redüktaz inhibitörü tedavisi veya cerrahi girişim planlanan hastalarda ise tedavi öncesinde yapılması önerilmektedir^{10,11}.

İşeme günlüğü

İşeme günlüğü konusunda EAU ve AUA kılavuzunda farklı görüşler bulunmaktadır. EAU kılavuzunda işeme günlüğünün noninvaziv, ucuz bir yöntem olduğu ve AÜSS ile ilgili önemli içgörüler sağlaması vurgulanmaktadır. EAU işeme günlüklerinin kullanımını opsiyonel olarak değerlendirmekte ve eğer kullanılacaksa Abrams-Klemark işeme günlüğünü tavsiye etmektedir. AUA kılavuzunda ise yalnız özellikle noktüri yakınması baskın olan ve bazı seçilmiş hastalarda işeme günlüğü kullanılması önerilmektedir^{10,11,87}.

İdrar sitolojisi

AÜSS olan hastaların değerlendirilmesinde idrar sitolojisinin yeri hakkında EAU yorumda bulunmazken AUA bu testin kullanımını opsiyonel olarak değerlendirmiş ve irritatif semptomları baskın, özellikle sigara içimi veya diğer risk etkenlerini içeren öyküye sahip hastalarda mesane kanseri ve karsinoma insitu tanısı koymada dikkate alınması gereken bir tetkik olduğu belirtilmiştir^{10,11,97}.

Önerilmeyen testler

BPO düşündüren AÜSS ile başvuran hastaların değerlendirmesinde intravenöz pyelografi, işeme sistoüretrografisi, retrograd üretrografi, dolum sistometrisi, manyetik rezonans görüntüleme (transrektal) ve bilgisayarlı tomografi her iki kılavuz tarafından da önerilmemektedir^{10,11}.

AÜSS Olan Hastalarda Ayırıcı Tanı

BPO düşündüren AÜSS olan hastalarda diğer AÜSS nedenleri olan ürogenital enfeksiyonlar (prostatitler ve üretritler), üriner sistem taş hastalığı, üriner sistem tümörleri, prostat kanseri, alt üriner sistemin morfolojik bozuklukları ve mesanenin nöromuskuler disfonksiyonuna neden olabilecek patolojiler (nörojenik mesane, diyabetik mesane, yaşlanan mesane) ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır⁵⁹.

BPO Düşündüren AÜSS Olan Hastalarda Tedavi

BPO düşündüren AÜSS olan hastaların tedavilerindeki amaçlar; semptomları azaltmak, hayat kalitesini arttırmak ve komplikasyon oluşumunu engellemektir⁹⁸. BPO düşündüren AÜSS olan hastalarda uygulanılabilecek tedavi alternatifleri tablo 3'de özetlenmiştir. Bu hastalarda hangi tedavi yönteminin uygulanacağı semptomların şiddeti, hastanın isteği, eşlik eden patolojiler ve olası yan etkiler göz önüne alınarak belirlenir⁹⁹.

1. Aktif izlem

AÜSS bulunan erkeklerin büyük çoğunluğu; semptomlarının çok rahatsız edici olmaması, tedavi komplikasyonlarının semptomların verdiği sıkıntıdan daha büyük sıkıntılara yol açtığına farkına varmaları, uzun süreli yan etkisi bilinmeyen bir ilacı her gün almaya karşı isteksizlik ve tedavinin maliyeti sebebiyle medikal ya da cerrahi tedaviyi seçmemektedir. Semptomların kanser ya da ciddi genitoüriner patolojilerden gelişmediğinin ispatlanması, tedavide gecikmenin geri dönüşümsüz sonuçlara yol açmayacak olması ve hastada mutlak cerrahi endikasyon bulunmaması durumunda hasta aktif izleme alınabilir¹⁰⁰. EAU ve AUA kılavuzları aktif izlem tedavisinin hafif derecede semptomatik hastalar ile orta/ağır derecede semptomları olan ancak yaşam kaliteleri bozulmamış hastalarda uygulanılmasını önermektedir^{10,11}.

İzlem hiçbir müdahale yapılmadan gözlemek değildir. Bu yaklaşım şeklinin eğitim, güven verme, periyodik kontrol ve yaşam tarzı önerilerinde bulunma unsurlarını kapsamaması gelenekseldir^{10,11}.

Tablo 3. BPO düşündürten AÜSS olan hastalarda tedavi alternatifleri.

1. Aktif İzlem
2. Medikal tedaviler
a. α -blokerler (α -adrenerjik reseptör blokerleri)
Selektif olmayan α -blokerler
Selektif α_1 -blokerler
Selektif uzun etkili α_1 -blokerler
Alt tip selektif α_1 -blokerler
b. Androjen baskılanması
GnRH Agonistleri
Progestasyonel ilaçlar
Androjen reseptör antagonistleri (antiandrojenler)
5 α -redüktaz inhibitörleri
c. Fitoterapi
d. Kombinasyon tedavileri
3. Cerrahi tedaviler
a. Minimal invaziv yöntemler
İntraprostatik stentler
Balon dilatatörler
Prostatik enjeksiyon tedavileri
Transüretral iğne ablasyonu
Transüretral mikrodalga ısı tedavisi
Transüretral yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason
Lazer prostatektomiler
b. Konvansiyonel cerrahi yöntemler
Transüretral prostat insizyonu
Transüretral prostat rezeksiyonu
Transüretral prostat vaporezasyonu
Açık prostatektomi

2. Medikal Tedavi

Rahatsızlık verici AÜSS olan ve cerrahi tedavi için mutlak bir endikasyona sahip olmayan hastaların semptomatik tedavisinde medikal tedavi önerilmektedir. Ayrıca cerrahi endikasyonu bulunan ancak cerrahi istemeyen hastalar, cerrahinin kontrendike olduğu hastalar ile cerrahi bekleyen hastalarda da medikal tedavi önerilmektedir. Medikal tedavinin bir diğer endikasyonu ise başka nedenle (inguinal herni vb.) cerrahi uygulanacak hastalarda akut üriner retansiyon profilaksisi yapılmasıdır^{10,11,101}.

2a. α -blokerler

Caine ve ark.'nın 1975 yılında prostat kapsülünün bir α -adrenerjik agonist olan norepinefrinle stimülasyonunun insan prostatında kontraksiyon yaptığını göstermelerinden sonra BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde α -blokerler kullanılmaya başlanmıştır^{6,7}. İlerleyen yıllarda α -adrenerjik reseptörlerin alt tipleri ile lokalizasyonlarının saptanması ve üroselektif α -blokerlerin geliştirilmesi ile yan etkiler azaltılarak daha yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. BPO düşündüren AÜSS medikal tedavisinde kullanılan α -blokerlerin sınıflandırılması ile önerilerin doz ve kullanım şekilleri Tablo 4'de özetlenmiştir¹⁰⁰.

BPO'ya bağlı AÜSS'nin α -blokerler ile tedavisi BPH'ya bağlı vezikoüretal disfonksiyon ve artmış düz kas tonusunun neden olduğu dinamik komponentin ortadan kaldırılmasını amaçlamaktadır¹⁰¹. α_{1a} -reseptörlerinin blokajı prostat düz kasında gevşemeye ve üretal rezistansta azalmaya neden olarak işeme semptomlarında, α_{1d} -reseptörlerinin blokajı ise detrusor kasında gevşemeye yol açarak depolama semptomlarında iyileşme sağlar¹⁰⁰.

Fenoksibenzamin BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde kullanılan ilk α -blokerdir⁷. Fenoksibenzamin α_1 ve α_2 -adrenerjik reseptörlere eşit derecede afinite gösterir (non-selektif α -blokaaj). Etkinliği kanıtlanmasına rağmen, kardiyovasküler yan etkiler başta olmak üzere, yüksek yan etki sıklığı kullanımını kısıtlanmıştır^{7,66}.

Prazosin ilk bulunan α_1 -bloker olup, plasebo kontrollü klinik çalışma ile etkinliği gösterilmiştir¹⁰². Etkinliği fenoksibenzamine benzemesine karşın α_2 -adrenerjik reseptörü bloke edici etkisi olmadığından istenmeyen yan etki insidansı (özellikle kardiyovasküler) fenoksibenzaminden daha düşüktür^{66,102}.

İndoramin prazosinden sonra geliştirilen diğer bir α_1 -bloker olup, plasebo kontrollü klinik çalışma ile etkinliği gösterilmiştir¹⁰³. Kısa yarılanma ömürleri nedeniyle günde en az iki kez alınması gereken prazosin ve indoramin, yarılanma ömürleri daha uzun ve dolayısıyla günde tek doz kullanılabilen α_1 -blokerlerin üretilmesiyle, artık günümüzde kullanılmamaktadır.

Selektif uzun etkili α_1 -blokerler olan alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosinin terapötik dozlarda α_2 -adrenerjik reseptörleri üzerine etkileri yoktur. Dolayısıyla fenoksibenzamine kıyasla kullanımları daha emniyetli ve etkindir. Ayrıca prazosin ve indoraminden farklı olarak, uzun etki süreleri nedeniyle günde tek doz kullanılabilirler.

Selektif uzun etkili α_1 -blokerler günümüzde BPH medikal tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır¹⁰⁰. EAU ve AUA bu ajanların klinik etkinliklerinin benzer olduğunu, yan etkiler açısından çok az bir fark bulunduğunu belirtmekte ve BPO düşündüren AÜSS olan, orta/ağır derecede semptomatik hastaların tedavisinde kullanımı önermektedir^{10,11}.

Tablo 4. BPO düşündüren AÜSS medikal tedavisinde kullanılan α -blokerler.

α -bloker sınıfı	Doz ve kullanım şekli
<u>Selektif olmayan</u> Fenoksibenzamin	10 mg, günde 2 kez
<u>α_1 selektif</u> Prazosin	2 mg, günde 2 kez
IR Alfuzosin	2.5 mg, günde 3 kez
İndoramin	20 mg, günde 2 kez
<u>α_1 selektif uzun etkili</u> Terazosin	5 veya 10 mg, günde tek doz
Doksazosin GITS	4 veya 8 mg, günde tek doz
Alfuzosin SR	10 mg, günde tek doz
<u>Alt tip ($\alpha_{1a/d}$) selektif</u> Tamsulosin	0.4 mg, günde tek doz

2b. Androjen baskılanması

Androjen baskılanmasının mantığı, prostatın embriyolojik gelişiminin ve BPH'nın DHT bağımlı bir süreç olduğu gerçeğine dayanır^{104,105}. Cerrahi kastrasyon, testosteron ve DHT sentez ya da fonksiyonunu baskılayan ajanların BPH'sı olan erkeklerde prostat büyüklüğünü azalttığı gösterilmiştir¹⁰⁶. PV'nin azalmasının mesane boşalmasını engelleyen (MÇT'ye yol açan) hiperplazik prostat kitlesinin neden olduğu statik komponenti azalttığı düşünülmektedir. Androjen supresyon hipotezinin önündeki en önemli sınırlama klinik BPH patofizyolojisinin prostat büyüklüğü ile ilişkili olmamasıdır¹⁰⁰.

Androjen baskılanması, androjenlerin üretiminin veya etkilerinin engellenmesiyle sağlanabilmektedir. Bu amaçla cerrahi kastrasyon (bilateral orşiektomi), medikal kastrasyon (GnRH agonistleri; leuprolid, nafarelin asetat, cetorex), progestasyonel ajanlar (17 α -Hidroksikortizon, megestrol), androjen reseptör antagonistleri (antiandrojenler; flutamid, oksandolon, bikalutamid, zanoteron), 5 α -redüktaz inhibitörleri (finasterid, dutasterid), anti-östrojenler (aromataz baskılayıcılar; atamestan) ve insan koryonik gonadotropini gibi tedavi ajanları kullanılmıştır²⁹. Ancak bu tedavi yöntemlerinden sadece 5 α -redüktaz inhibitörleri EAU ve AUA'nın BPH kılavuzlarında tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır^{10,11}.

AUA ve EAU; BPO düşündürülen AÜSS olan, orta/ağır derecede semptomatik ve büyük prostatlı (>30-40 ml) hastalarda 5 α -redüktaz inhibitörlerinin kullanılmasını önermektedir^{10,11}.

Finasterid ve dutasterid günümüzde BPH'ya bağlı AÜSS medikal tedavisinde kullanılan 5 α -redüktaz inhibitörleridir. Finasterid tip II 5 α -redüktaz izoenziminin selektif ve kompetitif inhibitörüdür¹⁰⁷. Finasterid serumdaki DHT oranını %70-75 oranında, prostattaki DHT oranını ise %85-90 oranında baskılar^{108,109}. Kalan DHT, tip I 5 α -redüktaz aktivitesi ile oluşur. Dutasterid ise tip I ve tip II 5 α -redüktaz izoenzimlerinin her ikisini de inhibe eder ve bunun sonucunda serum DHT düzeyi yaklaşık %90 oranında azalır¹¹⁰.

2c. Fitoterapi

BPH'ya bağlı AÜSS'nin tedavisinde fitoterapötik ajanların kullanımı başta Almanya ve Fransa olmak üzere tüm Avrupa ülkelerinde yıllardır popülerdir. Son zamanlarda Amerika Birleşik Devletleri'nde de fitoterapi kullanımı yaygınlaşmaktadır¹¹¹.

Bu ajanlar çeşitli bitki ekstralarının karışımından oluşurlar ve *Serenoa Repens*, *Pygeum Africanum* ve *Hypoxis Rooperi* gibi bileşenlerden hangisinin esas biyolojik aktiviteye sahip olduğu ve etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir¹¹². Birkaç randomize klinik çalışma ümit verici sonuçlar göstermesine rağmen bu bileşiklerin kompozisyonu, ekstraksiyonu, etki mekanizmaları ve etkinliğini değerlendirecek daha fazla randomize, plasebo kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır¹¹³.

2d. Kombinasyon tedavileri

Kombinasyon tedavilerinin BPO düşündüren AÜSS olan, orta/ağır derecede semptomatik ve büyük prostatlı (>30-40 ml) hastalarda semptomları ve MFR'yi düzeltmede, akut üriner retansiyon ve cerrahi olasılığını düşürmede her iki ilacın tek başına kullanılmasından daha üstün olduğu gösterilmiştir^{83,114}. Özellikle gelecekte cerrahi girişim açısından yüksek riskli grupta bulunan hastaların tedavisi için ikili tedavi başlayarak, bir süre sonra (12 ay) tek ilaç tedavisi ile devam etmek en uygun seçenek olarak gözükmektedir¹¹⁵.

3. Cerrahi Tedavi

BPO düşündüren AÜSS olan, orta/ağır derecede semptomatik ve cerrahi dışı tedaviler (medikal tedavi dahil) ile iyileşme sağlanamayan hastalar, orta/ağır derecede AÜSS olan ancak medikal tedavi istemeyip aktif girişim talep eden hastalar ile güçlü cerrahi endikasyonu (tekrarlayan üriner enfeksiyon, dirençli veya tekrarlayan idrar retansiyonu, taşma inkontinansı, 5 α -redüktaz inhibitörleri ile medikal tedaviye dirençli makroskopik hematüri, obstrüksiyona bağlı olarak gelişen mesane taşı, büyük mesane divertikülü, hidronefroz ve renal hasar) olan hastalarda cerrahi tedavi önerilmektedir⁹. Prostatın cerrahi olarak çıkarılması veya küçültülmesinin amacı PV'yi azaltarak statik komponentin ortadan kaldırılmasını sağlamaktır.

BPH cerrahi tedavisinde yeni keşifler ve gelişmeler olsa da TURP (TransUrethral Resection of the Prostate; Transüretral Prostat Rezeksiyonu) günümüzde BPH cerrahi tedavisinde altın standart olmaya devam etmektedir ve bütün cerrahi yöntemlerin %95'ini oluşturur. Bununla beraber TUIP (TransUrethral Incision of the Prostate; Transüretral Prostat İnsizyonu), TUVP (TransUrethral Vaporization of the Prostate; Transüretral prostat vaporezasyonu) ve açık prostatektomi diğer klasik ve halen sıkça tercih edilen cerrahi tekniklerdir¹¹⁶.

Hangi hastalarda hangi cerrahi yöntemin kullanılacağı hastanın özellikleri ve tercihi ile cerrahın tecrübesi ve tercihine bağlı olarak değişebilmektedir. Ancak genel olarak EAU ve AUA kılavuzları belirtildiği üzere; PV <30 cm³ olan ve orta lobu bulunmayan hastalarda TUIP, 30-80 mL büyüklüğündeki prostatlarda TURP, kanama bozukluğu ve küçük prostatı olan hastalarda TUVP, PV >80-100 mL, büyük mesane taşları gibi ilgili komplikasyonlar veya mesane divertikülü için rezeksiyon endikasyonu bulunduğu ise açık prostatektomi tercih edilmesi gereken cerrahi tedavi seçenekleridir^{10,11}.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27.02.2009 tarih 2009/27 sayılı belge ile onay alınarak Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmada, Mart 1999 – Mart 2009 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine AÜSS nedeniyle müracaat etmiş hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan BPO düşündüren AÜSS nedeniyle medikal tedavi başlanmış ve 24 aylık takibi tamamlamış 1264 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Kliniğimize AÜSS ile müracaat eden tüm hastaların ilk değerlendirmelerinde;

1. Detaylı tıbbi öykü alınması,
2. Semptom skoru değerlendirilmesi (IPSS kullanılarak),
3. PRM, odaklanmış nörolojik muayene ve tansiyon arteryel ölçümünü içeren fizik muayene,
4. Tam idrar tekiki, serum kreatinin ölçümü, 50 yaşından büyük, en az 10 yıl yaşam beklentisi olan ve prostat kanseri teşhisinin tedavi şeklini değiştirebileceği hasta grubunda serum PSA düzeyi ölçümü,
5. Üroflovmetre,
6. Transabdominal USG ile PV ve PVR ölçümü yapılmaktadır.

Bu hastalardan BPO düşündüren AÜSS olan ve medikal tedavi başlanan hastalar tedavinin etkinliği ile yan etki profilinin değerlendirilmesi amacıyla tedavi başlangıcının 2. ve 6. ayında ve daha sonra yılda bir defa olmak üzere takibe alınmaktadır. Takiplerde de hastalara aynı tetkikler uygulanmakta ve ayrıca yan etkiler açısından da değerlendirme yapılmaktadır. Tedavi öncesi ve takiplerdeki bulgular, Microsoft® Office Access uygulaması kullanılarak hazırlanmış veri tabanı (UPOL®) kullanılarak, bilgisayar ortamında saklanmaktadır.

Çalışmada BPO düşündüren AÜSS nedeniyle medikal tedavi başlanmış hastalar UPOL kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirilerek (Tablo 5 ve 6); α -bloker monoterapilerinin ve kombinasyon tedavilerinin 12. ve 24. aylardaki etkinliği ile yan etki profilleri değerlendirilmiştir.

Tablo 5. Hasta seçim kriterleri.

Dahil olma kriterleri
<ul style="list-style-type: none">○ Hafif orta derecede semptomatik (IPSS >7) BPO düşündüren AÜSS'nin ve bu semptomların medikal tedavi endikasyonlarının varlığı,○ 50-80 yaş arasında olmak,○ İşeme volümü >150 ml iken MFR'nin <15 ml/sn olması,○ PV'nin monoterapi grubunda >20 cm³, kombinasyon tedavisi grubunda ise >30 cm³ olması,○ PVR'nin 150 ml'nin altında olması,○ PSA'nın <10 ng/ml olması.
Dışlanma kriterleri
<ul style="list-style-type: none">○ BPH medikal tedavisinin kontrendike olduğu hallerin varlığı,○ BPH'ya yönelik medikal ve/veya cerrahi tedavi öyküsünün varlığı,○ AÜSS'ye neden olabilecek sistemik hastalıklar (diyabet, mesanenin nöromuskuler disfonksiyonları, alt üriner sistem fonksiyonunu etkileyecek ilaçların kullanımı) ve üriner sistem patolojilerinin (üriner enfeksiyon, üreter taşı, mesane veya prostat kanseri, prostatit, üretra darlığı) varlığı.○ Supin pozisyonda sistolik kan basıncının (PSİS) <90 mmHg, diastolik kan basıncının (PDİAS) ise <60 mmHg olması.

Tablo 6. Kullanılan medikal tedavi protokolleri.

Monoterapiler (α-bloker)
Alfuzosin SR 10 mg 1x1 p.o. Doksazosin GITS 4 mg 1x1 p.o. Tamsulosin 0.4 mg 1x1 p.o. Terazosin 5 mg 1x1 p.o.
Kombinasyon tedavileri (α-bloker + 5α-redüktaz inhibitörü)
Alfuzosin SR 10 mg 1x1 p.o + Dutasterid 0.5 mg 1x1 p.o Doksazosin GITS 4 mg 1x1 p.o + Dutasterid 0.5 mg 1x1 p.o Tamsulosin 0.4 mg 1x1 p.o + Dutasterid 0.5 mg 1x1 p.o Terazosin 5 mg 1x1 p.o + Dutasterid 0.5 mg 1x1 p.o

Tedavi etkinliğinin incelenmesi amacıyla tedavi öncesine göre 12. ve 24. aylardaki ölçümlerin farkları alınarak değişim miktarı hesaplanmış ve değişim miktarı bakımından α -bloker türleri, kombine tedavi grupları arasında ve α -bloker türüne bakmaksızın α -blokerlerle kombinasyon tedavileri arasında bir farklılık olup olmadığı Kovaryans Analizi (Analysis of Covariance, ANCOVA) ile incelenmiştir. Tedavi öncesi, 12. ve 24. ay değerleri tekrarlanan ölçümler olarak dikkate alınmış ve yine ölçümler bakımından α -bloker türleri, kombine tedavi grupları arasında ve α -bloker türüne bakmaksızın α -blokerlerle kombinasyon tedavileri arasında bir farklılık olup olmadığı Tekrarlanan Ölçümlü Denemelerde Kovaryans Analizi (Analysis of Covariance in Repeated Measures Designs) ile incelenmiştir. Ayrıca tedavi öncesine göre 12. ve 24. aylardaki ölçümlerin farkları alınarak değişim miktarları yüzde (%) değişim cinsinden hesaplanmış ve tablolarda özetlenmiştir. Tüm analizlerde yaş ve diğer parametrelerin başlangıç değerleri kovaryat (covariate) olarak modele dahil edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlarda hangi grupların farklılık gösterdiğinin belirlenmesi amacıyla Bonferroni post hoc testinden yararlanılmıştır. Yan etkilerin görülme sıklığı incelenirken de 12. ay ve 24. ayda yan etki görülme sıklığı bakımından α -bloker türleri, kombine tedavi grupları arasında ve α -bloker türüne bakmaksızın α -blokerlerle kombinasyon tedavileri arasında bir farklılık olup olmadığı Ki-kare (Chi-Square) analizi ile incelenmiştir.

İstatistik analizlerde MedCalc v.11.0.0 ve Statistica 6.1 paket programları, grafik çizimlerinde ise Microsoft® Office Excel 2003 modülü kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ ise sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma (SS), kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ise frekans ve % olarak tablo halinde verilmiştir.

BULGULAR

α -bloker ve kombinasyon tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesi (bazal) değerleri tablo 7 ve 8'de belirtilmiştir.

Tablo 7. α -bloker tedavisi başlanan hastaların bazal değerleri.

	Alfuzosin (n:241)	Doksazosin (n:235)	Tamsulosin (n:242)	Terazosin (n:232)
Yaş (yıl)	59.49 ± 7.02	59.59 ± 7.35	60.86 ± 7.40	60.59 ± 7.68
PV (cm ³)	33.28 ± 8.36	33.86 ± 8.27	33.25 ± 8.10	33.40 ± 7.72
MFR (ml/sn)	9.91 ± 2.17	9.91 ± 2.30	9.97 ± 2.28	9.97 ± 2.19
PVR (ml)	46.28 ± 23.63	49.76 ± 24.55	48.57 ± 26.56	54.08 ± 26.32
TPSA (ng/ml)	1.93 ± 1.10	2.18 ± 1.81	2.02 ± 1.64	2.15 ± 1.60
FP5A (ng/ml)	0.62 ± 0.46	0.67 ± 0.62	0.62 ± 0.55	0.67 ± 0.56
IP55	18.09 ± 5.86	18.25 ± 5.97	18.12 ± 5.58	18.66 ± 5.99
LQ	2.74 ± 1.19	2.70 ± 1.14	2.63 ± 1.17	2.75 ± 1.14
PSİS (mmHg)	130.41 ± 12.54	131.89 ± 11.66	129.24 ± 10.17	132.18 ± 10.24
PDİAS (mmHg)	71.89 ± 11.49	76.71 ± 11.62	73.83 ± 11.12	77.48 ± 10.99

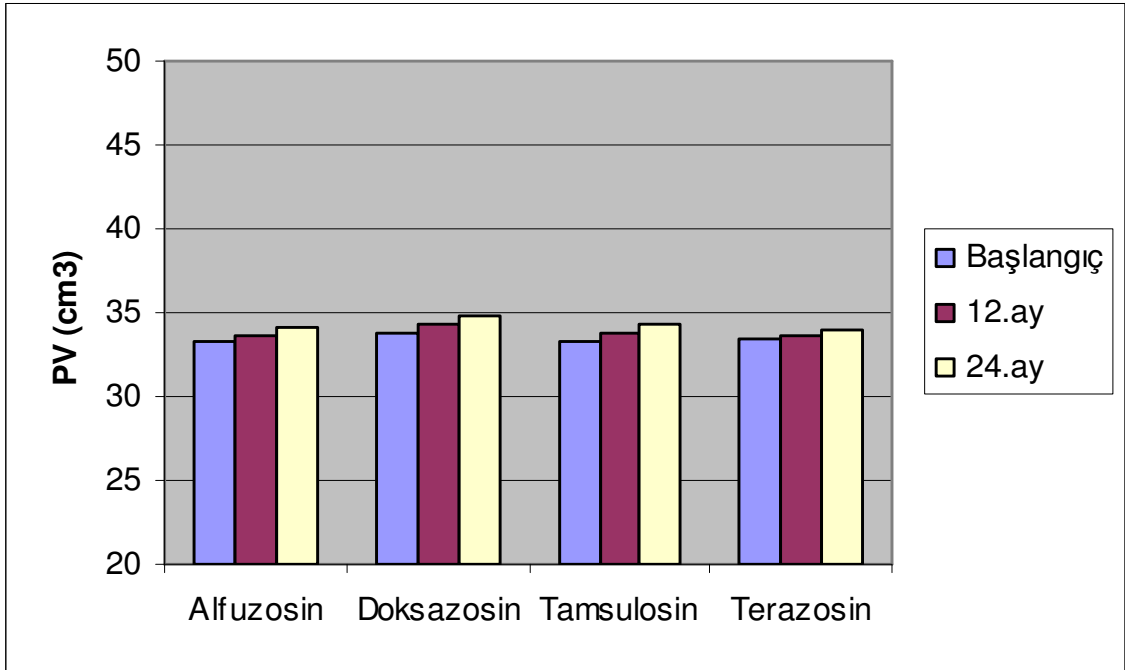
Tablo 8. Kombinasyon tedavisi başlanan hastaların bazal değerleri.

	Alfuzosin +Dutasterid (n:79)	Doksazosin +Dutasterid (n:77)	Tamsulosin +Dutasterid (n:81)	Terazosin +Dutasterid (n:77)
Yaş (yıl)	61.22 ± 7.81	63.10 ± 7.88	62.79 ± 7.87	61.31 ± 7.28
PV (cm ³)	52.05 ± 13.23	51.33 ± 13.13	52.03 ± 12.58	53.14 ± 11.94
MFR (ml/sn)	9.64 ± 2.47	9.74 ± 2.62	9.36 ± 2.57	9.81 ± 2.63
PVR (ml)	68.74 ± 31.52	69.61 ± 29.50	69.01 ± 30.42	72.45 ± 32.91
TPSA (ng/ml)	2.71 ± 2.07	3.00 ± 2.10	2.76 ± 2.05	2.71 ± 1.74
FP5A (ng/ml)	0.80 ± 0.52	0.78 ± 0.55	0.83 ± 0.54	0.85 ± 0.55
IP55	17.94 ± 5.36	19.28 ± 5.47	19.51 ± 5.54	18.84 ± 5.64
LQ	3.49 ± 1.14	3.29 ± 1.08	3.16 ± 1.06	2.90 ± 0.91
PSİS (mmHg)	131.60 ± 10.53	131.18 ± 9.63	130.86 ± 9.92	130.68 ± 9.08
PDİAS (mmHg)	72.24 ± 9.40	80.76 ± 8.74	76.32 ± 9.12	77.60 ± 9.86

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ayda PV'de istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmazken 24. ayda tüm α -bloker gruplarında istatistiksel olarak anlamlı PV artışı saptanmıştır (Tablo 9, Şekil 6). Dört farklı α -blokerin 12. ve 24. aylarda PV üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 9. α -bloker tedavisi sonrası PV değişimi.

	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
Başlangıç PV	33.28 \pm 8.36	33.86 \pm 8.27	33.25 \pm 8.10	33.40 \pm 7.72
12. ay PV	33.62 \pm 8.59	34.31 \pm 8.27	33.74 \pm 8.05	33.63 \pm 7.75
Değişim oranı (%)	1.20	1.33	1.23	0.69
p değeri	0.676	0.159	0.281	0.995
24. ay PV	34.13 \pm 8.69	34.83 \pm 8.31	34.37 \pm 8.15	34.00 \pm 7.82
Değişim oranı (%)	2.54	2.86	3.13	1.78
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.004

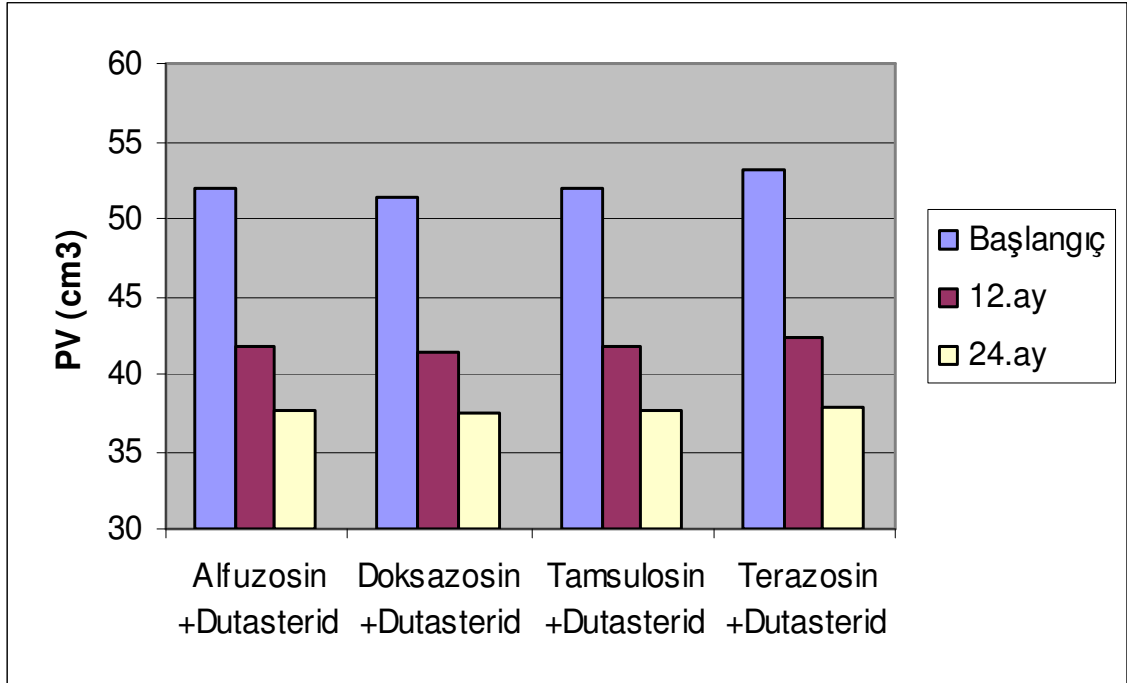


Şekil 6. α -bloker tedavisi sonrası PV değişimi.

Kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm kombinasyon tedavisi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı PV azalması saptanmıştır (Tablo 10, Şekil 7). Dutasteridin 4 farklı α -blokerle kombinasyonlarının 12. ve 24. aylarda PV üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 10. Kombinasyon tedavisi sonrası PV değişimi.

	Alfuzosin +Dutasterid	Doksazosin +Dutasterid	Tamsulosin +Dutasterid	Terazosin +Dutasterid
Başlangıç PV	52.05 ± 13.23	51.33 ± 13.13	52.03 ± 12.58	53.14 ± 11.94
12. ay PV	41.86 ± 10.81	41.40 ± 10.77	41.78 ± 10.02	42.42 ± 9.73
Değişim oranı (%)	-19.58	-19.35	-19.70	-20.16
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001
24. ay PV	37.62 ± 10.08	37.49 ± 9.24	37.67 ± 8.76	37.90 ± 9.27
Değişim oranı (%)	-27.73	-26.98	-27.59	-28.67
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.004

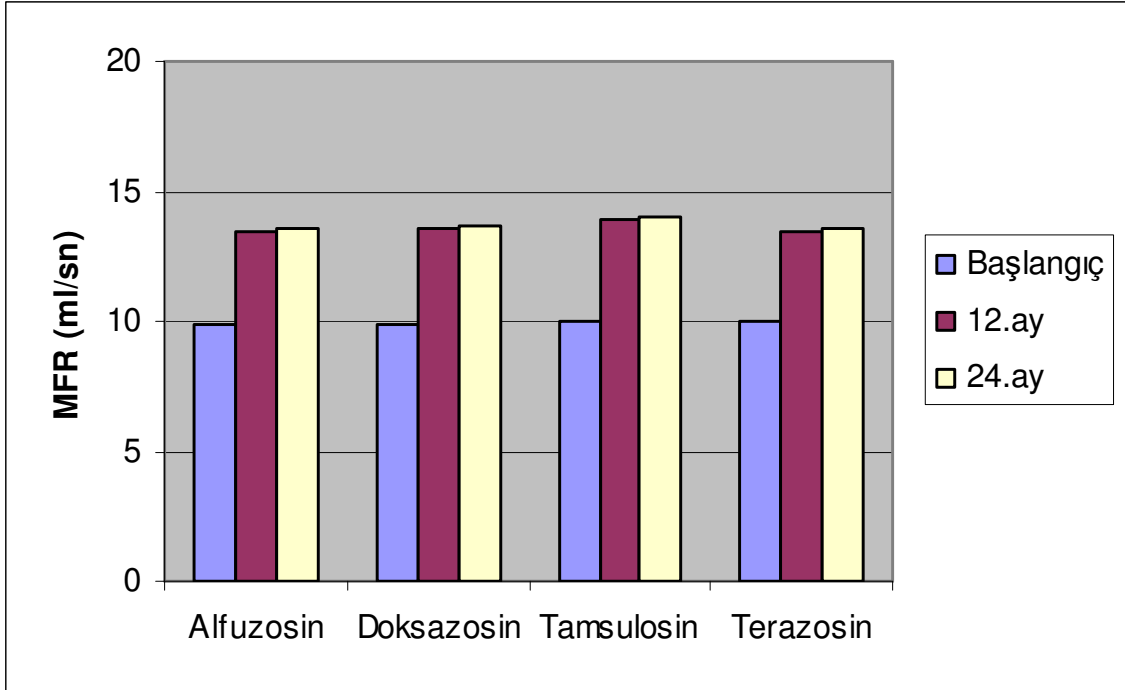


Şekil 7. Kombinasyon tedavisi sonrası PV değişimi.

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. ayda tüm α -bloker gruplarında istatistiksel olarak anlamlı MFR artışı saptanmıştır (Tablo 11, Şekil 8). Dört farklı α -blokerin 12. ve 24. aylarda MFR üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.001 ve 0.008). Post hoc testi sonucunda tedavinin 12. ve 24. aylarındaki bu farklılığın tamsulosin ile terazosin arasında olduğu gözlenmiştir (p değerleri sırasıyla 0.001 ve 0.008).

Tablo 11. α -bloker tedavisi sonrası MFR değişimi.

	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
Başlangıç MFR	9.91 \pm 2.17	9,91 \pm 2.30	9.97 \pm 2.28	9.97 \pm 2.19
12. ay MFR	13.48 \pm 2.34	13,55 \pm 2.50	13.92 \pm 2.47	13.45 \pm 2.20
Değişim oranı (%)	36.08	36.68	39.70	34.88
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001
24. ay MFR	13.54 \pm 2.32	13,69 \pm 2.26	14.06 \pm 2.16	13.58 \pm 2.01
Değişim oranı (%)	36.64	38.12	41.09	36.20
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001

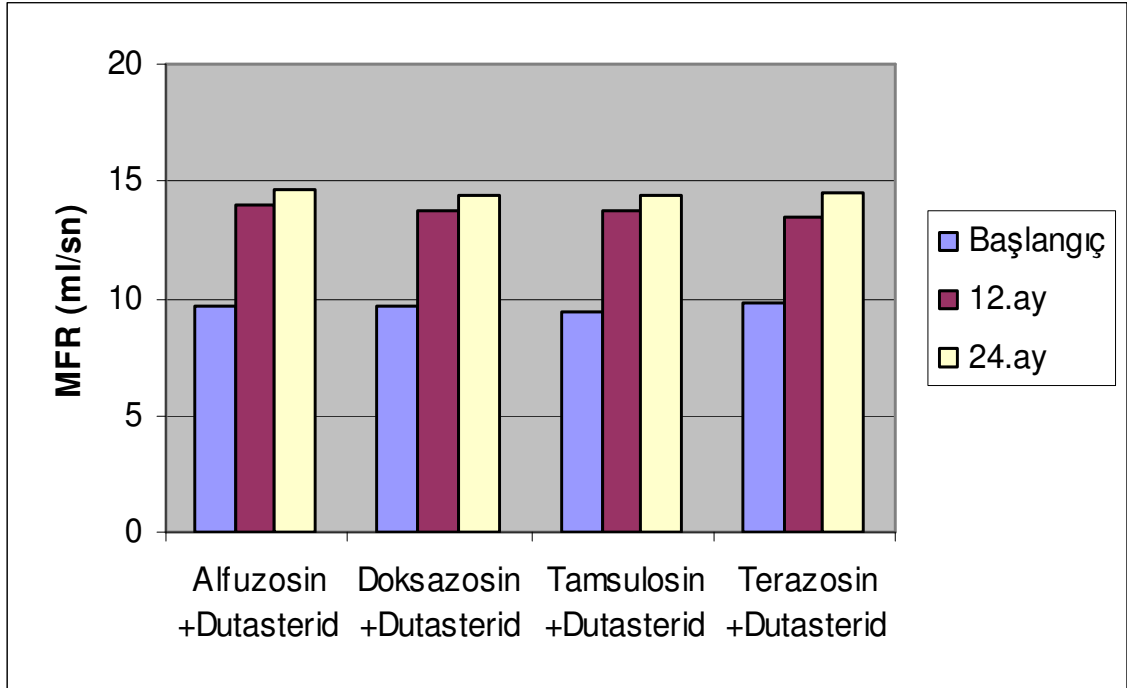


Şekil 8. α -bloker tedavisi sonrası MFR değişimi.

Kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm kombinasyon tedavisi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı MFR artışı saptanmıştır (Tablo 12, Şekil 9). Dutasteridin 4 farklı α -blokerle kombinasyonunun 12. ve 24. aylarda MFR üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 12. Kombinasyon tedavisi sonrası MFR değişimi.

	Alfuzosin +Dutasterid	Doksazosin +Dutasterid	Tamsulosin +Dutasterid	Terazosin +Dutasterid
Başlangıç MFR	9.64 \pm 2.47	9.74 \pm 2.62	9.36 \pm 2.57	9.81 \pm 2.63
12. ay MFR	14.00 \pm 2.70	13.76 \pm 2.88	13.76 \pm 2.87	13.48 \pm 2.78
Değişim oranı (%)	45.21	41.37	47.12	37.43
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001
24. ay MFR	14.58 \pm 2.29	14.44 \pm 2.30	14.41 \pm 2.41	14.51 \pm 2.35
Değişim oranı (%)	51.20	48.36	54.01	47.91
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001

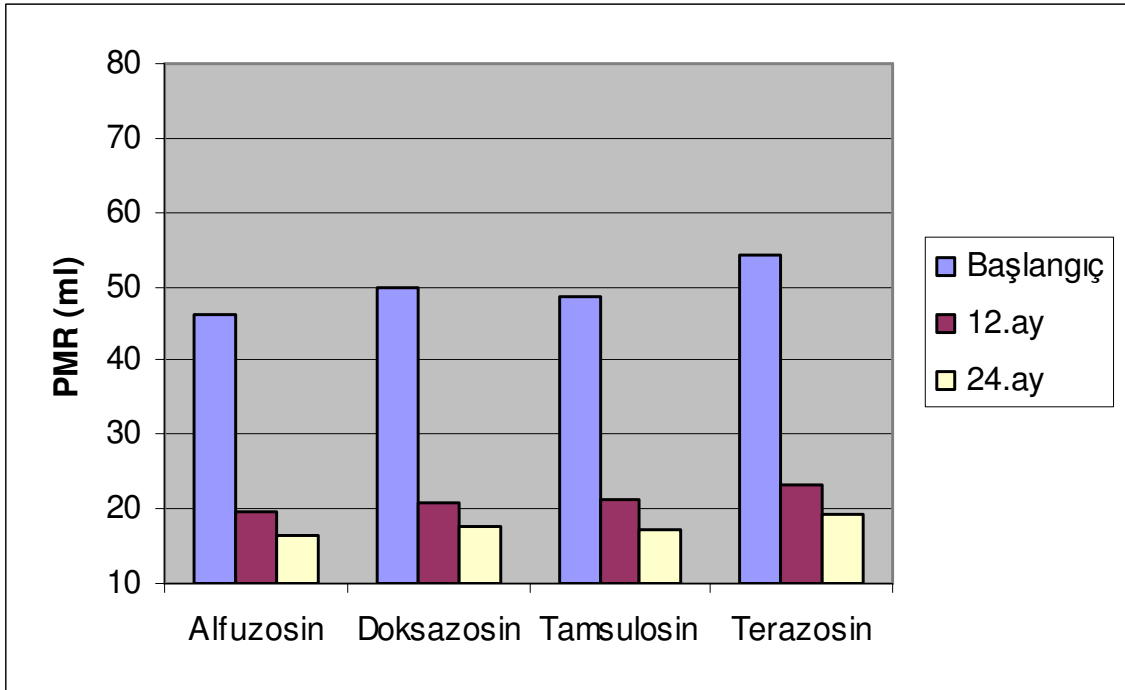


Şekil 9. Kombinasyon tedavisi sonrası MFR değişimi.

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm α -bloker gruplarında istatistiksel olarak anlamlı PVR azalması saptanmıştır (Tablo 13, Şekil 10). Dört farklı α -blokerin 12. ve 24. aylarda PVR üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 13. α -bloker tedavisi sonrası PVR değişimi.

	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
Başlangıç PVR	46.28 \pm 23.63	49.76 \pm 24.55	48.57 \pm 26.56	54.08 \pm 26.32
12. ay PVR	19.79 \pm 17.99	20.95 \pm 19.18	21.39 \pm 18.55	23.13 \pm 19.16
Değişim oranı (%)	-57.25	-57.91	-55.97	-57.23
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001
24. ay PVR	16.44 \pm 16.17	17.47 \pm 17.14	17.37 \pm 16.33	19.06 \pm 17.32
Değişim oranı (%)	-64.48	-64.90	-64.23	-64.76
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001

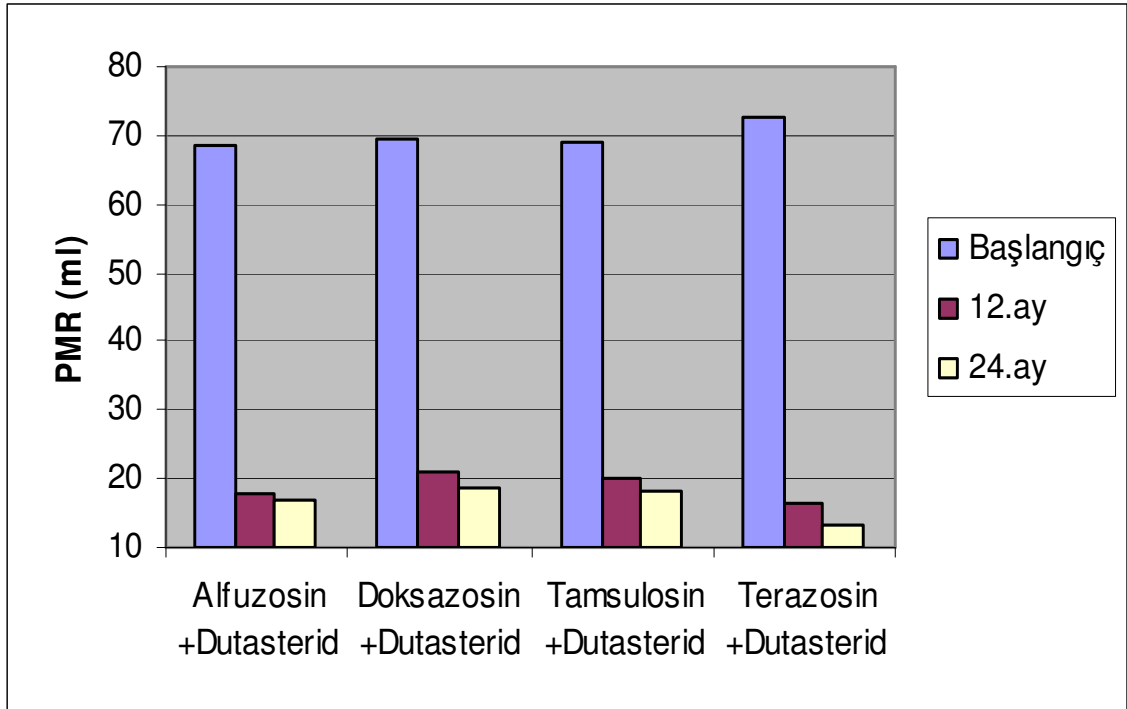


Şekil 10. α -bloker tedavisi sonrası PVR değişimi.

Kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm kombinasyon tedavisi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı PVR azalması saptanmıştır (Tablo 14, Şekil 11). Dutasteridin 4 farklı α -blokerle kombinasyonunun 12. ve 24. aylarda PVR üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 14. Kombinasyon tedavisi sonrası PVR değişimi.

	Alfuzosin +Dutasterid	Doksazosin +Dutasterid	Tamsulosin +Dutasterid	Terazosin +Dutasterid
Başlangıç	68.74 ± 31.52	69.61 ± 29.50	69.01 ± 30.42	72.45 ± 32.91
12. ay	17.96 ± 16.53	20.85 ± 18.38	19.91 ± 18.46	16.59 ± 16.56
Değişim oranı (%)	-73.87	-70.05	-71.15	-77.10
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001
24. ay	16.68 ± 17.28	18.75 ± 17.55	18.29 ± 17.72	13.36 ± 15.88
Değişim oranı (%)	-75.74	-73.06	-73.50	-19.49
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001

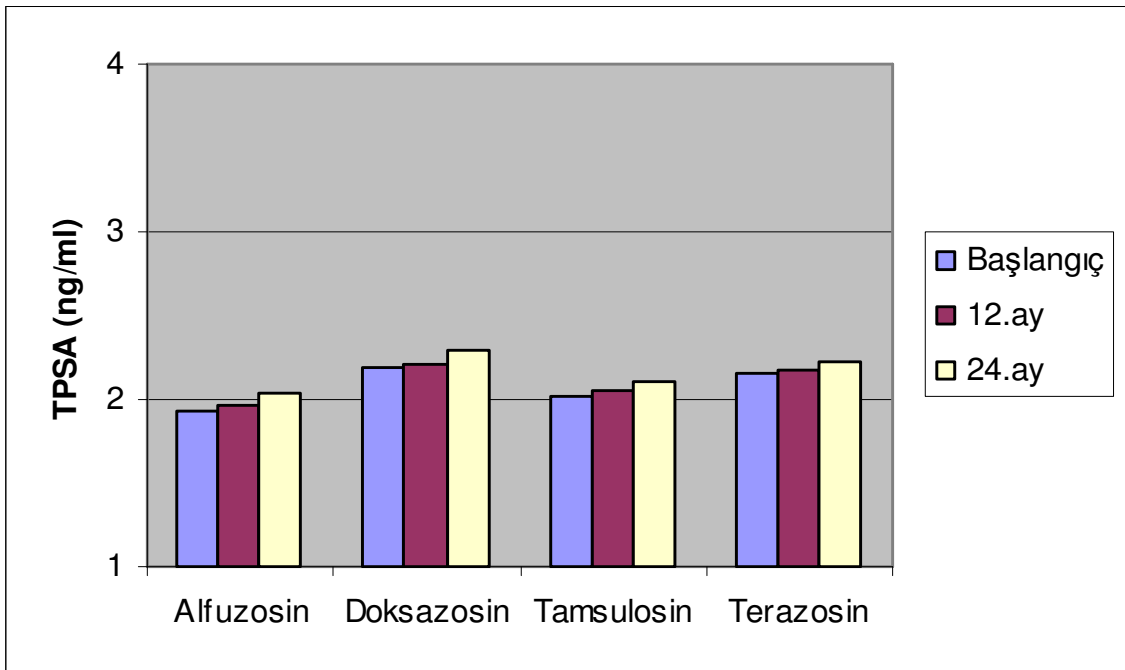


Şekil 11. Kombinasyon tedavisi sonrası PVR değişimi.

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm α -bloker gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan TPSA (Total Prostate Specific Antigen; Total Prostat Spesifik Antijen) artışı saptanmıştır (Tablo 15, Şekil 12). Dört farklı α -blokerin 12. ve 24. aylarda TPSA üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 15. α -bloker tedavisi sonrası TPSA değişimi.

	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
Başlangıç TPSA	1.93 \pm 1.10	2.18 \pm 1.81	2.02 \pm 1.64	2.15 \pm 1.60
12. ay TPSA	1.96 \pm 1.18	2.21 \pm 1.73	2.05 \pm 1.51	2.16 \pm 1.54
Değişim oranı (%)	2.02	1.48	1.56	0.78
p değeri	0.999	0.999	0.999	0.999
24. ay TPSA	2.03 \pm 1.11	2.29 \pm 1.78	2.11 \pm 1.47	2.22 \pm 1.54
Değişim oranı (%)	5.41	4.73	4.23	3.44
p değeri	0.965	0.974	0.998	0.999

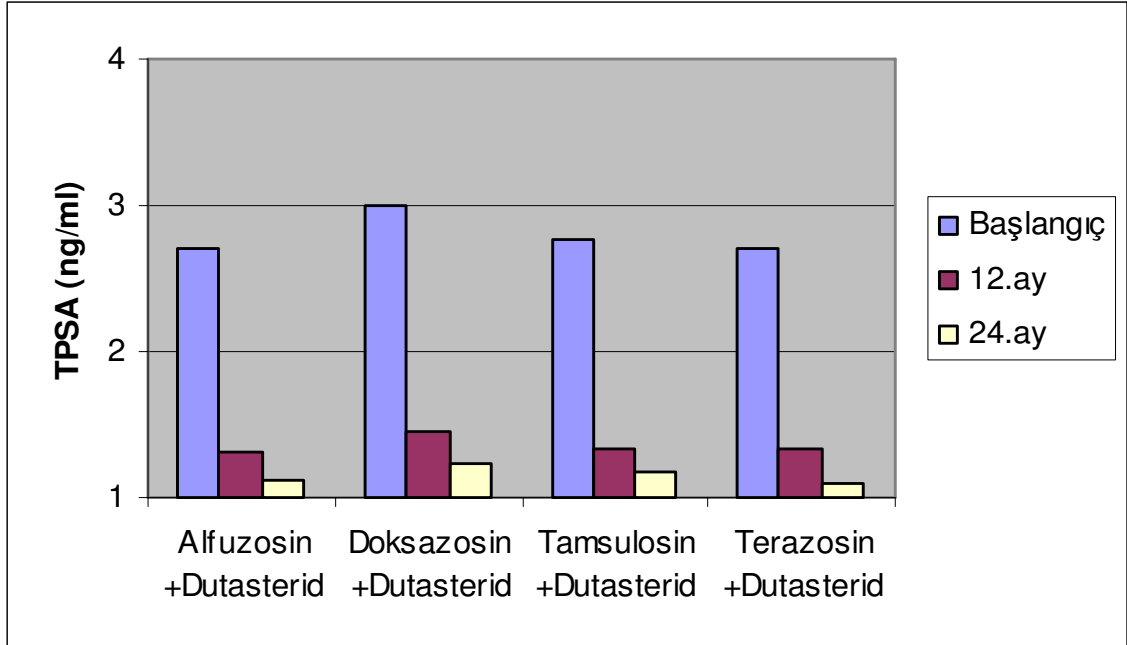


Şekil 12. α -bloker tedavisi sonrası TPSA değişimi.

Kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm kombinasyon tedavisi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı TPSA azalması saptanmıştır (Tablo 16, Şekil 13). Dutasteridin 4 farklı α -blokerle kombinasyonunun 12. ve 24. aylarda TPSA üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 16. Kombinasyon tedavisi sonrası TPSA değişimi.

	Alfuzosin +Dutasterid	Doksazosin +Dutasterid	Tamsulosin +Dutasterid	Terazosin +Dutasterid
Başlangıç TPSA	2.71 ± 2.07	3.00 ± 2.10	2.76 ± 2.05	2.71 ± 1.74
12. ay TPSA	1.31 ± 0.85	1.45 ± 0.87	1.34 ± 0.86	1.33 ± 0.92
Değişim oranı (%)	-51.90	-51.50	-51.52	-50.86
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001
24. ay TPSA	1.11 ± 0.75	1.23 ± 0.78	1.17 ± 0.76	1.10 ± 0.78
Değişim oranı (%)	-59.16	-58.88	-57.74	-59.32
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001

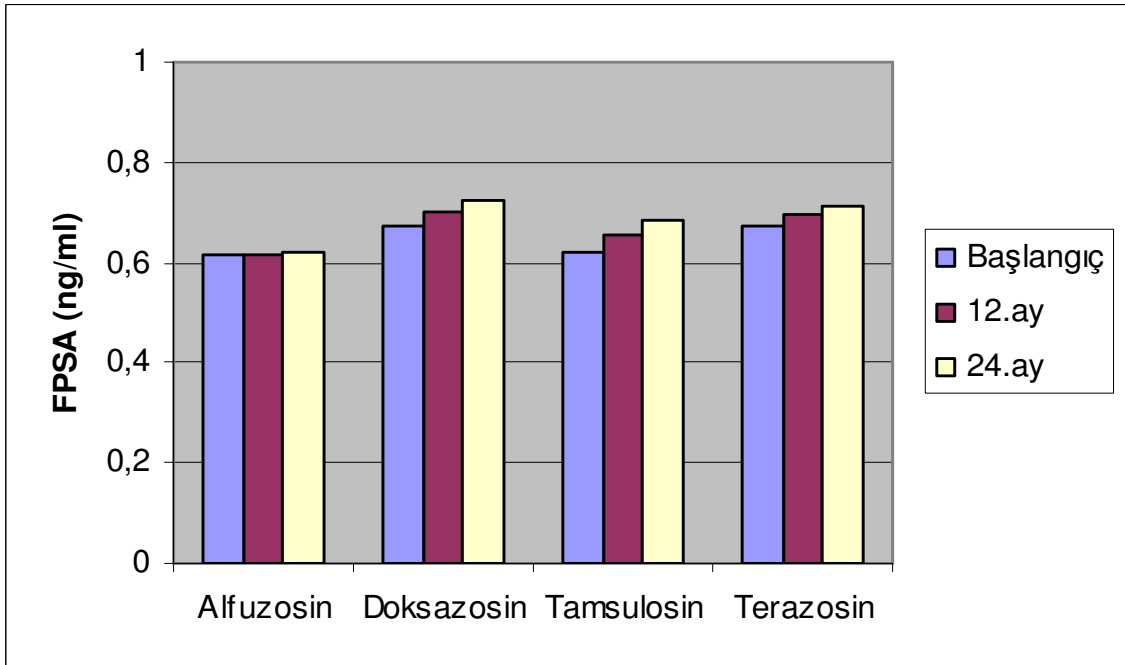


Şekil 13. Kombinasyon tedavisi sonrası TPSA değişimi.

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm α -bloker gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan FPSA (Free Prostate Specific Antigen; Serbest Prostat Spesifik Antijen) değişimi saptanmıştır (Tablo 17, Şekil 14). Dört farklı α -blokerin 12. ve 24. aylarda FPSA üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 17. α -bloker tedavisi sonrası FPSA değişimi.

	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
Başlangıç FPSA	0.62 \pm 0.46	0.67 \pm 0.62	0.62 \pm 0.55	0.67 \pm 0.56
12. ay FPSA	0.61 \pm 0.42	0.70 \pm 0.61	0.66 \pm 0.51	0.70 \pm 0.55
Değişim oranı (%)	-0.55	4.42	5.49	4.16
p değeri	0.999	0.998	0.945	0.996
24. ay FPSA	0.62 \pm 0.42	0.72 \pm 0.60	0.68 \pm 0.52	0.71 \pm 0.57
Değişim oranı (%)	0.31	7.21	10.11	6.13
p değeri	0.999	0.412	0.410	0.766

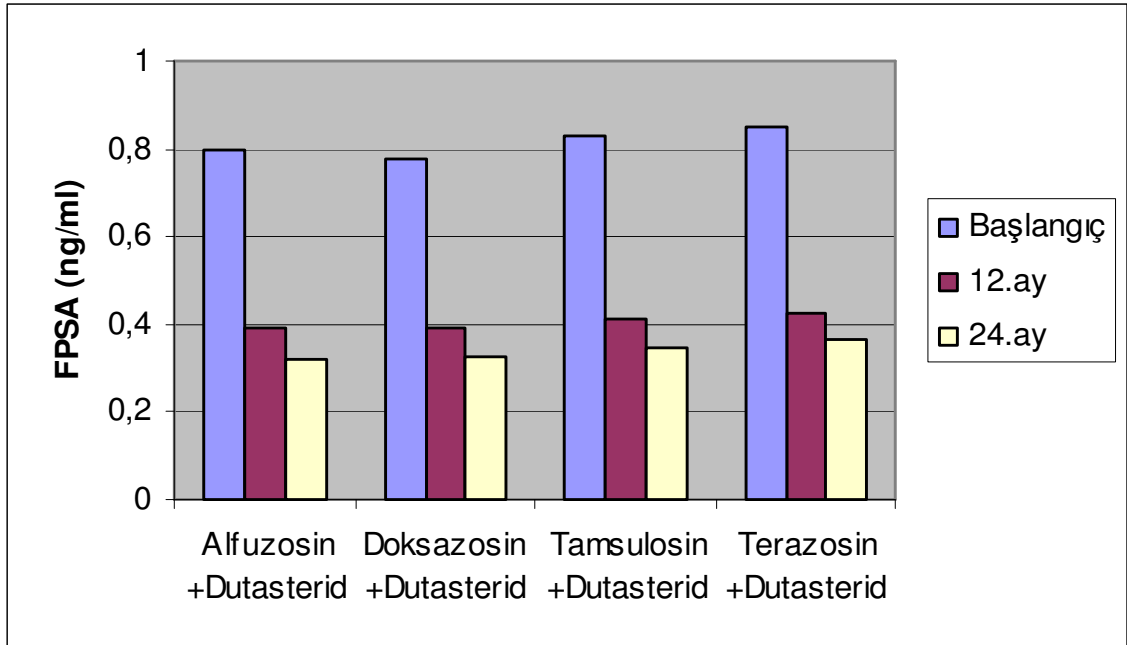


Şekil 14. α -bloker tedavisi sonrası FPSA değişimi.

Kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm kombinasyon tedavisi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı FPSA azalması saptanmıştır (Tablo 18, Şekil 15). Dutasteridin 4 farklı α -blokerle kombinasyonunun 12. ve 24. aylarda FPSA üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 18. Kombinasyon tedavisi sonrası FPSA değişimi.

	Alfuzosin +Dutasterid	Doksazosin +Dutasterid	Tamsulosin +Dutasterid	Terazosin +Dutasterid
Başlangıç FPSA	0.80 ± 0.52	0.78 ± 0.55	0.83 ± 0.54	0.85 ± 0.55
12. ay FPSA	0.39 ± 0.24	0.39 ± 0.27	0.41 ± 0.26	0.43 ± 0.28
Değişim oranı (%)	-50.95	-49.70	-50.26	-49.53
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001
24. ay FPSA	0.32 ± 0.23	0.32 ± 0.22	0.35 ± 0.24	0.36 ± 0.26
Değişim oranı (%)	-59.78	-58.34	-58.20	-57.06
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001

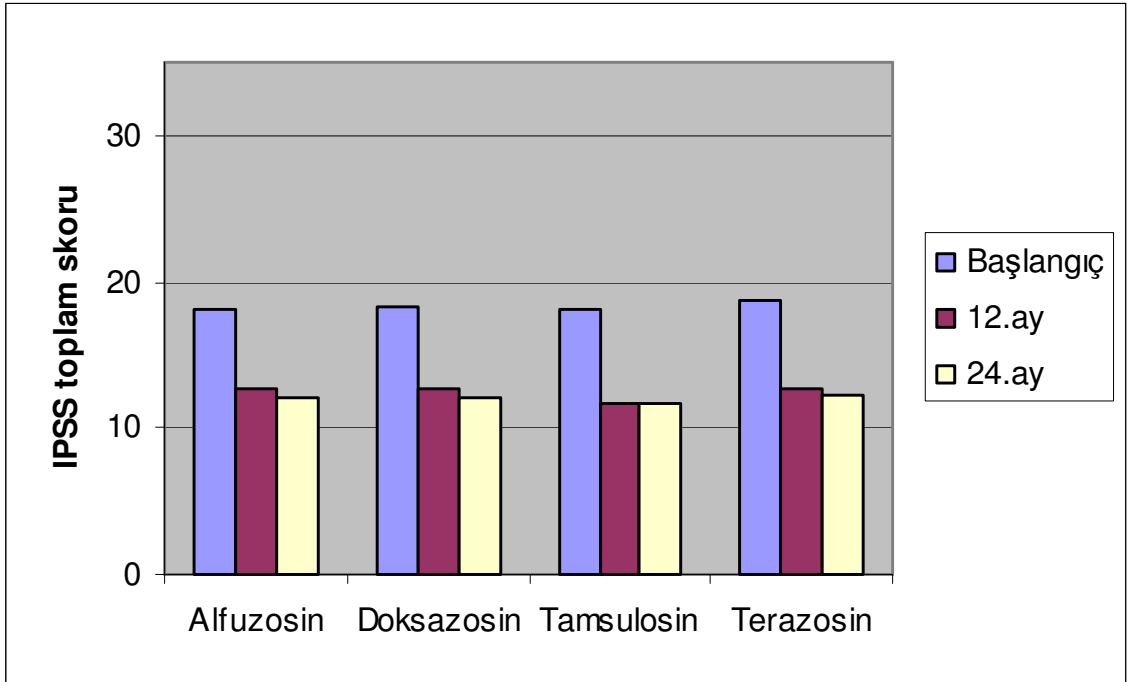


Şekil 15. Kombinasyon tedavisi sonrası FPSA değişimi.

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm α -bloker gruplarında istatistiksel olarak anlamlı IPSS toplam skoru azalması saptanmıştır (Tablo 19, Şekil 16). Dört farklı α -blokerin 12. ve 24. aylarda IPSS toplam skoru üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 19. α -bloker tedavisi sonrası IPSS değişimi.

	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
Başlangıç IPSS	18.09 \pm 5.86	18.25 \pm 5.97	18.12 \pm 5.58	18.66 \pm 5.99
12. ay IPSS	12.63 \pm 6.00	12.58 \pm 6.12	11.76 \pm 5.66	12.74 \pm 5.51
Değişim oranı (%)	-30.19	-31.08	-35.12	-31.72
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001
24. ay IPSS	12.09 \pm 5.11	11.97 \pm 5.57	11.64 \pm 5.20	12.24 \pm 5.10
Değişim oranı (%)	-33.13	-34.41	-35.79	-34.40
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001

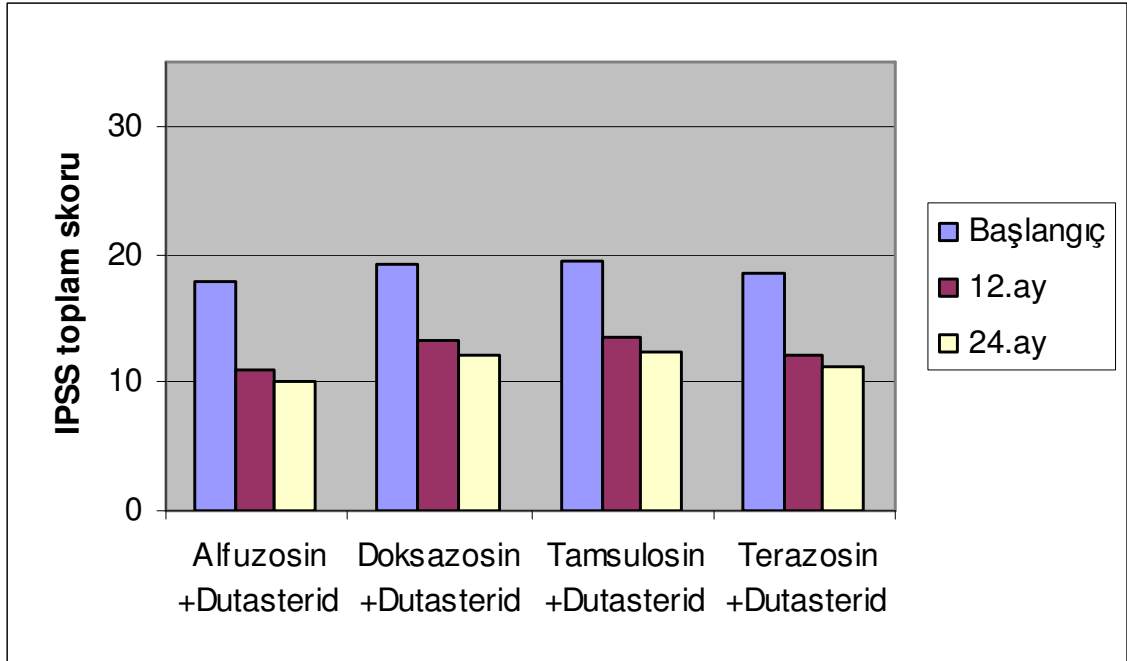


Şekil 16. α -bloker tedavisi sonrası IPSS değişimi.

Kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm kombinasyon tedavisi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı IPSS toplam skoru azalması saptanmıştır (Tablo 20, Şekil 17). Dutasteridin 4 farklı α -blokerle kombinasyonunun 12. ve 24. aylarda IPSS toplam skoru üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 20. Kombinasyon tedavisi sonrası IPSS değişimi.

	Alfuzosin +Dutasterid	Doksazosin +Dutasterid	Tamsulosin +Dutasterid	Terazosin +Dutasterid
Başlangıç IPSS	17.94 ± 5.36	19.28 ± 5.47	19.51 ± 5.54	18.84 ± 5.64
12. ay IPSS	10.92 ± 4.64	13.21 ± 4.50	13.43 ± 4.27	12.04 ± 4.88
Değişim oranı (%)	-39.10	-31.48	-31.15	-34.70
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001
24. ay IPSS	9.96 ± 4.05	12.14 ± 3.74	12.26 ± 3.94	11.18 ± 4.29
Değişim oranı (%)	-44.46	-37.03	-37.15	-39.38
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001

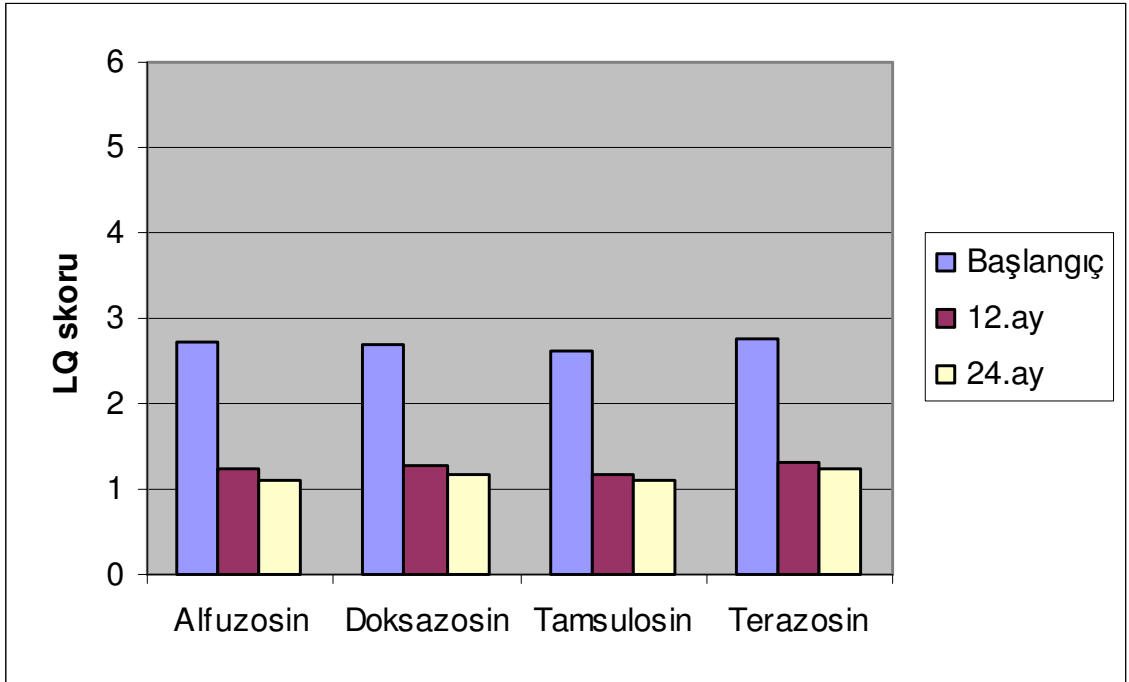


Şekil 17. Kombinasyon tedavisi sonrası IPSS değişimi.

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm α -bloker gruplarında istatistiksel olarak anlamlı LQ (Life Quality; Yaşam Kalitesi) skoru azalması saptanmıştır (Tablo 21, Şekil 18). Dört farklı α -blokerin 12. ve 24. aylarda LQ skoru üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 21. α -bloker tedavisi sonrası LQ değişimi.

	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
Başlangıç	2.74 \pm 1.19	2.70 \pm 1.14	2.63 \pm 1.17	2.75 \pm 1.14
12. ay	1.24 \pm 1.14	1.27 \pm 1.10	1.17 \pm 1.11	1.32 \pm 1.03
Değişim oranı (%)	-54.72	-52.90	-55.35	-52.21
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001
24. ay	1.11 \pm 0.98	1.17 \pm 0.93	1.09 \pm 0.88	1.25 \pm 0.93
Değişim oranı (%)	-59.43	-56.72	-58.65	-54.50
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001

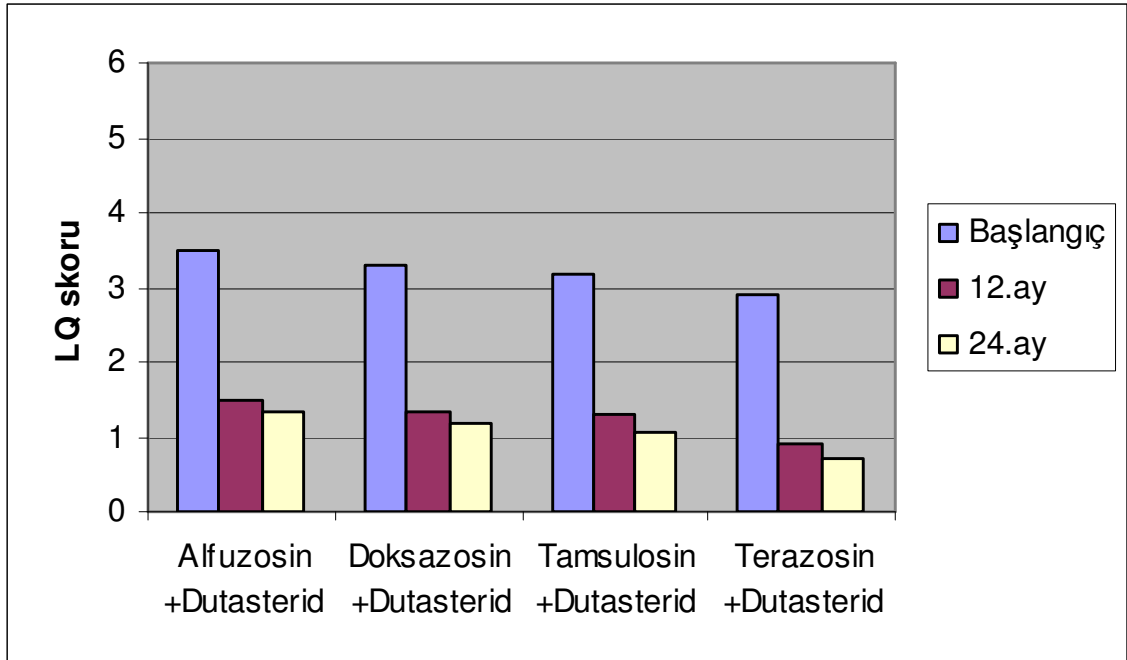


Şekil 18. α -bloker tedavisi sonrası LQ değişimi.

Kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm kombinasyon tedavisi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı LQ skoru azalması saptanmıştır (Tablo 22, Şekil 19). Dutasteridin 4 farklı α -blokerle kombinasyonunun 12. ve 24. aylarda LQ skoru üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 22. Kombinasyon tedavisi sonrası LQ değişimi.

	Alfuzosin +Dutasterid	Doksazosin +Dutasterid	Tamsulosin +Dutasterid	Terazosin +Dutasterid
Başlangıç	3.49 ± 1.14	3.29 ± 1.08	3.16 ± 1.06	2.90 ± 0.91
12. ay	1.49 ± 0.92	1.35 ± 1.04	1.30 ± 1.00	0.89 ± 0.87
Değişim oranı (%)	-57.35	-59.07	-58.75	-69.34
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001
24. ay	1.33 ± 0.83	1.17 ± 0.96	1.07 ± 0.93	0.70 ± 0.74
Değişim oranı (%)	-61.76	-64.56	-66.25	-75.94
p değeri	0.001	0.001	0.001	0.001

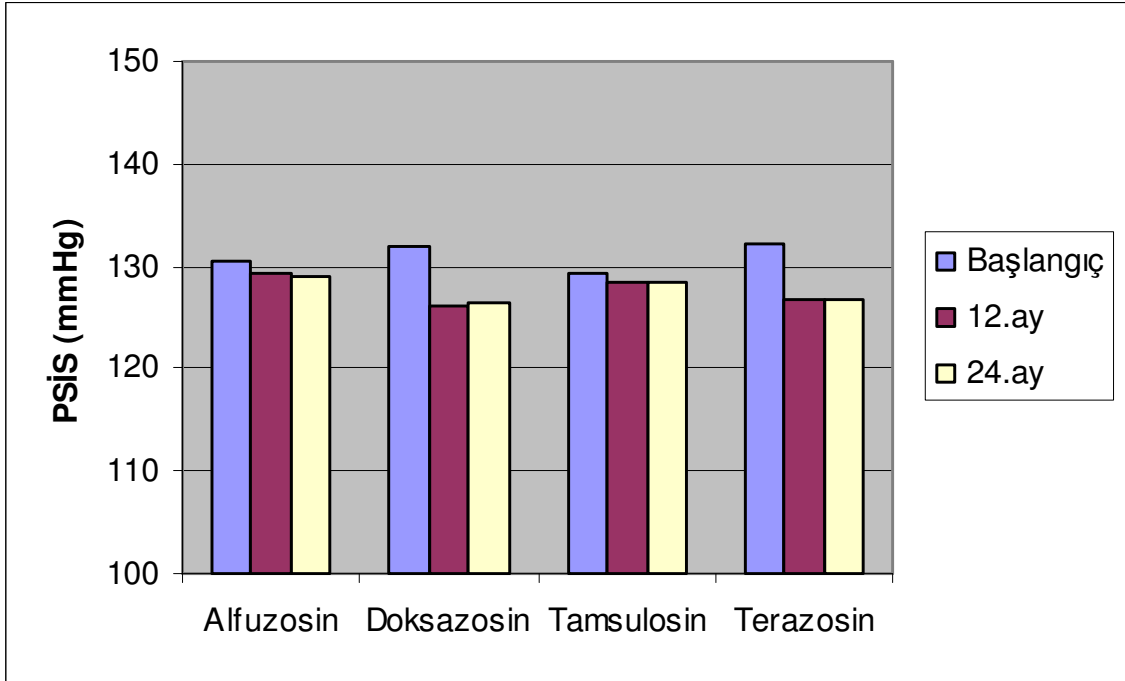


Şekil 19. Kombinasyon tedavisi sonrası LQ değişimi.

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aylardaki PSİS değişimi ilaçlar türleri arasında farklılık göstermektedir ($p=0.001$). Alfuzosin ve tamsulosin tedavisi sonrası 12. ve 24. aylarda istatistiksel olarak anlamlı PSİS değişimi saptanmazken, doksazosin ve terazosin istatistiksel olarak anlamlı PSİS düşüşü saptanmıştır (Tablo 23, Şekil 20). Alfuzosin ile tamsulosinin, doksazosin ile terazosinin PSİS üzerine etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 23. α -bloker tedavisi sonrası PSİS değişimi.

	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
Başlangıç PSİS	130.41 \pm 12.54	131.89 \pm 11.66	129.24 \pm 10.17	132.18 \pm 10.24
12. ay PSİS	129.23 \pm 11.68	126.22 \pm 10.86	128.44 \pm 10.50	126.80 \pm 10.40
Değişim oranı (%)	-0.91	-4.30	-0.62	-4.07
p değeri	0.685	0.001	0.993	0.001
24. ay PSİS	128.99 \pm 11.14	126.40 \pm 10.74	128.57 \pm 10.60	126.67 \pm 10.53
Değişim oranı (%)	-1.09	-4.16	-0.52	-4.17
p değeri	0.303	0.001	0.999	0.001

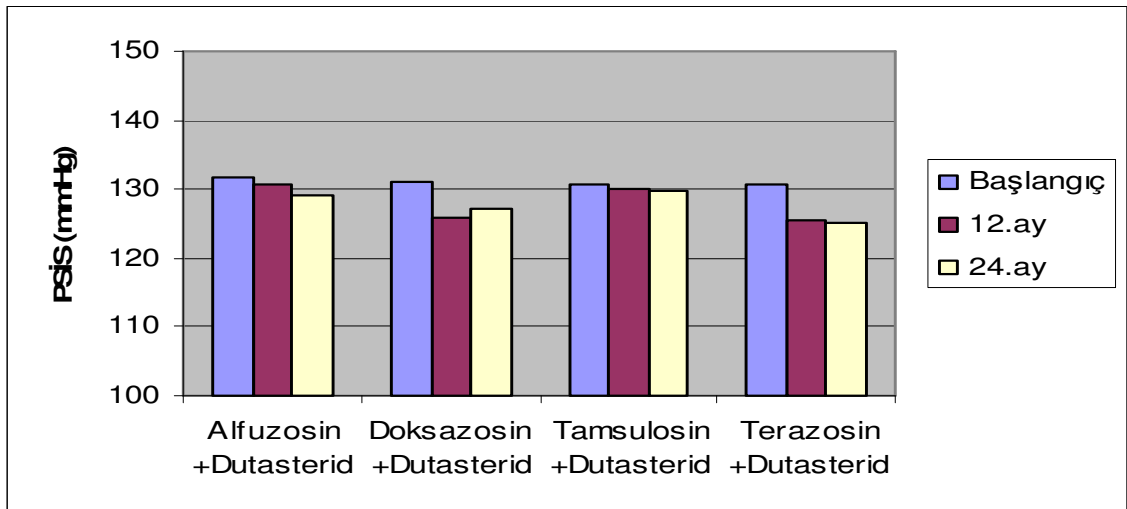


Şekil 20. α -bloker tedavisi sonrası PSİS değişimi.

Kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aydaki PSİS değişimi kombinasyon tedavisi grupları arasında farklılık göstermektedir ($p=0.001$). Alfuzosin + dutasterid ve tamsulosin + dutasterid kombinasyonları tedavisi sonrası 12. ve 24. aylarda istatistiksel olarak anlamlı PSİS değişimi saptanmazken, doksazosin + dutasterid ve terazosin + dutasterid kombinasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı PSİS düşüşü saptanmıştır (Tablo 24, Şekil 21). Alfuzosin + dutasterid ile tamsulosin + dutasterid kombinasyonunun, doksazosin + dutasterid ile terazosin + dutasterid kombinasyonunu PSİS üzerine etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 24. Kombinasyon tedavisi sonrası PSİS değişimi.

	Alfuzosin +Dutasterid	Doksazosin +Dutasterid	Tamsulosin +Dutasterid	Terazosin +Dutasterid
Başlangıç PSİS	131.60 ± 10.53	131.18 ± 9.63	130.86 ± 9.92	130.68 ± 9.08
12. ay PSİS	130.64 ± 9.52	125.90 ± 10.09	130.20 ± 10.44	125.34 ± 9.28
Değişim oranı (%)	-0.73	-4.02	-0.50	-4.09
p değeri	0.999	0.001	0.999	0.001
24. ay PSİS	129.23 ± 9.26	127.01 ± 9.22	129.61 ± 8.97	125.07 ± 9.30
Değişim oranı (%)	-1.80	-3.18	-0.96	-4.30
p değeri	0.367	0.001	0.999	0.001

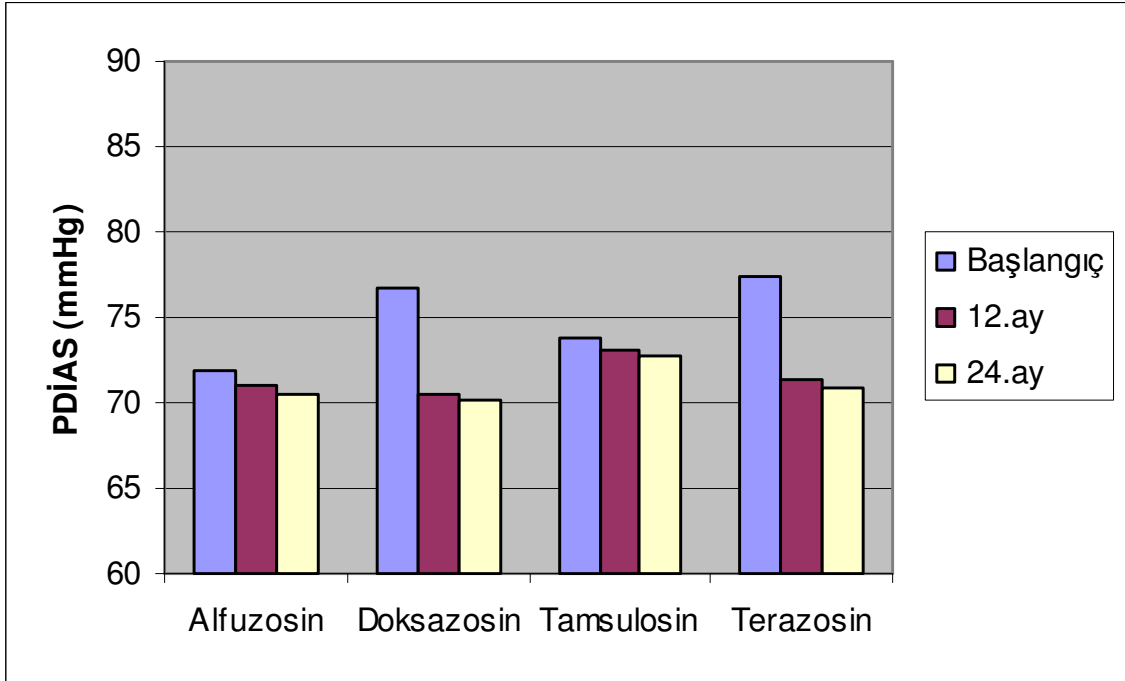


Şekil 21. Kombinasyon tedavisi sonrası PSİS değişimi.

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aydaki PDİAS değişimi ilaçlar arasında farklılık göstermektedir ($p=0.001$). Alfuzosin ve tamsulosin tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda istatistiksel olarak anlamlı PDİAS değişimi saptanmazken, doksazosin ve terazosin istatistiksel olarak anlamlı PDİAS düşüşü saptanmıştır (Tablo 25, Şekil 22). Alfuzosin ile tamsulosinin, doksazosin ile terazosinin PDİAS üzerine etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 25. α -bloker tedavisi sonrası PDİAS değişimi.

	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
Başlangıç PDİAS	71.89 \pm 11.49	76.71 \pm 11.62	73.83 \pm 11.12	77.48 \pm 10.99
12. ay PDİAS	71.05 \pm 10.43	70.58 \pm 10.11	73.07 \pm 10.09	71.31 \pm 9.64
Değişim oranı (%)	-1.16	-8.00	-1.03	-7.97
p değeri	0.993	0.001	0.998	0.001
24. ay PDİAS	70.54 \pm 10.52	70.11 \pm 10.04	72.77 \pm 10.00	70.83 \pm 9.71
Değişim oranı (%)	-1.88	-8.60	-1.44	-8.58
p değeri	0.494	0.001	0.903	0.001

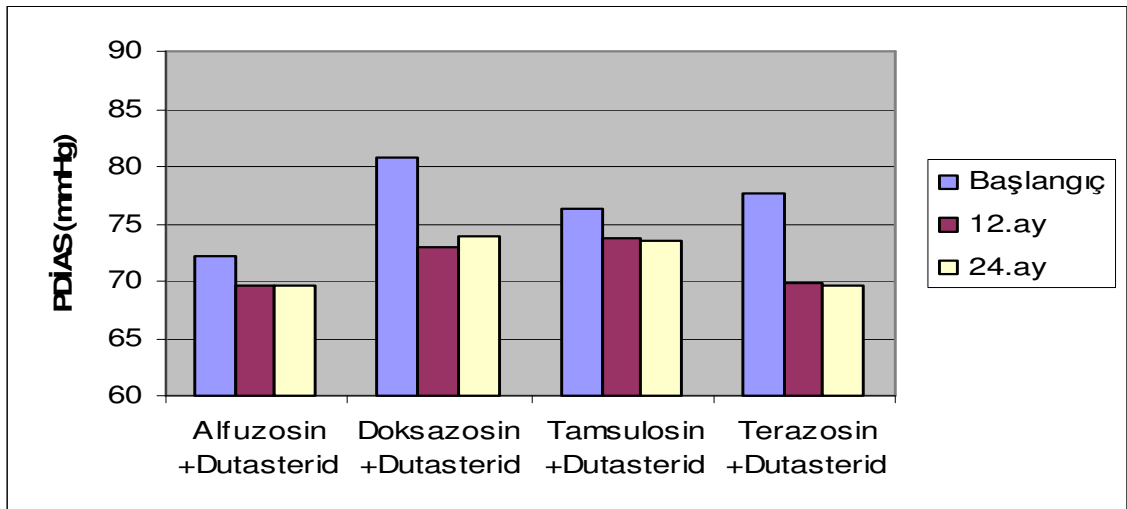


Şekil 22. α -bloker tedavisi sonrası PDİAS değişimi.

Kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. aydaki PDİAS değişimi kombinasyon tedavisi grupları arasında farklılık göstermektedir ($p=0.001$). Alfuzosin + dutasterid ve tamsulosin + dutasterid kombinasyonları tedavisi sonrası 12. ve 24. aylarda istatistiksel olarak anlamlı PDİAS değişimi saptanmazken, doksazosin + dutasterid ve terazosin + dutasterid kombinasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı PDİAS düşüşü saptanmıştır (Tablo 26, Şekil 21). Alfuzosin + dutasterid ile tamsulosin + dutasterid kombinasyonunun, doksazosin + dutasterid ile terazosin + dutasterid kombinasyonunu PDİAS üzerine etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 26. Kombinasyon tedavisi sonrası PDİAS değişimi.

	Alfuzosin +Dutasterid	Doksazosin +Dutasterid	Tamsulosin +Dutasterid	Terazosin +Dutasterid
Başlangıç PDİAS	72.24 ± 9.40	80.76 ± 8.74	76.32 ± 9.12	77.60 ± 9.86
12. ay PDİAS	69.55 ± 9.23	72.92 ± 9.74	73.75 ± 9.08	69.86 ± 9.33
Değişim oranı (%)	-3.73	-9.72	-3.36	-9.97
p değeri	0.211	0.001	0.323	0.001
24. ay PDİAS	69.55 ± 9.71	73.89 ± 9.20	73.49 ± 9.02	69.59 ± 8.85
Değişim oranı (%)	-3.73	-8.51	-3.71	-10.33
p değeri	0.211	0.001	0.156	0.001



Şekil 23. Kombinasyon tedavisi sonrası PDİAS değişimi.

α -bloker türü önemsenmeksizin genel olarak α -bloker tedavisi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında, tedavinin 12. ve 24. aylarında PV, MFR, PVR, TPSA, FPSA, IPSS ve LQ değişimi bakımından α -bloker türüne göre fark etmeksizin, α -bloker monoterapisi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında farklılıklar saptanmıştır.

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası PV'de 12. ayda ortalama %1.07, 24. ayda %2.58 artış saptanırken kombinasyon tedavisi alan hastalarda 12. ayda %19.70, 24. ayda %27.75 azalma saptanmıştır. Tedavinin 12. ve 24. aylarında PV değişimi bakımından, α -bloker türüne göre fark etmeksizin α -bloker monoterapisi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (12. ve 24. aylar için p değerleri 0.001).

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası MFR'de 12. ayda ortalama %36.86, 24. ayda %38.03 artış saptanırken kombinasyon tedavisi alan hastalarda ise 12. ayda %42.81, 24. ayda %50.38 artış saptanmıştır. Tedavinin 12. ve 24. aylarında MFR değişimi bakımından, α -bloker türüne göre fark etmeksizin α -bloker monoterapisi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (12. ve 24. aylar için p değerleri 0.001).

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası PVR'de 12. ayda ortalama %57.90, 24. ayda %64.60 azalma saptanırken kombinasyon tedavisi alan hastalarda 12. ayda %73.09, 24. ayda %76.01 azalma saptanmıştır. Tedavinin 12. ve 24. aylarında PVR değişimi bakımından, α -bloker türüne göre fark etmeksizin α -bloker monoterapisi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (12. ve 24. aylar için p değerleri 0.001).

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası TPSA'da 12. ayda ortalama %1.45, 24. ayda %4.44 artış saptanırken kombinasyon tedavisi alan hastalarda 12. ayda %51.46, 24. ayda %58.77 azalma saptanmıştır. Tedavinin 12. ve 24. aylarında TPSA değişimi bakımından, α -bloker türüne göre fark etmeksizin α -bloker monoterapisi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (12. ve 24. aylar için p değerleri 0.001).

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası FPSA'da 12. ayda ortalama %3.40, 24. ayda %5.96 artış saptanırken kombinasyon tedavisi alan hastalarda 12. ayda %50.12, 24. ayda %58.34 azalma saptanmıştır. Tedavinin 12. ve 24. aylarında FPSA değişimi bakımından, α -bloker türüne göre fark etmeksizin α -bloker monoterapisi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (12. ve 24. aylar için p değerleri 0.001).

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası IPSS toplam skorunda 12. ayda ortalama %32.03, 24. ayda %34.43 düzelme saptanırken kombinasyon tedavisi alan hastalarda ise 12. ayda %34.06, 24. ayda %39.48 düzelme saptanmıştır. Tedavinin 12. ve 24. aylarında IPSS toplam skoru değişimi bakımından, α -bloker türüne göre fark etmeksizin α -bloker monoterapisi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (12. ve 24. aylar için p değerleri sırasıyla 0.003 ve 0.001).

α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası LQ skorunda 12. ayda ortalama %53.81, 24. ayda %57.35 düzelme saptanırken kombinasyon tedavisi alan hastalarda ise 12. ayda %60.77, 24. ayda %66.70 düzelme saptanmıştır. Tedavinin 12. ve 24. aylarında IPSS toplam skoru değişimi bakımından, α -bloker türüne göre fark etmeksizin α -bloker monoterapisi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (12. ve 24. aylar için p değerleri 0.001).

Tedavinin 12. ve 24. aylarında PSİS ve PDİAS değişimi bakımından kombine tedavi alıp almama durumuna göre fark etmeksizin α -bloker türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0.001$). Alfuzosin ile tamsulosin'in PSİS ve PDİAS değerleri üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi saptanmazken ($p>0.05$), doksazosin ile terazosin PSİS ve PDİAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe yol açmıştır ($p=0.001$). Alfuzosin ile tamsulosinin, doksazosin ile terazosinin PSİS ve PDİAS değerleri üzerine etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

α -bloker ve kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedavinin 12. ve 24. aylarındaki yan etki görülme sıklıkları gruplar arasında farklılıklar saptanırken tedaviyi bırakma ve cerrahi tedaviye geçiş oranlarında farklılık saptanmadı (Tablo 27 ve 28).

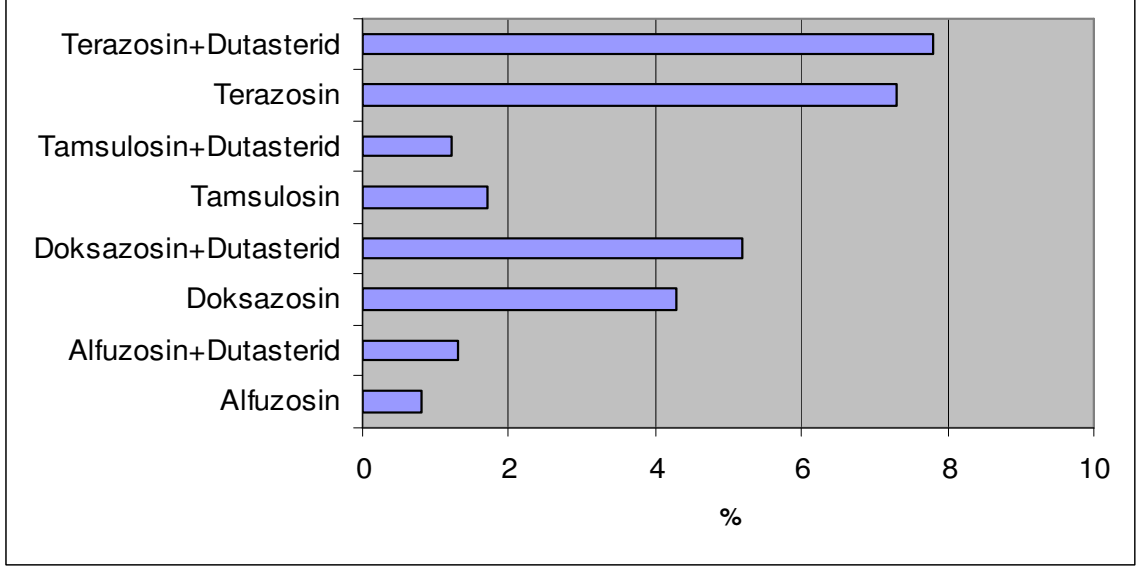
Tablo 27. α-blokerlerin yan etki, tedaviyi bırakma ve cerrahi tedaviye geçiş oranları.

	Alfuzosin		Doksazosin		Tamsulosin		Terazosin	
	12.ay	24.ay	12.ay	24.ay	12.ay	24.ay	12.ay	24.ay
Ortostatik hipotansiyon	2/241 % 0.8	1/233 % 0.4	10/235 %4.3	5/225 %2.2	4/242 %1.7	1/231 %0.4	17/232 %7.3	9/222 %4.1
Baş dönmesi	13/241 %5.4	4/233 % 1.7	42/235 %17.9	23/225 %10.2	13/242 %5.4	5/231 %2.2	46/232 %19.8	28/222 %12.6
Erektile disfonksiyon	2/241 %0.8	1/233 %0.4	7/235 %3	2/225 %0.9	10/242 %4.1	5/231 %2.2	10/232 %4.3	5/222 %2.3
Ejakulasyon bozukluğu	3/241 %1.2	2/233 %0.9	7/235 %3	2/225 %0.9	27/242 %11.2	14/231 %6.1	6/232 %2.6	2/222 %0.9
İlacı bırakma	1/241 %0.4	0/233 %0	1/235 %0.4	0/225 %0	3/242 %1.2	0/231 %0	1/232 %0.4	0/222 %0
Cerrahi tedaviye geçiş	7/241 %2.9	1/233 %0.4	9/235 %3.8	0/225 %0	8/242 %3.3	0/231 %0	9/232 %3.9	0/222 %0

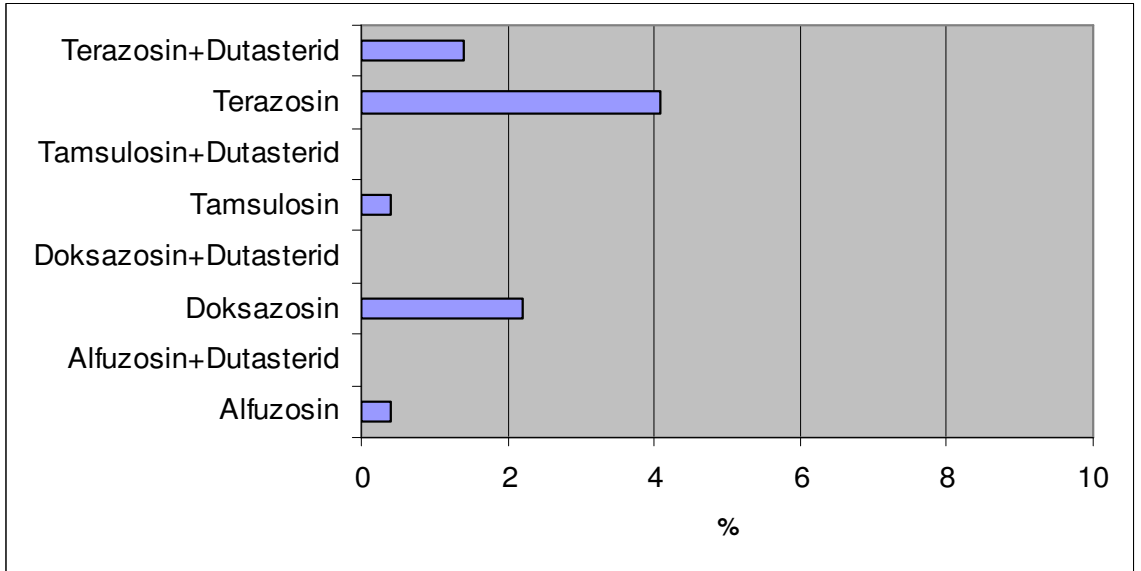
Tablo 28. Kombinasyon tedavilerinin yan etki, tedaviyi bırakma ve cerrahi tedaviye geçiş oranları.

	Alfuzosin +Dutasterid		Doksazosin +Dutasterid		Tamsulosin +Dutasterid		Terazosin +Dutasterid	
	12.ay	24.ay	12.ay	24.ay	12.ay	24.ay	12.ay	24.ay
Ortostatik hipotansiyon	1/79 %1.3	0/78 %0	4/77 %5.2	0/72 %0	1/81 %1.2	0/76 %0	6/77 %7.8	1/73 %1.4
Baş dönmesi	3/79 %3.8	1/78 %1.3	14/77 %18.2	6/72 %8.3	4/81 %4.9	2/76 %2.6	16/77 %20.8	7/73 %9.6
Erektile disfonksiyon	5/79 %6.3	3/78 %3.8	7/77 %9.1	3/72 %4.2	8/81 %9.9	3/76 %3.9	7/77 %9.1	3/73 %4.1
Ejakulasyon bozukluğu	1/79 %1.3	1/78 %1.3	3/77 %3.9	0/72 %0	10/81 %12.3	5/76 %6.6	4/77 %5.2	2/73 %2.7
İlacı bırakma	1/79 %1.3	1/78 %1.3	4/77 %5.2	0/72 %0	3/81 %3.7	0/76 %0	2/77 %2.6	0/73 %0
Cerrahi tedaviye geçiş	0/79 %0	0/78 %0	1/77 %1.3	0/72 %0	2/81 %2.5	0/76 %0	2/77 %2.6	0/73 %0

Tedavinin 12. ve 24. aylarında semptomatik ortostatik hipotansiyon görülme sıklığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.001 ve 0.008). Bu fark doksazosin ile terazosinden kaynaklanmaktadır (Şekil 24 ve 25).

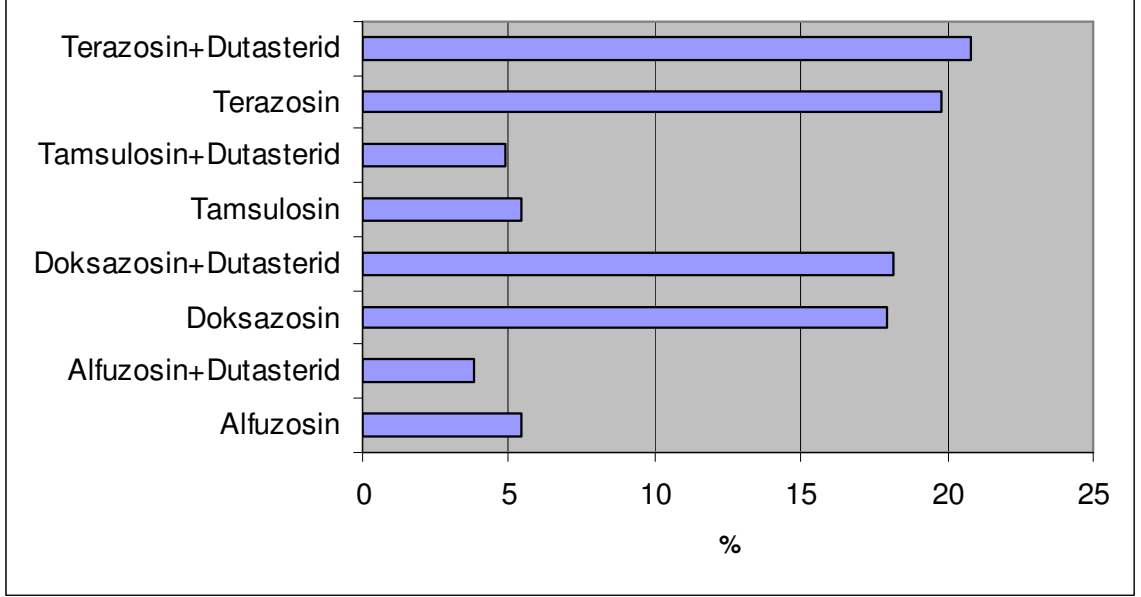


Şekil 24. Tedavinin 12. ayında semptomatik ortostatik hipotansiyon görülme yüzdesi.

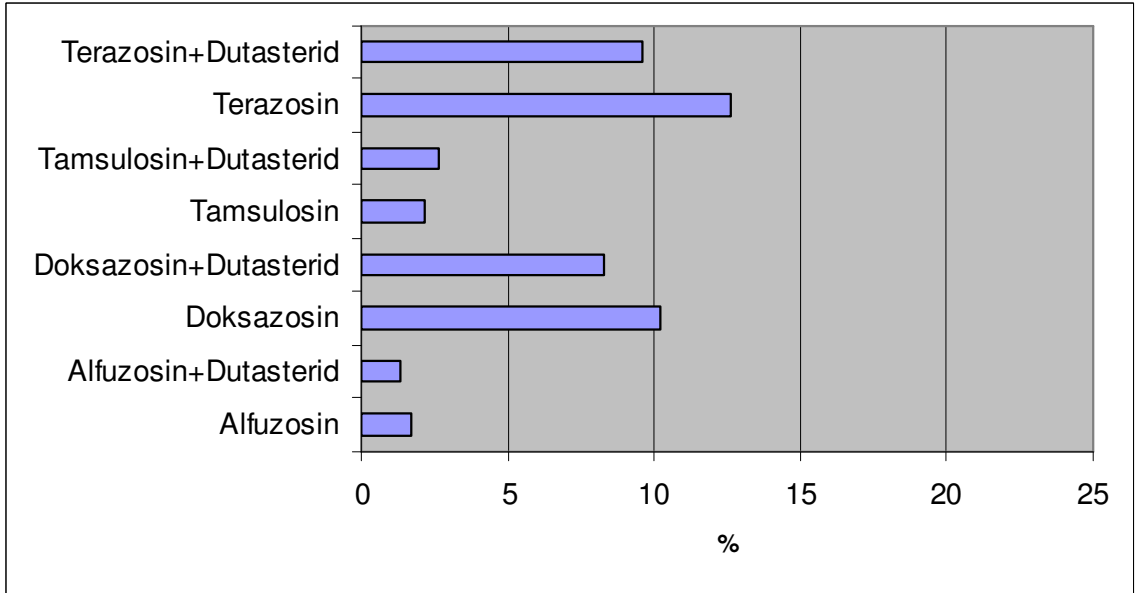


Şekil 25. Tedavinin 24. ayında semptomatik ortostatik hipotansiyon görülme yüzdesi.

Tedavinin 12. ve 24. aylarında baş dönmesi görülme sıklığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p değerleri 0.001). Bu fark doksazosin ile terazosinden kaynaklanmaktadır (Şekil 26 ve 27).

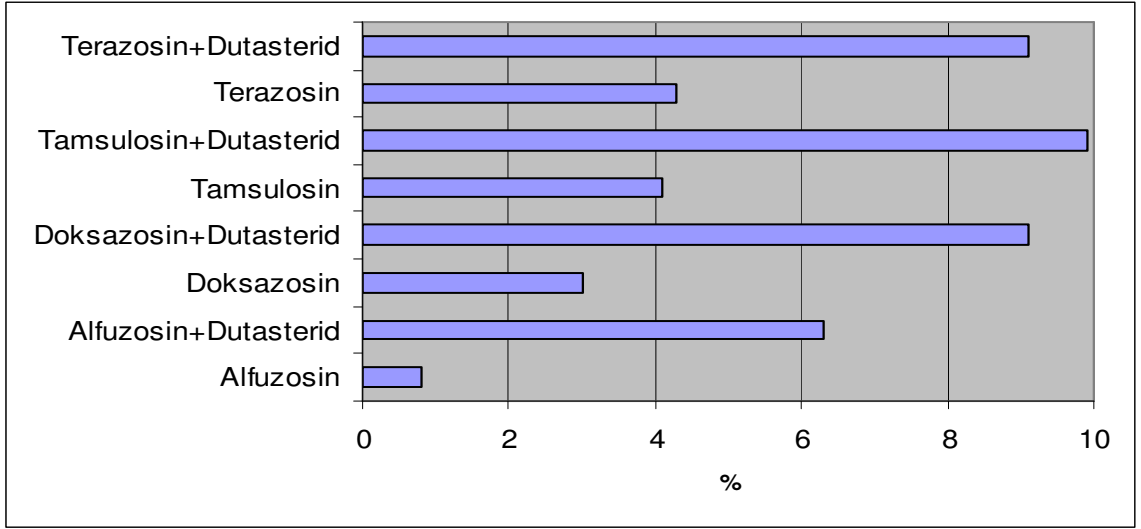


Şekil 26. Tedavinin 12. ayında baş dönmesi görülme yüzdesi.

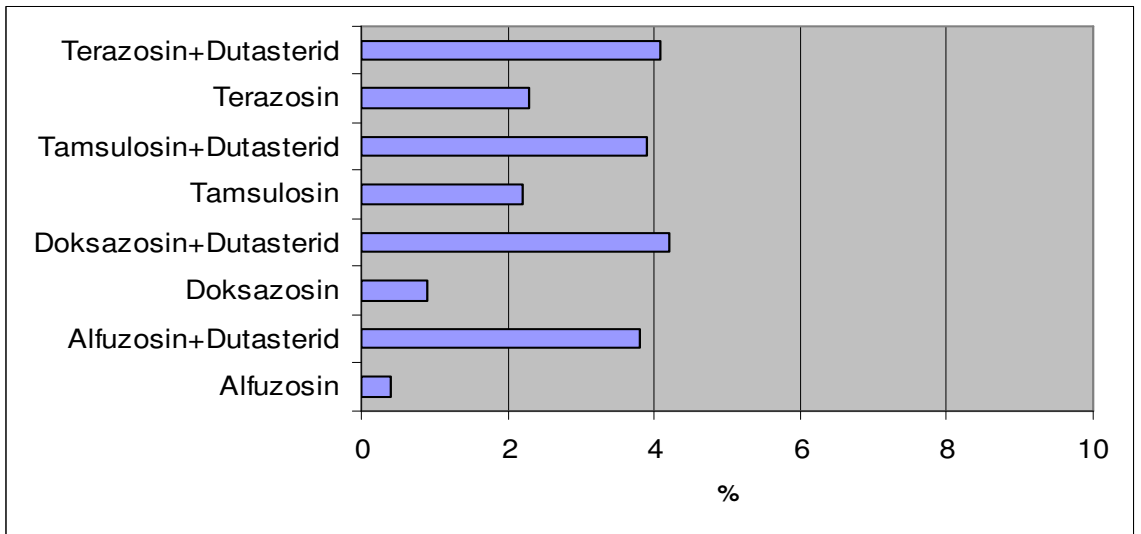


Şekil 27. Tedavinin 24. ayında baş dönmesi görülme yüzdesi.

α -bloker türleri arasında erektil disfonksiyon gelişme sıklığı açısından yalnız alfuzosin'le diğer α -blokerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.001$). Alfuzosin diğer α -blokerlerden daha az sıklıkta erektil disfonksiyon gelişimine yol açmaktadır (Şekil 28 ve 29). α -bloker monoterapisi grupları ile aynı α -blokerin dutasteridle birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi grupları karşılaştırıldığında; kombinasyon tedavisi gruplarında erektil disfonksiyon sıklığı daha yüksek bulundu (12 ve 24. aylar için p değerleri 0.001 ve 0.006).

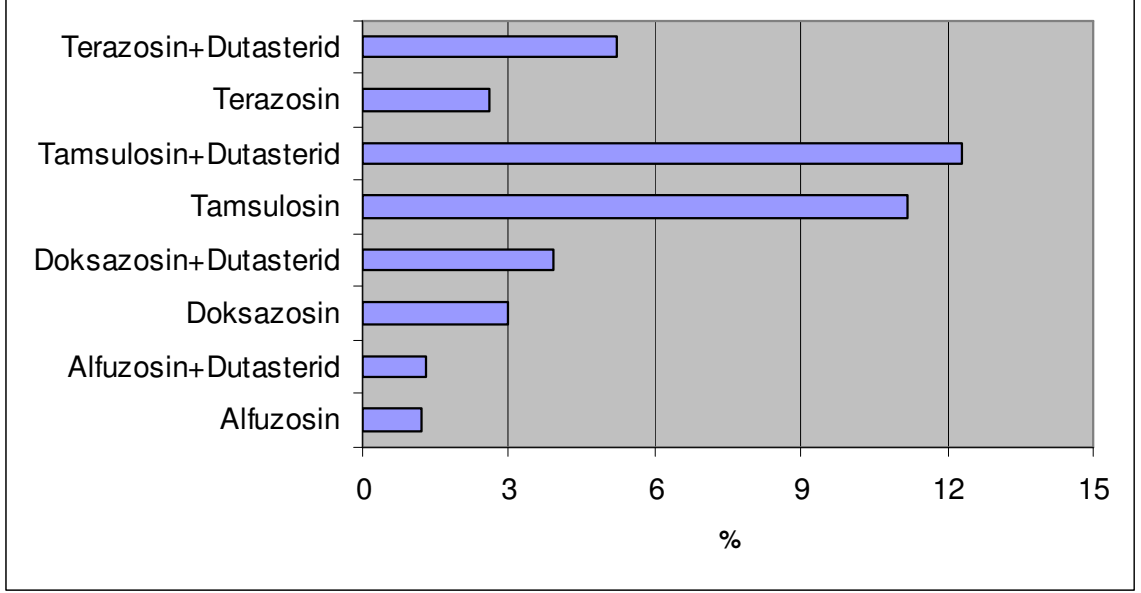


Şekil 28. Tedavinin 12. ayında erektil disfonksiyon görülme yüzdesi.

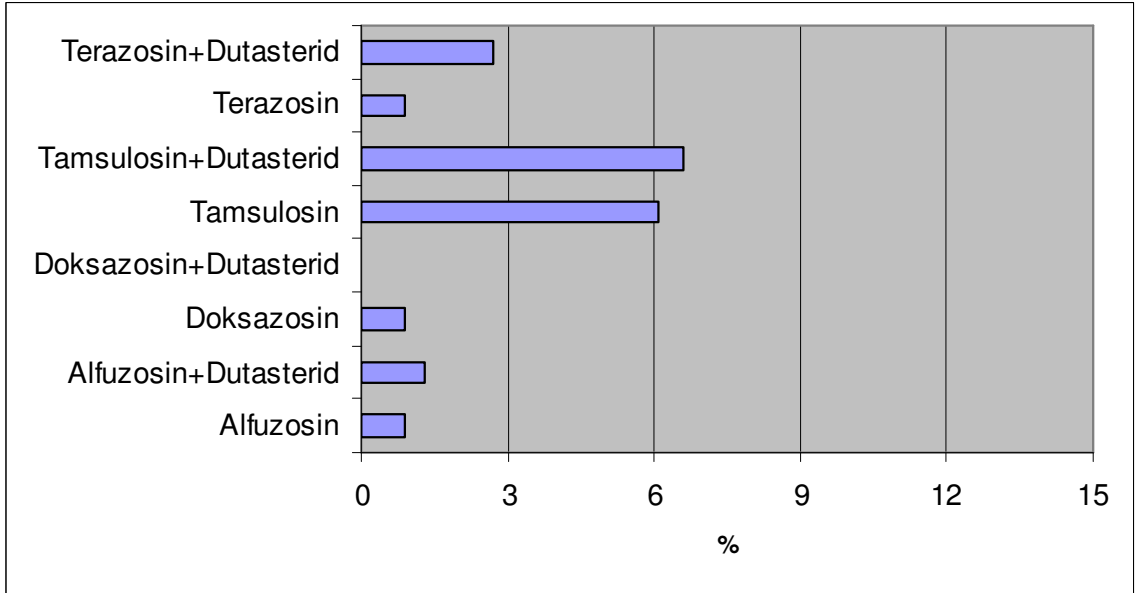


Şekil 29. Tedavinin 24. ayında erektil disfonksiyon görülme yüzdesi.

Tedavinin 12. ve 24. aylarında ejakulasyon bozukluğu görölme sıklığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p değerleri 0.001). Bu fark tamsulosin'den kaynaklanmaktadır (Şekil 30 ve 31).

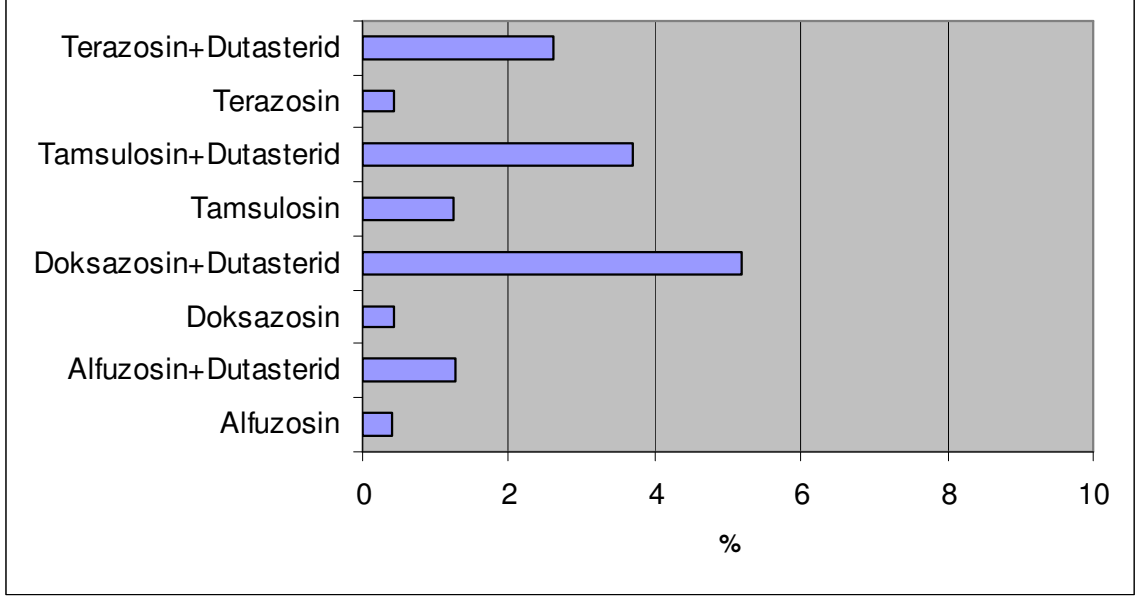


Şekil 30. Tedavinin 12. ayında ejakulasyon bozukluğu görölme yüzdesi.

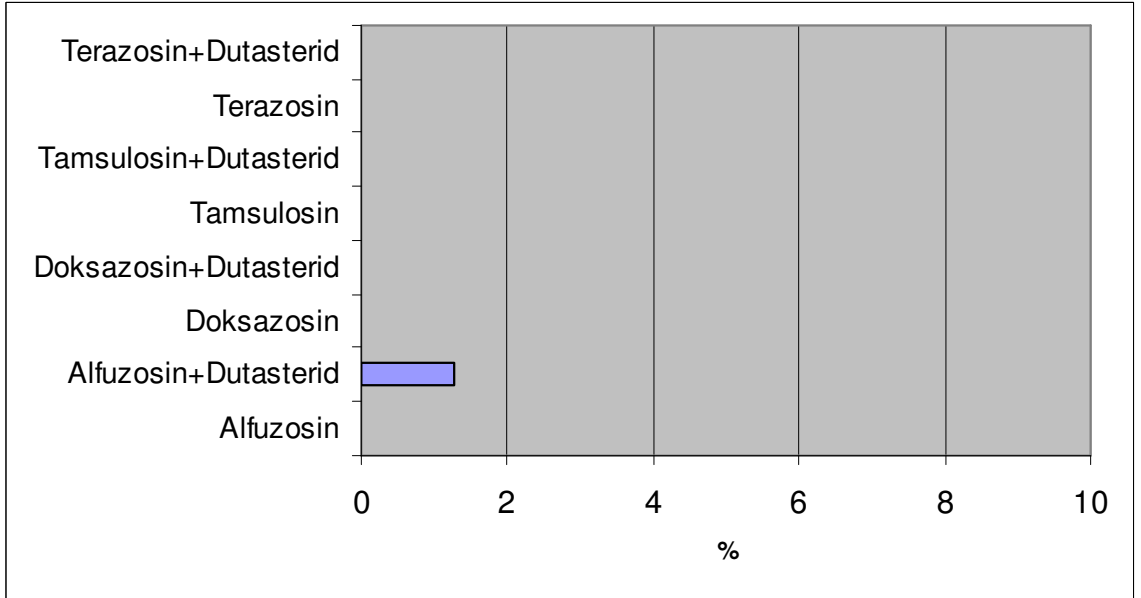


Şekil 31. Tedavinin 24. ayında ejakulasyon bozukluğu görölme yüzdesi.

Tedavinin 12. ve 24. aylarında ilaç yan etkileri nedeni ile ilaç bırakma sıklığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

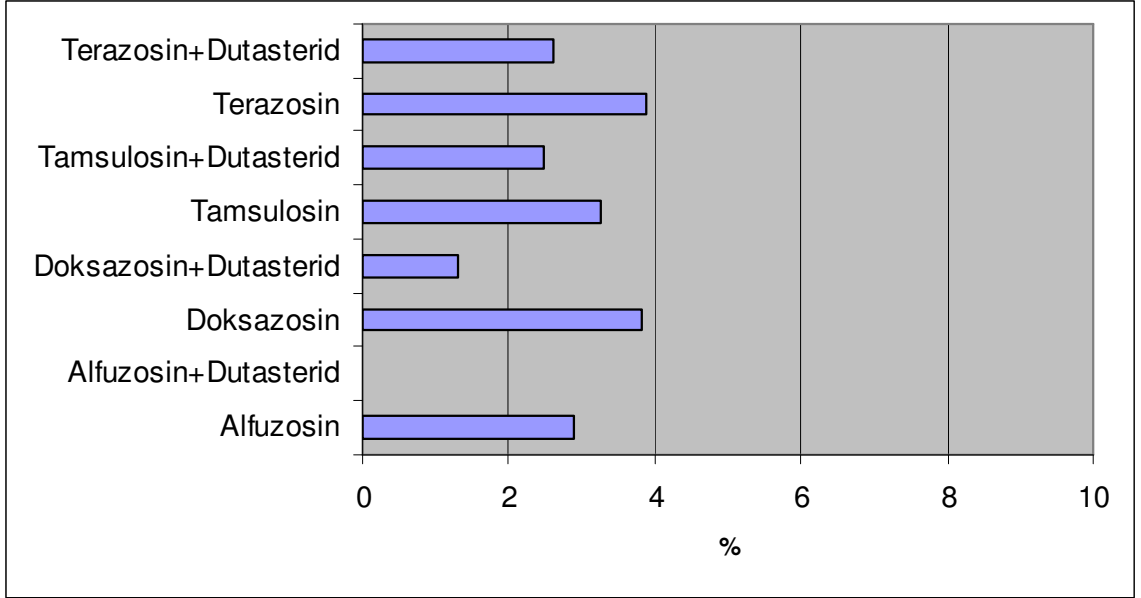


Şekil 32. Tedavinin 12. ayında tedaviyi bırakma yüzdesi.

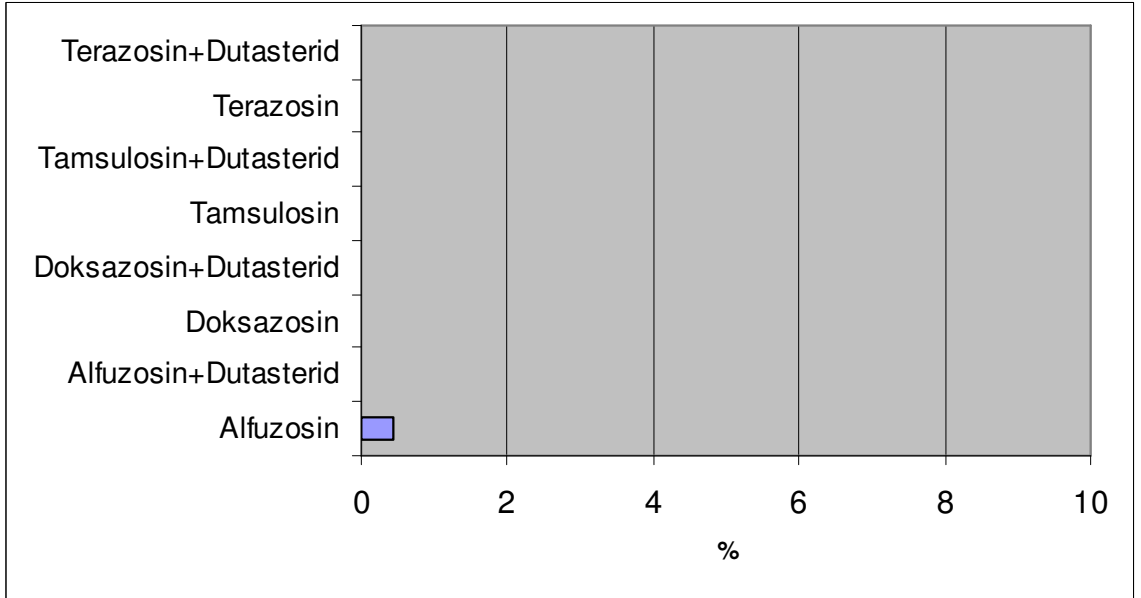


Şekil 33. Tedavinin 24. ayında tedaviyi bırakma yüzdesi.

Tedavinin 12. ve 24. aylarında tedavi başarısızlığı nedeni ile cerrahi tedaviye geçiş yüzdesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 34. Tedavinin 12. ayında cerrahi tedaviye geçiş yüzdesi.



Şekil 35. Tedavinin 24. ayında cerrahi tedaviye geçiş yüzdesi.

TARTIŞMA

1970'li yılların sonlarına kadar BPH semptomları patofizyolojisinden sorumlu tek faktörün infravezikal obstrüksiyona yol açan prostat adenomu olduğu düşünülmüş ve tedavisinde de adenomunun çıkartılmasına yönelik cerrahi girişimler uygulanmıştır. Ancak Caine ve ark.'nın⁶ 1975 yılında prostatın bir α -adrenerjik agonist olan norepinefrinle stimülasyona çok duyarlı olduğunu, α -adrenerjik stimülasyona yanıt olarak insan prostatında kontraksiyon geliştiğini ve söz konusu bu yanıtın kapsüler dokuda, adenomatöz dokudan daha fazla olduğunu göstermeleri sonucunda BPH'daki semptomlar ve idrar akımındaki bozulmadan birbiri ile ilişkili iki komponentin varlığı sorumlu tutulmuştur; 1) Üretrayı obstrükte ederek mesane boşalmasını engelleyen hiperplazik prostat kitlesinin neden olduğu "Statik (anatomik) Komponent", 2) BPH'ya bağlı vezikoüretal disfonksiyon ve artmış düz kas tonusunun neden olduğu "Dinamik Komponent".

Bu bulgulardan yola çıkarak 1976 yılında Caine ve ark. ilk kez BPH'lı hastaların semptomatik tedavisinde α -blokerleri kullanmış ve bu ilaçların dinamik komponent üzerine etki ederek detrusor kontraksiyonlarını bozmaksızın, mesane boynu ile prostatik üretra basınçlarını etkin şekilde düşürdüğünü ve semptomatik iyileşme sağladığını bildirmiştir^{7,101}. α -adrenerjik reseptörlerin alt tipleri ile lokalizasyonlarının saptanması ve üroselektif α -blokerlerin geliştirilmesi ile α -bloker tedavilerinin yan etkileri azaltılarak daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Daha sonraki yıllarda ise, prostatın embriyolojik gelişiminin ve BPH'nın DHT bağımlı bir süreç olduğu gerçeğinden yola çıkarak androjen baskılanması ile PV küçültülerek mesane boşalmasını engelleyen hiperplazik prostat kitlesinin neden olduğu statik komponent azaltılmaya çalışılmıştır¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Androjen baskılanması, androjenlerin üretimi veya etkilerini engelleyen birçok ilaçla sağlanabilmektedir. Ancak AUA ve EAU tarafından androjen baskılanması amacıyla kullanılması önerilen tek ilaç grubu 5 α -redüktaz inhibitörleridir^{10,11,29}.

Son yıllarda ise değişik etki mekanizmalarına sahip bu iki grup ilacın birlikte kullanımının (kombinasyon tedavisi) özellikle BPO düşündüren AÜSS olan, orta/ağır derecede semptomatik ve büyük PV'li hastalarda semptomları ve MFR'yi iyileştirmede, akut üriner retansiyon ve cerrahi olasılığını düşürmede her iki ilacın tek başına kullanılmasından daha üstün olduğu gösterilmiştir^{83,114}.

Günümüzde orta/ağır derecede BPO düşündüren AÜSS olan, orta/ağır derecede semptomatik ve medikal tedavi istemeyip aktif girişim talep eden hastalar ile güçlü cerrahi endikasyonu olan hastalar dışında kalan tüm olgularda medikal tedavi ilk tercih olarak karşımıza çıkmaktadır⁹. BPH medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında en çok tercih edilen ajanlar ise α -blokerlerdir¹¹⁷. BPH medikal tedavisi amacıyla kullanılması önerilen α -blokerler; alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosin'dir^{10,11}. Bu ajanlardan hepsi selektif α_1 reseptör blokerleridir. Ancak alfuzosin, doksazosin ve terazosin'nin alt reseptör tipi selektivitesi bulunmazken tamsulosin α_{1a} 'ya daha fazla olmak üzere α_{1a} ve α_{1d} alt reseptör tiplerine selektiftir^{118,119}.

Literatürde MFR ve IPSS toplam skorundaki değişimler başta olmak üzere pekçok parametre kullanılarak BPH'ya bağlı AÜSS medikal tedavisinin sonuçlarını değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaları derleyen AUA ve EAU kılavuzları aynı sonuçta birleşmiş, 4 farklı α -blokerin semptom ve akım hızı düzelmesindeki faydalarının birbirlerine çok yakın olduğunu rapor etmişlerdir^{10,11}. Çalışmamızda da semptom düzelmesi (IPSS değişimi) bakımından α -blokerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak 4 farklı α -blokerin 12. ve 24. aylarda MFR üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.001 ve 0.008). Post hoc testi sonucunda bu farklılığın tamsulosinin terazosine üstünlüğünden kaynaklığı gözlenmiştir (p değerleri sırasıyla 0.001 ve 0.008).

α -bloker tedavisi ile semptomlarda (IPSS toplam skorunda) AUA kılavuzuna göre 4-6 puan, EAU kılavuzuna göre ise %20-50 düzeyinde hızlı bir düzelme ve akım hızında AUA kılavuzuna göre 2-3 ml/sn, EAU kılavuzuna göre ise %20-30 oranında iyileşme sağlanabilmektedir^{8,10}. Çalışmamızda da benzer olarak α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası IPSS toplam skorunda 12. ayda ortalama 5.62 puan (%32.03), 24. ayda 6.28 puan (%34.43) düzelme ve MFR'de 12. ayda ortalama 3.56 ml/sn (%36.86), 24. ayda 3.77 ml/sn (%38.03) artış saptandı.

Finasteridin terazosin, alfuzosin ve doksazosin ile kombine edildiği VA Cooperative¹²⁰, ALFIN¹²¹ ve PREDICT¹²² çalışmalarında α -blokere finasterid eklenmesinin edilmesinin ek yarar sağlamadığı gözlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre; 1-) Semptom skorlarını azaltmada, tek başına α -bloker tek

başına finasteridden daha etkindir, 2) Semptom skorlarını azaltmada α -blokerin finasterid ile kombinasyonları yalnız başına α -blokerden daha etkin değildir, 3-) MFR'yi α -blokerler, finasterid ve plasebodan daha fazla arttırırlar, 4-) MFR'yi arttırmada α -blokerlere finasterid eklenmesinin ilave faydası yoktur. Ancak bu çalışmaların aksine yakın zamanda yayınlanan doksazosin ile finasteridin kombine edildiği MTOPS⁸³ ve tamsulosin ile dutasteridin kombine edildiği CombAT¹¹⁴ çalışmalarında semptom skorlarını azaltmada, MFR'yi arttırmada ve klinik progresyon hızını azaltmada kombinasyon tedavisi α -bloker monoterapisinden daha üstün bulunmuştur. Geriye dönük değerlendirme yapıldığında ilk üç çalışmada α -blokere finasterid eklenmesinin ek yarar sağlamamasının nedeni olarak hastaların bazal PV'lerinin düşük olması ileri sürülmüştür. Çalışmamızda da PV 30 cm³'den büyük olan hastalarda tedavinin 12. ve 24. aylarında α -bloker türüne göre fark etmeksizin kombinasyon tedavisinin semptomları azaltma ve akım hızını düzeltme bakımından α -bloker monoterapisinden istatistiksel anlamlı olarak üstün olduğu saptanmıştır (p=0.001).

α -blokerlerin prostat büyümesini engelleyici etkileri olmadığı için PV ve PSA üzerine etkileri yoktur¹¹. α -blokerlerle yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda kısa dönemde PV'nin değişmediği bildirilirken¹²⁰ uzun takip süreli çalışmalarda PV'nin arttığı⁸³ ve bu değişimlerin plasebodan farklı olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da α -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ayda PV'de istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmazken 24. ayda tüm α -bloker gruplarında istatistiksel olarak anlamlı PV artışı saptanmıştır. Dört farklı α -blokerlerin 12. ve 24. aylarda PV üzerine etkileri kıyaslandığında ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

α -bloker tedavisinin serum TPSA ve FPSA değerleri ile F/T PSA oranını arttırdığı veya azalttığını bildiren muhtelif yayınlar olmakla beraber bu yayınlardaki ortak görüş TPSA ve FPSA değerleri ile F/T PSA oranındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığıdır¹²³⁻¹²⁷. Çalışmamızda da α -bloker tedavisi sonrası 12. ve 24. aylarda tüm α -bloker gruplarında TPSA ve FPSA değerleri ile F/T PSA oranındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Roehrborn ve ark.¹²⁸ klinik BPH'lı 4325 erkeği içeren randomize, çift kör, plasebo-kontrollü ve çok merkezli 3 çalışmanın sonucunda; 24 aylık tedavi sonunda dutasteridin PV'yi %25.7, TPSA'yı %52.4 azalttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca dutasterid TPSA'yı tedavinin 3. ayında yaklaşık olarak %40 ve 6. ayından başlayarak 2. yılın sonuna kadar yaklaşık %50 oranında azaldığı ancak T/F PSA oranını değiştirmedeği de bildirilmiştir¹²⁸. Randomize çift kör, paralel gruplu olarak tasarlanan ve 4844 BPH'lı erkeği içeren CombAT çalışmasında ise tedavinin 24. ayında PV'de Dutasterid grubunda %28, kombinasyon tedavisi (dutasterid + tamsulosin) grubunda %26.9 azalma bildirilmiştir¹¹⁴. Çalışmamızda da benzer şekilde kombinasyon tedavisi alan hastalarda PV'de 12. ayda %19.70, 24. ayda %27.75 azalma saptanmıştır. TPSA'da ise 12. ayda %51.46, 24. ayda %58.77 azalma saptanmıştır. F/PSA'da da TPSA'ya benzer şekilde 12. ayda %50.12, 24. ayda %58.34 azalma saptanmıştır. F/T PSA oranının ise değişmediği gözlemlenmiştir.

Muhtelif çalışmalarda alfuzosin¹²⁹ ve tamsulosinin¹³⁰ kan basıncı üzerine etkilerinin olmadığı doksazosin¹³¹ ve terazosinin¹³² ise kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca bu düşüşün antihipertansif tedavi almayan hipertansif hastalarda daha fazla ve klinik olarak önemli olduğu bildirilmiştir^{131,132}. Dolayısıyla hipertansif olan klinik BPH'lı hastalarda doksazosin ve terazosinin tercih edilmesi önerilmiştir^{101,133}. Çalışmamızda da benzer olarak alfuzosin ve tamsulosin tedavileri sonrası 12. ve 24. aylarda istatistiksel olarak anlamlı PSİS ve PDİAS değişimi saptanmazken, doksazosin ve terazosin tedavileri sonrasında istatistiksel olarak anlamlı PSİS ve PDİAS düşüşü saptanmıştır.

α -bloker tedavisinde en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, semptomatik ortostatik hipotansiyon, asteni, sersemlik, nazal konjesyon ve retrograd ejakülasyondur¹³⁴⁻¹³⁶. Bazı ilaçların yan etki profilinin daha iyi olduğu bildirilmişse de, bunu destekleyen veriler azdır⁸.

AUA meta-analizinde alfuzosin tedavisi ile semptomatik ortostatik hipotansiyon gelişmediği bildirilirken tamsulosin, doksazosin ve terazosin tedavisi alan hastaların sırasıyla %3, %4 ve %6'sında semptomatik ortostatik hipotansiyon görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca tamsulosin tedavisi sonrası semptomatik ortostatik hipotansiyon görülme oranının doksazosin ve terazosine kıyasla daha az olduğu belirtilmiştir¹⁰. Çalışmamızda bu meta-analizdeki bulgulara benzer olarak; tedavinin 12. ayında semptomatik ortostatik

hipotansiyon görölme sıklığı; alfuzosin grubunda %0.8, doksazosin grubunda %4.3, tamsulosin grubunda %1.7 ve terazosin grubunda ise %7.3 olarak saptanmıştır. Alfuzosin ve tamsulosin tedavisi sonrası doksazosin ve terazosine kıyasla ortostatik hipotansiyon görölme sıklığı istatistiksel olarak daha az bulunmuştur (p=0.001).

AUA meta-analizinde doksazosin, tamsulosin ve terazosin tedavilerinin plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla baş dönmesine yol açtığı, alfuzosin ile plasebo arasında ise baş dönmesine gelişme sıklığı bakımında farklılık olmadığı bildirilmiştir. Meta-analizde alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosin tedavileri alan hastaların sırasıyla %5, %13, %12 ve %15'inde baş dönmesi görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca alfuzosin ve tamsulosin tedavisi sonrası baş dönmesi görölme oranının terazosine kıyasla daha az olduğu ve doksazosin ile diğer α -blokerler arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir¹⁰. Çalışmamızda da tedavinin 12. ayında baş dönmesi görölme sıklığı; alfuzosin grubunda %5.4, doksazosin grubunda %17.9, tamsulosin grubunda %5.4 ve terazosin grubunda ise %19.8 olarak saptanmıştır. Alfuzosin ve tamsulosin tedavisi sonrası doksazosin ve terazosine kıyasla baş dönmesi görölme oranı daha düşük bulunmuştur (p=0.001).

α -bloker tedavisi sonrası oluşan erektil disfonksiyon sıklığının (%3-5) plasebodan (%4) farklı olmadığı bildirilmiş ve hatta α -blokerlerin erektil disfonksiyona sebep olmadıkları gibi, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, erektil fonksiyon üzerinde olumlu etki yaptıkları gösterilmiştir¹³⁷⁻¹³⁹. α -blokerler, bu etkileri korpus kavernozum ve kavernozaal arterlerdeki α_1 reseptörleri bloke edip düz kas kontraksiyonlarını azaltmaları ile gerçekleştirmektedirler¹³⁷. Çalışmamızda tedavi sonrası 12. ayda erektil disfonksiyon gelişme sıklığı; alfuzosin grubunda %0.8, doksazosin grubunda %3, tamsulosin grubunda %4.1 ve terazosin grubunda ise %4.3 olarak saptanmıştır. Alfuzosinin diğer α -blokerlere kıyasla daha az sıklıkta erektil disfonksiyon gelişimine yol açtığı bulunmuştur (p=0.001).

Erektil fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olmayan α -blokerlerin ejakülasyon üzerine olumsuz etki potansiyelleri bulunmaktadır¹³⁷. α -blokerler anejakulasyon, ejakulat miktarında azalma ve retrograd ejakulasyon gibi ejakulasyon bozukluklarına yol açabilmektedirler¹⁰.

Alfuzosin, doksazosin ve terazosin kullanan hastalarda ejakulasyon bozukluğu görülme sıklığı düşük oranda (%1) ve plasebo ile benzer bulunurken; selektif α_{1a} -blokeri olan tamsulosin kullanımında bu oran çok yüksek (%10) olarak bildirilmiştir¹⁰. Çalışmamızda da ejakulator disfonksiyon gelişme sıklığı alfuzosin, doksazosin ve terazosin kullanan hastalarda düşük ve birbirine benzer oranlarda (sırasıyla %1.2, %3 ve %2.6, $p>0.05$) saptanırken; tamsulosin grubunda diğer α -blokerlerden istatistiksel olarak daha fazla ($p=0.001$) ve yüksek oranda (%11.2) ejakulasyon bozukluğu geliştiği saptanmıştır.

ABEJAC çalışmasının¹⁴⁰ sonucunda tamsulosin kullanımı ile ejakulat hacminde ortalama 2.4 ml azalma bildirilirken alfuzosin ve plasebonun ejakulat hacmine etkisinin anlamlı olmadığı ifade edilmiştir. Komplet anejakulasyon plasebo ve alfuzosin ile görülmemiş, tamsulosin ile %35.4 oranında görülmüş ve bunun ancak %11'inin retrograd ejakulasyona bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca alfuzosin ve tamsulosin gruplarında post-ejakulat idrarda sperm konsantrasyonları arasında fark saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre α -blokerlere bağlı ejakulat hacminde görülen azalmanın tamamıyla mesane boynu gevşemesi ve retrograd ejakulasyona bağlanamayacağı anlaşılmaktadır¹³⁷. Tamsulosinin ejakulasyon bozukluğu yapma sıklığı, mesane boynu gevşemesi ve retrograd ejakulasyona ek olarak, ejakulasyonu kontrol eden periferik ve santral mekanizmalara etkisi ile açıklanmaktadır. Tamsulosin periferik etkisini α_{1a} -reseptörlerini bloke ederek gösterir. Vezikula seminalis ve vaz deferensteki α_{1a} -reseptörlerinin blokajı bu organlardaki kontraksiyonları inhibe ederek ejakulat ve sperm transportunda bozulmaya neden olabilmektedir¹⁴¹⁻¹⁴². Tamsulosinin santral mekanizmalara etkisinden ise ejakulasyonun santral kontrolünden sorumlu olan 5HT_{1A} ve D₂ reseptörleri ile sakral spinal kordda lokalize α_{1d} -reseptörlerini bloke etmesi sorumludur¹⁴³⁻¹⁴⁷.

AUA meta-analizinde finasterid tedavisi sonrası kan basıncı değişimi, semptomatik ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesi görülme sıklığı plasebo ile benzer bulunmuştur¹⁰. Çalışmamızda da α -bloker monoterapisi grupları ve aynı α -blokerin dutasterid ile birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi grupları karşılaştırıldığında; kan basıncı değişimi, semptomatik ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesi görülme sıklığı bakımından kombinasyon tedavisi grupları ile α -bloker monoterapisi grupları arasında fark saptanmadı (p değerleri >0.05).

Debruyne ve ark.¹⁴⁸ klinik BPH'lı 4325 erkeği içeren randomize, çift kör, plasebo-kontrollü ve çok merkezli 3 çalışmanın sonucunda; dutasterid tedavisinin 12-24. aylarında erektil disfonksiyon, azalmış libido ve ejakulasyon bozukluğu görülme sıklığını sırasıyla %6.0-%1.7, %3.7-%0.6 ve %1.8-%0.5 olarak bildirmişlerdir. Tedavinin 12. ayında erektil disfonksiyon, azalmış libido ve ejakulasyon bozukluğu görülme sıklığı plaseboya oranla dutasterid grubunda daha yüksek bulunmakla beraber tedavinin 24. ayında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. CombAT çalışmasında¹¹⁴ ise 24 aylık tedavi sonrasında erektil disfonksiyon, azalmış libido, retrograd ejakulasyon, ejakulasyon başarısızlığı ve semen hacminde azalma sıklığı dutasterid ile kombinasyon tedavisi (dutasterid + tamsulosin) için sırasıyla %6-%7.4, %2.8-%3.4, %0.6-%4.2, %0.5-%2.4 ve %0.3-%1.8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tamsulosin ve dutasterid kombinasyonunun klinik etkinlik bakımından tamsulosin ve dutasterid monoterapilerinden üstün olduğu ancak ilaçla ilgili cinsel disfonksiyon görülme sıklığının da kombinasyon tedavisinde monoterapilerden fazla olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da α -bloker monoterapisi grupları ve aynı α -blokerin dutasterid ile birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi grupları karşılaştırıldığında; kombinasyon tedavisi gruplarında erektil disfonksiyon sıklığı daha yüksek bulundu (12 ve 24. aylar için p değerleri 0.001 ve 0.006). Ejakulasyon bozukluğu sıklığı ise kombinasyon tedavisi gruplarında biraz daha fazla bulunmakla beraber α -bloker monoterapisi grupları ile aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (12 ve 24. aylar için p değerleri 0.387 ve 0.632).

Uzun etkili selektif α_1 -blokerler genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır ve yan etkileri dolayısıyla ilacın kesilmesi çok sık karşılaşılan bir durum değildir. α -bloker tedavisi gören erkeklerin tedaviyi bırakma oranı ayda %0.01-1.6 olarak bildirilmiştir⁸. Djavan ve Marberger'in meta-analizi yan etki nedeniyle ilacın bırakılma oranının alfuzosin ve tamsulosin için %4-10, terazosin ve doksazosin için ek %4-10 oranı daha yüksek olduğunu ve yaşamsal önem taşıyan yan etkinin gelişmediğini göstermektedir¹³⁴. Çalışmamızda ise α -bloker kullanan hastaların %0.6'sının tedavinin 12. ayında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bıraktığı ve α -bloker türleri arasında bu oran açısından farklılık olmadığı (p=0.645), tedavinin 24. ayında ise tüm α -bloker gruplarında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bırakan hasta olmadığı saptanmıştır.

CombAT çalışmasında¹¹⁴ ilaçla ilgili herhangi bir istenmeyen olay nedeniyle ilacı bırakma oranları tamsulosin, dutasterid ve kombinasyon tedavisinde benzer olarak bildirilmiştir (Sırası ile %3, %3 ve %5). Çalışmamızda kombinasyon tedavisi kullanan hastaların %3.2'si tedavinin 12. ayında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bıraktığı ve kombinasyon tedavileri arasında bu oran açısından farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0.527). Tedavinin 24. ayında ise yalnız alfuzosin + dutasterid grubundaki 1 hastanın ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bıraktığı saptanmıştır. Genel olarak α -bloker monoterapisi grupları ve aynı α -blokerin dutasterid ile birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi grupları karşılaştırıldığında ise; tedavinin 12. ayında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bırakma oranının kombinasyon tedavisi gruplarında α -bloker monoterapisi gruplarına kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (p=0.001).

MTOPS⁸³ ve ALTESS⁸⁴ gibi plasebo kontrollü, uzun takip süreli çalışmaların plasebo kollarında BPH'nın ilerleyici bir hastalık olduğunu destekleyen yeterince kanıt bulunmaktadır. MTOPS çalışmasında hastalarda IPSS toplam skorunda ≥ 4 puan artış, akut idrar retansiyonu, renal yetmezlik, rekürren üriner sistem enfeksiyonu veya ürosepsis ile idrar kaçırma gibi durumlardan herhangi bir tanesinin gelişmesi klinik progresyon olarak değerlendirilmiş ve 4 yılın sonunda plasebo grubunda hastaların %17'sinde klinik progresyon geliştiği bildirilmiştir. Bu oran doksazosin ve finasterid gruplarında %10, kombinasyon tedavisi (doksazosin + finasterid) grubunda ise % 5 olarak bulunmuş ve her üç tedavi grubunun da klinik progresyon hızını azalttığı bildirilmiştir. Yine 4 yılın sonunda invaziv tedaviye geçiş oranları plasebo, doksazosin, finasterid ve kombinasyon tedavisi grupları için sırasıyla %5, %3, %2 ve %1 olarak bulunmuş, invaziv tedaviye geçiş riskini yalnız finasterid ve kombinasyon tedavisinin azalttığı bildirilmiştir. ALTESS çalışmasında ise IPSS toplam skorunda ≥ 4 puan artış, akut idrar retansiyonu ve cerrahi tedaviye geçilmesi progresyon olarak değerlendirilmiş ve 2. yıllık takip sonrasında genel progresyon oranı plasebo grubunda alfuzosine göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %22.1 ve %16.3, p değeri=0.008). 2 yılın sonunda invaziv tedaviye geçiş oranları plasebo ve alfuzosin grupları için sırasıyla %6.5 ve %5.1 olarak bulunmuş, alfuzosinin invaziv tedaviye geçiş riskini azalttığı bildirilmiştir (p=0.18).

Çalışmamızda α -bloker kullanan hastaların %3.5'inde tedavinin 12. ayında, tedavi başarısızlığı nedeniyle, cerrahi tedaviye geçildiği ve α -bloker türleri arasında bu oran açısından farklılık olmadığı saptanmıştır ($p=0.928$). Tedavinin 24. ayında hiçbir α -bloker grubunda cerrahi tedaviye geçilen hasta olmadığı saptanmamıştır. Kombinasyon tedavisi kullanan hastaların ise %1.6'sında tedavinin 12. ayında, tedavi başarısızlığı nedeniyle, cerrahi tedaviye geçildiği ve kombinasyon tedavileri arasında bu oran açısından farklılık olmadığı saptanmıştır ($p=0.342$). Tedavinin 24. ayında yalnız alfuzosin + dutasterid grubundaki 1 hastada tedavi başarısızlığı nedeniyle, cerrahi tedaviye geçildiği saptanmıştır. Genel olarak α -bloker monoterapisi grupları ve aynı α -blokerin dutasterid ile birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi grupları karşılaştırıldığında ise; tedavinin 12. ayında, tedavi başarısızlığı nedeniyle, cerrahi tedaviye geçiş oranının α -bloker gruplarında kombinasyon tedavisi gruplarına kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0.091$).

SONUÇ VE ÖNERİLER

BPO düşündüren AÜSS olan, orta/ağır derecede semptomatik hastaların medikal tedavisinde α -bloker monoterapileri ve kombinasyon tedavileri etkin ve güvenilir tedavi yöntemleridir.

Günümüzde kullanılması önerilen 4 farklı α -blokerin (alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosin) klinik ve laboratuvar parametreleri üzerine etkileri benzerken yan etki profilleri farklılık göstermektedir. Alfuzosin en az sıklıkta erektil disfonksiyon gelişimine yol açan, doksazosin ve terazosin hipertansif hastalarda daha fazla olmak üzere kan basıncını düşüren, en sık semptomatik ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesine yol açan, tamsulosin ise en sık ejakulator disfonksiyon gelişimine yol açan α -bloker olarak gözükmemektedir.

Kombinasyon tedavileri, büyük prostatlı ($>30 \text{ cm}^3$) hastalarda, α -bloker monoterapilerinden daha üstün klinik düzelme sağlarlar. PSA ve PV üzerine etkisi olmayan α -blokerlerin aksine tedaviye dutasterid eklenmesi PSA ve PV'yi azaltmaktadır. Kombinasyon tedavileri ile PSA'nın 6. aydan itibaren yaklaşık %50 oranında azaldığı ancak T/F PSA oranının değişmediği unutulmamalıdır. Kombinasyon tedavileri α -bloker monoterapilerinden daha üstün klinik düzelme sağlamakla beraber ilaçla ilgili cinsel disfonksiyon başta olmak üzere yan etki görülme sıklığı da kombinasyon tedavilerinde daha fazladır.

KAYNAKLAR

1. Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990; 17:495-508.
2. Berry SJ , Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132:474-9.
3. Guess HA. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1995; 22:247-61.
4. Christopher RC. The total approach in lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) management: Introduction and conclusions. Eur Urol Suppl 2003; 2:1–5.
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al; Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003; 61: 37-49.
6. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br J Urol 1975; 47:193-202.
7. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. Br J Urol 1976; 48:255-63.
8. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/BPH.pdf. Erişim tarihi: 29.08.2009
9. Jardin A. The role of alpha blockers in BPH. Prog Clin Biol Res 1994; 386:279-83.
10. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol. 2003; 170:530-47.
11. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 Guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH Guidelines). Eur Urol 2004; 46:547-54.
12. Gürkan L, Akçetin Z. Prostatın embriyolojik gelişimi. Prostatın benign hastalıkları. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009; 3-6.

13. Veltri R, Rodriguez R. Molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (eds). Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:2677-726.
14. De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. J Urol 1998; 160:2381-92.
15. Peehl DM. Primary cell cultures as models of prostate cancer development. Endocr Relat Cancer 2005; 12:19-47.
16. Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract .In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al (eds). Campbell's Urology. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992:40-69.
17. Brooks JD. Anatomy of lower urinary tract and male genitalia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (eds). Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:38-77.
18. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988; 12:619-33.
19. Aşçı R. Prostat anatomisi. Kadioğlu A, Aşçı R, Semerci B ve ark (ed). Prostatın benign hastalıkları. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009; 7-10.
20. Erol H. Prostat ve ejakülasyon. Prostatın benign hastalıkları. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009; 51-6.
21. Altay B, Çıklı N. Fertilité fizyolojisi. Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark (ed). Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. 1. Basım. İstanbul: Acar Matbaacılık, 2004; 115-123.
22. Roehrborn CG, McConnell JD. Benign prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (eds). Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:2727-65.
23. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate Suppl, 1989;2:33-50.
24. Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. Prostate 1984;5:545-57.
25. McConnell JD. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation. Br J Urol 1995; 76(Suppl 1):5-10.

26. Marcelli M, Cunningham GR. Hormonal signaling in prostatic hyperplasia and neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3463-8.
27. Barrack ER, Bujnovszky P, Walsh PC. Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic, and malignant prostatic tissues: characterization of nuclear salt-resistant receptors. *Cancer Res* 1983;43:1107-16.
28. Rennie PS, Bruchovsky N, Goldenberg SL. Relationship of androgen receptors to the growth and regression of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1988; 11(Suppl 2):13-7.
29. Solok V, Demirkesen O. Benign prostat hiperplazisinin medikal tedavisi: Hormonal tedavi ve aromataz baskılayıcılar. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1:64-70.
30. Moore RJ, Gazak JM, Quebbeman JF, Wilson JD. Concentration of dihydrotestosterone and 3 alpha-androstane diol in naturally occurring and androgen-induced prostatic hyperplasia in the dog. *J Clin Invest* 1979; 64:1003-10.
31. Partin AW, Oesterling JE, Epstein JI, Horton R, Walsh PC. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1991; 145:405-9.
32. Kerr JF, Searle J. Deletion of cells by apoptosis during castration-induced involution of the rat prostate. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1973; 13:87-102.
33. Tenniswood M. Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate: an hypothesis. *Prostate* 1986; 9:375-85.
34. Cunha CR, Chung LWK, Shannon JM, Taguchi O, Fuji H. Hormone-induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymal-epithelial interactions. *Recent Prog Hormone Res*, 1983;39,559.
35. Steiner MS. Review of peptide growth factors in benign prostatic hyperplasia and urological malignancy. *J Urol* 1995; 153:1085-96.
36. Aktaş A, Çevik İ. Benign prostat hasatalıkları. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (ed). *Temel Üroloji*. 3. Basım. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007; 855-70.
37. Deshmukh N, Scotson J, Dodson AR, Smith PH, Ke Y, Foster CS. Differential expression of acidic and basic fibroblast growth factors in benign prostatic hyperplasia identified by immunohistochemistry. *Br J Urol* 1997 ;80:869-74.

38. Story MT. Regulation of prostate growth by fibroblast growth factors. *World J Urol* 1995; 13:297-305.
39. Tutrone RF Jr, Ball RA, Ornitz DM, Leder P, Richie JP. Benign prostatic hyperplasia in a transgenic mouse: a new hormonally sensitive investigatory model. *J Urol* 1993; 149:633-9.
40. Fukabori Y, Yan G, Yamanaka H, McKeehan WL. Rapid induction of keratinocyte growth factor (FGF-7) and beta-actin after exposure of prostate stromal cells to androgen. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1994; 30:745-6.
41. Thomson AA. Role of androgens and fibroblast growth factors in prostatic development. *Reproduction* 2001;121:187-95.
42. Polnaszek N, Kwabi-Addo B, Wang J, Ittmann M. FGF17 is an autocrine prostatic epithelial growth factor and is upregulated in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2004; 15;60:18-24.
43. Soultzis N, Karyotis I, Delakas D, Spandidos DA. Expression analysis of peptide growth factors VEGF, FGF2, TGFB1, EGF and IGF1 in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Oncol* 2006;29:305-14.
44. Walsh K, Sriprasad S, Hopster D, Codd J, Mulvin D. Distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) in prostate disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5:119-22.
45. Aksoy Y, Aksoy H, Bakan E, Atmaca AF, Akçay F. Serum insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 in localized, metastasized prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2004; 72:62-5.
46. Li Z, Habuchi T, Tsuchiya N, et al. Increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia associated with transforming growth factor-beta 1 gene polymorphism at codon10. *Carcinogenesis* 2004; 25:237-40.
47. Anglin IE, Glassman DT, Kyprianou N. Induction of prostate apoptosis by alpha1-adrenoceptor antagonists: mechanistic significance of the quinazoline component. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:88-95.
48. Partin JV, Anglin IE, Kyprianou N. Quinazoline-based alpha 1-adrenoceptor antagonists induce prostate cancer cell apoptosis via TGF-beta signalling and I kappa B alpha induction. *Br J Cancer* 2003;19;88:1615-21.

49. Lin VK, Benaim EA, McConnell JD. Alpha-blockade downregulates myosin heavy chain gene expression in human benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57:170-5.
50. Dinh DT, Frauman AG, Sourial M, Casley DJ, Johnston CI, Fabiani ME. Identification, distribution, and expression of angiotensin II receptors in the normal human prostate and benign prostatic hyperplasia. *Endocrinology* 2001; 142:1349-56.
51. Mora GR, Olivier KR, Mitchell RF Jr, Jenkins RB, Tindall DJ. Regulation of expression of the early growth response gene-1 (EGR-1) in malignant and benign cells of the prostate. *Prostate* 2005; 63:198-207.
52. Lin VK, Wang SY, Boetticher NC, et al. Alpha(2) macroglobulin, a PSA binding protein, is expressed in human prostate stroma. *Prostate* 2005; 15;63:299-308.
53. Theyer G, Kramer G, Assmann I, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest* 1992;66:96-107.
54. Blotnik S, Peoples GE, Freeman MR, Eberlein TJ, Klagsbrun M. T lymphocytes synthesize and export heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and basic fibroblast growth factor, mitogens for vascular cells and fibroblasts: Differential production and release by CD4+ and CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2890–94.
55. Freeman MR, Schneck FX, Gagnon ML, et al. Peripheral blood T lymphocytes and lymphocytes infiltrating human cancers express vascular endothelial growth factor: a potential role for T cells in angiogenesis. *Cancer Res* 1995; 55:4140-5.
56. König JE, Senge T, Allhoff EP, König W. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Prostate* 2004; 58:121-9.
57. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994; 152:115-9.
58. Partin AW, Page WF, Lee BR, Sanda MG, Miller RN, Walsh PC. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. *Urology* 1994; 44:646-50.

59. Tarcan T. Erkeklerde alt üriner sistem semptomlarında ayırıcı tanı: Mesane güvenilir bir tanıdır. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1:30-7.
60. Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. *Prostate Suppl* 1989; 2:69-77.
61. Arıkan N. Alt üriner sistem yaşlanma ile ortaya çıkan değişiklikler ve bunların benign prostat hiperplazisi ile ilişkisi. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1:24-9.
62. Civantos Calzada B and Aleixandre de Artinano A. Alpha adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res* 2001;44:195-208.
63. Schwinn DA. The role of alpha1-adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2001; 88(Suppl 2):27-34.
64. Langer SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol* 1974; 23:1793-800.
65. Docherty JR. Subtypes of functional alpha1- and alpha2-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1998; 361:1-15.
66. Caine M. Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17:641-9.
67. Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, et al. Quantification and distribution of alpha 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: Comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. *Br J Pharmacol* 1996; 119:797-803.
68. Walden PD, Gerardi C, Lepor H. Localization and expression of the alpha 1a, alpha 1b and alpha 1d –adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate. *J Urol* 1999; 161:635-40.
69. Lekili M, Müezzinoğlu T. Benign prostat hiperplazisi: Epidemiyoloji ve doğal seyri. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1:15-23.
70. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338:469-71.
71. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, et al The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150:85-9.
72. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masumori N, et al. Prevalence of prostatism in Japanese men in a community-based study with comparison to a similar American study. *J Urol* 1995; 154:391-5.

73. Sagnier PP, MacFarlane G, Richard F, Botto H, Teillac P, Boyle P. Results of an epidemiological survey using a modified American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia in France. *J Urol* 1994; 151:1266-70.
74. Hunter DJ, Berra-Unamuno A, Martin-Gordo A. Prevalence of urinary symptoms and other urological conditions in Spanish men 50 years old or older. *J Urol*. 1996; 155:1965-70.
75. Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, Schröder FH. The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. *Br J Urol* 1995; 75:622-30.
76. Chen TI, Hsu YS, Wu TT. Lower urinary tract symptoms and uroflow in a community-based sample of Taiwanese men. *J Chin Med Assoc* 2003; 66:84-8.
77. Overland GB, Vatten L, Rhodes T, et al. Lower urinary tract symptoms, prostate volume and uroflow in norwegian community men. *Eur Urol* 2001; 39:36-41.
78. Norman RW, Nickel JC, Fish D, Pickett SN. 'Prostate-related symptoms' in Canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationships among symptoms. *Br J Urol* 1994; 74:542-50.
79. Lee E, Yoo KY, Kim Y, Shin Y, Lee C. Prevalence of lower urinary tract symptoms in Korean men in a community-based study. *Eur Urol* 1998; 33:17-21.
80. Andersson SO, Rashidkhani B, Karlberg L, Wolk A, Johansson JE. Prevalence of lower urinary tract symptoms in men aged 45-79 years: a population-based study of 40 000 Swedish men. *BJU Int* 2004; 94:327-31.
81. Akı FT, Aygun C, Bilir N, Erkan I, Ozen H. Prevalence of lower urinary tract symptoms in a community-based survey of men in Turkey. *Int J Urol* 2003; 10:364-70.
82. Kılınç M, Günen S. AÜSS/BPH doğal seyir. Prostatın benign hastalıkları. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009; 159-165.

- 83.** McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:2387-98.
- 84.** Roehrborn CG; ALTESS Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int* 2006; 97:734-41.
- 85.** Miano R, De Nunzio C, Asimakopoulos AD, Germani S, Tubaro A. Treatment options for benign prostatic hyperplasia in older men. *Med Sci Monit* 2008; 14:94-102.
- 86.** http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/BPH.pdf Erişim tarihi: 29.08.2009
- 87.** Tarcan T, Yazıcı C. BPH tanı ve tedavisinde EAU ve AUA kılavuzlarının karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 2006; 32:110-7.
- 88.** Yaman Ö. Kılavuzlar eşliğinde benign prostat hiperplazisi tanısı. Özen H, Türkeri (ed). *Üroonkoloji Kitabı*. 1. basım. Ankara: Ertem Basın Yayın, 2007: 44958-96.
- 89.** Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 53:581-9.
- 90.** Roehrborn CG, Malice MP, Cook TJ, Girman CJ. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: A comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. *Urology* 2001; 58:210-6.
- 91.** Roehrborn CG, McConnell JD, Saltzman B, et al; PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Storage (irritative) and voiding (obstructive) symptoms as predictors of benign prostatic hyperplasia progression and related outcomes. *Eur Urol* 2002; 42:1-6.
- 92.** Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: A decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162:293-306.

93. Gerber GS, Goldfischer ER, Karrison TG, Bales GT. Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997; 49:697-702.
94. Peterson AC, Webster GD. Urodynamic and videourodynamic evaluation of voiding dysfunction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:1986-2010.
95. Wilkinson AG, Wild SR. Is pre-operative imaging of the urinary tract worthwhile in the assessment of prostatism? *Br J Urol* 1992; 70:53-7.
96. Koch WF, Ezz El Din K, de Wildt MJ. The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996; 155:186-9.
97. Gemalmaz H. BPH'de klinik uygulama kılavuzları. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33:92-9.
98. Harkaway RC, Issa MM. Medical and minimally invasive therapies for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9:204-14.
99. Speakman MJ. Initial choices and final outcomes in lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2001; 40(Suppl 4):21-30.
100. Kirby R, Lepor H. Evaluation and management of benign prostatic hyperplasia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:2766-802.
101. Bedük Y. Benign prostat hiperplazisinde alfa-blokörlerin yeri. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1:54-63.
102. Kirby RS, Coppinger SW, Corcoran MO, Chapple CR, Flannigan M, Milroy EJ. Prazosin in the treatment of prostatic obstruction. A placebo-controlled study. *Br J Urol* 1987; 60:136-42.
103. Iacovou JW, Dunn M. Indoramin--an effective new drug in the management of bladder outflow obstruction. *Br J Urol* 1987; 60:526-8.
104. Shapiro E. Embryologic development of the prostate. *Urol Clin North Am* 1990; 17:487-93.

105. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Goldstein JL, MacDonald PC, Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med* 1974; 29:944-9.
106. McConnell JD. Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression. *Prostate Suppl* 1990; 3:45-59.
107. Vermeulen A, Giagulli VA, De Schepper P, Buntinx A, Stoner E. Hormonal effects of an orally active 4-azasteroid inhibitor of 5 alpha-reductase in humans. *Prostate* 1989; 14:45-53.
108. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, et al; Prospect Study Group. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *Can Med Assoc J* 1996;155:1251-9.
109. Stoner E. Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994; 43:284-94.
110. Marihart S, Harik M, Djavan B. Dutasteride: A review of current data on a novel dual inhibitor of 5 α reductase. *Rev Urol* 2005; 7:203-10.
111. Lowe FC and Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. *Urology* 1999; 53:671-8.
112. Lowe FC. Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 55(Suppl 1):71-6.
113. Direikorn K. The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Worl J Urol* 2002; 19:426-35.
114. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008; 179:616-21.
115. Özgür A, Türkeri LN. Çok merkezli prospektif çalışma sonuçlarına göre BPH'da kombinasyon tedavisinin yeri. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1:71-4.
116. Çal Ç, Şimşir A. Benign prostat hiperplazisi cerrahi tedavisinde klasik yöntemler. Özen H, Türkeri (ed). *Üroonkoloji Kitabı*. 1. basım. Ankara: Ertem Basın Yayın, 2007: 487-96.

117. Irani J. Are all alpha-blockers created the same? *Eur Urol* 2006; 49:420-2.
118. Küçükdurmaz F, Tezer M, Muradov Z, Kadioğlu A. AÜSS/BPH'de medikal tedavi. Kadioğlu A, Aşçı R, Semerci B ve ark (ed). *Prostatın benign hastalıkları*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009; 127-31.
119. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: An overview. *Rev Urol* 2005; 7(Suppl 9):3-14.
120. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al; Veterans Affairs Cooperative Studies, Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335:533-9.
121. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al; European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998; 34:169-75.
122. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003 ;61:119-26.
123. Bozlu M, Çayan S, Akbay E, Erdem E, Doruk E, Ulusoy E. Selim prostat hiperplazili hastalarda selektif alfa-1 reseptör blokerlerinin serum total ve serbest prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi ile serbest/total PSA oranı üzerine etkileri. *Türk Üroloji Dergisi* 2002; 28:307-12.
124. Koçak T, Tellaloğlu S, Cüreklibatür İ ve ark. Benin (selim) prostat hiperplazisinde alfuzosin (2,5 mg x 3) kullanımının etkinliği ve güvenilirliği: Türkiye klinik çalışması (çok merkezli çalışma). *Türk Üroloji Dergisi* 2001; 27:336-44.
125. Lepor H for the Tamsulosin Investigator Group. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998; 51:892-900.

126. Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ, Padley RJ, and The Hycat Investigator Group. Serial prostate specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12-month placebo controlled study with terazosin. *Urology* 1997; 50: 556-61.
127. Keetch DW, Andriole GL, Ratliff TL, Catalona WJ. Comparison of percent free prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia treated with finasteride, terazosin, or watchful waiting. *Urology* 1997; 50:901-5.
128. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIB3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60:434-41.
129. Roehrborn CG, Rosen RC. Medical therapy options for aging men with benign prostatic hyperplasia: focus on alfuzosin 10 mg once daily. *Clin Interv Aging* 2008; 3:511-24.
130. Narayan P, Tewari A; United States 93-01 Study Group. A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998; 160:1701-6.
131. Kirby RS. Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. *Urology* 1995; 46:182-6.
132. Kirby RS. Terazosin in benign prostatic hyperplasia: effect on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Br J Urol* 1998; 82:373-9.
133. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-75.
134. Djavan B, Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999; 36:1-13.
135. Kaplan SA. α -blocker therapy: current update. *Rev Urol* 2005; 7(Suppl8):34-42.

- 136.** Lepor H. Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2007; 9:181-90.
- 137.** Tezer M, Cangüven Ö, Memmedov F, Kadioğlu A. BPH'de alfa bloker tedavisi ve cinsel işlevlere etkileri. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33:24-35.
- 138.** Efesoy O, Çayan S, Akbay E, Bozlu M, Karazindiyanoglu S. The effect of alpha blockers on sexual functions in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A randomized prospective comparative study. Joint Meeting of the XIth Congress of the European Society for Sexual Medicine and International Society for Sexual Medicine, December 7-11, 2008, Brussels, Belgium. *J Sex Med*, 78.
- 139.** Efesoy O, Çayan S, Özbay E, Saylam B, Tek M, Akbay E. Benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde alfa bloker kullanımının cinsel fonksiyonlara etkisi: Prospektif, randomize-kontrollü karşılaştırmalı çalışma. VIII. Ulusal Androloji Kongresi, 20-23 Mayıs 2009, İzmir. Kongre Özet Kitabı, 32.
- 140.** Hellstrom WJG, Sika SC. Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* 2006; 176:1529-33.
- 141.** Giuliano F, Bernabe J, Droupy S, Alexandre L, Allard J. A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats. *BJU Int* 2004; 93: 605-8.
- 142.** Tambaro S, Ruiu S, Dessi C, Mongeau R, Marchese G, Pani L. Evaluation of tamsulosin and alfuzosin activity in the rat vas deferens: Relevance to ejaculation delays. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312:710-7.
- 143.** Pulito V, Li X, Varga SS, et al: An investigation of the uroselective properties of four novel alpha 1a-adrenergic receptor subtype-selective antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294:224-9.
- 144.** Andersson KE, Wyllie MG: Ejaculatory dysfunction: why all the alpha-blockers are not equal. *BJU Int* 2003; 92:876-7.

- 145.** Giuliani F, Bernabe BJ, Laurin M, et al. Tamsulosin impairs bulbospongious muscle (BS) contractions induced by central injection of 8-hydroxy-2-(DI-N-Propylamino) Tetralin (8-OH-DPAT) in anaesthetised rats while alfuzosin does not. XXth Congress of the European Association of Urology, March 16 – 19, 2005, Istanbul, Turkey. *Eur Urol* 2005 4: 141A, 2005.
- 146.** Giuliano FA, Clément P, Denys P, Alexandre L, Bernabé J. Comparison between tamsulosin and alfuzosin on the expulsion phase of ejaculation in rats. *BJU Int* 2006; 98:876-9.
- 147.** Kwabe K. Current status of research on prostate selective alpha-1 antagonists. *Br J Urol* 1998; 81(Suppl 1):48-50.
- 148.** Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C; ARIA3001, ARIA3002 and ARIB3003 Study Investigators. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004; 46:488-94.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- AUA:** Amerika Üroloji Birliği
- AÜSS:** Alt Üriner Sistem Semptomları
- BPB:** Benign Prostat Büyümesi
- BPH:** Benign Prostat Hiperplazisi
- BPO:** Benign Prostatik Obstrüksiyon
- DHT:** Dihidro Testosteron
- EAU:** European Association of Urology; Avrupa Üroloji Birliği
- EGF:** Epidermal Growth Factor; Epidermal Büyüme Faktörü
- FGF:** Fibroblastic Growth Factor; Fibroblastik Büyüme Faktörü
- FPSA:** Free Prostate Specific Antigen; Serbest Prostat Spesifik Antijen
- ICS:** International Continence Society; Uluslararası Kontinans Derneği
- IGFs:** Insulin-like Growth Factors; İnsülin benzeri Büyüme Faktörleri
- IPSS:** International Prostate Symptom Score; Uluslararası Prostat Semptom Skoru
- KGF:** Keratinocyte Growth Factor; Keratinosit Büyüme Faktörü
- LQ:** Life Quality; Yaşam Kalitesi
- MÇT:** Mesane Çıkım Tıkanıklığı
- MFR:** Maximum Flow Rate; Tepe Akım Hızı
- PSA:** Prostat Spesifik Antijen
- PSİS:** Sistolik Kan Basıncı
- PDİAS:** Diastolik Kan Basıncı
- PV:** Prostat Volümü
- PVR:** Post-Void Residual; İşeme Sonrası Kalan İdrar Miktarı
- TGF:** Transforming Growth Factor; Dönüştürücü Büyüme Faktörü
- TPSA:** Total Prostate Specific Antigen; Total Prostat Spesifik Antijen
- TUIP:** TransUrethral Incision of the Prostate; Transüretral Prostat İnsizyonu
- TURP:** TransUrethral Resection of the Prostate; Transüretral Prostat Rezeksiyonu
- TUVP:** TransUrethral Vaporization of the Prostate; Transüretral prostat vaporizasyonu
- VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor; Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Normal insan prostatının anatomik yapısı ve yerleşimi).....	10
Şekil 2 (Prostatın J. E. McNeal tarafından tanımlanan zonal anatomisi) ...	12
Şekil 3 (Hücre çoğalması ile apoptozis arasındaki dengenin bozulmasında androjenlerin ve büyüme faktörlerinin rolü)	18
Şekil 4 (Hald'ın halka modeli)	21
Şekil 5 (Erkek alt üriner sisteminde α_1 -adrenerjik reseptör alt tiplerinin dağılımı)	23
Şekil 6 (α -bloker tedavisi sonrası PV değişimi).....	43
Şekil 7 (Kombinasyon tedavisi sonrası PV değişimi)	44
Şekil 8 (α -bloker tedavisi sonrası MFR değişimi).....	45
Şekil 9 (Kombinasyon tedavisi sonrası MFR değişimi)	46
Şekil 10 (α -bloker tedavisi sonrası PVR değişimi)	47
Şekil 11 (Kombinasyon tedavisi sonrası PVR değişimi)	48
Şekil 12 (α -bloker tedavisi sonrası TPSA değişimi)	49
Şekil 13 (Kombinasyon tedavisi sonrası TPSA değişimi)	50
Şekil 14 (α -bloker tedavisi sonrası FPSA değişimi)	51
Şekil 15 (Kombinasyon tedavisi sonrası FPSA değişimi)	52
Şekil 16 (α -bloker tedavisi sonrası IPSS değişimi)	53
Şekil 17 (Kombinasyon tedavisi sonrası IPSS değişimi).....	54
Şekil 18 (α -bloker tedavisi sonrası LQ değişimi).....	55
Şekil 19 (Kombinasyon tedavisi sonrası LQ değişimi)	56
Şekil 20 (α -bloker tedavisi sonrası PSİS değişimi)	57
Şekil 21 (Kombinasyon tedavisi sonrası PSİS değişimi).....	58
Şekil 22 (α -bloker tedavisi sonrası PDİAS değişimi).....	59
Şekil 23 (Kombinasyon tedavisi sonrası PDİAS değişimi)	60
Şekil 24 (Tedavinin 12. ayında ortostatik hipotansiyon görülme yüzdesi)....	64
Şekil 25 (Tedavinin 24. ayında ortostatik hipotansiyon görülme yüzdesi)....	64
Şekil 26 (Tedavinin 12. ayında baş dönmesi görülme yüzdesi).....	65
Şekil 27 (Tedavinin 24. ayında baş dönmesi görülme yüzdesi).....	65
Şekil 28 (Tedavinin 12. ayında erektil disfonksiyon görülme yüzdesi)	66
Şekil 29 (Tedavinin 24. ayında erektil disfonksiyon görülme yüzdesi)	66

Şekil 30 (Tedavinin 12. ayında ejakulasyon bozukluğu görülme yüzdesi) ...	67
Şekil 31 (Tedavinin 24. ayında ejakulasyon bozukluğu görülme yüzdesi) ...	67
Şekil 32 (Tedavinin 12. ayında tedaviyi bırakma yüzdesi)	68
Şekil 33 (Tedavinin 24. ayında tedaviyi bırakma yüzdesi)	68
Şekil 34 (Tedavinin 12. ayında cerrahi tedaviye geçiş yüzdesi).....	69
Şekil 35 (Tedavinin 12. ayında cerrahi tedaviye geçiş yüzdesi).....	69

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (ICS 2002 standartizasyon raporunda yer alan tanımlamalar).....	20
Tablo 2 (ICS 2002 AÜSS sınıflaması)	26
Tablo 3 (BPO düşündüren AÜSS olan hastalarda tedavi alternatifleri)	33
Tablo 4 (BPO düşündüren AÜSS medikal tedavisinde kullanılan α -blokerler)	35
Tablo 5 Hasta seçim kriterleri	40
Tablo 6 (Kullanılan medikal tedavi protokolleri)	40
Tablo 7 (α -bloker tedavisi başlanan hastaların bazal değerleri)	42
Tablo 8 (Kombinasyon tedavisi başlanan hastaların bazal değerleri)	42
Tablo 9 (α -bloker tedavisi sonrası PV değişimi)	43
Tablo 10 (Kombinasyon tedavisi sonrası PV değişimi)	44
Tablo 11 (α -bloker tedavisi sonrası MFR değişimi)	45
Tablo 12 (Kombinasyon tedavisi sonrası MFR değişimi)	46
Tablo 13 (α -bloker tedavisi sonrası PVR değişimi)	47
Tablo 14 (Kombinasyon tedavisi sonrası PVR değişimi)	48
Tablo 15 (α -bloker tedavisi sonrası TPSA değişimi)	49
Tablo 16 (Kombinasyon tedavisi sonrası TPSA değişimi)	50
Tablo 17 (α -bloker tedavisi sonrası FPSA değişimi)	51
Tablo 18 (Kombinasyon tedavisi sonrası FPSA değişimi)	52
Tablo 19 (α -bloker tedavisi sonrası IPSS değişimi)	53
Tablo 20 (Kombinasyon tedavisi sonrası IPSS değişimi)	54
Tablo 21 (α -bloker tedavisi sonrası LQ değişimi)	55
Tablo 22 (Kombinasyon tedavisi sonrası LQ değişimi)	56
Tablo 23 (α -bloker tedavisi sonrası PSİS değişimi)	57
Tablo 24 (Kombinasyon tedavisi sonrası PSİS değişimi)	58
Tablo 25 (α -bloker tedavisi sonrası PDİAS değişimi)	59
Tablo 26 (Kombinasyon tedavisi sonrası PDİAS değişimi)	60
Tablo 27 (α -blokerlerin yan etki, tedaviyi bırakma ve cerrahi tedaviye geçiş oranları)	63
Tablo 28 (Kombinasyon tedavilerinin yan etki, tedaviyi bırakma ve cerrahi tedaviye geçiş oranları)	63

EK-1. Türk Prostat Sağlık Konseyi'nce IPSS'den Uyarlanan ' Türk Semptom Skoru'.

Hasta adı-soyadı:		Doğum tarihi:		Protokol no:			
Değerlendirilme tarihi:		İlk değerlendirme () ...tedavisi sırasında izlem ...tedavisinden sonra izlem ...Cerrahi sonrası izlem					
ULUSLARARASI PROSTAT SEMPTOM SKORU (IPSS; International Prostate Symptom Score)							
Son bir ay içinde	Hiçbir zaman	Beş defada bir (seyrek)	Yarıdan az (ara sıra)	Yarı yarıya	Yarıdan fazlasında (sıklıkla)	Hemen hemen her zaman (genellikle)	
1- İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
2-İşedikten sonraki 2 saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musun?	0	1	2	3	4	5	
3-Kesik kesik işiyor musun?	0	1	2	3	4	5	
4-İdrarınız geldiğinde tutamadığınız oluyor mu?	0	1	2	3	4	5	
5-İdrar akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
6-İdrara başlarken ıkınarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5	
	Hiç	1 kere	2 kere	3 kere	4 kere	5 veya fazla kez	
7-Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0	1	2	3	4	5	
Toplam IPSS Skoru :							
ÜRİNER SEMPTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ							
1-Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar durumunuz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz?	Mutlu olurum	Memnun olurum	İyi	Kararsız (bazen iyi, bazen kötü)	Çoğunlukla kötü	Mutsuz olurum	Berbat
	0	1	2	3	4	5	6
Yaşam Kalitesini Değerlendirme İndeksi:							
Semptom skorunun değerlendirilmesi:							
➤ 0-7: Hafif derece semptomatik							
➤ 8-19: Orta derece semptomatik							
➤ 20-35: Ağır derece semptomatik							