

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI OLAN ERKEK
HASTALARDA ULUSLARARASI PROSTAT SEMPTOM
SKORUNUN DEPOLAMA VE BOŞALTMA
SEMPTOMLARINA GÖRE AYRIMININ TEDAVİ SEÇİMİ
VE BAŞARISINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERKAN ALTINTAS

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ZAFER SINIK

DENİZLİ 2009

Prof.Dr.Zafer SINIK danışmanlığında Dr. Serkan ALTINTAS tarafından yapılan “Alt Üriner Sistem Semptomları Olan Erkek Hastalarda Uluslararası Prostat Semptom Skorunun Depolama ve Boşaltma Semptomlarına Göre Ayrımın Tedavi Seçimi ve Başarısına Etkisi ” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Ö.Levent TUNCAY

ÜYE Prof. Dr. Zafer SINIK

ÜYE Prof.Dr.Zafer AYBEK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

02.11.2009

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

Zafer

TEŐEKKÜR

Üroloji kliniğine başladığım günden itibaren bilgi, deneyim ve desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Levent Tuncay'a, Sn. Prof. Dr. Zafer Aybek'e, Sn. Prof. Dr. Tahir Turan'a, Sn. Doç. Dr. Saadettin Y. Eskiçorapçı'ya, Sn. Yrd. Doç. Dr. Cenk Acar'a ve özellikle tez hocam Sn. Prof. Dr. Zafer Sınık'a teőekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarında bana yardımcı olan bütün asistan arkadaşlarıma, her zaman desteklerini hissederek yaşadığım, yardımlarını benden hiç esirgemeyen ailem ve sevgili eşim Őebnem Altıntas'a teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
TERMİNOLOJİ	3
NEDENLER	5
PATOFİZYOLOJİ	7
TANISAL YÖNTEMLER	9
TEDAVİ	15
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	28
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	52
ÖZET	54
SUMMARY	56
KAYNAKLAR	58

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Çalışma grupları	25
Tablo -2 d/T skoruna göre gruplara ayrılan hastaların özellikleri	28
Tablo -3 Sıkışma tipi idrar kaçırma varlığının gruplar arasında dağılımı	29
Tablo -4 Sıkışma tipi idrar kaçırma şiddetinin gruplar arasında dağılımı	29
Tablo -5 Acil sıkışma hissi varlığının gruplara göre dağılımı	29
Tablo -6 d/T oranına göre α -blokör veya antikolinergik ilaç başlanan hastaların başarı oranları	30
Tablo-7 Birinci basamak tedavinin başarısız olması nedeniyle kombinasyon tedavisi verilen hastaların gruplara göre tedavi başarı oranları	30
Tablo-8 α -blokör tedavinin başarılı olduğu ve olmadığı hastaların verileri.	31
Tablo-9 α -blokör tedaviden fayda gören ve görmeyen hastaların ürodinamik çalışma bulguları	32
Tablo-10 α -blokör tedavi öncesi ve sonrası hasta verileri.	32
Tablo-11 Antikolinergik tedavi başlanan hastalardan tedavide başarılı olunan veya olunmayan hastaların verileri.	33
Tablo-12 Antikolinergik tedaviden fayda gören ve görmeyen hastaların ürodinamik çalışma bulguları	34
Tablo-13 Antikolinergik tedavi öncesi ve sonrası hasta verileri	34
Tablo-14 Kombinasyon tedavisi verilen hastaların ürodinamik bulguları	35
Tablo-15 Kombinasyon tedavisi öncesi ve sonrası hasta verileri	35
Tablo-16 Gruplara göre ürodinamik bulgular	36
Tablo-17 Hastaların yaşa göre özellikleri	36

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 BPH, AÜSS ve MÇO arasındaki ilişki	6
Şekil-2 UPSS sorgu formu.	21
Şekil-3 Ultrason ile detrusor duvar kalınlığı ölçümü.	22
Şekil-4 Kliniğimizde yapılan bir üroflowmetri raporu	23
Şekil-5 Normal bir dolun sistometri grafiği	23
Şekil-6 Detrusor aşırı aktivitesi ile uyumlu bir dolun sistometri grafiği	24
Şekil-7 Normal bir basınç akım çalışması grafiği	24
Şekil-8 Mesane çıkım obstrüksiyonu olan bir hastaya ait ICS nomogramı	25
Şekil-9 Tedavi algoritması	26

KISALTMALAR DİZİNİ

AAM : Aşırı Aktif Mesane

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AİM : Artık İdrar Miktarı

AÜR : Akut Üriner Retansiyon

AÜSS : Alt Üriner Sistem Semptomları

BAÇ : Basınç Akım Çalışması

BPB : Benign Prostat Büyümesi

BPO : Benign Prostatik Obstrüksiyon

BPH : Benign Prostat Hiperplazisi

DAA : Detrusor Aşırı Aktivitesi

DDK : Detrusor duvar kalınlığı

DHT : Dihidrotestosteron

g : Gram

ICS : Uluslar Arası Kontinans Derneği

MAH : Maksimum Akım Hızı

MÇO : Mesane Çıkım Obstrüksiyonu

MDK : Mesane duvar kalınlığı

mg/dl : Miligram / Desilitre

MHz : Megahertz

ml : Mililitre

ml/ cmH₂O : Mililitre/ Santimetre Su

ml/sn : Mililitre/ Saniye

ng/ml : Nanogram / Mililitre

pDetmax : Maksimum Detrusor Basıncı

pDetQmax : Maksimum Akımdaki Detrusor basıncı

PSA : Prostat Spesifik Antijen

UPSS : Uluslar arası Prostat Semptom Skoru

GİRİŞ

ARAŞTIRMANIN GEREKÇESİ VE AMACI

İşeme, depolama ve işeme sonrası semptomları içeren alt üriner sistem semptomları (AÜSS) yaşlanmayla beraber erkek hastalarda sıkça rastlanan sorunlardır. AÜSS’de ayırıcı tanının amacı bu semptomlara yol açan patolojik durumun anlaşılacak nedene yönelik özgül tedavilerin uygulanmasını sağlamaktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar erkeklerde AÜSS’nin sadece prostat patolojileri ile ilişkili olmadığını mesanenin de özellikle depolama semptomlarına neden olarak AÜSS gelişmesinde pay sahibi olabileceğini göstermiştir.

Günümüzde AÜSS olan erkeklerde tedavide genellikle altta yatan bir prostat patolojisi düşünülerek α -blokörler tercih edilmektedir. α -blokör tedavi çoğunlukla etkili olmasına rağmen mesane çıkım obstrüksiyonuna detrusor aşırı aktivitesinin eşlik ettiği hasta alt grubunda bu tedavi başarısız olabilmekte ve hastalar aşırı aktif mesane semptomlarından yakınabilmektedir. Detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda tedavide bu aşırı aktiviteyi azaltan antikolinergik ilaçlar kullanılabilir. Son yıllarda AÜSS olan olgularda α -blokör tedavi ile ya da tek başına antikolinergik ilaçlar önerilebilmektedir.

Günümüz tıbbında hastaya doğru tanıyı en kısa yoldan, en ekonomik şekilde koyup etkin tedaviyi en hızlı şekilde ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde en az etkileyecek yöntemle yapmak gerekmektedir. Bu çalışmada bizim çalışmamıza özgü ve başka bir yerde daha önce tanımlanmamış olan, hastaların tanımladıkları şikayetlerin uluslararası prostat semptom skoru (UPSS) kullanılarak işeme ve depolama semptomlarına göre ayrılması ve ağırlıklı olan şikayetin total UPSS skoruna olan oranlarından yola çıkılarak hastanın ağırlıklı olan şikayetine göre tedaviyi planlamak amaçlanmıştır. Depolama şikayeti baskın olan hastalara

birinci basamak tedavide antikolinergic bir ilaç olan tolterodin SR 4 mg başlanırken, işeme semptomları baskın olan hastalara bir α -blokör olan tamsulosin MR 0,4 mg başlanmıştır. Her iki gruptan tedaviden fayda görmeyen hastalara α -blokör ve antikolinergic kombinasyonu verilmiş ve tedavi başarıları değerlendirilmiştir.

Ürodinamik alışma yapmadan sadece hastanın şikayetine göre yapılan bu ayırımın α -blokör ve/veya antikolinergic ilaçlardan fayda görecek ve yaşam kalitelerini yükseltecek hasta gruplarını tanımlayabileceği ve tedavi algoritmalarını öngörebileceği düşünölmüştür. şikayetler sorgulandıktan sonra hastalara ürodinamik çalışma yapılarak şikayetlerin ürodinamik bulgular ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI TERMİNOLOJİSİ

AÜSS, mesane, prostat veya üretra ile ilgili olabilecek bir hastalığın veya durum değişikliğinin subjektif işareti olan semptomlardır. Hastanın kendisi, eşi veya bakıcısı tarafından dile getirilebilirler. AÜSS, belirli bir hastalığa veya duruma özgü olmadığı için kesin tanı koymada kullanılamaz (1).

Geçmişte, erkeklerde AÜSS'nin sadece prostat büyümesi ile ilişkilendirilmesi nedeniyle 'prostatizm' terimi kullanılmıştır. 1990'lı yılların ortalarından sonra mesanenin de alt üriner sistem şikayetlerine neden olabileceği göz önünde bulundurularak prostatizm terimi yerini Abrams'ın tanımladığı AÜSS'ye bırakmıştır (2). AÜSS bireysel açıdan emosyonel, toplumsal açıdan da ekonomik anlamda büyük yük getiren ciddi bir sağlık sorunudur (3). Yapılan geniş ve çok uluslu çalışmalar 50-80 yaş arası erkeklerin %90'ının AÜSS'den rahatsızlık duyduğunu göstermektedir. Günümüzde AÜSS'nin önemi ve değerlendirmesi, özellikle ileri yaş popülasyonundaki kişilerin toplumda giderek artması ile daha da önem kazanmıştır (4).

AÜSS'nin geleneksel olarak erkeklerde prostat beziyle ilişkilendirilmesi nedeniyle benign prostat hiperplazisi (BPH), benign prostat büyümesi (BPB), benign prostatik obstrüksiyon (BPO) ve mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) gibi çok sayıda terim kullanılmaktadır (3). Uluslar Arası Kontinans Derneği (ICS), eğer bir erkek hasta baskın olarak işeme semptomlarından yakınıyorsa ve bunu açıklayacak çıkım obstrüksiyonu dışında bir patoloji ve üriner enfeksiyon yoksa 'mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) düşündüren AÜSS' terimini önermiştir. Yine ICS'e göre 'BPO', MÇO'nun bir türüdür ve BPH'dan kaynaklanan prostat büyümesine bağlı tıkanıklığı işaret eder. ICS 'BPH' teriminin yalnız hastalığı tanımlayan tipik histolojik patern için

kullanılması gerektiğini vurgulamıştır. 'BPB' ise histolojik BPH'ya bağlı prostat büyümesini tanımlar. ICS 'Prostat büyümesi' teriminin histolojik tanı olmadığı zaman kullanılmasını önermiştir (1).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar erkeklerde AÜSS'nin sadece prostat patolojileri ile ilişkili olmadığını, mesanenin de özellikle depolama semptomlarına neden olarak AÜSS gelişmesinde pay sahibi olabileceğini göstermiştir (3). Bunlara ek olarak yaşlanmaya, nörolojik hastalıklara ve mesane dışı nedenlere (psikolojik bozukluklar, konjestif kalp yetmezliği, ilaçlar vb.) bağlı olarak da AÜSS ortaya çıkabilmektedir (3, 5). Bununla birlikte BPB, MÇO ve AÜSS arasında direkt bağlantı olduğu konusunda ciddi bir kanıt yoktur (6).

ICS son terminoloji raporunda AÜSS'yi üç gruba ayırmıştır.(1)

- 1- Depolama (İrritatif) Semptomları: Depolama semptomları sıklıkla detrusor aşırı aktivitesine (DAA), MÇO'ya veya her ikisinin kombinasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (3). Depolama semptomları artmış gündüz işeme sıklığı, ani sıkışma hissi (urgency), sıkışma tipi idrar kaçırma ve noktüridir.
- 2- İşeme (Obstrüktif) Semptomları: İşeme semptomları büyümüş prostat glandının fiziksel etkisi (statik komponent) ve prostatik stromanın düz kas tonusuna (dinamik komponent) bağlı olarak gelişebilir (7). İşeme ile ilgili semptomlar, idrara başlamada zorluk, kesintili idrar yapma, zayıf idrar akımı, çatalı idrar yapma, terminal damlamadır (1).
- 3- İşeme Sonrası Görülen Semptomlar: Mesanenin boşalmama hissi ve idrar yaptıktan sonra damlama, işeme sonrası görülen semptomlardır (1)

AÜSS'yi ürodinamik bulgularla korele eden çalışmalar ICS tanımlamalarına göre yukarıda özetlendiği şekilde yapılan bir ayrımın ürodinamik bulgularla korele olmadığını göstermektedir. Bunun nedenlerinden biri MÇO'da zamanla depolama işlevinin de etkilenmesi ve

böylece depolama ve işeme semptomlarının çoğunlukla beraber görülmesidir. Diğer taraftan işeme semptomlarının varlığı her zaman MÇO'yu göstermez. Detrusor yetmezliğine yol açan diabetik nöropati ya da diğer nörojenik mesane patolojileri de işeme semptomlarına yol açabilir (8).

AÜSS NEDENLERİ

Mesane fonksiyonlarını etkileyerek AÜSS neden olan temel patolojik ve fizyolojik durumlar BPH, AAM ve yaşlanma olarak özetlenebilir.

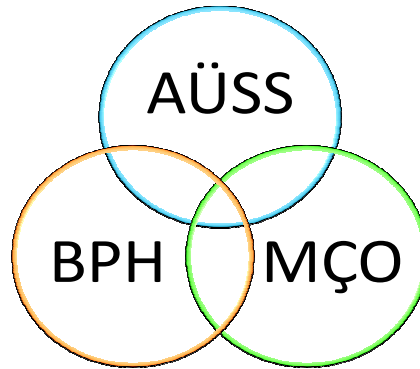
Benign Prostat Hiperplazisi

BPH, histolojik olarak prostatın periüretral zonunda görülen stromal ve epitelyal hücre hiperplazisidir. Prostat erişkin erkeklerde yaklaşık 20 gr (± 6 gr) ağırlığında bir organdır ve BPB gelişene dek aynı şekilde kalır. Kesin bir klinik tanımı bulunmaması nedeniyle prevalansının hesaplanması güç olmakla beraber, yaşamın 6. dekatında erkeklerin yaklaşık %50'sinde histolojik olarak kanıtlanmış BPH bulunurken bu oran 7. dekatta %70'e ve 9.dekatta ise %90'a ulaşmaktadır (9). BPH etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, BPH'nın oluşabilmesi için ispatlanmış iki mutlak faktör; dihidrotestosteron ve yaşlanmadır (10).

Prostat hem sempatik hem de parasempatik inervasyona sahip bir organdır. Noradrenerjik sinirlerden oluşan sempatik sistemin görevi cinsel uyarı ile biriken prostatik sıvının ejakülasyon esnasında antegrad olarak üretraya geçişini sağlamaktır (11). Kolinerjik sinirlerden oluşan parasempatik sistem ise sekresyondan sorumludur (12). Prostat üzerinde etkileri olan nöronal sistemler arasında alfa (α) ve beta (β) adrenerjik sistemler ile kolinerjik, enkefalinerjik, peptiderjik ve nitrinerjik sistemler sayılabilir. Bu sistemler arasında α_1 adrenerjik sistem prostata bağlı üretral direncin oluşmasında ve obstrüksiyon gelişiminde birincil rol oynamaktadır (13).

BPH hayati tehlikesi olan bir hastalık olmasa da, AÜSS'ye sebep olması nedeniyle hastaların hayat kalitesini düşürmektedir. BPH'da işeme semptomları, büyümüş prostat glandının fiziksel etkisine (statik komponent) ve prostatik stromanın artmış düz kas tonusuna (dinamik komponent) bağlı gelişirken, depolama semptomları MÇO nedeniyle oluşan mesane disfonksiyonu ile ilişkilidir. Statik komponent androjen bağımlı olup direkt olarak prostat dokusunun büyümesi ve buna bağlı gelişen obstüksiyonu temsil ederken, dinamik komponent artmış otonom aktivite ve α reseptörlerin uyarılması sonucunda prostatik düz kas dokusunun kasılması ile oluşmaktadır (14).

BPH, benign prostat büyümesi, AÜSS ve/veya MÇO'ya sebep olabilen, sık rastlanan benign hastalıklardan biridir. Semptomatik BPH'lı hastaların %60'ında, asemptomatik BPH'lı hastaların %52'sinde MÇO tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda AÜSS, BPH ve MÇO arasında net bir ilişki bulunamamıştır (15). Bu nedenle BPH, AÜSS ve ürodinamik bir tanı olan MÇO'nun birbirinden bağımsız üç ayrı kavram olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu üç durum bazen birlikte görülebilir, bazende tek başına ya da değişik kombinasyonlarda birlikte izlenebilirler. (Şekil-1)



Şekil-1: BPH, AÜSS ve MÇO arasındaki ilişki

BPH'ya bağlı ciddi AÜSS olan hastaların hayat kalitesi belirgin derecede bozulmaktadır. Bu hastalarda, uygun tedavi edilmedikleri takdirde

akut üreter retansiyon, böbrek yetmezliği, üreter sistem enfeksiyonları, mesane divertikülü, mesane taşı oluşumu gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (16).

Aşırı Aktif Mesane

AAM sık idrara çıkma, noktüri, acil sıkışma hissi ve/veya sıkışma tipi idrar kaçırma ile karakterize, bu semptomları açıklayabilecek lokal patolojik veya metabolik nedenin bulunmadığı semptomatolojik bir tanımdır. AAM, Avrupa ve Amerika'da erkek ve kadınların yaklaşık olarak %16'sını etkilemektedir. AÜSS ile benzer şekilde prevalansı yaşlanmayla beraber artmaktadır (3).

Erkeklerde AAM semptomları sıklıkla DAA veya bozulmuş detrusor kontraksiyonları gibi mesane disfonksiyonuna, MÇO'ya veya MÇO ve mesane disfonksiyonu kombinasyonuna bağlı olarak görülür (17). DAA, AAM semptomlarının yaygın sebebidir ve ürodinamik olarak mesanenin dolum fazı sırasında meydana gelen istemsiz detrusor kasılmaları ile karakterize ürodinamik bir bulgudur (1). DAA ve MÇO sıklıkla beraber bulunur (3).

Yaşlanan mesane

Yaşlanmayla beraber fizyolojik fonksiyonların çoğunda bir azalma görülür. AÜSS'de yaşla birlikte artmaktadır ve yapılan ürodinamik çalışmalarda ileri yaşla beraber mesane kapasitesinin azaldığı, detrusorde istemsiz kontraksiyonların daha sık görüldüğü, idrar akım hızının zayıfladığı ve işeme sonrası artık idrar miktarının (AİM) arttığı tespit edilmiştir (18). Yaşlanmayla beraber mesanede artan fibrozise bağlı kontraksiyon hızında da azalma meydana gelmektedir. 'Yaşlı mesane', detrusorda artmış aktivite, bozulmuş kontraktilete veya her ikisinin birlikte görülmesi ile karakterizedir. Mesanenin yaşlanması ile birlikte görülen semptomların fizyopatolojik mekanizmalarını araştıran çalışmalar yetersizdir. Bunun temel nedenleri

mevcut fonksiyon bozukluğunun yaşa mı yoksa birlikte bulunabileceği prostat büyümesi, nörolojik hastalıklar gibi ek patolojiler veya kullanılan ilaçlara mı bağlı olduğunun ayırt edilmesinin çoğu zaman oldukça güç olmasıdır (19).

AÜSS PATOFİZYOLOJİSİ

AÜSS'ye yol açabilecek birçok patofizyolojik mekanizma ortaya atılmıştır (20).

Detrusördeki Morfolojik Değişiklikler

MÇO'ya bağlı fonksiyonel yüklenmeye sekonder gelişen mesane duvar hipertrofinin, depolama semptomları ve DAA'da santral rol oynayan detrusor denervasyonuna sebep olabileceği düşünülmektedir (21). Benzer şekilde MÇO'ya bağlı mesanedeki gerilme, hücre iskeletinde, kontraktıl proteinlerde, mitokondri fonksiyonlarında ve birçok enzim sentezinde değişikliklerle de bağlantılıdır (22). Mesane duvarındaki büyüme yalnızca kas hücrelerinde değil, aynı zamanda ekstraselüler matriks ve düz kas dışı hücrelerde de değişikliklere yol açmaktadır (23). Yapılan hayvan deneylerinde obstrüksiyon oluştuktan sonra 1 hafta geçmeden mesane duvarında kalınlaşma meydana geldiği tespit edilmiştir (24). Bu kalınlaşmada artış ile mesane kompliansı ters orantılı olarak azalmakta, bu da mesanenin idrar boşaltma kabiliyetinde azalmaya yol açmaktadır (25).

İnterselüler Bağlantı ve Elektriksel İletimdeki Değişiklikler

AAM'li yaşlı hastaların mesanelerinde yapılan incelemelerde kas hücreleri arasındaki mesafenin daraldığı ve çıkıntılı gap junctionların olduğu gözlemlenmiş ve bu morfolojik değişikliklerin artmış elektriksel aktivite ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (26).

Reseptörlerdeki Değişiklikler

Yapılan hayvan çalışmalarında kontrol grubu ratlarda α -adrenoreseptör (AR) mRNA'larının %70'i α_{1A} alt tipine ait iken , %5'inin α_{1B} , %25'inin ise α_{1D} alt tipine ait olduğu tespit edilmiştir. Obstrükte mesaneli ratlarda ise %23 α_{1A} , %2 α_{1B} , %75 α_{1D} subtipleri şeklinde değiştiği bulunmuştur. α_{1D} -AR'ler , α_{1A} ve α_{1B} -AR 'lerden 10 ile 100 kat daha fazla endojen adrenalin'e yanıt verdiğiinden, obstrükte insan mesanesinde de α_{1D} -AR baskınlığı göz önünde bulundurularak, α_{1D} -AR'ler hedef alınarak MÇO ile bağlantılı DAA'nın engellenebileceği öne sürülmüştür (27).

Asetil kolin'in ürotelyal ve nöronal kaynaklardan bazal salınımı insan detrusor kaslarında gözlenmiştir. Bu salınımın, kas hücrelerinin gerilmesi ve yaşlanma ile birlikte arttığı, böylece dolun sırasında mesane afferent liflerinin artmış aktivitesi ile birlikte AAM'ye yol açabileceği öne sürülmüştür (28). Artmış myojenik kontraksiyonlar miksiyon refleksinin başlamasına ve sıkışma hissine yol açmaktadır (20).

Ürotelyal Mekanoafferent Sinyalizasyon

Düşük pH, artmış K^+ , artmış ozmolarite ve düşük sıcaklık afferent lifleri uyararak sıkışma hissini tetikleyebilir. Bu afferent uyarılma, nitrik oksit tarafından inhibe edilirken, ATP, taşıkininler ve prostanoidler tarafından stimüle edilebilmektedir (20).

Santral Sinir Sistemi Fonksiyonları

Ratlarda MÇO gelişimi sonrası medulla spinalis ve santral sinir sistemine giden afferent liflerdeki birtakım değişiklikler (nöral aktivite, nörotropik faktörler) kalıcı olabilmekte; obstrüksiyon kaldırılrsa dahi %20 oranında AAM devam edebilmektedir (29).

Metabolik Değişiklikler

Ratlar ve tavşanlarda MÇO'ya yanıt olarak mesanede oksidatif metabolizmada azalma, glikolizde artış gözlenmiştir. Mesane hipertrofisine bağlı iskeminin, mesanenin kontraktıl kapasitesinin azalmasında en önemli faktör olduğu düşünölmektedir (30).

AÜSS 'DE TANISAL YÖNTEMLER

AÜSS'nin belli bir hastalığa veya duruma özgü olmaması ve her hastalığının tanısında farklı yöntemler kullanılması nedeniyle tezde kullanılan yöntemlere yer verilmiştir.

Tanısıl Değerlendirme Ve Kılavuzlar

AÜSS'nin teşhis edilmesi konusunda řu ana kadar pek çok semptom skoru önerilmişse de, řu an en geçerli olanı Amerikan Üroloji Derneği semptom skorunun geliştirilmesi ile oluşturulan UPSS'dir. Bu form üriner semptomların şiddet ve sıklığını sorgulayan 7 adet sorudan (0'dan 5'e kadar derecelendirilmiş) oluşmaktadır. Ayrıca, ek bir soru ile yaşam kalitesi değerlendirilmektedir. UPSS formundaki 2, 4 ve 7. sorular depolama semptomlarını sorgularken 1, 3, 5 ve 6. sorular işeme semptomlarını sorgular. Semptom skor toplam puanı 0'dan 35'e kadar olabilir (yaşam kalitesi hariç). Klinik kullanımda semptom düzeyi 0-7 puan hafif, 8-19 puan orta, 20-35 puan şiddetli olmak üzere üç gruba ayrılır.

UPSS tedavi ve tüm epidemiyolojik çalışmaların önemli parçasını oluşturur. Yapılan çalışmalarda UPSS'nin semptomları değerlendirmede geçerli ve güvenli olduğu, eğitim düzeyi düşük kişilerin ise doktor yardımı ile doldurmasının başarıyı arttırdığı belirtilmektedir (31).

Genel bir kavram olarak yaşam kalitesi; 'hastanın, hem içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi bağlamında, hem de kendi amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından, yaşamdaki durumu ile ilgili

kişisel algısı' olarak tanımlanmaktadır. Sağlık alanında ise yaşam kalitesi tanımı; hastalıkların ve tedavi yöntemlerinin hasta üzerindeki yine hasta tarafından değerlendirilmesidir. 1991 yılında Paris'te uluslararası ortak karar konferansında AÜSS'si olan hastalarda yaşam kalitesininin UPSS içinde tek soru ile değerlendirilmesine karar verilmiştir (32). AÜSS'ye bağlı operasyon olasılığı ve cinsel fonksiyon bozukluğunun hastada oluşturduğu korku hasta ve eşinin yaşam kalitesini etkilemektedir. Yaşlı populasyonun artmasına bağlı AÜSS'nin görülme insidansı yükselmektedir (33).

Laboratuvar Tetkikleri

Serum Kreatinin Ölçümü: MÇO ilerleyen dönemlerde hidronefroza ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. AÜSS'li tüm hastalarda obstrüktif üropatinin sebep olabileceği renal yetmezlik durumunu ekarte etmek için serum kreatinin ölçümü tavsiye edilmektedir (34).

Tam İdrar Tetkiki: Üriner sistem enfeksiyonları ve mesane kanseri AÜSS ile benzer semptomlara neden olabilmektedir. AÜSS ile başvuran hastalarda idrar tahlili, hematüri ve üriner sistem enfeksiyonunu dışlamak için dipstick (idrar çubuğu) veya sediment mikroskopisi ile yapılabilir (34).

Prostat Spesifik Antijen (PSA): PSA, prostat kanseri için en iyi ve en sık kullanılan tümör belirteçidir (35). PSA 4-10 ng/ml arasında pozitif öngörü değeri ortalama %21, PSA 10 ng/ml den yüksek olduğunda ortalama %60'dır (36). Son yıllarda 2,5 – 4 ng/ml değerlerinde prostat kanseri saptanma oranı % 20 oranında bulunmuştur. Bu yüzden PSA, 2.5-10 ng/ml arasında benign, malign hastalık ayırımını yapmada çok yeterli değildir. Her ne kadar PSA prostat kanseri tanısında kullanılan en önemli belirteç olsa da prostat kanserine değil organa özgüdür. Yüksek duyarlılığa rağmen düşük özgüllük ve düşük pozitif öngörü değerine sahiptir. Prostat kanseri dışında birçok faktör serum PSA seviyesini değiştirebilir (36). BPH, prostatit, prostat kanseri gibi prostat hastalıklarında ve prostat masajı, prostat biyopsisi gibi prostat girişimlerinde PSA seviyesinde artış izlenir (37). PSA artışı, prostat kanseri

açısından önemli bir bulgu olmakla beraber, aynı zamanda prostat hacmini öngörme, akut üriner retansiyon ve BPH için cerrahi girişimi öngörme açısından da önemlidir (38).

Ürodinamik İnceleme

Ürodinamik araştırmalar, AÜSS'ye objektif patofizyolojik açıklamalar sağlamak amacıyla yapılan fonksiyonel değerlendirme çalışmalarıdır. Temel ürodinamik incelemeler üroflovetri, dolum sistometri ve basınç akım çalışmalarıdır.

Üroflovetri (idrara akım hızı analizi) girişimsel olmayan ve göreceli olarak basit bir yöntemdir ve en sık uygulanan ürodinamik çalışmadır (39). Üroflovetri işeme sırasında idrar akım hızının elektronik olarak kaydedilmesidir. Non invaziv bir test olup semptomların sebebini açıklamaz. İşenen idrar hacmi ve hızı otomatik olarak ölçülür, işeme eğrisi olarak belirtilir. Maksimum akım hızı (MAH), idrarı yaparken ulaşılan en yüksek hız olup, genellikle erkeklerde 15-20 ml/sn'nin üzeri normal kabul edilirken, 10 ml/sn altı kesin anormal olarak değerlendirilir. Yaşlanmayla beraber MAH her 5 yılda 1-2 ml/sn düşer (40, 41). Ortalama akım hızı işeme sırasında ortalama hızdır. Toplam volüm hastanın işediği idrar miktarı olup, test 150 ml'nin altında idrar volümü ile yapıldığında yorum yapmak zordur.

Sistometri mesanenin dolum fazı süresince basıncının ölçülmesidir. Mesanenin depolama işlevinin test edildiği dolum sistometrisi ile mesane duyumu, detrusor aktivitesi, mesane kompliansı ve mesane kapasitesi hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. Sistometri sırasında mesane içine yerleştirilen çok lümenli kateter aracılığı ile intravezikal basınç ile abdominal basınç arasındaki farktan gerçek detrusor basıncı elde edilir (1). Dolum sistometri BPH/AÜSS kliniği ile başvuran hastalarda rutin klinik uygulamada yer almamaktadır.

Normal detrusor fonksiyonu, dolum sistometrisi boyunca çok az veya hiç basınç değişimi olmaksızın mesane dolumuna izin verir. Provokasyona rağmen istemsiz fazik kontraksiyonlar izlenmez. DAA, dolum fazı boyunca meydana gelen istemsiz detrusor kontraksiyonlarıyla karakterize ürodinamik bir gözlemdir. Bu istemsiz kasılmalar ICS tarafından idiopatik ve nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. İdiopatik detrusor aşırı aktivitesi bir nörolojik nedene bağlı olmaksızın ortaya çıkan istemsiz kontraksiyonlardır. Bu aşırı aktivitenin nedeni olarak idiopatik, yaşlanma, enfeksiyon, enflamasyon ve mesane çıkım obstrüksiyonu sayılabilir. Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi ise özellikle üst motor nöron hasarı gibi nörolojik bir nedene bağlı olarak ortaya çıkan istemsiz kontraksiyonlardır (1).

Mesane kompliansı, mesane volümündeki değişimle detrusor basıncındaki değişim arasındaki ilişkiyi tanımlar. Mesane volümündeki değişimin (ΔV), bu volüm değişikliği süresince detrusor basıncında meydana gelen değişime (Δp_{det}) bölünmesiyle elde edilir ve ml/ cmH₂O olarak ifade edilir. Bu mesanenin genişleyebilirliğini yansıtır. Ghoniem'e göre, normal bireylerde komplians >20 ml/ cmH₂O olmalıdır. 10 ml/ cmH₂O'den düşük bir komplians klinik olarak anlamlıdır ve ciddi çıkım obstrüksiyonunda, meningomyelozel, kronik enflamasyon (tüberküloz ve şistozomiazis gibi) ve radyoterapi sonrası görülebilir. Artmış komplians, aşırı gerilmiş mesane ile ilişkili olabilir ve tek başına bir bulgu olarak çok önemi yoktur (42).

Mesane kapasitesi, sistometri sırasında normal duyu yapısına sahip bir hastanın idrarını daha fazla tutamayacağını söylediği andaki ölçülen, hasta ve doktorun ortak karar verdiği kapasitedir. Yetişkinde sistometrik kapasite 300-600 ml arasında olmalıdır. Artmış mesane kapasitesi, kronik distansiyonlu, duyusal ya da motor tutulumu olan olgularda görülür. Azalmış mesane kapasitesi ise acil sıkışma hissi, stabil olmayan detrusor kontraksiyonlarında, enfeksiyon veya enflamasyonlarda, mesane cerrahisi veya radyasyon sonrası görülebilir ve düşük kompliansla ilişkilidir (43).

Basınç Akım Çalışması (BAÇ) İşeme işlevinin kantitatif değerlendirmesinde en iyi yöntemdir (44). ICS, BAÇ 'nın yorumlanması için aşağıdaki terimleri tanımlamıştır. Detrusor açılma basıncı, akım ölçümüne başlandığı an kaydedilen detrusor basıncıdır. İnfravezikal tıkanıklığı olan hastalarda yükselme eğilimindedir ve 80 cm H₂O'dan fazla olan basınçlar çıkış tıkanıklığını gösterebilir. Maksimum akımdaki detrusor basıncı (pDetQmax), akım hızının maksimum olduğu zamanki işeme kasılmasının büyüklüğüdür. Eğer bu basınç 100 cm H₂O'dan fazla ise, akım hızı normal olsa bile çıkış tıkanıklığına işaret eder (45). Maksimum detrusor basıncı (pDetmax), akıma bakmaksızın kaydedilen maksimum basınçtır. Tıkanıklık için tanısız olacak kritik bir basınç ve akım değeri üzerinde fikir birliği yoktur. Normal bir erkek genellikle 40-60 cm H₂O pDet ile işerken, kadınlar tipik olarak daha düşük basınçlarda işerler (46). BAÇ sonuçlarının analizinde Abrams-Griffiths, Schafer ve ICS Nomogramları kullanılmaktadır.

Prostat Hacminin Belirlenmesi

Prostat hacminin belirlenmesi BPH'nın değerlendirmesinde önemli parametrelerden biridir. Transabdominal ultrasonografi, transrektal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans ile yapılabilir (47). Transrektal ultrasonografi ile ölçülen prostat büyüklüğünün cerrahi ile çıkarılan doku ağırlığı ile uyum içerisinde olduğu saptanmış ancak cerrahi olarak ölçülen prostat büyüklüğü ile işeme semptomları arasında sadece zayıf bir korelasyon kurulabilmiştir (48).

Artık İdrar Miktarı (AİM)

İşemenin hemen sonrasında mesanede kalan idrar miktarıdır. Transabdominal ultrasonografi (non invaziv) veya üretral kateter ile (invaziv) değerlendirilebilir. AİM ile AÜSS ve MAH arasında iyi korelasyon gözlenmemiştir (49). Bunun yanında, AİM 100 cc'nin üzerinde olan hastalarda idrar retansiyonu gelişme riskinin fazla olduğu belirtilmiştir (50).

Hinman ve Cox, normalde AİM'nin 0,09 ile 2,24 ml arasında (ort. 0,53) olduğunu belirtmişlerdir. Di Mare ve ark. tüm normal erkekler göz önüne alındığında AİM'nin daima 12 ml'den az olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (51).

Mesane Duvar Kalınlığı Ve Detrusor Kalınlığı Ölçümü

Abrams Griffiths sınıflamasına göre mesane duvar kalınlığı (MDK) >5mm ise %88, değer <5mm ise %38 oranında MÇO bulunduğu bildirilmiştir (52). Yapılan çalışmalarda AÜSS kliniği olmayan erkeklerde ortalama MDK 3,3 mm olarak belirtilmiştir (53).

Detrusor duvar kalınlığı (DDK) ölçümünün, MÇO'nun değerlendirmesinde MAH, AİM veya prostat hacminden daha anlamlı olduğu ve neredeyse BAÇ kadar etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Mathias Oelke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, DDK ≥ 2 mm olan hastaların %94'ünde %95 spesifite ile MÇO tespit edilmiş ve BAÇ ile %89 uyumlu bulunmuştur (15).

AÜSS'DE TEDAVİ

AÜSS'ye sebep olabilecek hastalıkların kendine özgü medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri olmakla beraber, AÜSS'de tedavi seçenekleri: gözleyerek bekleme ve medikal tedavi (α -blokörler, 5 α -redüktaz inhibitörleri, α -blokör ile 5 α -redüktaz inhibitörü kombinasyonu, antimuskarinikler ve antimuskarinik ile α -blokör kombinasyonu) olarak özetlenebilir.

Gözleyerek Bekleme

AÜSS'li birçok erkekte yüksek düzeyde rahatsızlık şikayeti yoktur, dolayısıyla medikal ve cerrahi tedavi olmaksızın uygulanan gözleyerek bekleme bu tarz hastalar için uygun bir yaklaşım olabilir. Bu yaklaşım şekli

eğitim, güven verme, periyodik kontrol ve yaşam tarzı önerilerini kapsamaktadır. UPSS gözleyerek bekleme için hasta seçiminde kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda, semptomları hafif olan (0-7 puan) hastalara yönelik en uygun yaklaşım, gözleyerek bekleme yaklaşımı gibi görünmektedir (54).

α_1 -Reseptör Antagonistleri

α - reseptörler etkilerini G proteinleri üzerinden gösterirler. α_{1a} , α_{1b} ve α_{1d} olmak üzere üç alt tipe ayrılırlar. α_{1a} adrenerjik reseptörler ağırlıklı olarak prostatik stroma, kapsül ve mesane boynunda; α_{1b} prostat epitelinde; α_{1d} prostatik stroma, mesane boynu ve detrusor kasında bulunmaktadır (55). Prostatta en fazla α_{1a} reseptörleri bulunur (56). Yapılan çalışmalarda vaz deferens ve seminal veziküllerde de α_{1a} reseptörlerin ağırlıklı olarak bulunduğu saptanmıştır (57).

α -blokörler prostat ve mesane boynundaki düz kas tonusundan sorumlu adrenerjik reseptörleri antagonize edip, prostatik obstrüksiyonun dinamik komponentini azaltarak, MO'yu azaltır ve idrar akım hızını arttırırlar (57). Günümüzde BPH tedavisi amacıyla kullanılan α -blokörler alfuzosin, doksazosin, terazosin ve tamsulosin'dir (58). Alfuzosin, doksazosin ve terazosinin α - reseptörler alt tiplerine selektivitesi bulunmazken, tamsulosin ise prostatta baskın olan α_{1a} reseptörlerine yüksek selektivite ve afinite ile bağlanmaktadır (59). Fakat α -blokörler için reseptör selektivitesi ile klinik etkinlik arasında ilişki bulunamamıştır. α -blokörler genel olarak semptom skorlarında 4-6 puan, işeme hızında 2-3 ml/sn iyileşme ve hayat kalitesinde plaseboya göre iki kat artış sağlarlar (57). Bu grup ilaçların etkinliğinin ilaç alımından 48 saat sonra başladığı bildirmektedir (60).

Genel olarak non-selektif α -blokörlerin kardiyovasküler yan etkileri daha belirgindir. Kardiyovasküler yan etkiler arasında en sık görülenler baç dönmesi (%5-15) ve halsizliktir (%4-15). α -blokör kullanımı ile ortaya çıkan en önemli yan etki hipotansiyondur (%3-6) (58). Tamsulosin kardiyovasküler hastalığı olan ya da kardiyovasküler ilaç kullanan hastalarda diğer alfa blokörlere oranla daha iyi tolere edilmektedir (61). Bunun yanında tamsulosin

ile yüksek oranda ejakulasyon bozuklukları (%4,5-10) görülürken diğer α -blokörlerde bu oran (%1) anlamlı değildir (62).

5 α -Redüktaz İnhibitörleri

Prostatın embriyolojik gelişimi dihidrotestosteron (DHT) bağımlıdır. Testosteron aktif formu olan DHT'ye 5 α -redüktaz enzimi ile çevrilmektedir. Androjenlerin baskılanması özellikle prostatik epitelyal hücrelerde gerilemeye ve böylelikle prostat hacminde %15-25 azalmaya yol açmaktadır (63). Prostattaki volüm kaybı ile BPH'lı hastalardaki statik komponentin oluşturduğu MÇO belirtileri azalmaktadır. Günümüzde BPH hastalarında androjen supresyonu oluşturmak ve böylece semptomları azaltmak amacı ile iki izoformu olan 5 α -redüktaz enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. Tip 1 izoform ciltte (saçlı deri), karaciğerde, daha az miktarda prostatik epitel ve stromada bulunurken Tip 2 izoformu aksesuar seks dokularında, prostatta bazal hücrelerde ve stromada baskın olarak bulunmaktadır. 5 α -redüktaz inhibitörlerinden finasterid tip 2, dutasterid hem tip 1 hem de tip 2 izoenzimini inhibe etmektedir (57). Yapılan çalışmalar sonucunda prostat volümü >40 cc olan erkeklerin semptomlarında, finasterid tedavisi ile plaseboya oranla anlamlı düzelme sağlanabileceği ve bu düzelme için 6 aylık bir tedavi süresinin gerekebileceği belirtilirken (64), prostat volümü >30 cc olan erkeklerde dutasterid tedavisiyle üriner sistem semptomlarının şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir (65).

5 α -redüktaz inhibitörleri, prostat boyutlarında yaklaşık %20-30 oranında azalmaya, semptom skorunda yaklaşık %15 iyileşmeye, idrar akım hızında 1.3-1.6 ml/s artışa ve PSA değerinde yaklaşık %50 oranında azalmaya sebep olabilirler. Bunun yanı sıra 5 α -redüktaz inhibitörlerinin akut üriner retansiyon (AÜR) ve cerrahi riskini azaltabildiği tespit edilmiştir (66). 5 α -redüktaz inhibitörlerinin en sık rastlanan yan etkileri empotans, ejakulasyon bozukluğu, libidoda azalma ve jinekomastidir (65)

α -Blokör Ve 5 α -Redüktaz İnhibitörü Kombinasyonu

α -blokör ve 5 α -redüktaz inhibitörlerinin BPH'ya bağlı AÜSS'nin tedavisinde kombine olarak kullanılmasındaki bilimsel mantık her iki ilaç gurubunun farklı etki şekillerinin birbirini tamamlayacak şekilde aynı anda kullanılmasına dayanmaktadır. 5 α -redüktaz inhibitörleri prostat hacminde küçülme meydana getirirken (statik komponentin azaltılması), α -blokörler sempatik tonusu reseptör seviyesinde baskılayarak prostat düz kaslarının gevşemesini sağlar (dinamik komponentin azaltılması). 'The Medical Therapy of Prostatic Syptoms' (MTOPS) çalışması, kombinasyon tedavisinin BPH progresyonunu α -blokör ve 5 α -redüktaz inhibitörü monoterapilerine ve plaseboya göre anlamlı olarak azalttığını göstermiştir (67). Yan etki açısından değerlendirildiğinde kullanılan her ilacın kendisinin neden olabileceği yan etkiler dışında kombinasyonun ek bir yan etkisi bulunmamaktadır. Kombinasyon tedavisinin maliyet artışı getirmesi dezavantajdır.

Antimuskarinikler

Antimuskarinikler mesanedeki muskarinik reseptörlere asetil kolinin bağlanmasını bloke ederek detrusor düz kas kontraksiyonunu inhibe ederler (68). AAM ve nörojenik DAA'da en sık kullanılan medikal tedavi seçeneğidirler. Antimuskarinik ilaçlar kimyasal yapılarına göre iki grupta incelenir:

- a- Tersiyer aminler: Atropin, oksibutunin, darifenasin, solifenasin ve tolterodin bu gruptadır. Lipofilik özelliklerinden dolayı iyi emilirler. Darifenasin, solifenasin ve tolterodin dışındakiler SSS'e geçerek yan etki oluşturabilirler ve özellikle kognitif fonksiyonları bozabilirler.
- b- Kuarterner aminler: Bu grupta propantelin, emepronyum ve trospiyum bulunur. Daha az lipofilik özellikleri nedeniyle düşük biyolojik yaralanım gösterirler ancak SSS'e minimal geçiş gösterdikleri için santral nörojenik yan etkileri çok düşüktür.

Tüm antimuskariniklerin yan etkileri benzerdir; bunlar ağız kuruluğu, kabızlık, taşikardi, ürtiker, akomodasyon paralizisi ve SSS etkileridir (69). En sık görülen (%14,7) ve ilaç bırakmadan (%2) sorumlu yan etki ağız kuruluğudur (70). Yine tüm antimuskarinikler için tedavi kontrendikasyonları ortaktır. Bunlar: dar açılı glokom (tedavi ve kontrol altında olmayanlar), idrar retansiyonu ya da detrusor yetmezliği, miyastenya gravis, kardiyak ritim bozuklukları ve uyumsuz hastalardır (71).

AAM tedavisinde birkaç adet antimuskarinik ilaç kullanılsa da tolterodin erkek hastalarda AAM tedavisinde en geniş kapsamlı araştırılan ajandır. AAM ve sıkışma tipi idrar kaçırma şikayeti olan, klinik olarak anlamlı MÇO tariflemeyen erkek hastalarda yapılan çalışmada tolterodin uzun salınlı formun, sıkışma tipi idrar kaçırma sıklığında plaseboyla oranla anlamlı düşüş sağladığı gösterilmiştir (72).

α -Blokör Ve Antimuskarinik Kombinasyonu

Antimuskarinikler, MÇO olsun veya olmasın AAM'li hastaların tedavisinde α -blokörlerle güvenli bir şekilde kombine edilebilir (73). TIMES (Tolterodin and Tamsulosin In Men with LUTS Including OAB: Evaluation of Efficacy and Safety) çalışmasında, tolterodin uzun salınlı form ve tamsulosin kombinasyonunun, total UPSS ve yaşam kalitesi skorunda anlamlı düzelmeye ek olarak sıkışma tipi idrar kaçırma, acil sıkışma hissi ve noktüride plaseboya oranla anlamlı azalma sağladığını göstermiştir. Monoterapi alan hastalarda ise sadece sıkışma tipi idrar kaçırma (tolterodin alan grup) ve total UPSS'de (tamsulosin alan grup) anlamlı düzelmeye görülmüştür. Kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçların kendilerine özgü yan etkileri dışında kombinasyon tedavisinin ek bir yan etkisi gösterilmemiştir (70).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında Ocak 2007- Mayıs 2009 tarihleri arasında yürütülmüştür. AÜSS olan 45-83 yaş arasında 49 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastalara işlem hakkında detaylı bilgi verilmiş ve gönüllüler için onay formu alınmıştır. Bu Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulunca 13,11,2006 tarihli ve 10/7 nolu karar ile onaylanarak kabul edilmiştir.

ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Alınma Kriterleri

- 1- 45 yaş üzeri
- 2- UPSS 8 ve üzeri
- 3- Yaşam kalitesi skoru (YKS) 2 ve üzeri olan hastalar

Dışlanma Kriterleri

- 1- 45-60 yaş arasında PSA > 2.5 ng/ml ve 60 yaş üzerinde PSA > 4 ng/ml olup, transrektal prostat biopsisiyle prostat malignitesi saptanan hastalar.
- 2- Parmakla rektal incelemesinde prostat kanseri açısından şüpheli bulgusu olup, prostat biopsisiyle prostat malignitesi saptanan hastalar.
- 3- Geçirilmiş üriner sistem hastalığı veya cerrahisi olan hastalar
- 4- AÜSS nedeniyle α -blokör, 5 alfa redüktaz inhibitörü ya da antikolinerjik ilaç tedavisi kullanmakta olan hastalar.
- 5- Nörolojik hastalık, ürogenital malignensi, dar açılı glokom, aktif anal ve rektal hastalık (hemoroid, anal fistül, striktür) öyküsü olan hastalar

AÜSS İLE BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Pamukkale Üniversitesi Üroloji A.D. polikliniğine AÜSS nedeniyle başvuran 45 yaş ve üzeri erkek hastaların semptom şiddetleri ve yaşam kaliteleri UPSS sorgu formu kullanılarak değerlendirildi. UPSS skoru 8 puan ve üzeri olan hastalar, gönüllüler için onay formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. UPSS içerisinde yer alan üriner semptomlara göre yaşam kalitesi sorusu ile hastaların yaşam kaliteleri değerlendirildi. (Şekil-2)

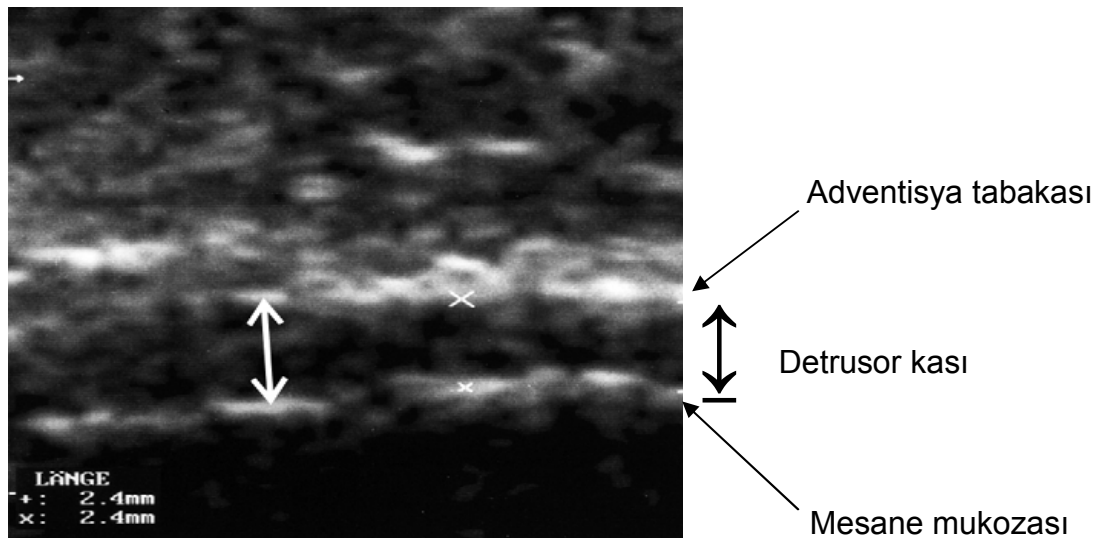
	Son Bir Ay İçinde Yapılan Tüm İşemelerin						
	Hiçbirinde	5 Defada 1'den az	Yarisından az	Hemen Hemen yarı	Yarisından Fazla	Hemen Hepsinde	Sizin skorunuz
1. Son aylarda idrar yaptıktan sonra idrar torbanızın boşalmadığı hissine kaç kez kapıldınız	0	1	2	3	4	5	
2. Son aylarda idrar yaptıktan sonra 2 saatten az bir sürede kaç kere işeme ihtiyacı duydunuz	0	1	2	3	4	5	
3. Son aylarda kaç kere işeme sırasında birkaç kez durup yeniden başladınız	0	1	2	3	4	5	
4. Son aylarda idrarınızı tutmakta kaç kere güçlük çektiniz	0	1	2	3	4	5	
5. Son aylarda idrar akışında kaç kere zayıflama hissettiniz	0	1	2	3	4	5	
6. Son aylarda idrar yapmaya başlamak için kaç kere zorladınız yada ıkındınız	0	1	2	3	4	5	
	Hiç	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	5 kez	
7. Son aylarda bir gecede kaç kez idrar yapmak üzere kalkıyorsunuz	0	1	2	3	4	5	
TOPLAM (UPSS) SKORUNUZ							
UPSS SEMPTOM DEĞERLENDİRMESİ			0-7 Hafif	8-19 Orta	20-35 Şiddetli		
ÜRİNER SEMPTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ							
	Mutlu olurum	Memnun olurum	Çoğunlukla iyi	Kararsız	Çoğunlukla kötü	Mutsuz olurum	Çok kötü
Hayatınızın bundan sonraki döneminde idrar şikayetleriniz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz	0	1	2	3	4	5	
YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRME SKORU							

Şekil-2: UPSS sorgu formu.

AAM semptomlarından olan acil sıkışma hissi ve sıkışma tipi idrar kaçırma varlığı ayrıca değerlendirildi. Sıkışma tipi idrar kaçırma şiddeti, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üçe ayrıldı.

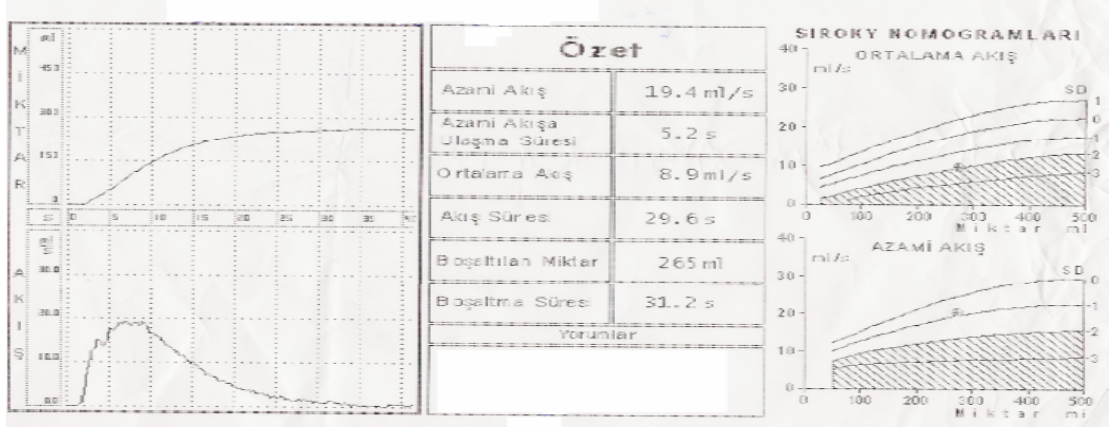
Çalışmaya katılan her hastaya Amerikan Üroloji Derneği'nin yayınladığı BPH kılavuzu temel alınarak fizik ve rektal muayane, total psa, serum kreatinini, tam idrar tetkiki, üroflowmetri ve artık idrar miktarı ölçümü yapıldı (10).

Hastalara daha sonra ultrason ile prostat hacmi, MDK ve DDK ölçümleri yapıldı. Hastaların prostat volümü, transabdominal olarak ölçülen prostat boyutlarından Elips formülü ($\pi/6 \times$ transvers çap \times anteroposterior çap \times sefalokaudal çap) kullanılarak hesaplandı (51). AİM ultrasonografik olarak elips formülü ile ölçüldü (74). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası AİM değişiklikleri kaydedildi. DDK, Şekil-3'de gösterildiği şekilde, hastalar idrara tam sıkışırken, mesane anterior duvardan transabdominal yolla ölçüldü (15). MDK ultrason ile DDK'ya benzer şekilde ölçüldü. İkiyüz ml üzerindeki mesane hacimlerinde, artan her yüz ml için ölçülen değere 0,108 eklenerek düzeltildi (53). Bütün ultrasonografik değerlendirmeler LOGIQ 200 PRO (GE™) marka ultrason cihazı ile 7,5 MHz'lik lineer ultrason probu kullanılarak yapıldı.



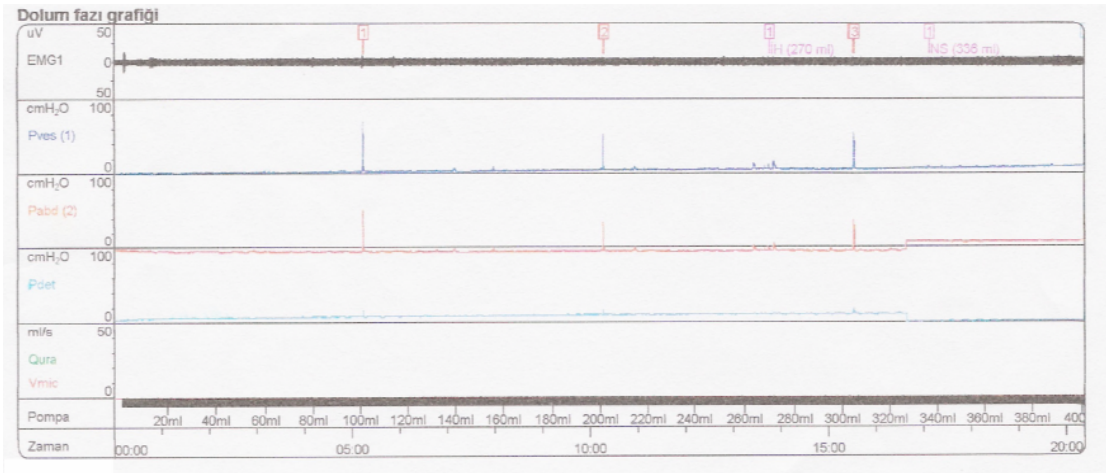
Şekil-3: Ultrason ile detrusor duvar kalınlığı ölçümü

Hastaların üroflowmetrik işlemlerinde Uroscan (Aymed™) marka üroflowmetri cihazı kullanıldı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan üroflowmetri ile MAH, ortalama akış hızı ve işeme hacimleri kaydedildi. (Şekil -4)



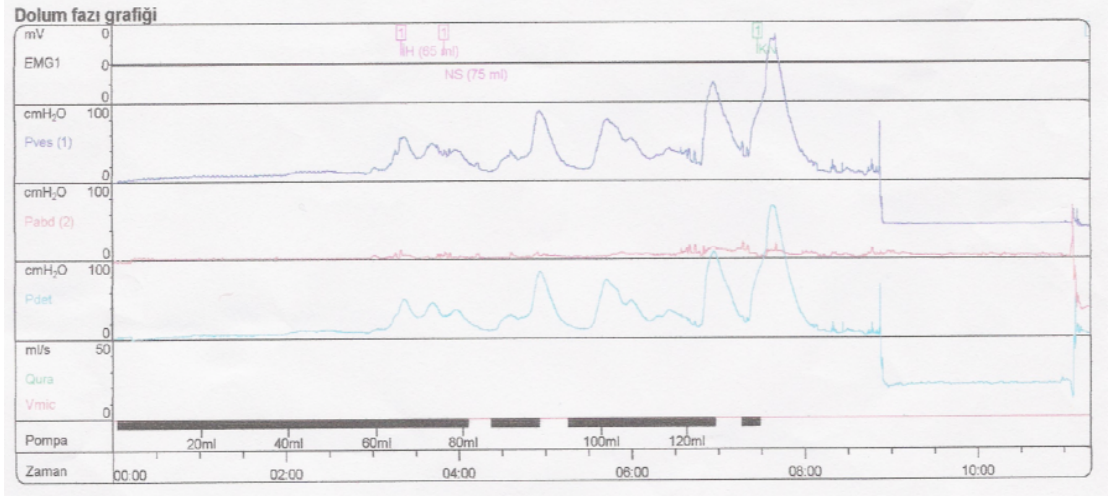
Şekil-4: Kliniğimizde yapılan bir üroflowmetri raporu

Hastalara ürodinamik çalışma öncesi profilaktik tek doz siprofloksasin 500 mg verildi. Ardından hastalara 8 Fr iki lümenli üretral kateter ve 4mm'lik rektal balon kateter takıldı. Sistometri sırasında üretral kateter aracılığı ile mesane 20 ml/sn akım hızıyla izotonik verilerek dolduruldu. Hastaların ilk idrar hissi olduğu anda ki mesane kapasiteleri, maksimum sistometrik kapasiteleri ve mesane kompliansları değerlendirildi. (Şekil-5)



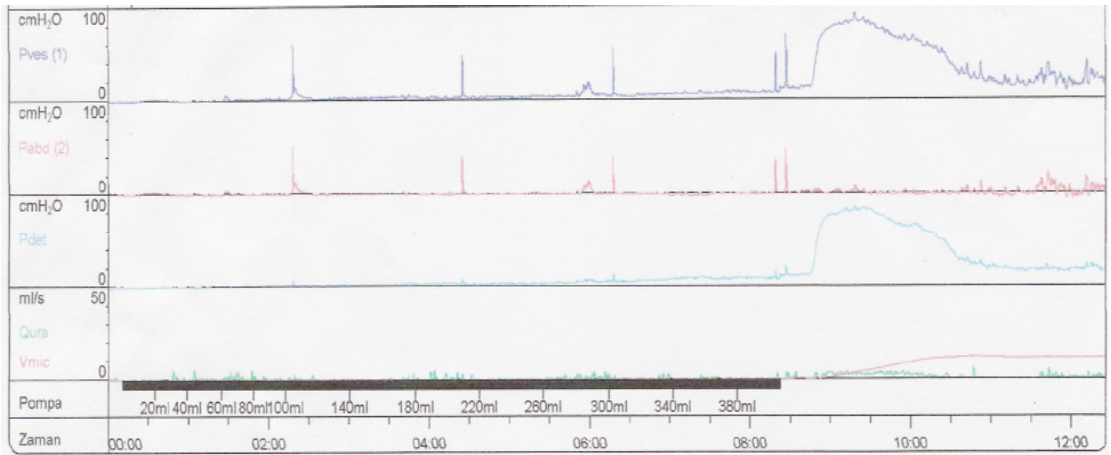
Şekil-5: Normal bir dolum sistometri grafiği

Dolum sitometri çalışması ile DAA tespit edilen hastaların, istemsiz detrusor kontraksiyonlarının başladığı andaki mesane hacimleri ve pDetmax değerleri kaydedildi. (Şekil-6)



Şekil-6: Detrusor aşırı aktivitesi ile uyumlu bir dolum sistometri grafiği

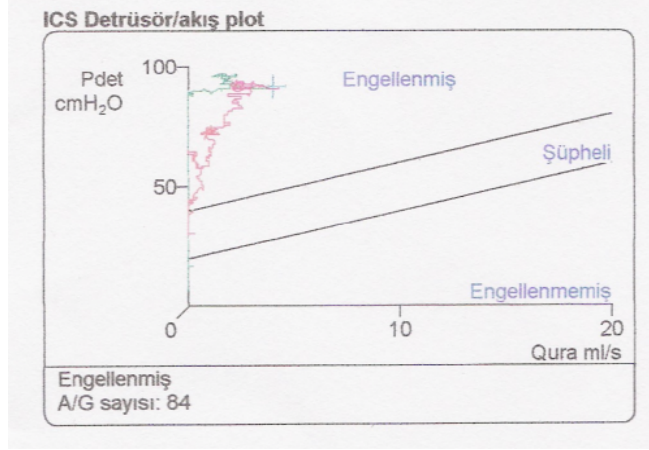
Dolum sistometrisinden sonra hastalara idrar yapmaları söylenerek BAÇ'a geçildi. BAÇ ile hastaların MAH, pDetmax, pDetQmax değerleri kaydedildi. (Şekil-7)



Şekil-7: Normal bir basınç akım çalışması grafiği

Hastaların basınç akım verilerinin analizinde ICS nomogramı kullanıldı. ICS nomogramı ile hastalar MÇO indeksine göre ($M\check{C}O\check{I} = pDetQmax - MAH$), engellenmiş ($M\check{C}O\check{I} > 40$), şüpheli tıkanıklık ($M\check{C}O\check{I} = 20 - 40$)

arası) ve engellenmemiş (MÇOI <20) olmak üzere üçe ayrılmaktadır (44) (Şekil-8). Çalışmamızda ICS nomogramına göre engellenmiş veya şüpheli tıkanıklık (MÇOI>20) olması MÇO varlığı olarak değerlendirildi. Bütün ürodinamik çalışmalarda Solar (MMS™) marka ürodinami cihazı kullanıldı.



Şekil-8: Mesane çıkım obstrüksiyonu olan bir hastaya ait ICS nomogramı.

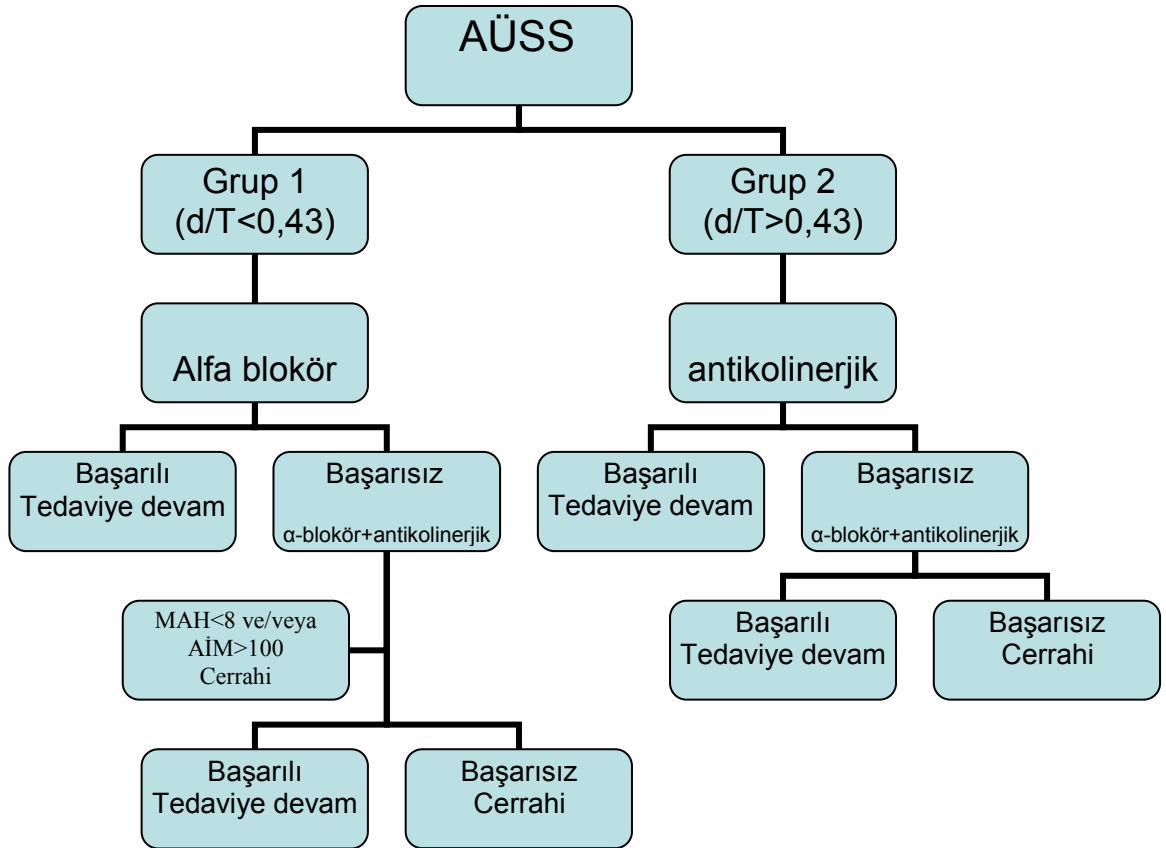
HASTALARIN UPSS SKORUNA GÖRE GRUPLANDIRILMASI VE TEDAVİ SEÇİMİ

Bu çalışmada depolama şikayetlerin ağırlığını belirlemede, UPSS formunda ki depolama şikayetlerini sorgulayan 3 adet sorunun (2, 4 ve 7. sorular) toplam puanının, toplam UPSS skoruna oranı olan $15/35=0.428$ (%43) değeri kullanıldı. Ardından UPSS formundaki depolama semptomlarını sorgulayan soruların toplam puanının (d), toplam UPSS skoruna (T) olan d/T oranına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. d/T oranı 0,43' ün altında olan hastalar Grup 1 (işeme semptomları baskın olan grup), d/T oranı 0,43'ün üstünde olanlar Grup 2 (depolama semptomları baskın olan grup) olarak tanımlandı. (Tablo-1)

Tablo-1: Çalışma grupları

Çalışma grupları	d/T skoru	n (Hasta Sayısı)
GRUP 1	< 0,43	34
GRUP 2	>0,43	15

Grup1 hastalara bir α -blokör olan tamsulosin 0,4 mg/gün (Flomax MR®, Boehringer Ingelheim) , Grup2 hastalara bir antimuskarinik olan tolterodin 4 mg (Detrusitol SR®, Pfizer) tedavisi başlandı. Hastaların tedavi başarısı 1. ve 3. ay kontrolleri ile değerlendirildi. Genel kabul görmüş objektif bir kriter olmamakla beraber, tedavi başarısını değerlendirmede daha önce yapılan çalışmalarda tanımlanan, UPSS skorunda 3 puan azalma ve YKS'de düzelme (öznel klinik düzelme) ve/veya MAH'daki artış (nesnel klinik düzelme) kullanıldı (73, 75). Birinci ay sonunda tedaviden fayda görmeyen hastalara öncelikle kombinasyon tedavisi (α -blokör ve antikolinergik) başlandı ve bir ay sonra kontrole çağrıldı. Ancak α blokör tedaviden fayda görmeyen hastalardan MAH< 7 ml/sn ve/veya AİM> 100 ml olan hastalara cerrahi girişim (kapalı veya açık prostat ameliyatı) önerildi. Çalışma sonucunda tedavinin başarısız olduğu hastalara altta yatan etyolojiye yönelik uygun cerrahi girişim önerilmesi planlandı. (Şekil-9)



Şekil-9: Tedavi algoritması

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm istatistik değerlendirmeler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 13.0 paket programı kullanıldı.

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin analizinde non parametrik dağılım gösteren ortalamaların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, çapraz tablolarda yüzdelerin farkının anlamlılık testi için ki kare testi kullanıldı. Ayrıca, tedavi başarısına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi için çok değişkenli logistic regresyon analizi kullanıldı.

Tüm bu analizlerde $p < 0.05$ anlamlı değer olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 49 hastanın yaşları 45-83 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 61.02 (± 7.89) idi. Hastaların 34'ünün (%69,4) d/T skoru 0,43'ün altındayken (Grup 1), 15'inin (%30,6) d/T skoru 0,43'ün üzerindediydi (Grup 2). d/T skoru 0,43'ün altında ve üstünde olan hastaların verileri Tablo-2'de gösterilmiştir. d/T skoru 0,43'ün altında olan hasta grubunda maksimum sistometrik kapasite istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı. ($p=0,008$) Diğer parametreler arasında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$) (Tablo-2)

Tablo-2: d/T skoruna göre gruplara ayrılan hastaların özellikleri. Gruplar arasında ortalama yaş, total psa, serbest psa, kreatinin, maksimum akım hızı (MAH), maksimum sistometrik kapasite (MSK), artık idrar miktarı (AİM), prostat hacmi, mesane duvar kalınlığı, detrusor kalınlığı, uluslar arası prostat semptom skoru (UPSS) ve yaşam kalitesi skoru (YKS) değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 (d/T<0,43) n=34 ortalama (\pmSS)	Grup 2 (d/T>0,43) n=15 ortalama(\pmSS)	p değeri
Yaş	61 ($\pm 7,59$)	60,9 ($\pm 8,8$)	0,962
Total PSA (ng/ml)	1,5 ($\pm 1,06$)	1,62 ($\pm 1,33$)	0,767
Serbest PSA (ng/ml)	0,41 ($\pm 0,29$)	0,47 ($\pm 0,33$)	0,56
Kreatinin	0,91($\pm 0,9$)	0,92 ($\pm 0,91$)	0,839
MAH (ml/sn)	11,9 ($\pm 3,77$)	15,1 ($\pm 6,18$)	0,08
MSK (ml)	381 ($\pm 77,5$)	262,8 ($\pm 143,3$)	0,008*
AİM (ml)	50,3 ($\pm 41,9$)	44,7 (± 57)	0,736
Prostat hacmi (cc)	32,9 ($\pm 16,5$)	32 ($\pm 15,5$)	0,856
Mesane duvar kalınlığı (mm)	3,38 ($\pm 0,69$)	3,14 ($\pm 0,88$)	0,36
Detrusor kalınlığı (mm)	1,67 ($\pm 0,5$)	1,57 ($\pm 0,68$)	0,606
UPSS (puan)	17,8 ($\pm 5,84$)	16,2 ($\pm 8,14$)	0,51
YKS (puan)	3,53 ($\pm 1,19$)	3,53 ($\pm 1,3$)	0,992

*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık var.

Sıkışma tipi kaçırma Grup 2'deki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görüldü. ($p=0,016$) (Tablo-3)

Tablo-3: Sıkışma tipi idrar kaçırma varlığının gruplar arasında dağılımı.

	Grup 1 (d/T<0,43) n(%)	Grup 2 (d/T>0,43) n(%)	p değeri
Yok	29(%85,3)	8(%53,3)	0,016*
Var	5(%14,7)	7(%46,7)	

*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık var.

Sıkışma tipi idrar kaçırma şiddeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$)(Tablo-4)

Tablo-4: Sıkışma tipi idrar kaçırma şiddetinin gruplar arasında dağılımı

Sıkışma tipi idrar kaçırma	Grup 1 (d/T<0,43) n(%)	Grup 2 (d/T>0,43) n(%)
Yok	29(85,3)	8(%53,3)
Hafif	5(%14,7)	2(%13,3)
Orta	0	4(26,7)
Şiddetli	0	1(6,7)

Acil sıkışma hissi varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,066$) (Tablo-5)

Tablo-5: Acil sıkışma hissi varlığının gruplara göre dağılımı

Acil sıkışma hissi	Grup 1 (d/T<0,43) n(%)	Grup 2 (d/T>0,43) n(%)
Yok	21(%61,8)	5(%33,3)
Var	13(%38,2)	10(%66,7)

d/T oranına göre α -blokör başlanan grup 1 veya antikolinergik başlanan grup 2 hastaların tedavi başarı oranları Tablo-6'da gösterilmiştir. Toplamda 49 hastanın 41'i (%84) başarı ile tedavi edildi, 8 hastada (%16) birinci basamak tedavi başarısız oldu.

Tablo-6: d/T oranına göre α -blokör veya antikolinergik ilaç başlanan hastaların başarı oranları

	Grup 1 α-blokör n(%)	Grup 2 Antikolinergik n(%)	Toplam n(%)
Başarılı	30(%88,2)	11(%73,3)	41(%84)
Başarısız	4(11,8)	4(%26,7)	8 (%16)

İşeme semptomlarının ağırlıklı olması nedeniyle α -blokör tedavisi başlanan fakat fayda görmeyen Grup 1'den iki hastaya MAH'lerinin çok düşük ve AİM'lerinin fazla olması nedeniyle cerrahi girişim önerildi. α -blokör veya antikolinergik tedavinin başarısız olduğu kalan altı hastaya kombinasyon tedavisi (α -blokör ve antikolinergik) başlandı. Tablo-7'de birinci basamak tedavinin başarısız olması nedeniyle kombinasyon tedavisi verilen hastaların gruplara göre tedavi başarı oranları gösterilmiştir.

Tablo-7: Birinci basamak tedavinin başarısız olması nedeniyle kombinasyon tedavisi verilen hastaların gruplara göre tedavi başarı oranları

	Grup 1 (d/T<0,43) n(%)	Grup 2 (d/T>0,43) n(%)	Toplam n(%)
Başarılı	2(%100)	4(%100)	6(%100)
Başarısız	0	0	

α -blokör tedavinin başarılı olduğu ve olmadığı hastaların verileri Tablo-8'de gösterilmiştir. α -blokör tedaviden fayda görmeyen hastalarda tedavi öncesi AİM'nin daha fazla olduğu saptandı. (p=0,002)

Tablo-8: α -blokör tedavinin başarılı olduğu ve olmadığı hastaların verileri.

	Başarılı (n=30) ortalama(\pmSS)	Başarısız (n=4) ortalama(\pmSS)	p değeri
MAH** (ml/sn)	12(\pm 3,74)/11,6	11,25(\pm 4,57)/9,56	0,363
İşeme hacmi (ml)	267(\pm 133)/227	393(\pm 112)/395	0,078
AİM** (ml)	41,2(\pm 34,8)/35	119(\pm 21,7)/113	0,002*
Prostat volümü (cc)	33,4(\pm 17,3)/26,5	29,1(\pm 8,8)/32,5	0,957
Mesane duvar kalınlığı (mm)	3,35(\pm 0,63)/3,3	3,6(\pm 1,12)/3,75	0,406
Detrusor kalınlığı (mm)	1,67(\pm 0,47)/1,65	1,7(\pm 0,79)/1,85	0,629
UPSS** (puan)	17,6(\pm 5,66)/17	19(\pm 7,96)/20,5	0,630
d/T (oran)	0,32(\pm 0,08)/0,35	0,3(\pm 0,07)/0,29	0,537
YKS** (puan)	3,57(\pm 1,14)/3,5	3,53(\pm 1,71)/3,5	0,804
pDetmax (cmH₂O)	67,2(\pm 26,6)	81,8(\pm 34,3)	0,266
pDetQmax (cmH₂O)	49,4(\pm 25,7)	61,5(\pm 19,1)	0,302

*İstatiksel olarak anlamlı farklılık var. **Kısaltmalar: MAH (maksimum akım hızı), AİM (artık idrar miktarı), uluslar arası prostat semptom skoru (UPSS), YKS (yaşam kalitesi skoru).

α -blokör tedaviden fayda gören ve görmeyen hastaların ürodinamik çalışma (dolum sistometri ve basınç akım çalışması) bulgularına göre sınıflamaları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: α -blokör tedaviden fayda gören ve görmeyen hastaların ürodinamik çalışma bulguları

Ürodinami	Başarılı n(%)	Başarısız n(%)
Normal	9(%30)	0
Obstrüktif	18(%60)	4(%100)
DAA	3(%10)	0

Lojistik regresyon analizinde d/T skorunun 0,43'ün altında olması nedeniyle α -blokör başlanan hastaların MAH, mesane duvar kalınlığı, detrusor duvar kalınlığı, AİM, d/T skoru ve total PSA değerleri arasından sadece AİM'nin başarıyı 1. düzeyde etkilediği saptandı. ($p<0,001$)

α -blokör tedavi sonrası UPSS, YKS, AİM ve depolama şikayetlerinde (d) istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken MAH ve d/T skorunda anlamlı artış saptandı. ($p<0,05$) (Tablo-10)

Tablo-10: α -blokör tedavi öncesi ve sonrası hasta verileri.

	Tedavi Öncesi (n=34) ortalama(\pmSS)	Tedavi Sonrası (n=34) ortalama(\pmSS)	p değeri
MAH** (ml/sn)	11,9(\pm 3,77)	15(\pm 4,32)	<0,001*
İşeme Hacmi (ml)	282(\pm 136)	290(\pm 116)	0,770
AİM*** (ml)	50,3(\pm 41,9)	19,1(\pm 20,4)	<0,001*
UPSS (puan)	17,8(\pm 5,84)	10,8(\pm 6,2)	<0,001*
YKS***** (puan)	3,53(\pm 1,19)	2,08(\pm 1)	<0,001*
d (puan)	6,02(\pm 2,75)	4,18 (\pm 2,83)	<0,001*
d/T (oran)	0,32(\pm 0,08)	0,38(\pm 0,19)	0,049*

*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık var. **Kısaltmalar: MAH (maksimum akım hızı), AİM (artık idrar miktarı), uluslar arası prostat semptom skoru (UPSS), YKS (yaşam kalitesi skoru).

d/T skoru 0,43'ün üstünde olup antikolinerjik tedavi başlanan hastalardan tedavinin başarılı olduğu veya olmadığı hastaların verileri Tablo-11'da gösterildi. Antikolinerjik tedaviden fayda gören ve görmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tablo-11: Antikolinerjik tedavi başlanan hastalardan tedavide başarılı olunan veya olunmayan hastaların verileri.

	Başarılı (n=11) ortalama(±SS)	Başarısız (n=4) ortalama(±SS)	p değeri
Total PSA (ng/ml)	1,32(±0,78)	2,43(±2,26)	0,514
Serbest PSA (ng/ml)	0,44(±0,24)	0,57(±0,56)	0,845
Kreatinin	0,89(±0,19)	1(±0,14)	0,114
MAH** (ml/sn)	15,7(±6,97)	13,4(±3,38)	0,602
İşeme hacmi (ml)	244(±141,4)	364(±114,6)	0,117
AİM** (ml)	30,8(±39,3)	83(±85,7)	0,352
Prostat hacmi (cc)	32,6(±17,9)	30,3(±6,3)	0,793
Mesane duvar kalınlığı (mm)	3,29(±0,98)	2,73(±0,29)	0,265
Detrusor kalınlığı (mm)	1,67(±0,77)	1,3(±0,12)	0,599
UPSS** (puan)	15,3(±8,04)	18,8(±9,07)	0,432
d/T (oran)	0,61(±0,1)	0,56(±0,08)	0,265
YKS** (puan)	3,55(±1,21)	3,5(±1,73)	0,841
pDetmax (cmH₂O)	61,7(±19)	64,5(±11,2)	0,705
pDetQmax (cmH₂O)	45,9(±12,5)	48,5(±13,02)	0,776

*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık var. **Kısaltmalar: MAH (maksimum akım hızı), AİM (artık idrar miktarı), uluslar arası prostat semptom skoru (UPSS), YKS (yaşam kalitesi skoru).

Antikolinerjik tedaviden fayda gören ve görmeyen hastaların ürodinamik çalışma bulgularına göre sınıflamaları Tablo-12'de gösterilmiştir. Başarı ve ürodinamik bulgular arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0,774)

Tablo-12: Antikolinerjik tedaviden fayda gören ve görmeyen hastaların ürodinamik çalışma bulguları

Ürodinami	Başarılı n(%)	Başarısız n(%)
Normal	1(%9,1)	0
MÇO	4(%36,4)	2(%50)
DAA	6(%54,5)	2(%50)

Antikolinerjik tedavi sonrası UPSS, YKS, d ve d/T skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken MAH, işeme hacmi ve AİM açısından anlamlı bir fark bulunmadı.(Tablo-13)

Tablo-13: Antikolinerjik tedavi öncesi ve sonrası hasta verileri

	Tedavi Öncesi (n=15) ortalama(±SS)	Tedavi Sonrası (n=15) ortalama(±SS)	p değeri
MAH** (ml/sn)	15,1(±6,19)	15,9(±6,03)	0,429
İşeme Hacmi (ml)	276(±142)	271(±123)	0,840
AİM** (ml)	44,7(±57)	40(±52)	0,653
UPSS** (puan)	16,2(±8,14)	10,9(±6,07)	0,012*
YKS** (puan)	3,53(±1,3)	2,53(±1,25)	0,017*
d (puan)	9,4(±4,1)	5,87(±3,66)	0,003*
d/T (oran)	0,60(±0,09)	0,54(±0,18)	0,179*

*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık var. **Kısaltmalar: MAH (maksimum akım hızı), AİM (artık idrar miktarı), uluslar arası prostat semptom skoru (UPSS), YKS (yaşam kalitesi skoru).

α -blokör ve antikolinerjik tedaviden fayda görmemeleri nedeniyle kombinasyon tedavisi (α -blokör ve antikolinerjik) verilen ve hepsinde başarı sağlanan 6 hastanın ürodinamik bulguları Tablo-14'de gösterildi.

Tablo-14: Kombinasyon tedavisi verilen hastaların ürodinamik bulguları

Ürodinami	Sayı(%)
Normal	0
MÇO	4(%66,7)
DAA	2(%33,3)

Kombinasyon tedavisi sonrası UPSS, YKS ve AİM'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. (Tablo-15)

Tablo-15: Kombinasyon tedavisi öncesi ve sonrası hasta verileri

	Tedavi Öncesi (n=6) ortalama(±SS)	Tedavi Sonrası (n=6) ortalama(±SS)	p değeri
MAH** (ml/sn)	13,6(±3,72)	14,3(±3,48)	0,522
İşeme Hacmi (ml)	374(±94)	320,5(±136)	0,558
AİM** (ml)	90,3(±67,4)	24,2(±19,6)	0,035*
UPSS** (puan)	19,3(±7,09)	9,67(±2,25)	0,036*
YKS** (puan)	3,5(±1,38)	1,67(±0,52)	0,024*
d (puan)	8,83(±3,54)	5(±2,1)	0,069
d/T (oran)	0,47(±0,15)	0,5(±0,14)	0,119

*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık var. **Kısaltmalar: MAH (maksimum akım hızı), AİM (artık idrar miktarı), uluslar arası prostat semptom skoru (UPSS), YKS (yaşam kalitesi skoru).

d/T skoru 0,43'ün üstünde olan hastalarda yapılan sistometri ve BAÇ'da d/T skoru 0,43'ün altında olan hastalara göre daha fazla oranda DAA saptanırken (%53,3 / %8,8), d/T skoru 0,43'ün altında olanlarda ise daha yüksek oranda MÇO saptandı (%64,7 / %40). (p=0,002) (Tablo-16)

Tablo-16: Gruplara göre ürodinamik bulgular

Basınç-akım çalışması	Grup 1 (n=34) n(%)	Grup 2 (n=15) n(%)
Normal	9(%26,5)	1(%6,7)
MÇO	22(%64,7)	6(%40)
DAA	3(%8,8)	8(%53,3)

d/T oranının ürodinamik bulgularla korele olduğu saptandı.(p=0,05)(Pearson korelasyon katsayısı r=0,397)

Hastaların yaşa göre özellikleri tablo 17'de gösterildi. Yaşlanmayla beraber istatistiksel olarak anlamlı derecede MAH değerlerinde azalma ve detrusor duvar kalınlığında artış saptandı.(p<0,05)(Tablo-17)

Tablo-17: Hastaların yaşa göre özellikleri

	<60 (n=21) ortalama(±SS)	60-69 (n=21) ortalama(±SS)	>70 (n=7) ortalama(±SS)	p
MAH**(ml/sn)	14,8(±4,82)	11,9(±4,39)	10,1(±4,24)	0,031*
AİM** (ml)	39,9(±51,7)	61,5(±44,6)	36,3(±26,6)	0,245
MDK** mm	3,08(±0,6)	3,39(±0,7)	3,73(±1)	0,106
DDK** (mm)	1,46(±0,4)	1,68(±0,5)	2,06(±0,8)	0,041*
UPSS**	17,9(±6,97)	17,7(±6,13)	14,6(±6,99)	0,502
d/T	0,43(±0,15)	0,38(±0,14)	0,44(±0,18)	0,503
YKS	3,76(±1,3)	3,43(±1,16)	3,14(±1,06)	0,450

*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık var. **Kısaltmalar: MAH (maksimum akım hızı), AİM (artık idrar miktarı), uluslar arası prostat semptom skoru (UPSS), MDK (mesane duvar kalınlığı), DDK (detrusor kalınlığı),YKS (yaşam kalitesi skoru).

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde; ürodinami sonrası 2 hastada kinolonlara duyarlı idrar yolu enfeksiyonu gelişti ve tedavi edildi. Çalışma sırasında α -blokör başlanan bir hastada retrograd ejakulasyon meydana geldi. Tek başına veya α -blokörlerle kombine olarak antikolinerjik tedavi verilen 17 hastadan 3'ü (%18) hafif derece kserostomi (ağız kuruluğu) tarifledi. Antikolinerjik başlanan hiçbir hastada akut idrar retansiyonu gelişmedi. α -blokör tedavi başlanan ve başarılı olunan bir hastaya sürekli ilaç kullanmak istemediği için transüretal prostat rezeksiyonu yapıldı.

TARTIŞMA

Erkeklerde yaşlanma ile beraber artış gösteren AÜSS'de ayırıcı tanının amacı bu semptomlara yol açan patolojik durumun anlaşılması ve nedene yönelik tedavilerin uygulanmasını sağlamaktır. Depolama semptomlarının işeme semptomlarına oranı AÜSS'de medikal tedavi seçiminde karar verdirici faktör olabilir. Bununla beraber semptomların tipine göre ağırlığını belirlemede net bir yöntem bugüne kadar tanımlanmadığı için bu ayırım genellikle klinisyenin tecrübesine göre yapılmaya çalışılmaktadır. Özellikle AÜSS'si olan yaşlı erkeklerde α -blokör tedavi sıklıkla ilk tercih edilen medikal tedavi olmaktadır. Son yıllarda AÜSS'ye neden olan AAM ve yaşlanma gibi faktörlerden dolayı antikolijernik ve α -blokör kombinasyon tedavileri kullanılmaya başlanmıştır. Sadece antikolinerjik ile tedavi edilen AÜSS'si olan bayan olgular gözönüne alındığında, çıkış obstrüksiyonu olmayan AÜSS'li erkek olgularda alfa-blokör kombine edilmeden sadece antikolinerjik tedavinin yeterli olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle bu çalışmada UPSS'nin depolama ile ilgili puan skorunun toplam UPSS skoruna oranı kullanılarak medikal tedaviye yön verebilecek bir tanımlama yapılmaya çalışılmıştır.

Bu araştırmada bizim çalışmamıza özgün bir tanımlama olan ve UPSS soru formundan elde edilen d/T oranı olarak 0,43 kullanılmıştır. Hastaların 34'ü (%69,4) d/T oranı %43' den az olan işeme semptomu fazla olan Grup 1' de yer alırken, 15 hasta (%30,6) d/T oranı %43' den fazla olan depolama semptomunun baskın olduğu grup 2'de yer almıştır. Gruplar arasında MCC hariç yaş, UPSS, total PSA, serbest PSA, kreatinin, MAH, AİM, prostat hacmi, mesane ve detrusor duvar kalınlığı açısından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır. Bu da bize tedavi uygulanan her iki grubunda benzer özelliklerde hastalardan oluştuğunu göstermektedir. Peters ve arkadaşların yaptığı çok uluslu çalışmada, bizim yaptığımız çalışmaya benzer şekilde en

yaygın AÜSS semptomlarının işeme semptomları olduğu tespit edilmiştir. Fakat çalışmada en çok yakınmaya yol açan semptomların %80'ini depolama semptomlarının oluşturduğu vurgulanmıştır (76). Bu da AÜSS olan olguların tedavisinde toplam UPSS'den ziyade depolama ile ilgili alt grup semptomların da tedavisinin önemini göstermektedir. Çalışmamızda işeme semptomları Peters ve arkadaşlarının yayınına benzer şekilde daha sık bulunmakla beraber, gruplar arasında YKS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (76).

MCC'nin Grup 2 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olması depolama semptomlarının sıklıkla DAA'dan kaynaklanması ve DAA olan hastalarda düşük idrar hacimlerinde ortaya çıkan istemsiz detrusor kontraksiyonları nedeniyle MCC'nin daha düşük olması şeklinde açıklanabilir. Benzer şekilde, DAA'nın neden olabileceği sıkışma tipi idrar kaçırma, depolama semptomlarının baskın olduğu Grup 2 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir. Bundan dolayı düşük MCC ve sıkışma tipi idrar kaçırma varlığı uzun vadede hastaların semptomlarının ağırlığına göre gruplandırmasında kullanılabilecek parametreler olabilir.

AÜSS'nin herhangi bir hastalığa ve duruma özgü olmadığı ve dolayısıyla BPH veya MÇO'nun belirleyici semptomları olmadığına bilinmesine rağmen, prostatı hedef alan α_1 -reseptör antagonistleri (doksazosin, terazosin, alfuzosin ve tamsulosin gibi) ve 5 α -redüktaz inhibitörleri (finasterid ve dutasterid gibi), AÜSS tedavisinde en sık reçete edilen ilaçlardır. Bu ilaçlar MÇO'ya bağlı işeme semptomlarının tedavisinde etkili ve iyi tolere edilen ilaçlardır fakat AAM komponenti baskın olan erkek hastalarda bu yaklaşım AÜSS tedavisinde çok etkili olamayabilir (77). Bu yaklaşımda genellikle hastaya verilen mesaj altta yatan prostat patolojisinin tedavi edilmesi gerektiği yönünde ikem hastanın beklentisi prostatının tedavi edilmesi değil, semptomların ortadan kaldırılmasıdır. Bu nedenle yapılan çalışmamızda, hastaların baskın olan AÜSS semptomlarına göre tedavi seçiminin yapılması ve

bu ayırmada noninvaziv, pratik ve çalışmamıza özgün bir yöntem olan d/T oranının kullanılması amaçlanmıştır.

İşeme semptomları belirgin olan Grup 1 hastalarda semptomların sıklıkla BPH nedeniyle meydana gelen MO'ya sekonder ortaya çıktığı n görülerek, birinci basamak tedavide bir α -blokör olan tamsulosin 0,4 mg başlanmıştır. Tamsulosin başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası UPSS, YKS, MAH, AİM değerleri kıyaslanmıştır. Tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede UPSS'de 7 ve YKS'de 1,4 puan azalma, MAH değerinde 3,1 ml/sn artış, görülmüştür. Bu bulgular, α -blokörlerin genel olarak semptom skorlarında 4-6 puan, işeme hızında 2-3 ml/sn iyileşme ve hayat kalitesinde plaseboya göre iki kat artış saęladığıнын gösterildiği çalışmalarla benzerlik göstermektedir (58). Bizim alışmamızda işeme semptomları toplam puanı beklendiği şekilde 5,16 (%44) puanlık bir düşüşle 11,78'den 6,62'ye gerilerken; depolama semptomları toplam puanın da istatistiksel olarak anlamlı derecede 1,84 (%31) puanlık düşüşle 6,02'den 4,18'e azalma görülmüştür. Biz depolama semptomlarındaki bu düşüşün, α -blokörlerin MO'nun dinamik komponentini baskılayarak, MO'ya bağlı olarak da gelişebilen AAM semptomlarını da azaltabilmesine ve/veya bir α_{1a-1d} adreno reseptör blokörü olan tamsulosinin, depolama semptomlarında rolü olduğu düşünülen α_{1d} reseptörlerini de baskılamasına bağlı oluşabildiğini düşünmekteyiz. Fakat alışmamızda hipotezimize uygun bir şekilde depolama semptomlarında daha az düzelme görülmüştür. Tamsulosin alan hastalarda tedavi öncesi 0,32 olan d/T oranının tedavi sonrası depolama semptomları lehine 0,38 değerine yükselmesi, alfa blokör tedavinin öngörüldüğü şekilde işeme semptomlarını, depolama semptomlarından daha fazla baskıladığı şeklinde yorumlanabilir. Bu bulgular bize işeme semptomları belirgin olan hastalarda α -blokörlerin başarılı bir tedavi seçeneği olduğunu ve MO'ya bağlı gelişebilen depolama semptomlarının da bir kısmını baskılayabildiğini göstermektedir.

α -blokör tedavi öncesi AİM ortalama $50,32 \pm 41,9$ ml iken tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı %62 (31,27 ml)' lik düşüşle $19,05 \pm 20,4$ ml olarak tespit edilmiştir. Bu düşüş oranı daha önce yapılan çalışmalarla bulunan AİM 'de %44' lük azalma oranından daha yüksektir (78)

α -blokör başlanan grup 1 deki 34 hastanın 30'unda (%88,2) tedaviden başarı sağlanmıştır. α -blokör tedavisinin başarısının değerlendirilmesinde kesin bir kriter bulunmamakla birlikte çalışmamızda başarı kriteri olarak literatürde daha önce kullanılan UPSS, YKS ve/veya MAH' da ki düzelmeler göz önüne alınmıştır (73, 75). Daha önce yapılan çalışmalarda α -blokör tedavi ile hastaların %59-86'sında semptomlarda düzelmeye sağlanırken (79), çalışmamızda d/T oranı kullanılarak özellikle işeme semptomları belirgin olan hastaların seçimi ile başarı oranı %88'e çıkmıştır. Bu oran daha önce yapılan çalışmalardaki başarı oranından daha yüksek bir değerdir. Bu bulgular, d/T oranına göre tedavi seçiminin etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Tedavinin başarısız olduğu 4 hastanın (%11,8) özellikleri incelendiğinde α -blokör tedaviden fayda görmeyen hastalarda diğerlerine göre tedavi öncesi AİM'nin daha fazla olduğu saptanmıştır (41,2 ml / 119 ml). Yapılan lojistik regresyon analizinde AİM'nin başarıyı etkileyen en önemli parametre olduğu saptanmıştır. Fakat yapılan diğer çalışmalarda AİM'nin çok güvenilir bir kriter olamayacağı belirtilmiştir (49, 52). Çalışmamızda AİM' nin önemli çıkmış olmasının nedeni olgu sayımızın çok az olması ile açıklanabilir.

Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ürodinamik olarak MÇO ve DAA'nın gösterildiği ve α -blokör tedaviden fayda görmeyen hastaların %73'ünün kombinasyon tedavisinden (doksazosin ve tolterodin) fayda gördüğünü göstermişlerdir. Ek olarak sadece MÇO olan hastaların da %38'inde kombinasyon tedavisi ile semptomlarda

düzelme bildirmişlerdir (73). Bizim yaptığımız çalışmada da tedavinin başarısız olduğu 4 hastadan 2'sine kombinasyon tedavisi başlanırken, 2 hastaya MAH çok düşük (7,9 - 8,9 ml/sn) ve AİM fazla olduğu için (150 ml - 140 ml) operasyon önerilmiştir. Ayrıca tedavinin başarılı olduğu bir hasta da sürekli ilaç kullanmak istemediği için kendi isteğiyle transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) uygulanmıştır.

Tamsulosin tedavisi başlanan 34 hastadan sadece birinde (%2,96) retrograd ejakulasyon meydana gelmiştir. Bu oran daha önce yapılan çalışmalarda bildirilen ejakulasyon bozukluğu oranlarına göre (%4,5-10) daha düşüktür (62).

Depolama semptomları belirgin olan Grup 2 hastalarda semptomların sıklıkla DAA' ya bağlı ortaya çıktığı ön görülerek, tedavide bir antimuskarinik olan tolterodin SR 4 mg başlanmıştır. Tolterodin başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası verileri kıyaslandığında, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede UPSS'de 5,3 (%33) puan ve YKS'de 1 (%29) puanlık azalma görülmüştür. Depolama semptomları toplam puanının da beklendiği şekilde istatistiksel olarak önemli derecede 3,53 (%37) puan düzelme göstererek 9,4'den 5,87'ye düştüğü saptanmıştır. Tolterodin SR alan hastalarda tedavi öncesi ortalama 0,6 olan d/T oranının tedavi sonrası işeme semptomları lehine 0,54 değerine düşmesi, antikolinergik tedavinin öngörüldüğü şekilde depolama semptomlarını, işeme semptomlarından daha fazla baskıladığı şeklinde yorumlanabilir. α -blokör tedavinin yan etki veya yeterli etkinlikte olmaması nedeniyle başarısız olduğu, BPH ve AÜSS olan 39 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tolterodin SR'ın UPSS'de anlamlı düşüş sağladığı gösterilmiştir (80). Bunun yanında Blake-James ve arkadaşlarının, AÜSS ve AAM tanımlayan erkek hastalarda antikolinergik ilaçların etkinliği ve güvenliğini araştıran 5 randomize kontrollü seriyi ve 15 araştırma çalışmasını gözden geçirdikleri derlemede UPSS'de anlamlı bir düzelme tespit edilmemiştir (81). Başka bir çalışmada bulgularımıza

benzer şekilde depolama skorlarında anlamlı bir düşme gösterilmiştir (82). Bizim bulgularımız depolama semptomları belirgin olan hastalarda antikolinergiklerin başarılı bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Genel bir kanı olarak antimuskariniklerin detrusor kontraksiyonu üzerindeki inhibitör etkilerinden dolayı, işeme semptomlarını arttırabilecekleri ileri sürülmektedir. Ayrıca AAM semptomları ve olası MÇO olan erkek hastalarda üriner retansiyona sebep olabilecekleri düşünülmektedir. Bu endişeler antikolinergik ilaçların belirgin MÇO veya idrar retansiyonu olan hastalara verilmemesini öneren UK British Ulusal İlaç Rehberi' nde açık olarak yer almakla birlikte klinik çalışmalar sonucu elde edilen çok az bilimsel kanıt bu düşünceyi desteklemektedir (83). Nitekim antikolinergik ilaçlar mesanede muskarinik reseptörlerin kompetitif antagonistidirler. Bu ilaçlar, mesane dolumu sırasında nöronal ve ürotelyal asetilkolinin bazal salınımı tarafından ortaya çıkabilen istemsiz detrusor kontraksiyonlarını baskırlar. Bununla birlikte, işeme sırasında parasempatik akım o kadar büyük ve asetilkolin salınımı o kadar fazladır ki mesane boşalımı anlamlı olarak etkilenmez. Bu hipotez antikolinergik kullanımı ile oluşan AÜR'nin düşük insidansını ve antikolinergiklerin AİM ve MAH üzerindeki hafif etkisini açıklayabilir (83).

Çalışmamızda tedavi öncesi MAH ortalama 15,1 ml/sn iken tedavi sonrası 0,8 ml/sn' lik bir artış göstererek ortalama 15,9 ml/sn olduğu tespit edilmiş fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedavi öncesi AİM'nin ortalama 44,7 ml iken tedavi sonrası düşüş göstererek (-4,7 ml) ortalama 40 ml olduğu tespit edilmiştir. Fakat bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda antikolinergik başlanan hastaların hiçbirinde AÜR meydana gelmemesi önemli bir bulgudur. Bu değişiklikler istatistiki olarak önemsiz olsa da başka bir çalışmada anlamlı MAH artışı ve AİM' de azalma olduğu gösterilmiştir (80). Bunun yanında, Abrams ve arkadaşları tarafından yayınlanan çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada

MÇO ve DAA olan erkek hastalara günde 2 kez 2 mg tolterodin ve plasebo verilmiştir. Tedavi ve plasebo grupları arasında MAH değerlerinde bir değişiklik gözlenmezken, işeme sonrası AİM'de istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiş fakat bu artışın klinik olarak anlamlılığı şüpheli olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada tolterodin kullanımı kateterizasyon gerektiren AÜR oranında artışla ilişkili bulunmamıştır (84). Blake-James ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da antikolinerjik kullananlarda kontrol grubuna göre MAH'larında anlamlı bir fark tespit edilmemiş, AİM'nin antikolinerjik alanlarda hafifçe yükseldiği (ortalama 11,4 ml) ve nadiren (%0,8) AÜR geliştiği bildirilmiştir (81). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular antikolinerjiklerin MAH ve AİM üzerine olabilecek negatif etkileri ve AÜR olasılığı konusundaki önyargıları desteklememektedir.

Antikolinerjik ilaçlar yan etkileri açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda, tek başına veya alfa blokörlerle kombine olarak antikolinerjik tedavi verilen 17 hastadan 3'ünde (%18) hafif derecede kserostomi (ağız kuruluğu) şikayeti tespit edilmiştir. Fakat hiçbir hastada yan etki nedeniyle ilaç bırakma görülmemiştir. Yapılan çalışmalarda da kserostominin benzer şekilde en sık görülen yan etki olduğu vurgulanmıştır (81, 84). Bu bulgular antikolinerjiklerin güven ile kullanılabileceğini göstermektedir.

Antikolinerjik başlanan grup 2 deki 15 hastanın 11'inde (%73,3) tedaviden başarı sağlanmıştır. %73 lük oran α -blokörlerin AÜSS tedavisindeki %56-86'lık genel başarı oranı ile karşılaştırınca oldukça iyi bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır (79). Yaptığımız çalışma ve diğer çalışmalarından elde edilen bu bulgular bize antikolinerjiklerin depolama semptomlarının baskın olduğu AÜSS tedavisinde güvenilir ve etkin bir medikal tedavi seçeneği olarak birinci sırada seçilebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın başlangıcında α -blokörlerin işeme semptomlarını, antikolinerjiklerin ise depolama semptomlarını daha

etkin bir şekilde tedavi edebileceği ön görülerek tedavi seçimi planlanmıştır. Fakat çalışmamızın sonunda α -blokörlerin depolama semptom skorunda da anlamlı düşüş sağladığı gösterilmiştir. Çalışmamızın bir sonra ki aşaması olarak depolama semptomları baskın olan ayrı bir gruba α -blokör monoterapisi verilerek, antikolinergik ilaçların daha etkin olup olmadığının karşılaştırılması gerekebilir.

Tolterodin tedavisinin başarısız olduğu 4 hastanın (%26,7) verileri incelendiğinde antikolinergik tedaviden fayda gören ve görmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Tedavinin başarısız olduğu 4 hastaya kombinasyon tedavisi başlanmıştır.

Antikolinergik tedavinin başarısız olduğu hasta grubundan 4 hasta ve α -blokör tedavinin başarısız olduğu hasta grubundan 2 hasta olmak üzere toplam 6 hastaya α -blokör (tamsulosin 0,4 mg) ve antikolinergik (Tolterodin SR 4 mg) kombinasyon tedavisi başlanmıştır. Kombinasyon tedavisi başlanan 6 hastanın hepsinde tedaviden başarı sağlanmıştır. Kombinasyon tedavisi başlanan hastaların ilk başvuru ve kombinasyon tedavisi sonrası değerleri kıyaslandığında, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede UPSS'de 9,63 (%50) puan ve YKS'de 1,8 (%51) puanlık azalma görülmüştür. Depolama semptomları toplam puanının da 3,83 (%43) puanlık düzelme göstererek 8,83'ten 5'e düştüğü saptanmıştır. Fakat kısıtlı hasta sayısı ile yaptığımız çalışmada bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Geniş hasta gruplarıyla yapılan bir çalışmada kombinasyon tedavisi ile depolama semptomlarında istatistiksel olarak ta anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir (85). Kombinasyon tedavisi alan hastalarda başvuru anında ortalama 0,47 olan d/T oranının tedavi sonrası 0,5 değerine yükseldiği tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. d/T oranının belirgin şekilde değişmemesi, kombinasyon tedavisinin işeme ve depolama semptomlarını benzer oranda düzelttiği şeklinde yorumlanabilir.

Kaplan ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü TIMES (Tolterodin and Tamsulosin In Men with LUTS Including OAB: Evaluation of Efficacy and Safety) çalışmasında, tolterodin SR, tamsulosin ve her ikisinin kombinasyonunun, BPH ve AAM olan hastalarda etkinliği ve güvenliği test edilmiştir. Çalışma sonucunda kombinasyon tedavisinin, bulgularımızla benzer şekilde, total UPSS ve YKS'de anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiş ek olarak kombinasyon tedavisinin sıkışma tipi idrar kaçırma, acil sıkışma hissi ve noktüride plaseboya oranla anlamlı azalma sağladığı vurgulanmıştır (86). Roehrborn ve arkadaşlarının tolterodin SR ve tamsulosin kombinasyonunun UPSS'nin depolama ve işeme semptomları üzerine olan etkisini araştırmak için TIMES çalışmasının verilerini analiz ettikleri çalışmada, kombinasyon tedavisi alan hastalarda plasebo alan gruba göre UPSS'nin depolama semptomlarında anlamlı derecede fazla düzelme görülürken, tamsulosin monoterapisi alan hastalarda ise plaseboya göre işeme semptomlarında anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir. Tolterodin SR monoterapisi ve kombinasyon tedavisi alanlarda işeme semptomlarında plaseboya oranla anlamlı bir fark bildirilmemiştir (85). Son olarak prostat volümü göz önünde bulundurularak yapılan TIMES çalışmasının verilerinin posthoc analizinde; küçük prostatı (<29 ml) ve AAM semptomlarını da içeren orta-ileri AÜSS'si olan hastaların, tolterodin SR monoterapisinden fayda görebilecekleri belirtilirken kombinasyon tedavisinin bu popülasyonda prostat volümünden bağımsız olarak semptomları etkin bir şekilde düzelterebileceği vurgulanmıştır (87). Fakat bizim yaptığımız çalışmada tolterodin SR ve kombinasyon tedavisinin başarısı ile prostat volumü arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Kombinasyon tedavi öncesi AİM ortalama 90,3 ml iken tedavi sonrası AİM'nin 66,1 ml (%73,2) düşüş göstererek 24,2 ml olduğu tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kombinasyon tedavisi verilen hiçbir hastada AÜR gelişmemiştir. MAH'ın ise tedavi

öncesi ortalama 13,6 ml/sn iken tedavi sonrası 0,7 ml/sn artış göstererek 14,3 olduğu tespit edilmiş fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Athanasopoulos ve arkadaşlarının, ürodinamik olarak da MÇO ve DAA kanıtlanmış 50 erkeği, tamsulosin 0,4 mg ve kombinasyon tedavisi (tamsulosin 0.4 mg ve günde 2 kez tolterodin 2 mg) alacak şekilde randomize olarak iki gruba ayırdıkları çalışmada her iki grupta MAH'da artış ve AİM'de azalma bildirilmiştir (88). Lee ve arkadaşlarının yaptığı, ürodinamik olarak kanıtlanmış MÇO ve AMM semptomları olan 211 erkek hastaya doksazosin 4 mg (α -blokör) tek başına ya da propiverin 20 mg (antikolinerjik) ile kombine olarak verildiği çalışmada ise MAH'da her iki grup için anlamlı iyileşme bildirilirken, kombinasyon tedavisi alan hastalarda AİM'de istatistiksel olarak anlamlı 20.7 ml'lik bir artış gözlemlenmiştir. Fakat bu artışın klinik olarak önemi şüphelidir. Çalışmada AUR vakası bildirilmemiştir (82).

Kombinasyon tedavisi yan etkileri açısından değerlendirildiğinde kombinasyon tedavisine özgü bir yan etki görülmemiştir. Yaptığımız çalışmanın kombinasyon tedavisi kolu az sayıda hastayı içermesine rağmen, çalışmamızın sonuçları ve diğer çalışmalar gözden geçirildiğinde, kombinasyon tedavisinin AÜSS tedavisinde etkili ve düşük yan etki profili nedeniyle güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızı planlarken incelemek istediğimiz diğer bir nokta da UPSS ile ürodinami bulguları arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Ürodinamik çalışmalarda dolum sistometrisinin ana kullanım alanı DAA varlığının araştırılması iken BAÇ'nın ana kullanım alanı AÜSS olan hastalarda MÇO'nun incelenmesidir. MÇO tanısı sadece AÜSS ile koyulamaz, AÜSS olan hastaların yaklaşık üçte birinde tıkanıklık bulgusu yoktur (89). Laniado ve ark. yaptıkları çalışmada AÜSS tanımlayan hastaların %48'inde ürodinamik olarak MÇO varlığını göstermişlerdir (90). Bizim yaptığımız çalışmada hastaların 28' inde (%57) MÇO tespit edilmiştir.

Hastalara yapılan sistometri ve BAÇ'da, UPSS'ye göre d/T oranı 0,43'ün üstünde olan hastalarda, d/T oranı 0,43'ün altında olan hastalara göre daha fazla oranda DAA saptanırken (%53,3 - %8,8), daha az oranda MÇO saptanmıştır (%40 - %64,7). Biz depolama semptomları belirgin olan hastalarda (Grup 2) ürodinamik olarak tespit edilen MÇO'nun %40 gibi nispeten yüksek bir oranda olmasının, MÇO'nun AAM semptomlarının gelişmesindeki rolünü işaret ettiği düşünmekteyiz. Hipotezimize uygun olarak d/T oranına göre grup 1 ve 2 arasında DAA ve MÇO açısından istatistiki olarak anlamlı olan bu farklılıklar UPSS ile ürodinami arasında kesin ilişki olmadığını bildiren yayınlara göre önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (89, 91). Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre biz, d/T oranına göre yapılan bu ayrımın AÜSS nedeniyle medikal tedavi planlanan hastalarda invaziv bir yöntem olan ürodinamik çalışmalara olan ihtiyacı azaltabileceğini ve böylelikle ürodinamik işlemlerin invaziv tedavi planlanan hastalara saklanabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgularımızın daha geniş sayıda hastadan oluşan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

α -blokör tedavi başlanan Grup 1 hastaların ürodinamik bulguları incelendiğinde başarılı olunan hastaların %60'ında MÇO, %10'unda DAA olduğu ve %30'nun ürodinamik olarak normal olduğu tespit edilmiştir. Antikolinergik başlanan Grup 2 hastaların ürodinamik bulgularını incelediğimiz takdirde ise başarılı olunan hastaların %54,5'inde DAA, %36,4'ünde MÇO olduğu ve %9,1'inin ürodinamik olarak normal olduğu görülmektedir. Grup 1'de DAA'nın, grup 2'de ise normal ürodinaminin %10 düzeyinde rastlanması dikkat çekicidir. Bu bulgu da d/T oranının ürodinami sonucunu öngörmedeki başarısını göstermektedir.

Yukarıdaki bulgular bize ürodinamik olarak normal olan hastalarında AÜSS'lerin olabileceğini ve bu hastalarda d/T oranına göre seçilen her 2 tedavi seçeneğinin de başarılı olabileceğini

göstermektedir. Bunun yanında MÇO'ya sekonder geliştiğini düşündüğümüz DAA olan hastalarda α -blokör tedavinin ve depolama şikayetleri ön planda olan ürodinamik MÇO bulgusu olan hastalarda antikolinergiklerin de etkili olabileceği görülmektedir.

Bunun yanında d/T oranı düşük olup α -blokör kullanan ve başarısız olunan 4 hastanın hepsinde MÇO, antikolinergik tedavinin başarısız olduğu grup 2' deki 4 hastanın 2'sinde DAA kalan 2'sinde ise MÇO olduğu görülmüştür. Yani birinci basamak tedavinin yetersiz olması nedeniyle kombinasyon tedavisi başlanan ve hepsinde başarı sağlanan 6 hastadan 4'ünde (%66,7) MÇO, 2'sinde DAA'si (%33,3) olduğu gösterilmiştir. Hasta sayısı yetersiz olmakla beraber bu bulgular bize kombinasyon tedavisinin hem MÇO hem de DAA varlığında kullanılabilecek tedavi alternatifleri olduğunu göstermektedir.

MÇO en kesin tanısı BAÇ' ları ile konulmakla beraber BAÇ' lar invaziv, pahalı ve zaman gerektiren çalışmalardır. Bu nedenle klinik pratikte MÇO'yu değerlendirmede non invaziv tekniklere gerek duyulmaktadır. MDK ve DDK' nın teknik olarak ultrason ile görüntülenebilmesinden sonra bu parametreleri kullanarak MÇO tanısının konulmasına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Oelke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DDK ≥ 2 mm olan hastaların %94'ünde %95 spesifite ile MÇO tespit edilmiş ve BAÇ ile %89 uyumlu bulunmuştur (15). Abrams Griffiths sınıflamasına göre ise MDK > 5 mm olan hastalarda %88, < 5 mm olan hastalarda ise %38 oranında MÇO saptandığını bildirilmiştir (52). Fakat bizim yaptığımız çalışmada MÇO ile MDK ve DDK arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Yapılan bir çalışmada $psa > 4$ ng/ml olan hastaların %89'unda MÇO tespit edilirken, $psa < 2$ ng/ml olan hastalarda %66,6 oranında MÇO tespit edilmiştir (90). Yine bizim yaptığımız çalışmada psa ve ürodinamik bulgular arasında istatistiki öneme sahip bir ilişki gösterilememiştir.

Yaşlanmayla beraber AÜSS artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda ileri yaşla beraber, MAH'ın azaldığı, AİM'nin arttığı tespit edilmiştir (18). Yaptığımız çalışmada hastalar 60 yaşından küçük (21 hasta), 60-70 arası (21 hasta) ve 70 yaşından büyük (7 hasta) olacak şekilde üç gruba ayrıldığında, UPSS'nin, 60 yaşından küçük hastalarda ortalama 17,9 puan iken ileri yaşla beraber azaldığı ve 70 yaşın üzerinde ki hastalarda ortalama 14,6 puana gerilediği tespit edilmiştir. Fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgu zaman içerisinde hastaların semptomlarıyla beraber yaşamaya alıştıkları ve daha az rahatsızlık duymaya başlamadıkları şeklinde yorumlanabilir. Ya da çalışma grubumuzun kliniğimize şikayet nedeniyle başvuran hastalardan oluşması nedeniyle açıklanabilir. Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde MAH'ın zaman içerisinde istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığı fakat AİM'de anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir. Ek olarak yaşlanmayla beraber mesane duvar kalınlığı 60 yaşından küçük olan hastalarda ortalama 3,08 mm iken 70 yaşından büyük olan hastalarda ortalama 3,73 mm'e çıkmıştır. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanında detrusor duvar kalınlığının yaşlanmayla beraber istatistiksel olarak da anlamlı bir artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum yaşlanmayla beraber artan mesane duvar kalınlığından özellikle detrusor hipertrofinin sorumlu olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızın tüm bulguları birlikte değerlendirildiğinde UPSS, semptomların sıklığının ve ağırlığının değerlendirmesinde etkili bir yöntem olmasına rağmen belli bir hastalığa veya duruma özgün değildir. UPSS depolama semptomlarını 3 adet soru ile değerlendirirken, işeme semptomlarını bir fazla soru ile sorgulamaktadır. Ayrıca MÇO olsun veya olmasın AÜSS ile başvuran erkeklerde yaygın ve rahatsız edici bir şikayet olan sıkışma tipi idrar kaçırmayı sorgulamamaktadır. Çalışmamızda sıkışma tipi idrar kaçırmaya varlığının depolama semptomlarının ağırlığının belirlenmesinde ek bir

parametre olabileceği düşünölmüştür. Bizim bulgularımız UPSS' nin depolama ve işeme semptomlarını ağırlıklarına göre sorgulayacak ve sıkışma tipi idrar kaçırma varlığını da değerlendirecek şekilde yeniden düzenlenmesi ile UPSS' nin AÜSS değerlendirmesinde ve tedavi seçiminde etkinliğinin ve başarısının artırılabilceğini düşöndürmektedir.

Yaptığımız çalışmada toplam 49 hastaya d/T oranına göre α -blokör, antikolinerjik veya antimuskarinik tedavi başlanmış ve birinci basamak tedaviden fayda görmeyen hastalara kombinasyon tedavisi verilmiştir. α -blokör tedavi başlanan 34 hastada %88,2, antimuskarinik başlanan 15 hastada %73,3 ve kombinasyon tedavisi başlanan 6 hastada %100 oranında başarı sağlanmışdır. Genel olarak bakılacak olursa AÜSS ile kliniğimize başvuran 49 hastadan 41'i (%84) birinci basamak tedavi ile başarılı şekilde tedavi edilirken, başarısız olunan 6 hastaya uygulanan kombinasyon tedavisi ile 49 hastadan 47'si (%95,9) başarıyla tedavi edilmiştir. Tüm bu veriler gözden geçirildiğinde biz çalışmamıza özgü bir tanımlama ve yöntem olan d/T oranının; medikal tedavi seçimi ve tedavi başarısında, klinik pratikte hastaya ek bir yük getirmeden uygulanabilecek pratik ve başarılı bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz. Hipotezimizi destekleyen çalışma bulgularımızın daha çok sayıda hastadan oluşan gruplar ve daha uzun süreli sonuçlar ile desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

SONUÇLAR

1. d/T oranı, hastaların semptomlarına göre ayırımında ve tedavi seçiminde kullanılabilir pratik ve başarılı bir yöntemdir.
2. d/t oranı < 0,43 olan hastalarda α -blokör tedavi (tamsulosin 0,4 mg), UPSS (-7 puan), YKS (-1,4 puan) ve AİM'de (-31,27 ml) anlamlı düşmenin yanı sıra MAH'da anlamlı artış (+3,1 ml/sn) sağlaması nedeniyle başarılı bir tedavi seçeneğidir. Bunun yanı sıra, α blokör tedavi düşük yan etki profili nedeniyle de güvenli bir tedavi seçeneğidir. α blokör tedaviden fayda görmeyen hastaların özelliklerinden sadece tedavi öncesi idrar miktarlarının tedaviden fayda görenlere göre daha fazla olduğu saptandı.
3. d/T oranı > 0,43 olan hastalarda antimuskarinik (tolterodin SR) tedavi ile UPSS (-5,3 puan) ve YKS'de (-1 puan) anlamlı bir düşme tespit edilirken, MAH (+0,8 ml/sn) ve AİM'de (-4,7 ml) anlamlı bir değişiklik olmamaktadır. Hastaların hiçbirinde akut idrar retansiyonu ve ilaç bırakmaya neden olacak bir yan etki gözlemlenmemiştir. Bu nedenlerle antikolinergik tedavi depolama şikayeti belirgin olan hastalarda başarılı ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.
4. Birinci basamak tedavinin başarısız olması nedeniyle kombinasyon tedavisi (tamsulosin 0,4 mg ve tolterodin SR 4mg) başlanan altı hastada, UPSS (-9,63 puan), YKS (-1,8 puan) ve AİM'de (-66,1 ml) anlamlı azalma tespit edilirken MAH'da (+0,7 ml/sn) anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Hastalarda kombinasyon tedavisine özgü bir yan etki görülmemiştir. Her ne kadar hasta sayısı az olsa da kombinasyon tedavisi, monoterapiden fayda görmeyen hastalarda uygulanabilecek başarılı ve güvenli bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir.
5. Genel olarak d/T oranı kullanılarak α -blokör veya antikolinergik başlanan hastaların %84'ü başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Başarısız

olunan hastalara uygulanan kombinasyon tedavisi ile birlikte genel başarı oranı %95,9'a yükselmiştir.

6. Grup 1'deki hastalarda sıkışma tipi idrar kaçırma anlamlı olarak grup 2 den daha fazla bulundu (%46,7-%14,7).

7. d/T oranı ile ürodinamik bulgular arasında korelasyon olduğu saptanmıştır.

8. Ürodinamik bulgular ile MDK, DDK ve PSA arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak; AÜSS'nin depolama ve işeme semptomlarının ağırlığına göre ayırımında d/T oranının kullanımı pratik ve etkili bir yöntemdir. d/T oranının kullanımı tedavi seçimi ve tedavi başarısını olumlu yönde etkilemekte ve ürodinamik bulgularla korelasyon göstermektedir.

ÖZET

Alt Üriner Sistem Semptomları Olan Erkek Hastalarda Uluslararası Prostat Semptom Skorunun Depolama ve Boşaltma Semptomlarına Göre Ayrımının Tedavi Seçimi ve Başarısına Etkisi

Serkan Altıntaş

Amaç: Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan erkek hastalarda depolama semptom skorunun(d), toplam(T) uluslararası prostat semptom skoruna (UPSS) oranının (d/T) tedavi seçimi ve başarısı üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Ek olarak d/T oranı ile ürodinamik bulguların ilişkisine bakılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: AÜSS nedeniyle kliniğimize başvuran, UPSS>7 ve yaşam kalitesi skoru (YKS)>2 puan olan 45 yaş üzerindeki 49 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara UPSS, fizik muayene, PSA, tam idrar tetkikinin yanı sıra üroflowmetri, ürodinamik çalışma, ultrasonografi ile işeme sonrası artık idrar miktarı (AİM), prostat hacmi, mesane ve detrusör duvar kalınlığı ölçümü yapılmıştır. UPSS'in depolama ile ilgili 2, 4, 7. sorularının puan toplamının(d), toplam UPSS skoruna(T) bölünmesi ($15/35=0,43$) ile elde edilen d/T oranına göre hastalar 0,43'ün altı (Grup 1) ve üstü (Grup 2) olarak iki gruba ayrılmıştır. İşeme bulguları daha ön planda olan hastalara (Grup 1) alfa blokör (tamsulosin 0,4 mg) tedavi, depolama fonksiyon bozukluğu ön planda olan hastalara (Grup 2) antikolinergik (Tolterodin SR, 4mg) tedavi başlanmıştır. Hastaların tedavi başarısı 1. ve 3. ay kontrolleri ile değerlendirilmiştir. Tedaviden fayda görmeyen hastalara kombinasyon tedavisi (alfa blokör ve antikolinergik) başlanmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $61.02(\pm 7.89)$ yıl idi. Grup1'de 34(%69,4), Grup2'de ise 15(%30,6) hasta yer almıştır. Tedavi başarısı alfa blokör alan Grup 1 hastalarda %88,2, antikolinergik tedavi alan grup 2'de %73,3 olarak

bulunmuştur. Kombinasyon tedavisi verilen 6 hastanın hepsinde başarı sağlanmıştır. UPSS ve YKS alfa blokör, antikolinergik ve kombinasyon tedavisiyle anlamlı derecede düşerken, sadece alfa blokör tedavi maksimum idrar akım hızında (MAH) anlamlı artışa neden olmuştur. AİM 'de alfa blokör ve kombinasyon tedavisi ile anlamlı düzelme görülmüştür. Antikolinergik tedavi ile MAH ve AİM' de anlamlı değişiklik görülmemiştir. Yapılan basınç akım çalışması sonucunda işeme semptomları belirgin olan grup 1'deki hastaların 22(%64,7)'sinde çıkım obstrüksiyonu bulguları, depolama semptomları belirgin olan grup 2'deki hastaların 8(%53,3)'inde detrusor aşırı aktivitesi saptanmıştır.

Sonuç: AÜSS ile başvuran hastalarda kullanılan d/T oranı, hastaların depolama ve işeme semptomlarının ayrımını sağlayarak tedavi seçimine yön verebilir ve bu sayede tedavi başarısını arttırabilir. d/T oranının ürodinamik bulgularla korele olması ürodinami gibi invaziv bir yöntemle olan ihtiyacı azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: AÜSS, Depolama Semptomları, İşeme Semptomları, Medikal Tedavi, UPSS, Ürodinami.

SUMMARY

The effect of subdivision of international prostate symptom score as voiding and storage symptoms on the selection and success of medical treatment in male patients with lower urinary tract symptoms

Serkan Altintas

Objectives: To evaluate the effect of storage symptoms score (s) to total (T) international prostate symptom score (IPSS) ratio (s/T) upon selection and success of medical therapy in male patients with lower urinary tract symptoms (LUTS). In addition, to evaluate the correlation between s/T ratio and urodynamic findings.

Materials and methods: 49 male patients with LUTS over 45 years old who had IPSS>7 and quality of life (QOL) score>2 were enrolled into the study. Physical examination, IPSS, PSA, urine examination, uroflowmetry, urodynamic studies, ultrasound estimated post voiding residual urine volume(PVR), prostate volume and bladder/detrusor wall thickness were performed at all patients. Patients were divided into two groups according to s/T ratio obtained by division of total score of 2nd,4th and 7th questions of IPSS dealt with storage function(s) to total score of IPSS (T)(15/35=0,43) as s/T IPSS ratio under 0,43(Group1) and above 0,43(Group2). An alpha blocker drug (tamsulosin 0,4 mg) and an anticholinergic drug (tolterodin SR,4 mg) were administered to the patients who had predominantly voiding symptoms (Group1) and storage symptoms (Group2),respectively. Patients was evaluated at first and third months in the follow-up. Combination therapy(alpha blocker and anti-cholinergic) was applied to the patients who do not benefit from the treatment.

Results: Mean age of the patients was 61.02 ± 7.89 years. 34 (69,4%) patients were in Group1 and 15 (30,6%) were in Group2. Treatment success of group1 and 2 patients was 88,2% and 73,3%, respectively. Combination therapy was successful in 6 patients. IPSS and QOL was significantly decreased with alpha blocker, anticholinergic and combination therapy while only alpha blocker treatment caused significant increase in maximum urinary flow rate (Qmax). PVR was significantly decreased with alpha blocker and combination therapy. There was no significant change at Qmax and PVR with anticholinergic therapy. According to the results of pressure flow studies, 22 (64,7%) patients had bladder outlet obstruction in Group1 and 8 (53,3%) patients had detrusor overactivity in Group2.

Conclusions: s/T ratio may effect the treatment selection by providing better identification of storage and voiding symptoms and treatment success may be increased in patients with LUTS. The correlation between S/T ratio and urodynamic findings may reduce the need for the invasive methods such as urodynamic studies.

Key words: IPSS, LUTS, Medical treatment, Storage symptoms, Urodynamic study, Voiding symptoms.

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, "et al". The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21: 167-78.
2. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ* 1994;308: 929-30.
3. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006;49: 651-8.
4. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, "et al". Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44: 637-49.
5. Scardino PT, Slawin KM, editors. Bening prostat hiperplazisine bağlı alt üriiner sistem semptomlarının ürodinamiyle birlikte klinik değerlendirmesi. Editör: Balbay MD. Prostat Atlası. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 13-24
6. Shapiro E, Lepor H. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995;22: 285-90.
7. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1986;136: 1-4.
8. Erten K, Tahmaz L. Etyoloji. Editörler: Kadioğlu A, Aşcı S, Semerci B, Orhan İ, Çayan S, Yaman Ö, "ve ark". Prostatın Benign Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009: 69-77

9. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132: 474-9.
10. Şanlı Ö, Esen T. EAU ve AUA kılavuzları eşliğinde benign prostat hiperplazisinin tanı ve tedavisine yaklaşım. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005;1: 42-50.
11. Bruschini H, Schmidt RA, Tanagho EA. Neurologic control of prostatic secretion in the dog. *Invest Urol* 1978;15: 288-90.
12. Smith ER, Lebeaux MI. The mediation of the canine prostatic secretion provoked by hypogastric nerve stimulation. *Invest Urol* 1970;7: 313-8.
13. Lepor H, Shapiro E. Characterization of alpha1 adrenergic receptors in human benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1984;132: 1226-9.
14. Kumar VL, Wahane VD. Current status of 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign hyperplasia of prostate. *Indian J Med Sci* 2008 Apr;62(4): 167-75.
15. Oelke M, Höfner K, Jonas U, de la Rosette JJ, Ubbink DT, Wijkstra H. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. *Eur Urol* 2007;52: 827-34.
16. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;173: 1256-61.
17. Wein AJ. Bladder outlet obstruction--an overview. *Adv Exp Med Biol* 1995;385: 3-5.

18. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E, "et al". Physical activity and benign prostatic hyperplasia. *Arch Intern Med* 1998;158: 2349-56.
19. Arıkan N. Alt üriner sistemde yaşlanma ile ortaya çıkan değişiklikler ve bunların benign prostat hiperplazisi ile ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005;1: 24-29.
20. Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology* 2003;62: 3-10.
21. Novara G, Galfano A, Ficarra V, Artibani W. Anticholinergic drugs in patients with bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms: A systematic review. *Eur Urol* 2006 Oct;50(4): 653-4.
22. Gosling JA, Kung LS, Dixon JS, Horan P, Whitbeck C, Levin RM. Correlation between the structure and function of the rabbit urinary bladder following partial outlet obstruction. *J Urol* 2000;163: 1349-56.
23. Gabella G, Uvelius B. Urinary bladder of rat: fine structure of normal and hypertrophic musculature. *Cell Tissue Res* 1990;262: 67-79.
24. Nielsen KK. Changes in morphology, function and blood flow in mini-pig urinary bladder after chronic outflow obstruction and recovery from obstruction. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1997;195: 1-39.
25. Levin RM, Longhurst PA, Monson FC, Kato K, Wein AJ. Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology, and pharmacology of the bladder. *Prostate Suppl* 1990;3: 9-26.
26. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993;150: 1668-80.

27. Malloy BJ, Price DT, Price RR, Bienstock AM, Dole MK, Funk BL, "et al". Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998;160: 937-43.
28. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor--which is the main mechanism of action? *Eur Urol* 2003;43: 1-5.
29. Nordling J. The aging bladder--a significant but underestimated role in the development of lower urinary tract symptoms. *Exp Gerontol* 2002;37: 991-9.
30. Azadzoï KM, Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit. *J Urol* 1999;161: 1626-35.
31. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Correlation of the American Urological Association symptom index with self-administered versions of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes. Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992;148: 1558-63.
32. Müezzinoğlu T, Çam K. Selim prostat büyümesinde yaşam kalitesi. *Türk Üroloji Dergisi* 2006;32: 254-260.
33. Hansen BJ, Flyger H, Brasso K, Schou J, Nordling J, Thorup Andersen J, "et al". Validation of the self-administered Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS-1)system for use in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1995;76: 451-8.
34. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin* 1994;8: 1-17.

35. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int* 2008;101: 5-10
36. Karazanashvili G, Abrahamsson P. Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. *J Urol* 2003;169: 445-457.
37. Partin W, Carter B. Prostat kanserinin tanı ve evrelemesi. Editör: Walsh P, Campbell Üroloji. Sekizinci basım, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005; 3055-3080.
38. Laniado ME, Ockrim JL, Marronaro A, Tubaro A, Carter SS. Serum prostate-specific antigen to predict the presence of bladder outlet obstruction in men with urinary symptoms. *BJU Int* 2004;94: 1283-6.
39. Tarcan T. Erkeklerde Alt Üriner Sistem Semptomlarında ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005;1: 30-37.
40. Jorgensen JB, Jensen KM, Bille-Brahe NE, Morgensen P. Uroflowmetry in asymptomatic elderly males. *Br J Urol* 1986; 58: 390-395.
41. Jorgensen JB, Jensen KM, Mogensen P. Longitudinal observations on normal and abnormal voiding in men over the age of 50 years. *Br J Urol* 1993; 72: 413-420.
42. Ghoniem G. Disorders of bladder compliance. Krus E, McGuire E, editors. *Female Urology*. Philadelphia: Lippincott; 1994: 83-94.
43. Ghoniem MG, Khater UM. Ürodinami. Editörler: Seçkin B, Aydur E, Ergen A, İnci K. *Pelvik Taban Disfonksiyonu*. Ankara: Ortadoğu Yayıncılık, 2008: 35-47.

44. Griffiths D, Höfner K, van Mastrigt R, Rollema HJ, Spångberg A, Gleason D. Standardization of terminology of lower urinary tract function: pressure-flow studies of voiding, urethral resistance, and urethral obstruction. International Continence Society Subcommittee on Standardization of Terminology of Pressure-Flow Studies. *Neurourol Urodyn* 1997;16: 1-18.
45. Gerstenberg TC, Andersen JT, Klarskov P, Ramirez D, Hald T. High flow infravesical obstruction in men: symptomatology, urodynamics and the results of surgery. *J Urol* 1982;127: 943-5.
46. Webster GD, Guralnick ML. Nöroürolojik değerlendirme. Editör: Walsh PC, Campbell Üroloji. Sekizinci basım, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005; 900-925.
47. Sacks SH, Aparicio SA, Bevan A, Oliver DO, Will EJ, Davison AM. Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease. *BMJ* 1989 21;298: 156-9.
48. Hricak H, Jeffrey RB, Doms GC, Tanagho EA. Evaluation of prostate size: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *Urol Radiol* 1987;9: 1-8.
49. Shoukry I, Susset JG, Elhilali MM, Dutartre D. Role of uroflowmetry in the assessment of lower urinary tract obstruction in adult males. *Br J Urol* 1975;47: 559-66.
50. 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: 1975-6.

51. Yılmaz İ. İnfravezikal obstrüksiyonların değerlendirmesinde uluslararası prostat semptom skorunun rolü. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi. 1997
52. Abrams PH, Griffiths DJ. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. *Br J Urol.* 1979;51: 129-34.
53. Hakenberg OW, Linne C, Manseck A, Wirth MP. Bladder wall thickness in normal adults and men with mild lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. *Neurourol Urodyn* 2000;19: 585-93.
54. Roehrborn CG, McConnell JD, Saltzman B, Bergner D, Gray T, Narayan P, "et al". Storage (irritative) and voiding (obstructive) symptoms as predictors of benign prostatic hyperplasia progression and related outcomes. *Eur Urol* 2002;42: 1-6.
55. Walden PD, Gerardi C, Lepor H. Localization and expression of the alpha1A-1, alpha1B and alpha1D-adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate. *J Urol* 1999;161: 635-40.
56. Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, Tsujimoto G, Murai M, Tanaka T, "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.
57. Küçükdurmaz F, Tezer M, Muradov Z, Kadioğlu A, Karabulut A. AÜSS/BPH'de medikal tedavi. Editörler: Kadioğlu A, Aşçı S, Semerci B, Orhan İ, Çayan S, Yaman Ö, "ve ark.". *Prostatın Benign Hastalıkları.* İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009: 127-138.

58. 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.
59. Clifford GM, Farmer RD. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature. *Eur Urol* 2000;38: 2-19.
60. Djavan B, Marberger M. A 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.
61. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, Michel MC. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int* 2005;95: 19-28.
62. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64: 1081-8.
63. Marks LS, Partin AW, Dorey FJ, Gormley GJ, Epstein JI, Garris JB, "et al". Long-term effects of finasteride on prostate tissue composition. *Urology* 1999;53: 574-80.
64. Tenover JL, Pagano GA, Morton AS, Liss CL, Byrnes CA. Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. Primary Care Investigator Study Group. *Clin Ther* 1997;19: 243-58.
65. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. 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.

66. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, "et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992;327: 1185-91.
67. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, "et al". 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.
68. Reynard JM. Does anticholinergic medication have a role for men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia either alone or in combination with other agents? *Curr Opin Urol* 2004;14: 13-6.
69. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002;168: 1897-913.
70. Gravas S, Melekos MD. Male lower urinary tract symptoms: how do symptoms guide our choice of treatment? *Curr Opin Urol* 2009;19: 49-54.
71. Tarcan T. Aşırı aktif mesane sendromu. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005;1: 49-55.
72. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, Kaplan SA, Herschorn S, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. *BJU Int* 2006;97: 1003-6.

73. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, "et al". Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004;94: 817-20.
74. Ochiai A, Kojima M. Correlation of ultrasound-estimated bladder weight with ultrasound appearance of the prostate and postvoid residual urine in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 1998;51: 722-9.
75. Erdem E, Acar D, Akbay E, Çayan S, Bozlu M, Doruk E. Alfa bloker tedavinin başarısı ile gözlenen yan etkiler arasında ilişki var mıdır? *Türk Üroloji Dergisi* 2002;28: 441-4
76. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, Abrams P, de la Rosette JJ, Porru D, "et al". The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997;157: 885-9.
77. Tiwari A, Krishna NS, Nanda K, Chugh A. Benign prostatic hyperplasia: an insight into current investigational medical therapies. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14: 1359-72.
78. Lee E, Lee C. Clinical comparison of selective and non-selective alpha 1A-adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: studies on tamsulosin in a fixed dose and terazosin in increasing doses. *Br J Urol.* 1997;80: 606-11.
79. Roehrborn CG. The Agency for Health Care Policy and Research. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995;22: 445-53.
80. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174: 2273-5.

81. Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2007;99: 85-96.
82. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, "et al". Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005;174: 1334-8.
83. Armitage J, Emberton M. The role of anticholinergic drugs in men with lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2008;18: 11-5.
84. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006;175: 999-1004.
85. Roehrborn CG, Kaplan SA, Chancellor M, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int* 2008;102: 1133-9.
86. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296: 2319-28.
87. Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size. *Eur Urol* 2009;55: 472-9.

88. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisfis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003;169: 2253-6.
89. Blaivas JG. Multichannel urodynamic studies in men with benign prostatic hyperplasia. Indications and interpretation. *Urol Clin North Am* 1990;17: 543-52.
90. Laniado ME, Ockrim JL, Marronaro A, Tubaro A, Carter SS. Serum prostate-specific antigen to predict the presence of bladder outlet obstruction in men with urinary symptoms. *BJU Int* 2004;94: 1283-6.
91. Abrams P. In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 1994;44: 153-5.