



T.C.

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ MEDİKAL
TEDAVİSİNİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hamit HARBELİOĞLU
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet İNCİ

HATAY – 2014

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ MEDİKAL
TEDAVİSİNİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hamit HARBELİOĞLU
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet İNCİ

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: Benign Prostat Hiperplazisi Medikal Tedavisinin Endotel
Disfonksiyonu Üzerine Etkileri**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Hamit HARBELİOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.....
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Ahmet Namık KİPER
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Mehmet İNCİ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof . Dr. Ahmet Namık KİPER
- 2.Prof. Dr. Sadık GÖRÜR
3. Doç. Dr. Mehmet İNCİ
- 4.Doç. Dr. Tayfun ŞAHİNKANAT
- 5.Doç. Dr. Mürsel DAVARCI

İÇİNDEKİLER

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ MEDİKAL TEDAVİSİNİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ	1
I. TABLO LİSTESİ.....	İİİ
II. ŞEKİL LİSTESİ	İV
III. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ	V
IV. İTHAF.....	Vİİ
V. TEŞEKKÜR.....	Vİİİ
VI. ÖZET	İX
VII. ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Anatomisi ve Fizyolojisi	3
2.2. Benign Prostat Hiperplazisi Etiyopatogenezi.....	4
2.3. Semptomatoloji	5
2.4. Benign Prostat Hiperplazisi Tanı Yöntemleri	6
2.5. BPH Tedavi Seçenekleri	10
2.6. Medikal Tedavi Endikasyonları:	11
2.7. Medikal Tedavi Kontrendikasyonları:	11
2.8. Medikal Tedavinin Dikkatli Kullanılması Gerekenler:.....	11
2.9. Medikal Tedavi Seçenekleri:.....	12
2.10. Endotel Anatomi Ve Fizyolojisi.....	14

2.11. Endotelden Salınan Otokrin Ve Parakrin Maddeler	15
2.12. Nitrik Oksit	15
2.13. Nitrik Oksitin Fonksiyonları	16
2.14. Endotel Fonksiyon Bozukluğu	16
2.15. Endotel Fonksiyon Bozukluğu İçin Risk Faktörleri.....	17
2.16. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	19
2.17. Endotel Fonksiyon Bozukluğunun Tedavisi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. İstatiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	38
8. ÖZGEÇMİŞ.	43

I. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. BPH Bulunan Erkeklerin Değerlendirilmesi, EAU Guidline 2010.....	6
Tablo 2. Endotel Bağımlı Dilatasyonu Bozan Sebepler.....	18
Tablo 3. Sosyodemografik Özellikler.....	26
Tablo 4.Laboratuvar parametreleri.....	27
Tablo 5. α -Blokör tedavisinin IPSS, Qmax ve Noktüri Sayısı Üzerine Etkileri.....	28
Tablo 6. α -Blokör tedavisinin BÇ, EBVD ve FMD Üzerine Etkisi.....	29
Tablo 7. Sigara içenlerde alfa blokör tedavisinin parametrelere etkisi.....	30
Tablo 8. Sigara içmeyenlerde alfa blokör tedavisinin parametrelere etkisi.....	31
Tablo 9. VKİ'ne göre α -Blokör Tedavisi Öncesi ve Sonrasında EBVD ve FMD Değerleri.....	32

II. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil - 1. Prostatın Zonal Anatomisi	4
Şekil - 2. Endotel Fonksiyon Bozukluğu: Tüm Risk Faktörlerinin Ortak Noktası.....	19
Şekil - 3. Brakiyal Arterin Longitudinal Düzlemde Anatomik Sınırlarının Gösterildiği Ultrasonografik Görünümü.....	21
Şekil - 4. A-Bloker Tedavisinin İpsi, Qmax Ve Noktüri Sayısı zerine Etkileri	28
Şekil - 5. A-Bloker Tedavisinin Bç, Ebvd Ve Fmd zerine Etkisi	29
Şekil - 6. Sigara İçenlerde Alfa Blokör Tedavisinin Parametrelere Etkisi	30
Şekil - 7. Sigara İçmeyenlerde Alfa Blokör Tedavisinin Parametrelere Etkisi	31

III. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

AUA	: American Urological Association
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BAÇ	: Basınç Akım Çalışması
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Blood Urea Nitrogen
DHT	: Dihidrotestosteronun
DK	: Diyastolik Kan Basıncı
EAU	: European Association of Urology
EBVD	: Endotel Bağımlı Vazodilatasyon
EKHF	: Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
eNOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
ET-1	: Endotelin 1
FGF	: Fibroblast Growth Faktörü
FMD	: Flow Mediated Dilatation
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: High Dansiteli Lipoprotein
Hs-CPR	: High Sensitif C-Reaktif Protein
IPSS	: International Prostate Symptom Score
IVU	: İntravenöz Urografi
LDL	: Low Dansiteli Lipoprotein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NO	: Nitrik Oksit

NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
PGI2	: Prostaglandin I iki
PMRİ	: Postmiksiyonel Rezidü İdrar
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SVO	: Serebrovasküler Olay
TGF-B	: Transforming Growth Faktör-Beta
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelial Growth Faktörü

IV. İTHAF

Bu tezi yoğun günlerimde sonsuz sevgi ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Tuğba Nur HARBELİOğLU'na ve bu günlere gelmemi sağlayan sevgili aileme ithaf ediyorum.

V. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, yetişmemde büyük katkıları olan Üroloji anabilim dalı öğretim üyelerinden başta tez danışmanım olan Sayın Doç. Dr. Mehmet İNCİ'ye, anabilim dalı başkanı Sayın Prof.Dr.Ahmet Namık KİPER'e, Sayın Prof.Dr.Sadık GÖRÜR'e, Sayın Doç.Dr. Mürsel DAVARCI'ya, Sayın Doç.Dr.Mehmet Murat RİFAİOĞLUNA, Sayın Yrd.Doç.Dr.Kerem Han GÖZÜKARA'ya ve tezimin veri toplama aşamasında beraber çalıştığım bu tezin hazırlanması ve yapılması aşamasında büyük katkıları olan radyoloji anabilim dalı öğretim üyesi Sayın Yrd.Doç.Dr.Ramazan Davran'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık Eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

VI. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda amacımız benign prostat hiperplazisinin(BPH) medikal tedavisinin endotel fonksiyonları üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya üroloji polikliniğine başvuran, alt üriner sistem semptomları(AÜSS) olan ve değerlendirmeler sonucunda BPH saptanan 38 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların tedaviye başlamadan önce endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için brakial arter akıma bağlı dilatasyon(FMD) yüzdesine bakıldı. Hastalara BPH için 3 ay α -bloker(alfuzosin) tedavisi verildi. Üç ay sonra hastaların tekrar brakial arter FMD yüzdesi hesaplanarak endotel fonksiyonları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın yaş ortalaması $59,31\pm 9,94$ idi. Hastaların vücut kitle endeksi (VKİ) ortalaması Kg/m^2 olarak $27,55\pm 3,26$ şeklinde hesaplandı. FMD ile yaş, sigara içimi, akut faz reaktanları(AFR), serum lipitleri, VKİ ölçümleri arasında bir ilişkiye rastlanmadı.

Hastaların α -bloker tedavisi öncesi brakial arter ortalama bazal çapı(BÇ) $0,51\pm 0,06$, endotel bağımlı vazodilatasyon sonrası ortalama brakial arter çapı(EBVD) $0,55\pm 0,06$ ve akıma bağlı dilatasyon yüzdeleri ortalaması $8,59\pm 2,82$ iken tedavi sonrasında BÇ ortalaması $0,51\pm 0,06$ ($p=0,597$), EBVD ortalaması $0,55\pm 0,06$ ($p=0,633$) ve akıma bağlı yüzde ortalaması $8,79\pm 4,08$ ($p=0,760$) olarak ölçüldü. BÇ, EBVD ve FMD değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Çalışmaya alınan hastaların α -bloker tedavisi öncesi IPSS değerleri $23,21\pm 3,14$, Qmax değerleri $12,55\pm 2,62$ ve noktüri sayıları $2,60\pm 0,78$ iken α -bloker tedavisi sonrasında IPSS değeri $18,94\pm 2,64$, Qmax değeri $16,36\pm 2,94$ ve noktüri sayıları $0,55\pm 0,76$ idi ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi($p < 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada 3 aylık alfa bloker tedavisinin AÜSS'ni düzelttiği ayrıca BPH medikal tedavisinin endotel fonksiyonlarının bozulmasını engelleyebileceği de gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, alfa bloker, akıma bağlı dilatasyon

VII. ABSTRACT

Objective: In this study, our aim is to determine the effects of medical treatment of benign prostatic hypertrophy over endothelial functions.

Methods: 30 patients who admitted to urology clinic with lower urinary tract symptoms and were detected BPH via evaluations, included to the study. Before the treatment, for evaluating endothelial functions, the study patients underwent measurement of dilatation percent due to brachial artery flow (FMD). The patients were administered α -bloker(alfuzosin) for three months. After three months, the brachial artery FMD percent of the patients calculated and the endothelial functions evaluated again.

Results: The median age of the study group composed of 38 patients was 59 ± 9.94 . the mean body mass index (BMI) of the patients was 27.55 ± 3.26 as kg/m^2 . There were no correlation between the FMD and age, smoking, acute phase reactants (AFR), serum lipid levels and BMI of the patients.

Before the α -bloker treatment, the brachial artery mean basement diameter (MD), the brachial artery mean diameter after endotel dependent vasodilation(EDVD), and the median dilatation percent due to flow of the patients were 0.51 ± 0.06 , 0.55 ± 0.06 and 0.51 ± 0.06 respectively, ant the post-treatment values of the aforementioned values were 0.51 ± 0.06 ($p=0.597$), 0.55 ± 2.82 ($p=0.633$), and 8.79 ± 4.08 ($p=.0760$), respectively. The MD, EDVD and FMD values were not statistically significant.

Before the α -bloker treatment, while the IPSS values, Qmax values, and number of nocturia of the patiens were between 23.21 ± 3.14 , 12.55 ± 2.62 and 2.60 ± 0.78 , respectively, the post-treatment values of the aforementioned criteria were 18.94 ± 2.64 , 16.36 ± 2.94 , 0.55 ± 0.76 , respectively and the results were statistically significant. ($p < 0.005$)

Conclusion: In this study, we showed that the three months alpha bloker therapy can correct the LUTS and this therapy can protects the endothelial functions.

Keywords: benign prosthatic hyperplasy, alpha bloker, dilatation due to flow.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve Kardiyovasküler hastalıklar ileri yaşlardaki erkekleri en çok etkileyen, en fazla morbidite ve mortaliteye sebep olan hastalıkların başında gelmektedirler (1). Histolojik olarak BPH varlığı erkeklerde alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile yakından ilişkilidir. BPH'ne bağlı AÜSS depolama ve işeme semptomları olarak ikiye ayrılabilir. Depolama semptomlarından biri olan noktüri gecede iki veya daha fazla sayıda uykudan uyandıran işeme isteğidir. Noktüri uykunun sürekliliğini kesintiye uğratarak düşük kalitede uykuya bu da gün içinde uyku hali, stres ve strese bağlı kalp rahatsızlıkları ve dikkat dağınıklığı yaratarak kişilerin yaşam standardını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (2). Yapılan çalışmalar uyku kalitesinin bozulmasının sempatik sistem aktivitesinde artışa bunun da kan basıncındaki sirkadian ritminde bozulmaya sebep olduğunu göstermiştir (3). Sirkadiyen ritim de sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) uyku ile uyanıklık arasında %10-20 arasında değişkenlik gösterir (4). Uyku sırasında kan basıncındaki düşüşün % 10'nun altında olan bireylerde kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (4). Noktüriye bağlı uyku düzensizliği olan bireylerde katekolamin salınımına bağlı kan basıncındaki sirkadiyen ritim bozulmakta hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu gelişmekte bu da kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (4). Toplum kökenli bir çalışmada Guthrie ve Siegel, hipertansiyonu olan ve aynı zamanda BPH'ne bağlı semptomu olan hastalarda antihipertansif tedaviye bir alfa bloker eklendiğinde BPH'ne bağlı şikayetlerin geçmesiyle hipertansiyonun düzeldiğini görmüş ve bu bilgiler ışığında BPH ve hipertansiyonun benzer patofizyolojik olaylar neticesinde oluştuğunu kanısına varmışlardır (5) . Hammarsten and Hogstedt yaptıkları bir çalışmanın sonucunda ise katekolaminlerin prostat hücrelerindeki apoptozisi engelleyerek prostat dokusunda hipertrofiye sebep olduğu tezini ileri sürmüşlerdir (6). Yapılan bazı çalışmalarda hipertansiyonu olan

hastalarda prostatik stromadaki Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) miktarının arttığı bunun da prostat stromasının kanlanmasıyla artış sağlayarak klinik BPH semptomlarının oluşmasına yol açtığını göstermiştir (7). Bu bilgiler ışığında İnci ve Ark. yaptıkları bir çalışmada noktüri şikayeti olan BPH hastalarında, noktürinin uyku düzenini bozduğu, uyku sırasındaki tansiyon düşüşünün olmadığı ve stres sonucu salınan katekolaminlerin kardivasküler hastalıkların erken bir belirteci olan endotel disfonksiyona yol açtığını göstermişlerdir (8). Bu çalışmada amacımız benign prostat hiperplazisi saptanan ve alt üriner sistem semptomları olan hastalarda endotel fonksiyonunun Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilatation-FMD) ile değerlendirilerek medikal tedavinin endotel fonksiyonu üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

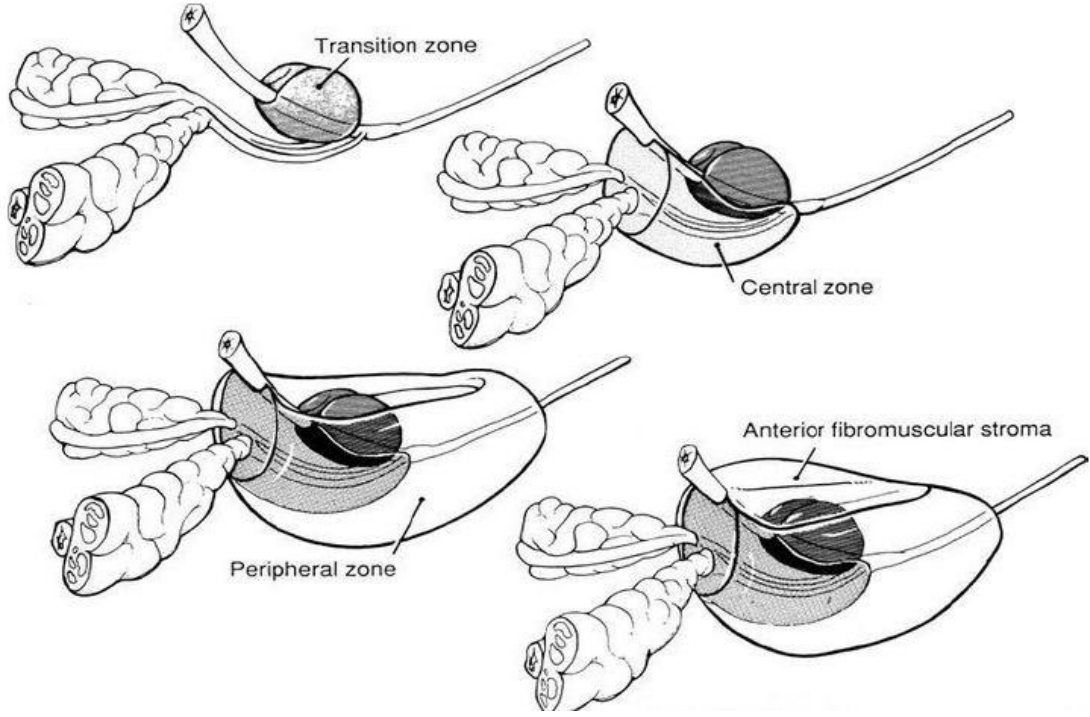
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Anatomisi ve Fizyolojisi

Prostat, gerçek pelviste symphysis pubis'in arkası ile rektum ampullası arasına yerleşmiştir. Normal erişkin bir erkekteki ağırlığı 20 gramdır. Prostatın ön kısmı symphysis pubisin arkasında zengin venöz pleksus ve zayıf yağ dokusu ile çevrilidir. Arka kısımda prostat gerçek kapsülü ve Denonvillier fasiası ile rektumdan ayrılır. İnferolateral bölgelerde bilateral olarak, erektil işlevde rol oynayan nörovasküler demet ile komşuluk içindedir (9). Prostat bezi, ters çevrilmiş koniye benzer, erkek üretrasını sararak mesane boynu ile devam eder. Prostatın apeksi inferiordadır ve ürogenital diyafragmanın süperior fasyasının üstünde uzanır. Prostatın yaklaşık %30'u fibromüsküler doku, kalanı glandüler epitelyumdan oluşur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitelyum ile döşelidir. Prostatik kanallar prostatik üretranın posterioruna drene olurlar. Glandüler kısım primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromüsküler yapıdadır. McNeal sınıflandırmasına göre prostat glandüler kısmı santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olarak üç, non-glandüler kısmı ise fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır (10).

Anterior fibromüsküler stroma, Preprostatik sfinkter, Santral zon, Periferik zon, transizyonel zon şekilde gösterilmiştir.(şekil 1).

- **Transizyonel zon:** Tüm prostatın %5'inden azını oluşturmasına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler elemandan oluşmuştur. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır.



Şekil - 1. Prostatın Zonal Anatomisi

Prostatın temel kan akımı hipogastrik arterin anterior dalının bir parçası olan inferior vezikal arterden sağlanır. Arteria pudenda interna ile arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine katkıda bulunur. Lenfatik drenaj, eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarınca sağlanır. Prostat inervasyonu, otonom sinir sistemi ile sağlanır. Sempatik sistem, salgılama ve genital sfinkter işlevi, parasempatik sistem ise fibromusküler stroma inervasyonu ve internal sfinkter işlevi ile ilgilidir (9).

2.2. Benign Prostat Hiperplazisi Etiyopatogenezi

BPH, prostatın iyi huylu büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanmayla birlikte artan bir hastalıktır. Otopsi çalışmalarında 40-49 yaş arasında erkeklerin %10'unda, 60-69 yaş arasında %50'sinde, 70-79 yaş arasında %70'inde, 90-99 yaş arasında %90'ında BPH histolojik bulguları saptanmıştır (11). BPH hastalığı ölümcül bir hastalık olmasından ziyade kişinin yaşam kalitesini bozan, kişiyi rahatsız eden ve

sosyal yaşantısını etkileyen patolojik bir olaydır. Benign prostat hiperplazisi klinik tablosu işeme ile ilgili depolama ve boşaltma (obstrüktif ve irritatif) yakınmalarını içeren alt üriner sistem semptomlarından oluşmaktadır.

Prostat bezi, vücutta başka hiçbir dokuda rastlanmayan, yaşlanma ile birlikte yeniden gelişme özelliğine sahiptir (12). Yaşlanma ile birlikte prostat bezinde görülen büyüme, hücre bölünmesindeki artıştan çok, hücre ölüm oranındaki azalma ile ilgilidir. Bu duruma östrojen ve dihidrotestosteronun (DHT) kombine etkilerinin sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca östrojenin stromal uyarı ve kollajen sentezini artırıcı etkisi söz konusudur. Yaşlanma sürecinde, 5 alfa redüktaz aktivitesinde artış ve bunun sonucu olarak androjen duyarlılığında artış izlenmektedir (13).

BPH'nin transizyonel zon ve periüretral dokudan kaynaklanması, bu bölgenin gelişiminin kontrolü ile ilgili bozukluklardan etkilendiğini düşündürmektedir. Bu bölgenin gelişimi puberte öncesi dönemde, prostatın diğer bölgelerinden geride kalır. Erişkinde ise bu ortadan kalkar (14). Bu proliferasyonu tetikleyen mekanizmanın ekstrasellüler matriks moleküllerinin azalmış inhibitör etkisi olduğunu düşündüren araştırma sonuçları mevcuttur (15). Bunlardan başka BPH gelişiminde fibroblast büyüme faktörünün (FGF) önemli rol oynadığı gösterilmiştir. FGF bazal membranda depozitler halinde bulunur ve mezodermal-ektodermal kaynaklı hücreler için mitojen etkilidir. Etkisini hücre membran reseptörleri yoluyla gösterir. İn vitro modellerde etkisi, transforming growth faktör-beta(TGF-B), androjen, östrojen ve kortikosteroidlerce düzenlenmektedir (16).

2.3. Semptomatoloji

BPH semptomları obstrüktif ve irritatif semptomlar olmak üzere iki ana başlık altında toplanır. Obstrüktif semptomlar büyüyen prostat dokusunun mesane çıkımını daraltması sonucu oluşurken irritatif semptomlar daha çok idrarını tam boşaltamayan hastaların rezidüel idrarının mesaneyi irrite etmesi sonucu oluşmaktadır.

Obstrüktif semptomlarda;

İdrarı kesik kesik yapma, idrarını tam boşaltamama, idrara başlamak için belli bir süre bekleme, idrar akım hızı ve çapında azalma sayılabilir.

İrritatif semptomlarda ise;

Gece sık idrara çıkma(noktüri), sık tekrarlayan idrar yapma isteği(pollaküri), ani idrar yapma isteği(ürgency), ve idrar yaparken yanma hissi(disüri) sayılabilir.

2.4. Benign Prostat Hiperplazisi Tanı Yöntemleri

Tablo - 1. BPH Bulunan Erkeklerin Değerlendirilmesi, EAU Guideline 2010

ÖNERİLEN	OPSİYONEL	ÖNERİLMEYEN
Tıbbi Öykü	Basınçlı Akım Çalışması	Eksresyon Ürografisi
Semptom Skoru	Endoskopi	Dolum Sistometrisi
Fizik Muayene	Üriner Sistem Görüntüleme	Retrograd Ürografi
Laboratuvar (PSA, Kreatinin)	İşeme Günlüğü	BT
İdrar Tahlili		MRG
İdrar Akım Ölçümü		
İşeme Sonrası Rezidüel İdrar		

- **Hikaye:** Detaylı bir hikaye ile ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar hakkında bilgi edinilmesi mümkündür. Nörolojik bir hastalık hikayesi nörojenik mesaneyi, pelvik travma veya üretral kateterizasyon hikayesi üretra darlığını düşündürmelidir. Mesane fonksiyonlarını etkileyebilecek antikolinergik, antidepresan gibi ilaçların kullanımı da sorgulanmalıdır. Klasik olarak klinik BPH oluşturan, hastayı doktora getiren semptomlara AÜSS verilir ve iki ana gruba ayrılır.

Bunlar;

1. Depolama fazı semptomları (irritatif semptomlar): sık idrara gitme (frequency), gece idrara çıkma (nokturi), az az idrar yapma, idrar sıkıştırması (urgency), yetişememe tarzında idrar kaçıırma (urge inkontinans);

2. Boşaltım fazı semptomları (obstrüktif semptomlar): idrar yapmaya başlamadan önce bekleme (hesitancy), idrar yaparken zorlanma, son damlaların ayak ucuna düşmesi (terminal dribbling), idrar zamanında uzama, idrar retansiyonu ve taşma tarzında idrar kaçıırma olarak sınıflandırılır.

Ancak bu semptomların BPH için spesifik olmadığı, başta yaşlanma olmak üzere birçok durumda da görüldüğü unutulmamalıdır.

Bu semptomları objektif olarak değerlendirmek, derecelendirebilmek, zaman içerisinde takip etmek ve tedavi sonrası değişiklikleri saptayabilmek gerekmektedir. Bu amaçla anket formu şeklinde çeşitli semptom skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en çok kullanılanı International Prostate Symptom Score (IPSS)' dir. Ancak semptom skor derecesi de BPH için nonspesifiktir. Obstrüksiyonun şiddeti ile de ilişkisi söz konusu değildir. Dolayısı ile semptom skorlarının klinik uygulamadaki yeri, sadece hasta takibinde ve tedavi sonrası değerlendirmede kullanımındadır (17).

- **IPSS:** Hastanın AÜSS'ni objektif olarak değerlendirmek, derecelendirebilmek, zaman içerisinde takip etmek ve tedavi sonrası değişiklikleri saptayabilmek gerekmektedir. Bu amaçla anket formu şeklinde çeşitli semptom skorlama sistemleri (Madsen-Iversen, Boyarsky, Fowler, American Urological Association-AUA, IPSS) geliştirilmiştir. Bunlar içinde hastanın kendi başına uygulaması, kontrol BPH hastalarını ayırmada daha üstün olması nedeni ile AUA semptom skoru kabul görmüş uluslararası kullanımı söz konusu olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü ve Prostat Konseyi tarafından da uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) olarak kabul edilmiştir.

IPSS Semptom Skoru Değerlendirmesi:

0-7: Hafif derecede semptomatik

8-19: Orta derecede semptomatik

20-35: Ciddi derecede semptomatik

- **Fizik muayene:** Tam bir fizik muayene mutlaka yapılmalı, nörojen mesane olasılığı açısından nörolojik muayene de ihmal edilmemelidir. Fizik muayenenin en önemli kısmı parmakla rektal muayenedir (PRM). En önemli husus prostat kanserini düşündürecek nodül veya endurasyon saptanmasıdır. Tek başına prostat kanseri açısından düşük duyarlılık ve özgülüğe sahip olsa da, PRM basit ve ucuz bir yöntem olması bakımından her hastaya mutlaka yapılmalıdır (17)
- **İdrar Tahlili:** Tam idrar tahlili bir tarama yöntemi olup, idrar yolundaki kanama, enfeksiyon gibi durumların tespiti ile alt üriner sistem semptomlarına neden olabilen diğer patolojiler ekarte edilebilir.
- **Serum BUN-Kreatinin düzeyleri:** Nadir de olsa aşırı büyüyen prostat dokusunun mesaneyi boşaltamamaya, bazen reflü mekanizması veya retansiyon sonucu böbrek fonksiyonlarında bozulmaya sebep olabilir(17, 18).
- **Prostat spesifik antijen (PSA):** BPH semptomları nedeni ile tedavi planlanan hastalarda prostat kanserinin erken laboratuvar belirteci olan PSA değerine mutlaka bakılmalıdır (17).
- **İntravenöz ürografi (İVU):** Ultrasonografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile eski önemini yitirmiştir (17).
- **Ultrasonografi:** Ultrasonografi ucuz, kolay ulaşılabilir ve noninvaziv bir tetkiktir. Transrektal ultrasonografi (TRUS), prostat anatomisi ve prostat büyüklüğünü en iyi veren tetkiktir. TRUS özellikle prostat biyopsileri esnasında kullanılmaktadır (17).

- **İşeme Günlüğü:** 24 saatlik idrar çizelgesinin doldurulması fazla sıvı alımına bağlı ve idyopatik nokturiye bağlı sık idrara çıkmayı ayırmaya yardım eder. Zorunlu olmayıp, isteğe bağlı yapılacak tanı araçları arasında yer alır.
- **Üroflowmetri:** İşeme sırasında akım hızının elektronik olarak kaydedilmesini sağlayan basit ve temel ürodinamik bir testtir. Ancak akım hızının, detrüsor kasının oluşturduğu itme gücüyle, mesane çıkımı ve üretranın direncinin etkileşimi sonucunda oluştuğu unutulmamalıdır. Dolayısı ile düşük akım hızı, prostata bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu sonucunda oluşabileceği gibi detrüsor disfonksiyonunda veya üretra darlıklarında da görülebilmektedir.

Maksimum akım hızının(Qmax) 15 ml/sn altında olması, obstrüksiyon ve mesane disfonksiyonunu birbirinden ayırt edememektedir. Bu kısıtlamalara rağmen BPH teşhisinde akım hızı kaydı bir miktar duyarlılık göstermekte; en azından, semptomlara nazaran daha objektif bir kriter oluşturmaktadır (17).

- **Postmiksiyonel rezidü idrar (PMRI):** İşeme sonrası mesanede kalan 100 ml.'nin üzerindeki bir rezidüel idrar miktarı boşaltım bozukluğunun varlığına işaret eder (19).
- **Basınç-akım çalışması (BAÇ):** Basınç-akım çalışması, invaziv ürodinamik çalışmalardan biri olup, işeme esnasında üroflowmetride kaydedilen akım hızının yanı sıra detrüsor basıncının da ölçülmesi ile yapılmaktadır. Günümüzde basınç-akım çalışmaları, infravezikal obstrüksiyon tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (20). En önemli parametre maksimum akım hızı ile o andaki detrüsor basıncının karşılaştırıldığı grafikler (Schäfer vb.) yardımı ile obstrüksiyon tanısının konması ve şiddetinin saptanması mümkündür (21). Ancak bu sayede düşük Qmax değerinin detrüsor yetmezliğine bağlı olmadığı anlaşılabilir. Aynı şekilde normal Qmax değeri saptanan hastalarda da yüksek detrüsor basınçlarının varlığı gösterilerek obstrüksiyon tanısı konulabilir. Ayrıca cerrahi tedavinin

başarısını önceden saptayabilen yegane yöntem de basınç-akım çalışmasıdır.

- **Endoskopi:** Sistoüretroskopi alt üriner sistemin anatomo-patolojik durumunu en iyi gösteren yöntemdir. Klasik olarak, endoskopik yolla prostat loblarının büyüklüğünün ve mesane içi değişikliklerin görülmesi obstrüksiyonun değerlendirilmesinde ve uygun cerrahi tedavinin seçilmesinde kullanılmaktadır

2.5. BPH Tedavi Seçenekleri

- **İzlem:** Hafif derecede prostatizm yakınmaları olan, rutin fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri normal olan hastalarda uygulanabilir.
- **Medikal tedavi:** BPH'ne ikincil tıkanıklık iki nedenden dolayı oluşur: Bunlar çoğunlukla alfa adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği prostatik üretra ve prostat düz kaslarının kasılmasını içeren bir dinamik bileşen, diğeri ise üretra lümenini baskılayan ve sıkıştıran hiperplazik asiner veya stromal doku kitlesi ile bağlantılı bir mekanik obstrüktif bileşendir. BPH tedavisinde alfa bloker kullanmanın mantığı, prostat düz kasının kontraktıl özelliklerinin alfa 1 adrenoseptörlerle düzenlendiği gözlemine dayanmaktadır. Barsch ve daha yakın zamanda da Shapiro ve ark. normal prostatlarda stromal-epitelyal doku oranının 2:1, buna karşın BPH'lı olgularda 5:1 olduğunu göstermişlerdir. Hiperplazik dokunun %20-30'u epitelyum, %70-80'i stromadan oluşmaktadır. Bu stromanın %40'ını düz kaslar oluşturmaktadır. Ayrıca prostat, üretra ve mesane boynu BPH semptomlarına neden olan önemli yoğunlukta düz kas içermektedir. Caine ve arkadaşları 1973 yılında prostat düz kaslarının kontraktıl özelliklerinin aslında alfa adrenerjik reseptörler tarafından düzenlendiğini bildirmiştir. Bu nedenle alfa 1 adrenerjik blokerler, detrusör kontraktilitesini bozmaksızın mesane boynundaki direnci

selektif olarak azaltabildiklerinden, mesane boynu tıkanıklığının dinamik bileşeninin tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ayrıca yapılan çalışmalarda prostatın büyümesi için dihidrotestesterona ihtiyaç olduğu artık net bir şekilde bilinmektedir. Bundan yola çıkarak geliştirilen hormonal tedavide temel amaç prostat hacminin küçültülmesidir.

2.6. Medikal Tedavi Endikasyonları:

- ✓ Kesin ameliyat endikasyonu olmayan semptomatik hastaların tedavisi
- ✓ Ameliyat olması kontrendike olan hastalar
- ✓ Ameliyata istekli olmayan hastalar
- ✓ Ameliyat bekleyen hastalar
- ✓ Başka nedenle (inguinal herni vb.) ameliyat olacak hastalarda akut retansiyon profilaksisi.

2.7. Medikal Tedavi Kontrendikasyonları:

- ✓ BPH'ya ikincil böbrek yetmezliği
- ✓ Konik üriner retansiyon
- ✓ Mesane taşı veya büyük divertikül
- ✓ Ciddi postural hipotansiyon

2.8. Medikal Tedavinin Dikkatli Kullanılması Gerekenler:

- ✓ Geçirilmiş SVO
- ✓ Pozitif bayılma öyküsü
- ✓ Tekrarlayan akut idrar retansiyonu
- ✓ Tekrarlayan üriner enfeksiyon
- ✓ Rezidüel idrar fazlalığı (200-300 cc)

2.9. Medikal Tedavi Seçenekleri:

- **Alfa Adrenerjik reseptör blokerleri**

1. Non selektif alfa blokerler

- ✓ Fenoksibenzamin
- ✓ Fentolamin

2. Selektif alfa 1 blokerler

- ✓ Prazosin
- ✓ Alfuzosin
- ✓ İndoramin

3. Selektif uzun etkili alfa 1 blokerler

- ✓ Terazosin
- ✓ Doksazosin
- ✓ Alfuzosin
- ✓ Tamsulosin
- ✓ Silodosin

- **Hormonal tedaviler**

1. 5 alfa redüktaz enzim inhibitörleri (5-ARI)

- ✓ Finasterit
- ✓ Dutasterit

2. Diğer hormonal yöntemler

- ✓ Cerrahi kastrasyon, GnRH agonistleri

- ✓ Antiandrojenler
- ✓ Progestasyonel ajanlar
- **Kombine tedaviler**
- **Fitoterapi**

Alfa Adrenerjik Reseptör Blokerleri

α_1 adrenoseptor antagonistleri, (alfuzosin, doksazosin, prazosin, terazosin, silodosin) damarların düz kaslarındaki post-sinaptik α_1 adrenoseptörlerini selektif olarak inhibe etmelerinden dolayı ilk başta antihipertansif ilaçlar olarak geliştirilmiştir (22). Bu ilaçlar ayrıca noradrenelinin prostatta, üretrada ve mesane boynunda yer alan α_1 adrenoseptörlerdeki etkisini antagonize ederek BPH' nin dinamik komponentini azaltırlar. Alfa adrenoseptör antagonistleri ayrıca, obstrüksiyon nedeniyle mesanedeki sayıları artmış olan α_1 adrenoseptörlerini de bloke edebilir. Alt idrar yollarındaki boşaltım ve dolum semptomlarının hafifletilmesi ve aynı zamanda idrar akışının artırılması amacıyla α_1 adrenoseptör antagonistlerinin kullanımının nedeni: prostattaki, üretradaki ve mesanedeki düz kasların gevşetilmesidir.

α_1 adrenoseptör antagonistlerinin etkisi çabuk başlar; semptomatik düzelme ve idrar akışının artması, birkaç hafta içerisinde sağlanır (12). Yapılan çalışmalar α_1 adrenoseptör antagonistlerinin BPH'ne bağlı semptomların ve obstrüksiyonun, prostatın boyutları ne olursa olsun terapötik etki gösterdiklerini ortaya koymuştur; α_1 adrenoseptör antagonistleri ayrıca, PSA üzerinde negatif etkiye de sahip değildir (13). Bu nedenle, Avrupa ve ABD' de BPH tedavisi amacıyla en fazla reçete edilen ilaçların α_1 adrenoseptör antagonistleri olması hiç de şaşırtıcı değildir (14). α_1 adrenoseptör antagonistlerine cinsel disfonksiyon eşlik etmez ama; vazodilatör etkiye sahip olan α_1 adrenoseptör antagonistlerinin, kan basıncının düzenlenmesini aksatma ve bununla bağlantılı olarak göz kararması, asteni, taşikardi, semptomatik ortostatik hipotansiyon senkop gibi yan etkilere yol açma potansiyeli vardır. Bunların en fazla

sıkıntı vereni, hastanın yere düşmesine ve muhtemelen kemik kırıklarına neden olabilen, semptomatik ortostatik hipotansiyondur.

5 α -redüktaz inhibitörleri

Klinik uygulamaya sunulan ilk 5 α -redüktaz inhibitorü olan finasterid, BPH'daki statik komponenti azaltarak, yani prostat hacminin % 20-30 oranında azalmasını sağlayarak etki eder. Bu terapotik etki, testosteronun, prostat büyümesinden sorumlu olduğu düşünülen aktif şekline, yani dihidrotestosterona dönüşmesinin engellenmesiyle sağlanmaktadır (15).

2.10. Endotel Anatomi Ve Fizyolojisi

Endotel, vücut ile kan arasındaki kritik stratejik yeri işgal eden ve birçok düzenleyici rolü üstlenen, otokrin, parakrin, endokrin ve intrakrin bir organdır. 10–15 μm genişliğinde, 20–25 μm uzunluğunda olup uzamış nukleuslara sahip hücrelerdir. Arter duvarı ile dolaşan kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan fonksiyonel bir bariyer oluşturur. Normal endotel oldukça seçici geçirgen bir bariyer (23) , trombojenik olmayan bir yüzey, pek çok vazoaaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu metabolik olarak aktif bir dokudur. Yetişkin bir insanda endotelin kapladığı ortalama alan 6000 m² ve ağırlığı 2,5 kg civarındadır.

Endotelyum hücre fonksiyonları beş bölüm altında özetlenebilir (24).

- Kontrol edilemeyen makro moleküllü protein ve lipoproteinlerin çevre dokuya infiltrasyonuna karşı seçici bariyer görevi görmesi.
- Dolaşımda bulunan lipoproteinlerin metabolizmasına katılıp, subendotelyal bölgeye geçecek lipoproteinlerin tabiatına karar vermesi.
- Trombosit agregasyonu ve trombozisi önleme.

· İmmünkompetan hücrelerle birlikte savunma mekanizmalarına katılma görevi.

· Gevşetici ve kastırıcı maddeler salarak vasküler tonusun düzenlenmesine katkıda bulunma.

Normal endotelin damar homeostazında bu derece önemli rol oynamasından dolayı vazospazm, trombüs oluşumu ve damar proliferasyonu ile seyreden hastalıkların patogenezinde endotel fonksiyon bozukluğunun önemli katkıları olduğu bilinmektedir.

2.11. Endotelden Salınan Otokrin Ve Parakrin Maddeler

Endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör madde nitrik oksittir (NO). Endotel başlıca vazodilatatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostaglandin I₂ (PGI₂) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) salgılamaktadır. Ayrıca vazokonstriktör anjiotensin, vazokonstriktör prostaglandinler ve trombosit aktive edici faktör salgılar.

2.12. Nitrik Oksit

1980 yılında asetilkolinin endotel hücrelerinde muskarinik reseptörlere bağlanarak düz kas gevşetici etkide olduğu, bu etkinin gözlenmesi için de sağlam bir endotele ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır (25).

Nitrik oksit endotelyumdan salgılanan en önemli mediatördür. Endotel fonksiyon bozukluğunda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Nitrik oksit üretimi veya aktivitesindeki azalma endotel fonksiyon bozulmasının ana mekanizmasıdır ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (26). Nitrik oksit, biyolojik olaylarda önemli fonksiyonları olduğu anlaşılan, hücre içi ve hücreler arası iletici özelliği olan bir moleküldür. Endotel

hücrelerinde, nöronal hücrelerde, fibroblastlarda, trombositlerde, makrofaj ve nötrofillerde L-arjinin aminoasitinden, NO sentetaz (NOS) tarafından “L-arjinin-NO Metabolik Yolu” ile sentezlenir ve salınır. NO’in yarı ömrü çok kısadır ve hücre membranlarından serbest diffüze olma özelliğine sahip, sıvı yapıda kararsız bir maddedir. Hızlı bir şekilde, kendiliğinden nitritlere ve nitratlara dönüşerek metabolize olur.

2.13. Nitrik Oksit Fonksiyonları

Nitrik oksit, endotel bağımlı vazodilatasyonu, anjiyotensin II ve endotelin 1(ET-1) gibi endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin etkisini engelleyerek sağlar. Aynı zamanda platelet agregasyonu ve adezyonu, lökosit adezyonu ve infiltrasyonu ile vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonu, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan major mekanizmalardan (27). Koroner plakta, plazmanın ve makrofajların okside LDL içeriği akut koroner sendrom gelişme riskini artırır (28). Nitrik oksit, LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonunu engeller (29). Okside LDL, eNOS’u inaktive ederek NO üretimini inhibe eden kaveolin-1 sentezini artırır. Oksidatif stres, LDL’den bağımsız mekanizma ile NO üretimi ve aktivitesiyle yarışır, örneğin serbest radikal süperoksit anyonları NO’ i hızlıca inaktive eder ve NO sentezinde kofaktör olan tetrahidrobiopterini ortadan kaldırır (30).

2.14. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Son yirmi yıl içerisinde vasküler endotelyumun parakrin, endokrin ve otokrin organ olduğu ve vasküler homeostaz için önemli olduğu anlaşılmıştır. Vasküler homeostazın, büyük oranda endotel hücrelerinin fizyolojik ve mekanik bütünlüğünün korunmasına bağlıdır. Bu nedenle endotel, kan ile damar duvarı arasında mekanik bir bariyer olmaktan çok daha fazla öneme sahiptir. Endotel vasküler geçirgenlik,

makromolekül transportu, vasküler tonusun idamesi, tromboz oluşumu, fibrinolizis, inflamasyon, hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi olaylarda merkezi düzenleyici konuma sahiptir (31).

Endotelyal fonksiyon bozukluğu, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO'in azalmasıdır (32). Bu dengesizlik, endotel fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar. Endotel fonksiyon bozukluğu "Endotelyal Aktivasyon" göstergesi olup, proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır (33).

Genel olarak endotel fonksiyon bozukluğu üzerine yapılan çalışmalar ateroskleroza konu edinse de, endotel fonksiyon bozukluğu sadece aterosklerozun bir erken belirteci değildir. Endotel kardiyovasküler kontrolde merkezi bir konumdadır.

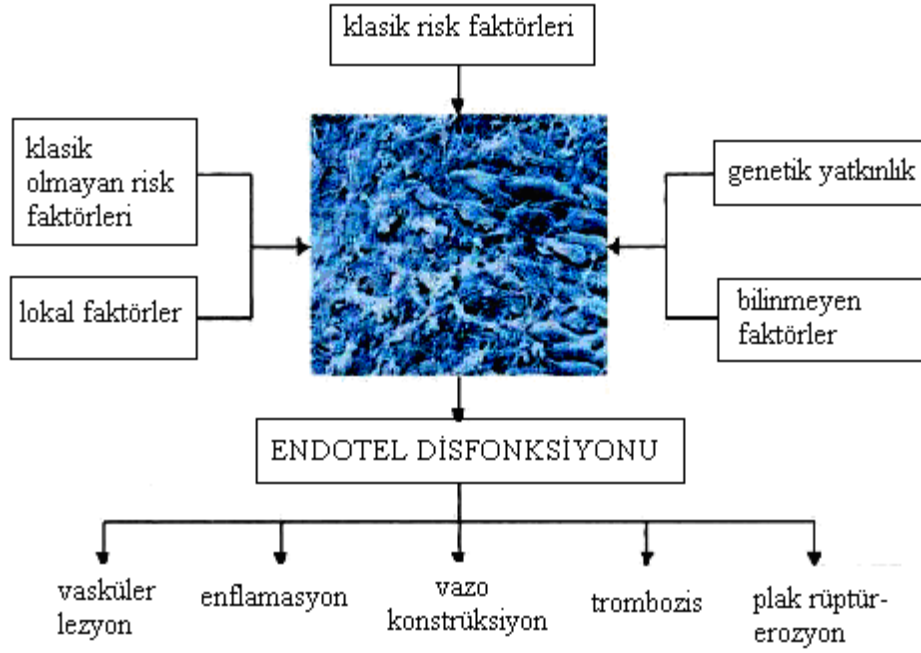
2.15. Endotel Fonksiyon Bozukluğu İçin Risk Faktörleri

Daha önceki yapılmış çalışmalarda endotel bağımlı dilatasyonun bozulduğunu gösteren birçok hastalık ve durum bulunmaktadır (Tablo 2)

Tablo - 2. Endotel Bağımlı Dilatasyonu Bozan Sebepler

Ateroskleroz	Tip I ve Tip II diyabet
Hiperkolesterolemi	Hiperglisemi
Düşük HDL kolesterol	Akut postprandiyal hiperglisemi
Yüksek Lipoprotein (a)	Aktif-pasif sigara içiciliği
Küçük yoğun LDL	Dilate kardiyomyopati
Hipertansiyon	Chagas hastalığı
Hiperhomosisteinemi	Koroner arter hastalığı için aile öyküsü
Yaşlanma	Post menopozal kadınlar
Vaskülitler	Kawasaki Hastalığı
Transplantasyon ateroskleroza	Gebeliğin İndüklediği Hipertansiyon
Sendrom X	Preeklampsi
Variyant angina	Pulmoner hipertansiyon
İnsülin rezistansı	Metiyonin yüklenmesi
Mental stress	

Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde, endotel fonksiyonu bütün kardiyovasküler risk faktörleri ile vasküloprotektif faktörlerle ilişkilidir. Bu noktada aterosklerozis gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde endotel fonksiyon bozukluğu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilir.(Şekil 2)



Şekil - 2. Endotel fonksiyon bozukluğu: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası

2.16. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Ultrasonografik akım aracılı dilatasyon ölçümü;

Endotel, kompleks hücre membran reseptörleri, sinyal ileti mekanizmaları, vazoaaktif maddeler, tromboregülatuar maddeler ve büyüme faktörleri salgılayarak iç ve dış uyarılara cevap verir. Kendi tonusunu düzenleyerek, kan akımını ve dağılımını ortam değişikliklerine göre ayarlar. Çoğu damar, akım artışına yani gerilme stresine genişleme yanıtı verir. Bu olaya akım aracılı dilatasyon adı verilir.

Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tespitinde brakiyal arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992 yılında Celermajer ve ark. tarafından tarif edilmiş ve noninvaziv bir yöntem olarak kabul edilmiştir (34). Endotel hücre membranı “kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları” gibi özelleşmiş iyon kanalları içerir. Gerilme stresi ile karşılaşınca hiperpolarize olan endoteldeki bu kanallar açılır (35). Akım aracılı dilatasyonunun ana mediyatörü

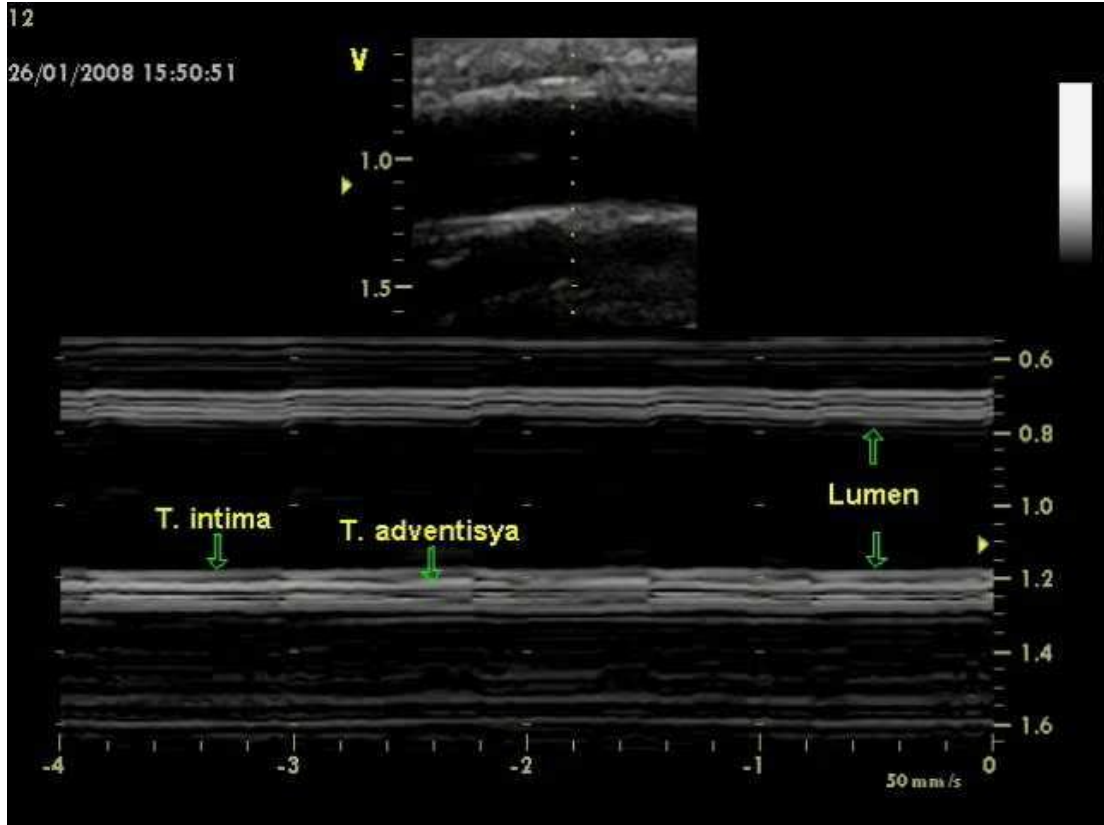
endotel kaynaklı NO'tir (36). Akım aracılı dilatasyon basit anlamda uyarın sonrası çaptaki değişimin bazal çapa oranı olarak ifade edilmektedir.

- **FMD** = % (Hiperemik akım sonrası ortalama çap - Bazal çap) / Bazal çap

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda FMD'nin normal değerleri %7-10 bulunmuş olup, birçok hastalık sürecinde bu değer %0-5'e inmektedir (37). Bazal çap yüzde değişimi iki şekilde etkilenmektedir. İlk olarak herhangi bir çap değişimi için, daha büyük bir bazal çap daha küçük bir yüzde değişime yol açmaktadır. İkinci olarak daha küçük arterlerde büyük olanlara göre daha fazla oranda genişleme olmaktadır (38). Bazal çapları birbirinden farklı bireyler ve gruplar karşılaştırılırken her iki faktörde göz önüne alınmalıdır.

Akım aracılı dilatasyonun için radyal, aksiller veya yüzeysel femoral arterler de kullanılabilir fakat çapı 2,5 mm'den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 6mm'den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazodilatasyon daha az belirgin olmaktadır (39).

Ultrasonografik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) transduser ile yapılır. Ölçüm esnasında EKG monitörizasyonu uygulanmalıdır. Ölçüm öncesi on dakikalık istirahat sonrası hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülür. Akım aracılı dilatasyonun değerlendirilmesi için öncelikle brakial arterde bir akım uyarını meydana getirilir. Bunun için, tansiyon aletinin manşonu sol antekübital fossanın üst kısmına yerleştirilir. Brakial arter, antekübital fossanın hemen yukarısında lineer planda görüntülenir (Şekil 3). Damarın hem anterior hem de posterior duvarlarının net olarak görüntülenmesi gereklidir (40). Bazal ölçümler kaydedildikten sonra manşon basıncı, sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde çıkartılıp, böylece antegrad kan akım kesilir ve iskemi oluşturulmuş olur. Manşon şişirildikten sonra beş dakika bu pozisyonda tutulur. Azami hiperemi beş dakikada elde edilmektedir; beş dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır.



Şekil - 3. Brakiyal arterin longitudinal düzlemde anatomik sınırlarının gösterildiği ultrasonografik görünümü

Manşonun şişirilme sonucu akımın kesildiği yerin distalindeki rezistans arterlerde vazodilatasyon meydana gelir. Manşon indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan rezistans damarlardan geçeceği için, brakiyal arterde reaktif hiperemi oluşur (41). Manşon indirildikten sonra, brakiyal arterin longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar 2D görüntüleri alınır ve brakiyal arter lümen çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir (34). Akım aracılı dilatasyonu, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki muskuler arterlerin gerilme stresine maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Birçok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun manşon indirildikten sonraki 45–60 saniyeler arası olduğu gösterilmiştir. Gelişen hiperemi bir NOS inhibitörü olan NG-monomethyl-L-arjinine ile önlenir. Bu da FMD'nin NO bağımlı bir mekanizma ile meydana geldiğini göstermektedir. Yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyen ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik

göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-görüntü oranına sahip olması yöntemin zorluklarıdır (38).

2.17. Endotel Fonksiyon Bozukluğunun Tedavisi

Endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerotik süreçte ilk adım olarak tanımlanmıştır. Endotel fonksiyon bozukluğu tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü bir bozukluktur. Kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel fonksiyon bozukluğu ile olan ilişkileri göz önüne alındığında, risk faktörlerinin kontrol altına alınması endotel fonksiyon bozukluğunu da düzeltecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, 13.02.2014 tarih ve 22 sayı numaralı etik kurul izni ile Mart-Temmuz 2014 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliniğine AÜSS şikayetleri ile başvuran ve yapılan değerlendirmeler sonucunda BPH tanısı konan 38 olgu dahil edildi. Daha öncesinde BPH için medikal tedavi almış olan, komorbiditesi olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen olgular çalışma dışı bırakıldı.

BPH tanısı koymak için alt üriner sistem semptomları olan hastalara parmakla rektal muayene, üroflowmetri, IPSS değerlendirme skoru ve transabdominal USG yapıldı.

BPH semptomları depolama ve boşaltım fazı semptomları olarak değerlendirildi. Depolama fazı semptomları (irritatif semptomlar) olarak sık idrara gitme (frequency), gece idrara çıkma (nokturi), az idrar yapma, idrar sıkıştırması (urgency), yetişememe tarzında idrar kaçırma (urge inkontinans) boşaltım fazı semptomları (obstrüktif semptomlar) olarak da idrar yapmaya başlamadan önce bekleme (hesitancy), idrar yaparken zorlanma, son damlaların ayak ucuna düşmesi (terminal dribbling), idrar zamanında uzama, idrar retansiyonu ve taşma tarzında idrar kaçırma olarak kabul edilip bu şikayeti olanlar BPH olabileceği kabul edilip diğer tanı yöntemleri uygulandı.

Parmakla rektal muayene (PRM) ile büyümüş bir prostat palpe edilmeye çalışıldı. BPH'ya bağlı prostat büyümesi sıklıkla büyük, ele gelen ve yumuşak mukozal yüzeylidir. Yüzey düzensizliği olan, prostat kıvamında sertliği olan veya prostatta nodülü olan hastalar prostat kanseri olabileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara üroflowmetri yapılarak idrar yaparken maksimum akım hızları değerlendirildi.

Hastaların alt üriner sistem semptomlarını objektif olarak değerlendirebilmek, kontrollerde tedavinin etkinliğini anlamak için hastalara IPSS formu doldurtuldu. Bu formda hastanın alt üriner sistem semptomlarını değerlendiren altı soru ve hastanın hayat kalitesini soran bir soru mevcuttu. Formda her soruya 1 ila 5 arasında değişen puan verildi, toplamda 0-7 puan arası hafif semptomatik, 8-19 orta derece semptomatik, 20-35 arası ciddi düzeyde semptomatik olarak değerlendirildi. Doldurulan form dosyalanıp hastalar aylık kontrole çağrıldı, kontrolde aynı şekilde bir daha form doldurtulup semptomlardaki değişim takip edildi.

Hastalara transabdominal üriner sistem ultrasonografisi yapıp prostat hacimleri ölçüldü, işeme sonrası mesanede rezidüel idrar olup olmadığı kontrol edildi, ayrıca hastalarda ek üriner sistem hastalığı olup olmadığı kontrol edilmiş oldu.

Rutin olarak her olguya total PSA, serbest PSA bakıldı, normal total PSA değeri olarak 0-4 ng/dl değeri normal kabul edildi. BUN, Cre bakılarak böbrek fonksiyonları değerlendirildi, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, açlık kan şekeri, HbA1c, sedimentasyon ve hs-crp düzeylerine bakılarak endotel hasarına sebep olabilecek patolojiler dışlandı. Tüm hastalar endotel fonksiyonuna sebep olabilecek hastalıklar açısından değerlendirildi, hastalar diyabet, hipertansiyon, bilinen kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, metabolik sendrom, tiroid fonksiyon bozuklukları, kronik böbrek yetmezliği açısından sorgulandı, bu hastalıklardan herhangi birine sahip olanlar çalışmadan çıkartıldı. Ayrıca geçirilmiş alt üriner sistem ameliyatı olanlar, mesanede taşı olanlar, pelvik bölgeye radyoterapi almış olanlar, daha önceden alt üriner sistem semptomları için ilaç kullanmış olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu kriterleri karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi ve brakial arterde akım aracılı dilatasyona(FMD) bakılarak endotel fonksiyonları değerlendirildi. İşlem brakial arterin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi ile tek bir radyolog tarafından yapıldı. Ölçüm oda ısısı sıcaklığında ve sekiz saatlik açlık sonunda yapıldı. İşlemden ez az bir gün öncesinde alkol ve kafeinli içeceklerin alınmamış olmasına dikkat edildi. İşlem odasına alınan hastalar 10 dk dinlendirildikten sonra tansiyonları ölçüldü. Hastalar sırtüstü yatırılıp sol kol antekübital fossanın 5-10 cm proksimalinde brakial

arter palpe edildi. Siemens Acuson Antares Ultrasound(Siemens, Erlangen, Germany) 7.5-13 MHz prob kullanılarak brakial arter longitudinal düzlemde iki boyutlu olarak görüntüledi. Görüntülenen arter segmentinde damar duvarı intima-media arasındaki mesafe üç kez ölçülüp ortalaması alındı ve bu bazal çap olarak kaydedildi. Bazal çap kaydedildikten sonra reaktif hiperemi oluşturmak için tansiyon manşonu kola yerleştirilip sistolik kan basıncından 50 mm/Hg fazla olacak şekilde şişirildi ve arteriyel akım kesildi, manşon bu şekilde beş dakika kadar tutularak brakial arterde iskemi oluşturuldu. Manşon indirildikten sonra 60 saniye kadar incelendi, üç kez damar çapı ölçülerek üç ölçümün ortalaması alındı ve bu endotel bağımlı vazodilatasyon sonucundaki brakial arter çapı olarak kaydedildi. Sonrasında akıma bağlı dilatasyon yüzdesi;

“FMD= $[(EBVY-BÇ) / BÇ] \times 100$ ” eşitliği ile hesaplandı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara BPH için medikal tedavi olarak aynı alfa bloker(alfuzosin) tedavisi verildi. Hastalar aylık olarak kontrole çağrıldı. BPH medikal tedavisinin endotel fonksiyonlarına etkisinin olup olmadığını anlamak için de tedaviden fayda gören ve 3 aydır medikal tedavi alan hastalarda aynı işlemler tekrarlanıp ilk ölçümlerle kıyaslandı.

3.1. İstatiksel Analiz

Çalışma sonuçlarını değerlendirmede SPSS 21 (Statiscian Package of Social Science) programı kullanıldı. Bütün parametrelerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama \pm standart sapma (Ort. \pm SS) şeklinde ifade edildi. Sayısal dağılımı normal olan değişkenlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerini karşılaştırmak için paired student t testi, sayısal dağılımı normal olmayan değişkenlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerini karşılaştırmak için ise Wilcoxon testi kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın yaş ortalaması 59,31±9,94 idi. Hastaların boy ortalaması 174,65±5,05 olarak ölçüldü. Kilo ortalaması 84,21±10,28 şeklinde ölçüldü. Hastaların VKİ ortalaması Kg/m^2 olarak 27,55±3,26 şeklinde hesaplandı (tablo 3).

Tablo - 3. Sosyodemografik Özellikler

Özellik	Ortalama±std
Yaş(yıl)	59,31±9,94
Boy(cm)	174,65±5,05
Kg(Kg)	84,21±10,28
VKİ(Kg/m^2)	27,55±3,26

Çalışmaya alınan 38 hastanın biyokimyasal parametreleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo - 4. Laboratuvar parametreleri

Özellikler	Ortalama±std
Bun	16,28±6,37
Kreatinin	0,93±0,19
PSA	1,92±1,32
fPSA	0,77±0,58
HDL	35,81±6,62
LDL	129,79±36,15
TG	174,10±47,55
T.Kolesterol	187,86±46,84
Glukoz	104,04±20,74
HgbA1c	4,97±0,45
Sedimentasyon	11,32±4,81
hsCRP	4,48±2,78

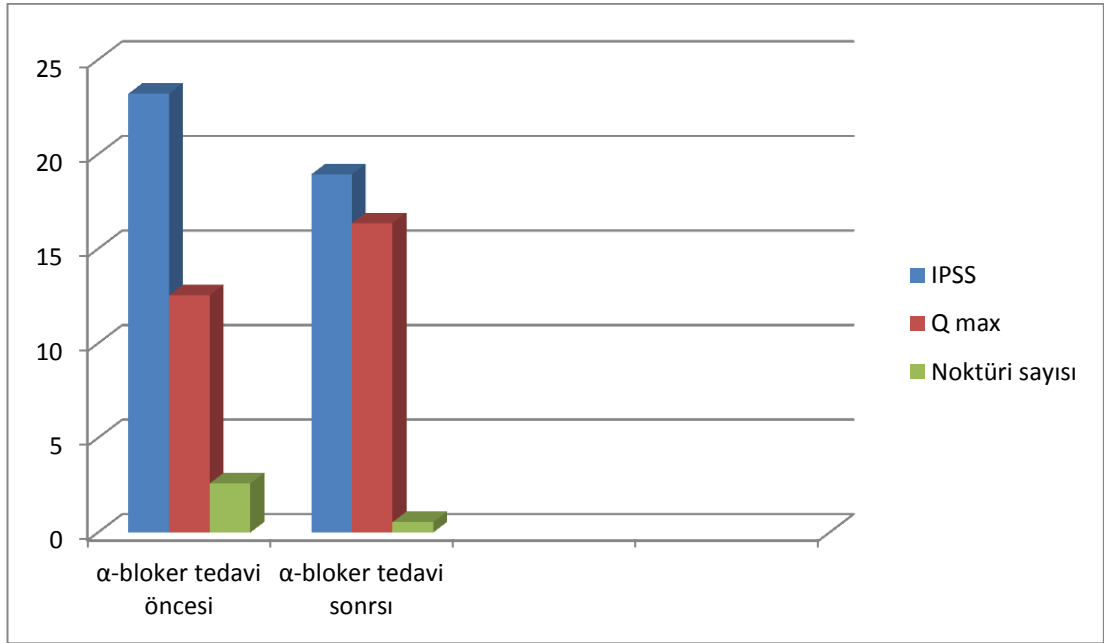
Çalışmaya alınan hastaların α -bloker tedavisi öncesi IPSS değerleri 23,21±3,14, Qmax değerleri 12,55±2,62 ve noktüri sayıları 2,60±0,78 iken α -bloker tedavisi sonrasında IPSS değeri 18,94±2,64, Qmax değeri 16,36±2,94 ve noktüri sayıları 0,55±0,76 idi ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$), (tablo 5, şekil 4).

Tablo - 5. α -Bloker tedavisinin IPSS, Qmax ve Noktüri Sayısı Üzerine Etkileri

Özellik	Tedavi öncesi ortalaması	Tedavi sonrası ortalaması	P değeri
IPSS	23,21±3,14	18,94±2,64	0,000*
Qmax	12,55±2,62	16,36±2,94	0,000*
Noktüri sayısı	2,60±0,78	0,55±0,76	0,000**

*Paired Samples t testi

**Wilcoxon testi



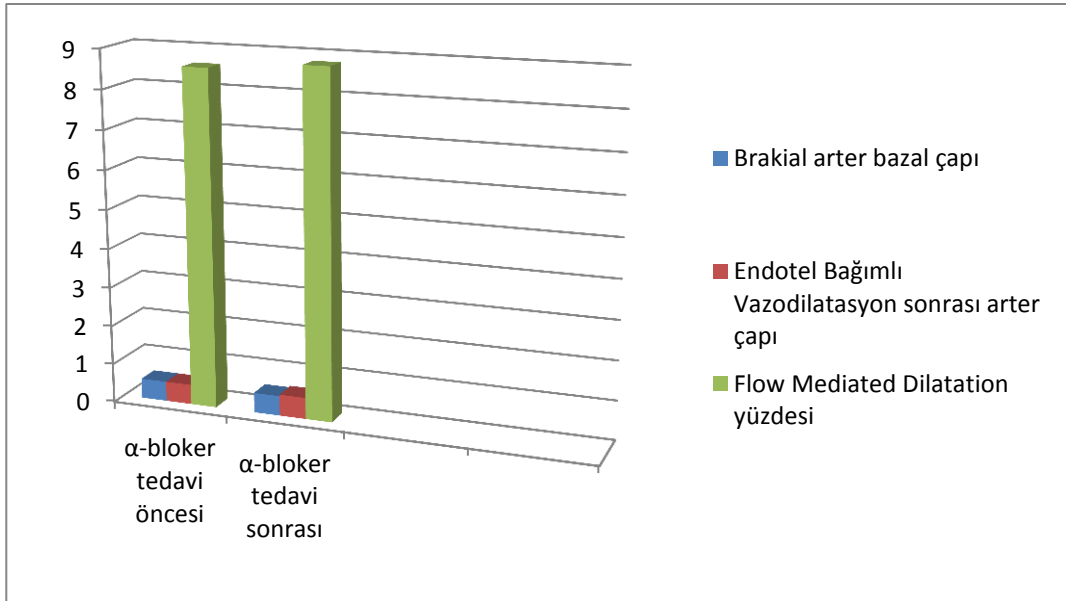
Şekil - 4. α -Bloker tedavisinin IPSS, Qmax ve Noktüri Sayısı Üzerine Etkileri

Hastaların α -bloker tedavisi öncesi ve sonrasındaki brakial arter bazal çapı(BÇ), endotel bağımlı vazodilatasyon sonrası brakial arter çapı(EBVD) ve akıma bağlı dilatasyon yüzdeleri aşağıdaki tabloda verilmiştir. BÇ, EBVD ve FMD değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı(tablo 6, şekil 5).

Tablo - 6. α -Bloker tedavisinin BÇ, EBVD ve FMD Üzerine Etkisi

Özellik	Tedavi öncesi ortalaması	Tedavi sonrası ortalaması	P değeri
BÇ	0,51±0,06	0,51±0,06	0,597*
EBVD	0,55±0,06	0,55±0,06	0,633*
FMD	8,59±2,82	8,79±4,08	0,760*

*Paired Samples t testi



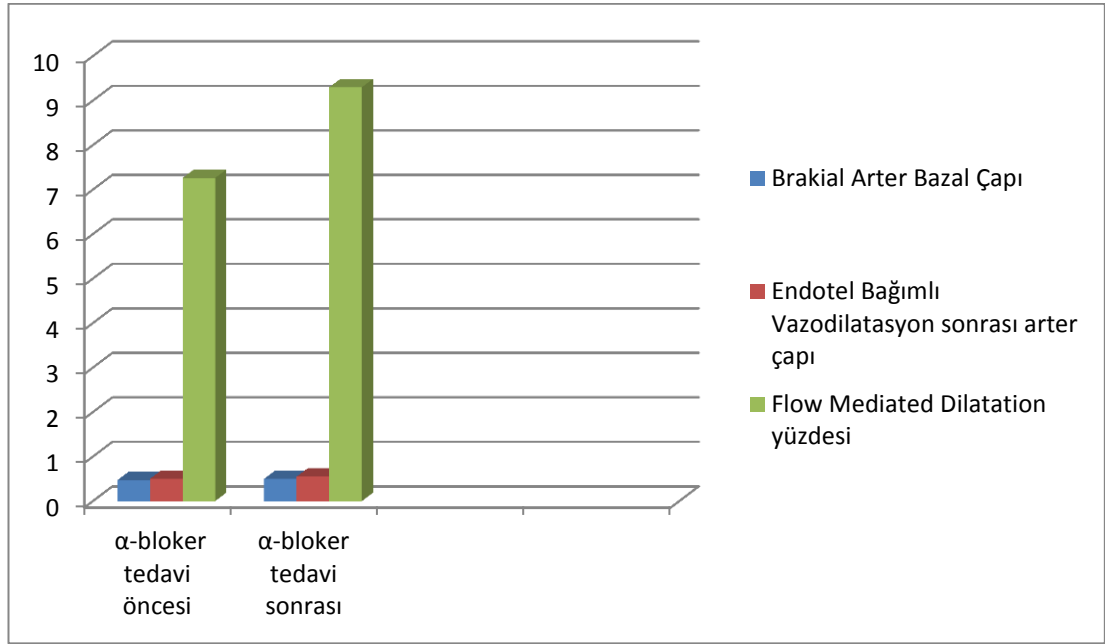
Şekil - 5. α -Bloker tedavisinin BÇ, EBVD ve FMD Üzerine Etkisi

Hastaların genel sağlık özelliklerine baktığımızda altı hasta sigara içiyor(%15,8), 32 hasta sigara içmiyordu(%84,2). Sigara içenlerle içmeyenler arasında α -bloker kullanımı öncesi ve sonrasında BÇ, EBVD ve FMD değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı(tablo 7, şekil 6, tablo 8, şekil 7).

Tablo - 7. Sigara içenlerde alfa blokör tedavisinin parametrelere etkisi

Özellik	Tedavi öncesi Ortalama±std	Tedavi sonrası Ortalama±std	P değeri
BÇ	0,47±0,06	0,50±0,06	0,138*
EBVD	0,51±0,06	0,55±0,06	0,075*
FMD	7,26±2,70	9,30±4,30	0,116*

*Wilcoxon testi

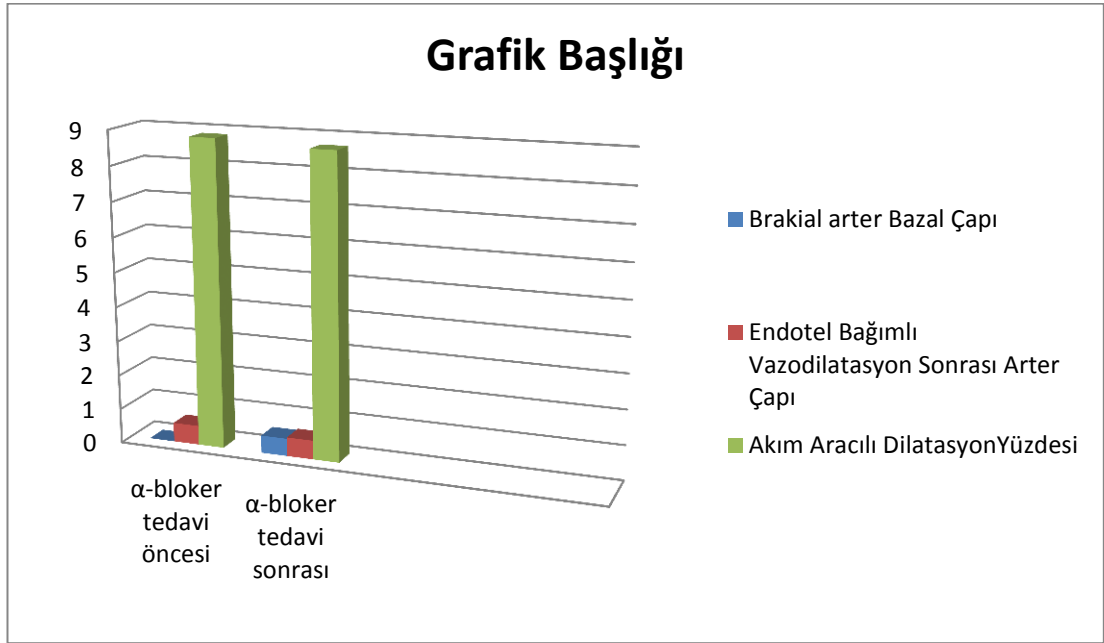


Şekil - 6. Sigara içenlerde alfa blokör tedavisinin parametrelere etkisi

Tablo - 8. Sigara içmeyenlerde alfa blokör tedavisinin parametrelere etkisi

Özellik	Tedavi öncesi Ortalama±std	Tedavi sonrası Ortalama±std	P değeri
BÇ	0,52±0,05	0,51±0,06	0,299*
EBVD	0,56±0,05	0,55±0,06	0,168*
FMD	8,84±2,81	8,70±4,10	0,765*

*Wilcoxon testi



Şekil - 7. Sigara içmeyenlerde alfa blokör tedavisinin parametrelere etkisi

Hastaların VKİ'lerine bakıldığında 8 hasta normal kilolu(%21,1), 22 hasta fazla kilolu(%57,9), 8 hasta(%21,1) obezdi. Hastaların VKİ baz alınarak yapılan değerlendirmelerde α-bloker tedavisi öncesi ve sonrasında BÇ, EBVD ve FMD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 9).

Tablo - 9. VKİ'ne göre α -Bloker Tedavisi Öncesi ve Sonrasında EBVD ve FMD Değerleri

VKİ Sınıfları	Parametre	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
Normal kilolu	BÇ	0,51±0,03	0,49±0,04	0,123*
	EBVD	0,56±0,03	0,54±0,04	0,123*
	FMD	9,70±2,42	10,04±6,32	p>0,05*
Fazla kilolu	BÇ	0,51±0,06	0,52±0,07	0,396*
	EBVD	0,55±0,07	0,56±0,07	0,350*
	FMD	8,42±2,96	8,67±3,57	0,758*
Obez	BÇ	0,51±0,07	0,50±0,07	0,674*
	EBVD	0,55±0,07	0,54±0,07	0,484*
	FMD	7,96±2,81	7,88±2,65	0,779*

*Wilcoxon testi

5. TARTIŞMA

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve Kardiyovasküler hastalıklar ileri yaşlardaki erkekleri en çok etkileyen, en fazla morbidite ve mortaliteye sebep olan hastalıkların başında gelmektedirler (1). Endotel disfonksiyonun çeşitli nedenlerle uyarılması kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde temel rol oynayan aterosklerozun ilk basamağıdır(42). Sezen ve ark. kroner arter ektazisi ve kroner arter hastalığı olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada serumda total oksidatif madde miktarı ve vücuttaki oksidatif stres artışının hastalarda endotel disfonksiyonuna sebep olduğunu göstermişlerdir (43). Bu çalışmada oksidatif stresin hücre büyümesini uyarabileceğini, bu patolojik süreç sonucunda da prostat düz kas hücrelerinin büyümesinin uyarılmış olabileceği görüşü daha önce yapılan çalışma sonuçlarıyla uyumlu çıkmıştır (44).

Mengus ve ark. yaptıkları bir çalışmada inflamasyonun alt üriner sistem semptomlarıyla yakın ilişkide olduğunu ve bu semptomları prostat dokusunda IL-6, IL-7 ve IL-8 salınımını sağlayan genlerde ekspresyonu artırarak olduğunu göstermişlerdir (45). hs-CRP kardiyovasküler olaylar için güçlü bağımsız belirteçlerden birisidir (46, 47). CRP, nitrik oksit sentetaz enzimine etki ederek NO salınımını azaltır. Ayrıca CRP'nin ET-1 ve IL-6 salınımını uyardığı, adezyon moleküllerini artırdığı gösterilmiştir (48). CRP'nin endotel hücrelerinin apoptozisini uyardığı ve anjiyogenezi inhibe ettiği de bilinmektedir. Yine düz kas hücreleri üzerine de direkt proaterojenik etkileri bulunmaktadır. Tüm bunlardan dolayı CRP endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür.

Liao ve ark. yaptıkları bir çalışmada BPH semptomu olan hastalarda serum inflamatuvar belirteçlerinden biri olan CRP miktarının anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir(45). Bu bilgiler ışığında alt üriner sistem semptomları ile

akut inflamasyon belirteçleri arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar sonucunda yaptığımız çalışmada hs-CPR ve eritrosit sedimentasyon hızı(eritrosit sedimentasyon rate) değerlerine baktık, çalışmamızdaki hastaların ortalama hs-CRP değerleri $4,48\pm 2,78$, ESR değerleri $11,32\pm 4,81$ olarak geldi ve bu değerler normal sınırlardaydı (49, 50). Bu açıdan akut inflamasyon belirtçlerinin yüksekliği ile alt üriner sistem semptomları arasında ilişki olduğu bizim çalışmamızla uyumsuz çıkmıştır. Bunun nedeni olarak da yapılan çalışmalarda akut inflamasyonu olan hastalarda alt üriner sistem semptomlarının oluştuğu ve inflamasyonun gerçekten AÜSS yapabildiğini fakat bizim hastalarımızda BPH'ya bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu nedeniyle AÜSS oluşturduğunu düşündük.

İnsan prostat dokusunda NO/cGMP yolağının önemli fonksiyonları olduğu yapılan çalışmalarda daha önce gösterilmiştir(51). Bu çalışmalar sonucunda BPH'li hastalardaki azalmış NO bağımlı vazodilatasyonun prostat düz kas hücrelerindeki vazodilatasyonu da etkileyerek alt üriner sistem semptomlarının da NO miktarındaki azalmaya bağlı olabileceğini göstermişlerdir (52). Bizim çalışmamıza alınan hastaların α -bloker tedavisi öncesi IPSS değerleri $23,21\pm 3,14$, Qmax değerleri $12,55\pm 2,62$ ve noktüri sayıları $2,60\pm 0,78$ iken α -bloker tedavisi sonrasında IPSS değeri $18,94\pm 2,64$, Qmax değeri $16,36\pm 2,94$ ve noktüri sayıları $0,55\pm 0,76$ idi ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu sonuçlarla BPH hastalarının alfa bloker(alfuzosin) tedavisi ile AÜSS'lerinde anlamlı derecede düzelmeye başladığını gördük. Bu semptomardaki düzelmeye prostat dokusundaki NO/cGMP yolağının düzeldiği ve prostat dokusundaki NO miktarının artışına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca düzelmiş olan NO/cGMP yolağının endotel fonksiyon bozulmasını engelleyebileceğini de düşünmekteyiz.

BPH'ne bağlı noktüri sonucunda endotel fonksiyonlarının bozulabileceğini İnci ve ark. yaptıkları bir çalışmada göstermişlerdir(8). İnci ve ark. 42 BPH hastası ve BPH olmayan 42 kişilik kontrol gurubuyla yaptıkları çalışmada noktüri semptomu olan BPH hastalarının FMD değerlerinin kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca BPH semptomu olan hastaların noktüri sayısı ile FMD değerlerinin negatif korele olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada noktüri süresi ile FMD değerleri karşılaştırıldığında noktüri

süresi ile FMD değerinin de negatif korele olduğunu görmüşlerdir. Nokturi ile ilgili yapılan başka bir çalışmada, ılımlı nokturisi olan altmış yaşın altındaki erkeklerin kalp damar hastalıklarına yakalanma riskinin daha fazla olduğunu, altmış yaşın üstündeki erkeklerde ise nokturi sonucu oluşabilecek kalça kırığı, hipertansiyon gibi komorbiditeler sonucu ölüm riskinin daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (53). Yaptığımız bu çalışmada tedavi öncesi hastaların nokturi ortalaması $2,60 \pm 0,78$ iken tedavi sonrasında $0,55 \pm 0,76$ olarak bulundu ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Çalışmaya alınan hastalarımızın FMD değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İnci ve ark. nokturi süresi ile FMD değerlerinin negatif korele olduğunu ayrıca nokturi süresi altı ay civarında olan hastaların FMD değerlerinde ciddi bozukluk olduğunu göstermişlerdir. Bu bilgiler ışığında noktürinin FMD değerini altı ay gibi bir sürede bozduğunu çıkartabiliriz. Bizim çalışmamızda ise nokturi semptomları yeni başlayan hastaları aldığımız için FMD değerleri normal sınırlardaydı ve takip süresince FMD değerleri korunmuştu. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak nokturi semptomları yeni olan hastalarda erken medikal tedaviye başlanması ile nokturi sayısının düşürülmesinin endotel fonksiyonlarının bozulmasını engellediğini düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışmada hastalar yaş, labaratuvar parametreleri ve antropometrik ölçümler açısından benzer dağılım özellikleri göstermektedir. Yine hastaların akut faz reaktanları (ESH, CRP), lipit parametreleri ,AKŞ değerleri de benzerdir. Hastalar endotel disfonksiyonuna yol açabilecek kronik hastalıklar (DM, KAH, HT, enfeksiyon) açısından sorgulanmıştır (54). Çalışmamızın amacı komorbiditesi olmayan ve BPH'ne bağlı AÜSS olan hastaların medikal tedavisinin endotel fonsiyonlarına etkisini incelemek olduğu için komorbiditesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalardan altısı sigara içmekte idi. Yaptığımız çalışmada sigara kullanımı ile α -bloker tedavisinin endotel fonksiyonları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığını gördük, bu açıdan çalışmamız daha önce yapılan çalışmalarla uyumsuz çıkmıştır. Selim ve ark. yaptıkları bir çalışmada sigara içimi ile endotel fonksiyonlarının bozulmasının günlük içilen sigara sayısı ve sigara içim süresi ile orantılı olduğunu göstermişlerdir (55) Bizim çalışmamızda

sigara için hasta sayısının az olması sebebiyle verilerin diğer çalışmamlarla uyumsuz çıktığını düşündük.

Hastalarımızın ortalama VKİ'leri $27,55\pm 3,26$ olarak saptandı. Obezite ile endotel disfonksiyonu(ED) arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Genç erişkin bireylerde yapılan çalışmalarda visseral obezite ile bozulmuş endotel fonksiyonları arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. ED'nun olası mekanizması olarak da NO üretiminde ve biyoyararlanımında azalma olabileceği öne sürülmüştür. Bu bilgilerden yola çıkılarak Joseph ve arkadaşları yaşlı erkek hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada 38 hastayı FMD yöntemi ile değerlendirilmiştir. Hastaların abdominal cilt altı ve visseral yağ depoları ölçülerek FMD arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak adipozite ve vücut yağ dağılımı ve bozulmuş FMD arasında ilişki saptamamışlardır(56). Bizde yaptığımız çalışmada hastaların VKİ'lerini ortalama $27,55\pm 3,26$ olarak bulduk. Hastaları VKİ'ne göre sınıflandırdığımızda 8 hasta normal kilolu(%21,1), 22 hasta fazla kilolu(%57,9), 8 hasta(%21,1) obezdi. Hastaları VKİ'ne bağlı olarak tedavi öncesi ve sonrasında BÇ, EBVD ve FMD açısından değerlendirdiğimizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

BPH'ne bağılı AÜSS olan hastaların 3 aylık medikal tedavisi sonucunda BÇ, EBVD ve FMD değerlerinde anlamlı bir değişime olmadı($P>0,005$). AÜSS'ları yeni başlayan BPH hastalarında erken medikal tedavi ile BPH'ne bağılı endotel fonksiyonlarının bozulması engellenebilir.

Çalışmaya alınan hastalarda tedavi sonrasında IPSS, Qmax ve noktüri sayılarında istatistiksel olarak anlamlı değişme sağlandı($p<0,005$).

BÇ, EBVD, ve FMD değerleri ile yaş, VKİ, sigara içimi, AFR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p>0,005$)

Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Daha geniş hasta gurubu ve uzun takip süresi ile bu konu hakkında daha kesin bilgi edinilebileceği düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Hilton P, Stanton SL. The use of desmopressin (DDAVP) in nocturnal urinary frequency in the female. *British journal of urology*. 1982;54(3):252-5. Epub 1982/06/01.
2. Yoshida M, Kudoh J, Homma Y, Kawabe K. Safety and efficacy of silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Clinical interventions in aging*. 2011;6:161-72. Epub 2011/07/15.
3. Agarwal R, Light RP, Bills JE, Hummel LA. Nocturia, nocturnal activity, and nondipping. *Hypertension*. 2009;54(3):646-51. Epub 2009/07/08.
4. Turgut F, Bayrak O, Kanbay M, Ozkara A, Uz E, Bavbek N, et al. Circadian rhythm of blood pressure in patients with benign prostatic hyperplasia. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2008;42(1):47-52. Epub 2007/09/14.
5. Guthrie RM, Siegel RL. A multicenter, community-based study of doxazosin in the treatment of concomitant hypertension and symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Hypertension and BPH Intervention Trial (HABIT). *Clin Ther* 1999;21:1732-48.
6. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39:151-8.
7. Berger AP, Kofler K, Bektic J, Rogatsch H, Steiner H, Bartsch G, et al. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. *Prostate* 2003;57:57-65.
8. Relationship between endothelial dysfunction and nocturia with benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol*. 2013 Oct;47(5):384-9. doi: 10.3109/21681805.2012.762038. Epub 2013 Jan 17.
9. Tanagho EA. 1 Anatomy of the Genitourinary Tract. *General Urology*. 2008:1.
10. Baydınc C. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. *Temel Üroloji*. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (Editörler) 1998; 3-27.

11. Michael Garraway W, Kirby RS. Benign prostatic hyperplasia: effects on quality of life and impact on treatment decisions. *Urology*. 1994;44(5):629-36.
12. Kirby R.: Results of the PREDICT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy) trial. *J Urol*, 1999.161(4 suppl): p.266 8abs. 1027).
13. Debruyne F.: Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 1998. 34: p.169-175.
14. Chapple C.: Introduction and concluding remarks. *Eur Urol*, 1999. 36(suppl 3): p. -6.
15. Finasteride Study Group, Finasteride (mk9060) treatment for benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 1993.22:p. 291-99.
16. Peters D. H., Sorkin E. M.: Finasteride a review of its potential in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drugs*, 1993.46:p.177-208.
17. Walsh, P. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia, in Campbell's Urology, R. Walsh, Vaughan, Wein: Editors. 1998, p: 429-1452.
18. Caine M, Schuger L. The capsule in benign prostatic hypertrophy. U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication 1987; 221.
19. Gary D, Fergus V. Benign Prostatic Hyperplasia: Clinical Overview and value of Diagnostic Imaging. *The Radiological clinics of North America Prostate gland* 2000; 38(1): 31-47.
20. Kojima M. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction measurement of bladder using ultrasonic measurement of bladder weight. *J Urol* 1997; 157: 476-479.
21. Schafer W. Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 53.
22. Chapple, C., Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia- the potential for alpha-1adrenoceptor subtype-specific blockade. *B J Urol*, 1998. 81 (Suppl.1): p.34-47.
23. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *NEJM* 1999; 340: 115 -26.

24. Emre M, San M. Endoteldeki iyon kanalları ve işlevleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2004;26(4): 168–93.
25. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.
26. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27 -32.
27. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2107 -11.
28. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103: 1955 -60.
29. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem* 2002; 383: 547 -52.
30. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82: 3S -4S.
31. Rubanyi GM. The role of endothelium on cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 2:1–14.
32. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86: III 12 -9.
33. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631–38.
34. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992; 340: 1111 -5.
35. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res*, 1999; 85: 288 - 93.
36. Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial

artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 257 -65.

37. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*, 1995; 74: 247 -53.
38. Widlansky EM, Gokce N, Keaney JF. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1149 -60.
39. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA, et al. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol*, 1995; 268: 1397 -404.
40. Stadler RW, Taylor JA, Lees RS, et al. Comparison of B-mode, M-mode and echo-tracking methods for measurement of the arterial distention wave form. *Ultrasound Med Biol*, 1997; 23: 879 -87.
41. Mannion TC, Vita JA, Keaney JF, et al. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the affect of cutt position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med*, 1998; 3: 263 -7.
42. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III27.
43. Sezen Y, Bas M, Polat M, Yildiz A, Buyukhatipoglu H, Kucukdurmaz Z et al. The relationship between oxidative stress and coronary artery ectasia. *Cardiol J*; 17: 488-94.
44. Akcay AB, Inci M, Bilen P, Acele A, Sen N, Yalcin F. Assessment of the relationship between coronary artery ectasia and erectile function score. *Int J Impot Res* 2011; 23: 128-33.
45. Mengus C, Le Magnen C, Trella E, Yousef K, Bubendorf L, Provenzano M et al. Elevated levels of circulating IL-7 and IL-15 in patients with early stage prostate cancer. *J Transl Med* 2011; 9: 162.
46. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N, et al. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*, 2001; 285: 2481 -5.

47. Ridker PM. High-sensitivity C- reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 2001; 285: 2481 -5.
48. Muiesan ML, Savletti M, Monteduro C, et al. Effect of treatment on flowdependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension*. 1999;33: 575–80.
49. Liu S, Ren J, Xia Q, Wu X, Han G, Ren H, Yan D, Wang G, Gu G, Li J (May 2013). "Preliminary Case-control Study to Evaluate Diagnostic Values of C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Differentiating Active Crohn's Disease From Intestinal Lymphoma, Intestinal Tuberculosis and Behcet's Syndrome.
50. Wetteland P, Røger M, Solberg HE, Iversen OH (1996). "Population-based erythrocyte sedimentation rates in 3910 subjectively healthy Norwegian adults. A statistical study based on men and women from the Oslo area". *J. Intern. Med.* 240 (3): 125–31.
51. Uckert S, Kuthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001; 166: 2484-90.
52. Klotz T, Mathers MJ, Bloch W, Nayal W, Engelmann U. Nitric oxide based influence of nitrates on micturition in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 335-41.
53. Lightner DJ, Krambeck AE, Jacobson DJ, McGree ME, Jacobsen SJ, Lieber MM, et al. Nocturia is associated with an increased risk of coronary heart disease and death. *BJU international*. 2012;110(6):848-53. Epub 2012/01/12.
54. Faulx, M.D., A.T. Wright, and B.D. Hoit, Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*, 2003. 145(6): p. 943-51.).
55. Selim GM, Elia RZ, El Bohey AS, El Meniawy KA. Effect of shisha vs. cigarette smoking on endothelial function by brachial artery duplex ultrasonography: an observational study. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2013;13(8):759-65.
56. Joseph, L.J., et al., Body fat distribution and flow-mediated endothelium-dependent vasodilation in older men. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002. 26(5): p. 663-9.)

ÖZGEÇMİŞ

02 Kasım 1984'te Antakya'da doğdum. İlköğretimi Değirmeyolu köyü ilköğretim okulunda, ortaokulu Antakya'da Mehmet Fehmi Çankaya İlköğretim okulunda okudum. Antakya lisesinde lise öğrenimimi tamamlayıp 2003 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesine üniversiteye başlayıp 15.07.2009 tarihinde tıp fakültesinden mezun oldum. Üniversiteden mezun olduktan sonra Hakkari-Yüksekova 2 nolu Sağlık Ocağı'nda 3 ay pratisyen hekim olarak çalıştım. 25.01.2010 tarihinde Mustafa Kemal Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Bu görevime halen devam etmekteyim.