



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

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ HASTALARDA ALFA-1
ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİN ALT ÜRİNER
SİSTEM SEMPTOMLARI VE CİNSEL FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yusuf Selim KAYA
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Fatih Rüştü YALÇINKAYA**

HATAY – 2012

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

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ HASTALARDA ALFA-1
ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİN ALT ÜRİNER
SİSTEM SEMPTOMLARI VE CİNSEL FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yusuf Selim KAYA
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr.Fatih Rüştü YALÇINKAYA**

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

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ HASTALARDA ALFA-1
ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİN ALT ÜRİNER
SİSTEM SEMPTOMLARI VE CİNSEL FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Yusuf Selim KAYA

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ
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).....
Yrd. Doç. Dr.Fatih Rüştü YALÇINKAYA
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....
5.(İsim ve imza).....

I. İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY SAYFASI	
I. İÇİNDEKİLER	iii
II. TABLO LİSTESİ	v
III. ŞEKİL LİSTESİ	vi
IV. KISALTMALAR LİSTESİ	vii
V. İTHAF	ix
VI. TEŞEKKÜR	x
VII. ÖZET	xi
VII. ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Anatomisi	3
2.2. Prostat Histolojisi	6
2.3. Benign Prostat Hiperplazisi Patofizyolojisi	6
2.4. Benign Prostat Hiperplazisi Epidemiyolojisi	10
2.5. Benign Prostat Hiperplazisi Etyolojisi	10
2.6. Benign Prostat Hiperplazisi Tanısı	11
2.7. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisi	16
2.8. Penisin Anatomisi	19
2.9. Ereksiyonun Fizyolojisi	24
2.10. Ereksiyonun Nörofizyolojisi	26
2.11. Erektile Disfonksiyonun Patofizyolojisi	27
2.12. Erektile Disfonksiyon Epidemiyolojisi	29
2.13. Erektile Disfonksiyon Tanısı	30
2.14. Erektile Disfonksiyon Tedavisi	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. İstatistiksel Analiz	36

4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48
8. EKLER.....	59
9. ÖZGEÇMİŞ.....	63

II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Avrupa Üroloji Birliği tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz. . .	12
Tablo 2	Erektile disfonksiyon patofizyolojisi.	28
Tablo 3	Ortalama değerler	37
Tablo 4	Üç grubun tedavi öncesi, tedaviden 4 ve 12 hafta sonra IPSS, PVR, IIEF 5, QoL ve Qmax değerlerindeki değişim ve gruplar arası karşılaştırma.	39
Tablo 5	Gruplar arasında tedavi öncesi, tedaviden 4 ve 12 hafta sonra seksüel aktivite ve ejakülasyon durumunun değerlendirilmesi	40

III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	İnsan Prostatındaki Zonlar	5
Şekil 2.	Penis anatomisi	20
Şekil 3.	Penisin arteryel beslenmesi	21
Şekil 4.	Penisin venöz drenajı	22
Şekil 5.	Penil İnervasyon.	23
Şekil 6.	Ereksiyon hemodinamiği.	26
Şekil 7.	Eretil disfonksiyon için tedavi algoritmi.	34

IV. KISALTMALAR LİSTESİ

- BPH: Benign Prostat Hiperplazisi
ED : Erektıl Disfonksiyon
AÜS: Alt Üriner Sistem
AÜSS: Alt Üriner Sistem Semptomları
TURP: Transurethral Resection of Prostate (Transüretral prostatektomi)
TUMT: Transurethral Mikrowave Thermoherapy
PDE5: Fosfodiesteraz 5
IPSS: International Prostate Symptom Score
IIEF : International Index of Erectile Function
SHIM : Sexual Health Inventory for Men
NO: Nitrit Oksit
GMP: Guanozin monofosfatı
cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat
cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat
VIP : Vazoaktif intestinal polipeptid
ATP: Adenozin Trifosfat
DHT: Dihidrotesteosteron
PSA: Prostata Spesifik Antijen
QoL: Quality of Life
Q max: Maksimum akım hızı
Q ave: Ortalama akım hızı
AUR: Akut üriner retansiyon
EGF:Epidermal büyüme faktörü
KGF :Keratinosit büyüme faktörü
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
PRM: Parmakla rektal muayene
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
AUA: Amerikan üroloji derneği

EAU: European Association of Urology; Avrupa Uroloji Derneği
TRUS : Transrektal ultrasonografiyi
USG: Ultrasonografi
AHCPR : Agency for Health Care Policy and Research
SMART: Symptom Management After Reducing Therapy
VOD : Venooklüziv disfonksiyon
TGF β -1: Transforming growth factor beta-1
LH: Luteinize edici hormon
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
MMAS : Massachusetts Male Aging Study
NHSLs: National Health and Social Life Survey
FSH : Follikül stimüle edici hormon
NPTR: Nokturnal Penil Tümesans ve Rijidite
AKŞ : Açlık kan şekeri
BUN : Kan üre azotu
TİT :Tam idrar tahlili
PVR: Post void residual urine volume

V. İTHAF

CANIM ÇOCUKLARIM VE SEVGİLİ AİLEME...

VI. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım kıymetli hocam Yrd. Doç.Dr. Fatih Rüştü YALÇINKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme büyük katkısı bulunan ve bizden yakın ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Y.Can BAYDİNÇ'e,

Uzmanlık eğitim programı sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Namık KİPER, Prof. Dr.M. Derya BALBAY, Doç. Dr. Sadık GÖRÜR, Yrd. Doç. Dr. Mürsel DAVARCI, Yrd. Doç. Dr. Mehmet İNCİ, Yrd.Doç.Dr. M.Murat Rifaioğlu'na,

Asistanlığım boyunca yaptığım işten keyif almamı sağlayan ve eğitimim boyunca uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarım öncelikle eş kıdemlim Dr.Ş. Deniz ÇEKİRGE olmak üzere, Dr.Çağdaş ÇEKİÇ, Dr.Hamit HARBELİOĞLU, Dr.Onur DEMİRBAŞ, Dr.Oğuzhan ÜÇGÜL'e,

Zamanında beraber asistan olarak çalıştığımız ancak şu anda üroloji uzmanı olarak çalışan Dr. Soner Akçin, Dr. Ali Helli'ye,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Dr.Kemal Türker Ulutaş'a, Kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında her daim yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayatıma anlam katan desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili eşim Nihal KAYA'ya, evliliğimizin meyveleri sevgili kızımız Defne Tuba ve sevgili oğlumuz Yusuf Kerem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Yusuf Selim KAYA

Hatay, 2012

VII. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) hastalarda alfa-1 adrenerjik reseptör blokerlerinin alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Mart 2012 ile Eylül 2012 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran, BPH nedeniyle medikal tedavi alması gereken 40-80 yaş arası 78 hasta çalışmaya alındı. Randomize olarak 3 gruba ayrıldı. T grubu günlük 0,4 mg tamsulosin, D grubu günlük 4mg doksazosin, A grubu 10 mg alfuzosin aldılar. Hastalara uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), uluslararası cinsel işlev indeksi-5 (IIEF-5), üriner semptomlara göre yaşam kalitesi ölçeği (QoL) ve ejakülasyon değerlendirme anketi yapıldı. Bu anketler tedavi başlangıcında, 4 hafta sonra ve 12 hafta sonra yinelendi. Hastaların üroflowmetri parametreleri, idrar yapımı sonrası kalan miktar ölçümü (PVR) başlangıçta, tedavi başlangıcından 4 hafta sonra ve 12 hafta sonra yapıldı.

Bulgular: Her üç grupta tedaviden 4 hafta ve 12 hafta sonra IPSS skorunda, QoL ölçeğinde, PVR değerinde düşme, Qmax değerinde yükselme gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı fark bulunamadı ($p<0,001$). IIEF-5 değeri 4 hafta sonra T grubunda azalmış, D grubunda ise artmıştır ($p<0,001$). A grubunda ise $14,50\pm 6,58$ 'den $13,61\pm 6,28$ 'e düşüş gözlenmiş ancak anlamlı bulunamadı ($p=0,12$). 12 hafta sonunda T grubunun % 52,1'inde, D grubunun %9,5'inde ve A grubunun %22,7'sinde anormal ejakülasyon vardı. Ancak tedavi başlamadan önce yapılan sorgulamada anormal ejakülasyon D grubunda %10, A grubunda %28,5 ve T grubunda %16,6'ydı.

Sonuç: Bu üç alfa blokerin AÜSS'na pozitif etkileri olmakla birlikte gerek ejakülasyon üzerine gerekse ereksiyon gibi cinsel fonksiyonlar üzerinde etkilerini netleştirmek için daha fazla hasta sayısına ve izlem süresine gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Alt Üriner Sistem Semptomları, Prostat, Benign Prostat Hiperplazisi

VIII. ABSTRACT

Aim: In this study, effects of alpha-1 adrenergic receptor blockers over patients with Benign Prostate Hyperplasia (BPH) of lower urinary tract symptoms (LUTS), and the sexual functions were aimed to evaluate.

Methods: 78 patients between the ages of 40-80, who applied to Urology outpatient clinic of Mustafa Kemal University Education and Research Hospital between March 2012 and September 2012, and who needed to receive medical treatment for BPH, were enrolled the study. All the patients were randomly divided into 3 groups. Group T, D and A received 0.4 mg/daily tamsulosin, 4 mg/ daily doxazosin, and 10 mg/daily alfuzosin, respectively. International prostate symptom score (IPSS), international sexual function index-5 (IIEF-5), quality of life scale based on urinary symptoms (QoL) and ejaculation questionnaire were used for evaluation of patients. These questionnaires, uroflowmetry and remaining urine volume after urination (PVR) tests were performed at the beginning of the treatment, 4th week and 12th week after the treatment.

Results: IPSS score, QoL scale and PVR value decreased in all three groups after 4 and 12 weeks of treatment ($p < 0.001$), whereas there was no difference for Qmax. IIEF-5 values decreased after 4 weeks in T group, but increased in D group ($p < 0.001$). Although IIEF-5 lessened from 14.50 ± 6.58 to 13.61 ± 6.28 in A group, this was not significant ($p = 0.12$). There were abnormal ejaculation in 52,1% of group T, 9,5% of group D and 22,7% of group A at the end of 12th week. However, in the inquiry before starting to treatment, abnormal ejaculation rates were 10%, 16,6% and 28,5% in D, T and A respectively.

Conclusion: Despite positive effects of three alpha-blockers on LUTS, more patients and further follow-up duration are needed to clarify the effects of those drugs on over sexual functions such as ejaculation and erection.

Key words: Lower Urinary Tract Symptoms, Prostate, Benign Prostate Hyperplasia

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat bezinin glandüler ve stromal elemanlarının hiperplazisi sonucunda, mesaneden idrar çıkışının mekanik olarak obstrüksiyonuyla birlikte mesanede dinamik değişikliklere sebep olan ve hayat kalitesini etkileyen bir takım semptomlarla kendini gösteren sıklıkla ilerleyen yaşlarda meydana gelen bir hastalıktır (1). Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkeklerde alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) nedenlerinden biri olan patolojik bir durumdur. Hayati bir tehdit unsuru olmamasına rağmen, AÜSS olarak kendini gösteren klinik semptomlar hastanın yaşam kalitesini düşürür (2). BPH yaşı 65'ten büyük olan erkeklerin %30 kadarında rahatsızlık verici AÜSS meydana getirebilir (3).

BPH klinik semptomları önceleri kitleye bağlı direnç artışına bağlı olduğu (statik obstrüksiyon) düşünülüyordu. Ancak günümüzde semptomların büyük bir kısmının statik + dinamik obstrüksiyona ve yaşla birlikte tetiklenen detrusor disfonksiyonuna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Dinamik komponentten kasıt, prostattaki ve üretradaki düz kas tonusunun, α 1-adrenoseptörlerin sempatik aktivasyonu sonucu artmasıdır (4). Bu nedenle BPH ile ilgili AÜSS'leri olan hastalarda tedavi, BPH'nın dinamik ve/veya statik komponentinin düzeltilmesine yöneliktir. BPH'nın geleneksel tedavisi prostatektomi statik problemi ortadan kaldırırken, alfa blokerler obstrüksiyonun dinamik komponentini çözmeye yöneliktir. Uzun seneler BPH tedavisinde açık prostatektomi veya transüretral prostatektomi (TUR-P) tedavi yöntemi olmuştur. Fakat semptomların düzelmesi için prostatektomi yapılan hastaların yaklaşık üçte birinde obstrüksiyona yol açan prostat dokusu kaldırılmasına rağmen istenilen klinik düzelme sağlanamamıştır. Bu nedenle araştırmacılar BPH'nın cerrahi tedavisine alternatif farklı tedavi yolları aramışlardır. Medikal tedavi ile

alınan sonuçlar sonrasında prostatın cerrahi tedavisinin her hastaya uygulanabilirliği tartışılmaya başlanmıştır (5). Aynı zamanda BPH hastaların sıklıkla eşlik edebilen diğer sistemik hastalıkları, cerrahinin getirebileceği mali yük gibi birçok nedenden dolayı araştırmacılar BPH tedavisinde alternatif olarak medikal tedavi yöntemlere de yönelmiştir. İsveç'te yapılan bir çalışmada 1993 ve 1994 yıllarında BPH için kullanılan Transurethral Mikrowave Thermotherapy (TUMT) ve Transurethral Resection of Prostate (TURP) gibi cerrahi yöntemlerin mali yük getirmesi, sağlık alanındaki politikaların medikal tedaviye yönelmesine yol açmıştır (6). Önceden BPH tedavisinde % 95 oranında cerrahi tedavi uygulanırken özellikle 1990'da medikal tedavinin yaygınlaşmasından sonra bu oran % 40 – 50'ye düşmüştür (7).

Eretil Disfonksiyon (ED), “en az 6 ay süreyle cinsel ilişki için yeterli penil ereksiyonu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik” olarak tanımlanmaktadır (8). Retrograd ejakülasyon meninin üretraya değil de zıt yöne doğru giderek mesaneye boşalmasıdır. Son epidemiyolojik çalışmalar AÜSS'nin erektil disfonksiyon için risk faktörü olduğunu göstermektedir. AÜSS tedavisinde kullanılan alfa-1 adrenerjik reseptör blokerlerinin erektil disfonksiyon üzerine de olumlu etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Buna karşılık AÜSS/BPH için kullanılan bazı medikal tedaviler cinsel fonksiyonlarda istenmeyen bazı etkilere de sebep olabilmektedir. Ejekülasyon bozukluğu buna bir örnektir. Teruhiko Yokoyama ve arkadaşları (9) 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada üç farklı alfa blokerin(silodosin, tamsulosin ve naftopidil) cinsel fonksiyonlar üzerine etkilerini incelemişler. Naftopidil kullananlarda ereksiyon üzerine pozitif etkiler olmuş, özellikle silodosin ve tamsulosin kullananlarda retrograd ejakülasyon gibi anormal cinsel fonksiyonlar gözlemlemişler (9). İşte bütün bu verilerin ışığında tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan alfa bloker tedavilerinin aynı anda karşılaştırıldığı ve aralarında ne gibi farkların olduğunu gösteren karşılaştırmalı çalışmaların sayılarının az olması çalışmayı planlamamızda en büyük etken olmuştur.

Biz bu çalışmamızda AÜSS/BPH nedeniyle üroloji polikliniğine başvuran hastalara verilen tedavilerin hem AÜSS/BPH hem de seksüel açıdan etkilerinin değerlendirilmesini amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Anatomisi

Prostat, ürogenital sinüsten fetal gelişimin üçüncü ayında gelişir. Bu gelişim öncelikle dihidrotestosteron (DHT) tarafından yürütülür, testosteronun etkisi yoktur. Ürogenital sinüs içinde yer alan 5α redüktaz enziminin aktivitesi doğrultusunda fetal testosteronun dönüşümünden DHT elde edilir (1). Normal prostat erişkinde 18 gr. ağırlığında 40 mm. genişliğinde, 30 mm. uzunluğunda ve 20 mm. kalınlığında olup içerisinden prostatik üretra geçer (1). Prostat, fibröz kapsülle çevrilidir ve kapsül tabanda mesane ve seminal keseler, apekte eksternal sfinkter ile devam ederken ön lateral yüzlerde endopelvik fasyayla birleşir. Stroması düz kaslardan ve bağ dokudan yoğunudur. Prostat, apeksi ürogenital diyafraqmaya, tabanı mesane boynuna bakacak şekilde yerleşmiştir. Prostatın apeksi membranöz (sfinkterik) üretra ile birleşir. Prostat kapsülünün dışında prostatın ön yüzünde penisin dorsal venlerinden kaynaklanan dorsal ven kompleksi ya da Santorini pleksusu olarak da bilinen preprostatik vasküler pleksus yer alır (10).

Prostatın arka duvar komşuluğunu oluşturan rektumla prostat arasında Denonviller fasyası adında bir yapı bulunur. Bu sınır radikal ürolojik cerrahide önemlidir. Vaz deferensin iki ampullası ve seminal veziküller prostatın mesaneye birleştiği alanda bulunmaktadır. Prostatın yan yüzeylerinde dorsal ven kompleksinin yan dalları ve levator ani kasının pubokoksigeal kısmı yer alır. Levator ani kasının üzerini kaplayan pariyetal endopelvik fasya prostat üzerinde 'lateral prostatik fasya' olarak adlandırılır (11).

Prostat %30 fibromusküler stroma ve %70 glandüler elemanlardan oluşmuştur. Stroma kollajen ve yoğun düz kastan oluşur. Stroma, ejakülasyon

esnasında prostat sekresyonunu ve prostatik gland içeriklerini üretraya atmak için kontrakte olur (12).

McNeal (13), 1968 yılında zonal anatomi kavramını tanımlamıştır (13). Bu kavrama göre prostat; periferik zon, santral zon, preprostatik sfinkter, transizyonel zon ve fibromüsküler stromadan oluşmaktadır (Şekil 1).

BPH, transizyonel zondan gelişmektedir. Prostatın glandüler dokusunun % 5-10'unu transizyonel zon oluşturur. Transizyonel zon ile geri kalan glandüler kompartmanı birbirinden farklı bir fibromüsküler bant dokusu ayırır ve bu prostatın transrektal ultrasonografisi ile görülebilir (13).

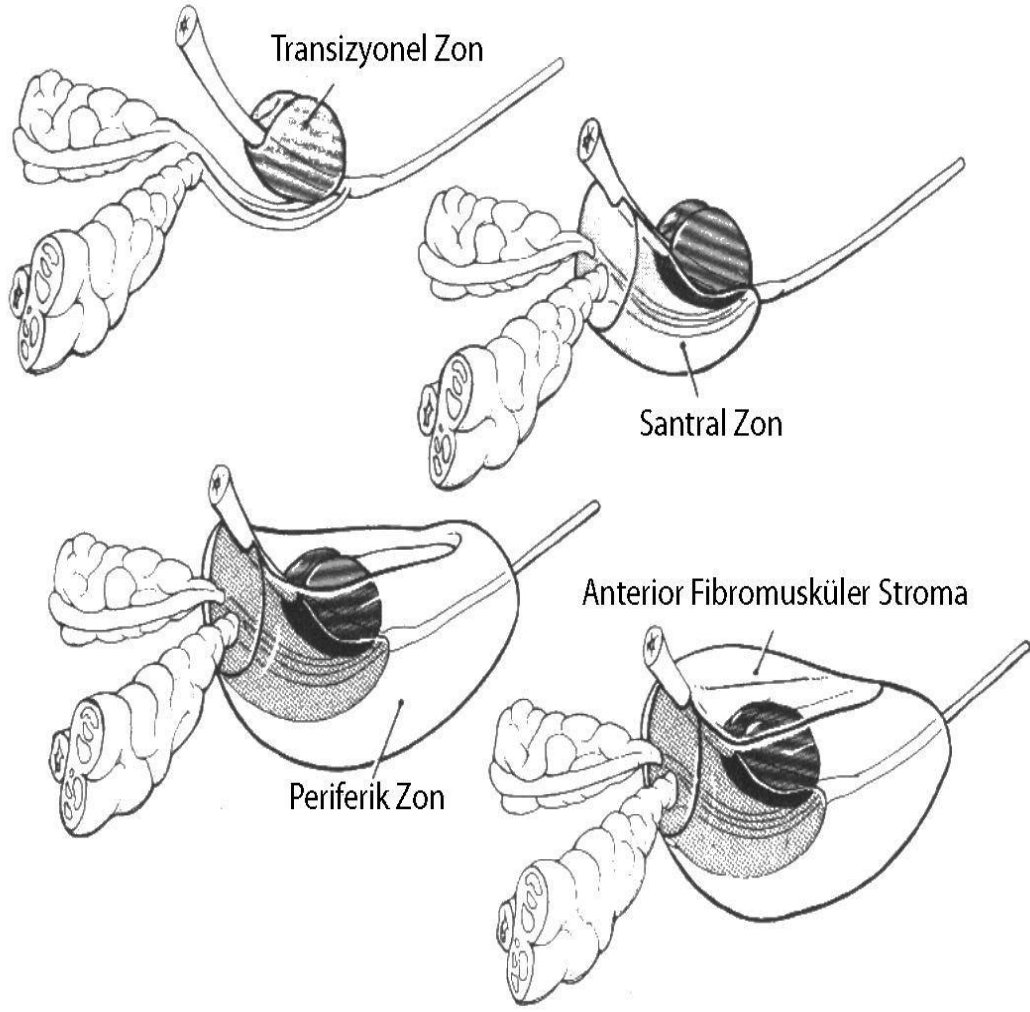
2.1.1. Prostatın Arter ve Venleri

Prostatın temel kan akımı hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Vezikal arter vesikulo seminalislere ve alt üretere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer. Santral ve periferik olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretral duvarı, periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük kısmının arteriyel ihtiyacını sağlar. Arteria rektalis media ve pudentalis interna da prostatın arteriyel beslenmesine eşlik eden diğer arterlerdir (6).

Prostat parankimi içindeki venüller birleşerek dorsal ven kompleksine (prostatik venöz pleksusa) dökülürler. Bu pleksus puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimlidir ve yapısında kapakçıklar yoktur. Penisin dorsal veni simfiz pubis alt ve arka bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun büyük bir kısmı inferior vesikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür, bir bölümü ise vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür (14).

2.1.2. Nörovasküler Demet

Prostat ile kavernoöz sinirlerin ilişkisi cerrahi olarak önemlidir. Kavernoöz sinirler prostatik pleksustan geçtikten sonra prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerler. Bu demet endopelvik fasyanın medialinde ve prostatın posterolateralinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır (15).



Şekil 1. İnsan prostatındaki zonlar (5)

2.1.3. Prostatın Sinirleri ve İnnervasyonu

Hipogastrik sinir yoluyla torakolomber segmentten gelen sempatik lifler, stroma ve kapsulde kontraksiyona yol açarken sakral segmentten çıkan pelvik sinir yoluyla gelen parasempatik sinirler prostatik glandları innerve ederek sekresyona yol açar (16). Post sinaptik lifler vezikoprostatik bileşkedeki prostata girmeden önce Denonviller fasyasının ve kapsülün dışında seyrederek. Daha sonra kavernoza sinirler lateral pelvik fasyanın içinde kapsülün dışında prostatın kapsül dallarıyla seyrederek (17).

2.2. Prostat Histolojisi

İnsan prostatı histolojik olarak 2 ana hücreden oluşmaktadır. Birçok alt grubu bulunan epitelyal hücreler (bazal epitelyal hücreler, kok hücreler, uzun tranzisyonel hücreleri, nöroendokrin hücreler ve luminal salgı hücreler) ve yapısal destek sağlayan stromal hücreler (18,19). PSA, epitelyal bir hücre olan kolumnar salgı hücrelerinden salgılanır. Kolumnar salgı hücreleri, prostatta en fazla bulunan hücre tipidir ve androjen baskılanması sonrasında %90 oranında azalır (20).

2.3. Benign Prostat Hiperplazisi Patofizyolojisi

BPH semptomları ve bu semptomların tedavisiyle ilgili, uzun seneler içinde oluşmuş çok yoğun bir bilgi birikimi ve klinik deneyim mevcuttur. Bu deneyimlerin getirdiği bazı önemli gözlemler, her ne kadar BPH patofizyolojisini tam olarak tanımlamakta yetersiz kalmışsa da BPH'nin patofizyolojisi ile ilgili ipucu teşkil edecek önemli gerçeklerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu gözlemler;

1. Prostat dokusunun büyüklüğü, BPH semptomlarının şiddetinde belirleyici özellik taşımamaktadır. Çok büyük prostatlar minimal düzeyde semptomlara yol açarken, küçük ve fibrotik prostatlar çok şiddetli BPH semptomlarına neden olabilmektedir (5).

2. Prostatizm semptomları ile gelen olguların %25-30'unda yapılan ürodinamik incelemelerde, prostatik obstrüksiyonu düşündürecek bulgulara rastlanmamaktadır. Bu olguların bir kısmında, ürodinamik çalışmalarda anlamlı hiçbir patolojik bulguya rastlanmazken, bir kısmında detrusör instabilitesiyle veya bozulmuş detrusör kontraktilesi ile uyumlu olabilecek bulgular ortaya çıkmaktadır. Ancak, ilginç olarak bu olgularda infravezikal obstrüksiyon olmasa da, prostatektomi sonrası semptomlarda düzelme sağlanabilmektedir.

3. Prostatizm semptomlarının giderilmesinde infravezikal obstrüksiyonun cerrahi olarak ortadan kaldırılması, olguların yaklaşık üçte birinde yetersiz kalmaktadır. Bu olgularda, ürodinami sonuçlarına göre, infravezikal obstrüksiyon giderilirse veya başka bir deyişle cerrahi tedavi ile ürodinami sonuçlarında düzelme sağlansa bile, semptomlarda düzelme olmamaktadır. Ancak cerrahi tedavi, ürodinamik olarak infravezikal obstrüksiyonu gösterilmiş olgularda, aynı incelemelerle non-obstrüktif bulunmuş olgulara göre semptomatik düzelme açısından daha iyi sonuçlar vermektedir.

4. BPH nedeniyle başvuran olguların yarısından fazlasında mesane instabilitesi mevcuttur ve yaklaşık %35 olguda obstrüksiyon lehine bulgu saptanmamaktadır. Ürodinamik olarak, obstrüksiyonu olmayan olguların da yarısından fazlasında mesane instabilitesi vardır. Preoperatif dönemde mesane instabilitesi olan olgularda obstrüksiyon giderildikten sonra, mesane instabilitesinde belirgin düzelme izlenmektedir. Bu olgular içinde ürodinamik olarak infravezikal obstrüksiyonu olmayan olgularda da prostatektomi sonrası instabilite kaybolmakta ve semptomlar düzelebilmektedir.

5. Kronik retansiyon, genellikle hastalığın geç dönem bulgusudur. Kronik retansiyon sonrası obstrüksiyonun giderilmesi ile beklenen semptomatik düzelme çoğu zaman gerçekleşmemektedir (21).

Bu gözlemlerin ortaya koyduğu en önemli gerçek; BPH semptomlarının, yalnızca infravezikal obstrüksiyona bağlı olmadığı ve önemli oranda mesanedeki değişikliklere de bağlı olduğudur. Mesanedeki bu değişiklikler çoğu zaman infravezikal obstrüksiyona sekonder olabileceği gibi, infravezikal obstrüksiyon olmaksızın da oluşabilmekte ve semptomlara yol açmaktadır. Bu durumdan büyük olasılıkla, mesanede yaşla oluşan değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Sonuç olarak; BPH, büyümüş prostat bezinin yol açtığı infravezikal obstrüksiyon ile, mesane stabilitesi ve kontraktilitesindeki yaşa bağımlı ya da obstrüksiyona sekonder değişikliklerin, belli oranlarda katılımıyla ortaya çıkan bir alt üriner sistem disfonksiyonudur (22).

Hayvan deneyleri ile mesanenin parsiyel obstrüksiyona cevabı araştırılmış, üç evreden geçtiği saptanmıştır (23,24):

1. Başlangıç(İrritasyon-Obstruksiyon)evresi,
2. Kompansatuvar evre,
3. Dekompansatuvar evre.

Başlangıçta, mesanede oluşan distansiyonun başlattığı ve çeşitli büyüme faktörlerinin rol aldığına inanılan inflamatuvar cevap oluşmakta, bunu takiben tüm mesane duvarında proliferasyon izlenmektedir. Üroepitelyal hiperplazi, düz kas hipertrofisi, tip III kollojen sentezi ve depolanması neticesinde mesane ağırlığı belirgin olarak artmaktadır. Mesane kontraktilitesinde azalma hızla düzelenek, mesane basıncındaki artışı karşılayabilmektedir (23,25).

Kompansatuvar dönemde, mesane normale yakın basınçla ve boşalma fonksiyonu ile çalışabilmekte ise de, düz kas ve kollojen dağılımı açısından morfolojik değişiklikler devam etmektedir. Ancak, bir süre sonra kas dokusunun yerini bağ dokusunun almasıyla mesane ağırlığında yeniden hızlı bir artma izlenmekte, boşaltma fonksiyonu progressif olarak bozulmakta, mesane fonksiyonlarını yerine getirememekte ve dekompanse edilemez döneme girmektedir (26). Prostata bağlı obstrüksiyonun sadece büyümüş prostat dokusunun yapmış olduğu mekanik-statik obstrüksiyon olmadığı; en az onun kadar önemli olan mesane boynu, prostat kapsülü içinde bulunan α_1 adrenerjik düz kas hücrelerinin tonusu ile oluşan dinamik obstrüksiyonun da rol oynadığı bilinmektedir. BPH'li hastalarda adenom dokusu, mesane boynu ve prostatik kapsülde yoğun biçimde adrenerjik reseptörler olduğu ve toplam prostat volümünün %40'ının düz kas liflerinden oluştuğu, toplam üretral basıncın %40'ının alfa adrenerjik tonusa bağlı olduğu bildirilmiştir (27).

Prostatta α_1 adrenerjik reseptörlerin %98'inin prostatik stromada, %2'sinin ise glandüler epitelde lokalize olduğu bildirilmiştir (28). Normal prostat dokusundaki α reseptörlerin %69,3'ü α_{1a} , %3,3'ü α_{1b} , % 27,3'ü α_{1d} subtipindedir. BPH'li hastalarda prostattaki α_{1a} subtipi artmakta (%85), α_{1d} reseptörü azalmaktadır (%14) (29).

Trigonda yalnızca α_{1a} adrenerjik reseptör bulunur. İnsan detrüsör kasında α_{1a} ve α_{1d} adrenerjik reseptörler subtipleri bulunurken α_{1b} subtipi yoktur. Prostatta α_{1a} adrenerjik reseptör yoğunluğuna karşın detrüsörde α_{1d} adrenerjik reseptörler daha fazladır (29). Prostat büyümesi obstrüksiyona yol açmasına rağmen; prostat büyüklüğü ile obstrüksiyon derecesi arasında korelasyon bulunmamıştır. Bazı olgularda periüretral nodüllerin gelişiminin belirgin olması mesane boynunda median lob gelişmesine neden olur. Median lob varlığı semptomların daha belirgin ve erken yaşta ortaya çıkmasına yol açar. Median lob mutlaka periüretral orjinlidir ve burada transizyonel zon dokusu yoktur (12). Prostat, glandüler (epitel, duktus, asini ve lümen) ve stromal (düz adele, kollojen, fibroblastlar, vasküler, lenfatik ve nöral elemanlar) elemanlardan oluşur (30).

Mesane, obstrüksiyona adaptasyon gösterir. İnfravezikal obstrüksiyona bağlı mesane mukazası ve detrüsör kasında meydana gelen histopatolojik değişiklikler, mesane fonksiyonunda da bazı değişiklikler meydana getirir. Hatta klinik

semptomların çoğu, direkt olarak infravezikal obstrüksiyonundan ziyade obstrüksiyonun yol açtığı mesane fonksiyonundaki değişiklikler ile de ilgilidir. Bazen bu değişiklikler kalıcı olabilmekte, obstrüksiyon cerrahi yolla kaldırılrsa dahi hastaların 1/3'ünde semptomlar devam edebilmektedir (22).

Obstrüksiyon, mesanede iki tip değişikliğe yol açar. Birincisi, sık idrara çıkma, acil işeme isteği gibi irritatif semptomlara yol açan detrüör kompliyansında azalma, ikincisi ise, idrar akım hızında azalma, kesik kesik idrar yapma, sık idrara çıkma gibi obstrüktif semptomlara neden olan detrüör kontraktilesinin azalması ve olguların çok az bir kısmında gözlenen detrüör yetmezliğidir. Bu ikinci durum, aynı zamanda rezidüel idrar oluşumuna da neden olabilir (22).

Detrüörün obstrüksiyona ilk cevabı hipertrofi gelişmesidir. Bununla birlikte intravezikal basınç artar ve idrar akımı bununla sağlanır. Obstrüksiyonun devamı zamanla instabiliteyi geliştirir. İnstabilitenin, düz kasın obstrüksiyona bir cevabı mı, yoksa mesanedeki viskoelastik değişikliklerin bir sonucu olarak mı oluştuğu bilinmemektedir. En çok kabul edilen görüş, parsiyel denervasyon sonucu muskarinik reseptörlerde oluşan hipersensitiviteye bağlı olduğudur (26).

Uzun yıllar bu obstrüktif sürecin sürmesi, yüksek intravezikal basınçla birlikte veziko-üreteral reflü, hidronefroz ve böbrek yetmezliği tablosunu ortaya çıkarabilir(22). Sonuç olarak; prostatik büyüme (statik komponent), prostatik düz adele hipertrofisi (dinamik komponent) ve yaşlanmaya paralel gelişen detrüör disfonksiyonunun bu semptom kompleksinin nedeni olduğu kabul edilmektedir (22).

Tüm bu bilgiler ışığında; hastalık kompanzatuvar dönemde iken teşhis edilip, medikal ve/veya cerrahi olarak tedavi edilmez ise bazı komplikasyonların meydana gelmesi kaçınılmazdır (22).

Bu komplikasyonlar;

1. Üriner sistem enfeksiyonu
2. Üst üriner sistemin bozulması ve azotemi
3. Mesane taşı
4. Üriner inkontinans
5. Mesane dekompanzasyonu
6. Akut üriner retansiyon (AUR)
7. Hematüri.

2.4. Benign Prostat Hiperplazisi Epidemiyolojisi

BPH'nın standardize bir tanımı olmadığı için yeterli epidemiyolojik çalışmaların gerçekleştirilmesini doğal olarak güçleştirmektedir. Histolojik BPH, 30 yaşından küçük erkeklerde saptanmamıştır ama insidansı yaşla birlikte çoğalmakta ve dokuzuncu dekatta doruğa çıkmaktadır. Bu dönemde, histolojik örneklerin %88'inde BPH saptanmıştır (31).

Erkeklerde otopside BPH'nın patolojik olarak teşhis edilme oranı dördüncü on yıldan itibaren her yıl artar. BPH 51-60 yaşları arasında % 50 dokuzuncu on yılda ise % 90 oranında görülür. 55 yaşındaki erkeklerin yaklaşık %25'inin idrar akım gücü düşmüştür. 75 yaşında bu oran %50'dir (31).

Doğuştan puberteye kadar prostatın büyüklüğünde çok az farklılık olur. Pubertede, prostatın büyüklüğünde meydana gelen hızlı yükseliş üçüncü on yılın sonrasına dek devam eder. Bundan sonra 31-90 yaşları arasındaki erkeklerde normal prostat dokusu büyüklüğündeki yıllık ortalama artış 0. 4gr'dır (32).

Erkeklerde prostat ağırlığının hesaplanan ikiye katlanma zamanı 31 ile 50 yaş arasında 45 yıl, 51-70 yaş arası erkeklerde 10 yıl, 70 yaş üzeri erkeklerde 100 yıldır. Bu data lar yaşlı erkeklerde prostatik büyümenin çok yavaş olduğunu ve bu dekattaki semptomların progresyonunun detrusor disfonksiyonu gibi non-prostatik faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir (33). BPH'nın mikroskopik insidansı hem gelişmekte olan ülkelerde hem de Batı'da oldukça sabittir. Bu da BPH'nın başlamasının genetik ya da çevresel olarak etkilenmediğini düşündürmektedir. Veriler aynı zamanda mikroskopik BPH prevalansının erkek nüfusunda yaşla arttığını ve eğer uzun süre yaşarlarsa tüm erkeklerde BPH gelişeceğini öngörmektedir (31).

2.5. Benign Prostat Hiperplazisi Etyolojisi

BPH'nın etyolojisi çok faktörlüdür. Sigara içmenin, vazektominin ya da fazla alkol almanın klinik BPH gelişiminde birer risk faktörü olduğunu gösteren hiçbir güçlü kanıt bulunmamaktadır (34). Ancak histolojik, hormonal ve yaşa bağlı değişikliklere dayanan birçok hipotez ortaya atılmıştır. Hipotezlerden bir tanesi BPH'nın hormonal ortamın değişmesi sonucu gelişmesidir. Erişkin erkek yaşlandıkça serum testosteron düzeyi azalırken nispi östrojen düzeyi artmaktadır. Bu da hem testosteron yapımındaki azalma sonucu mutlak düşüşle, hem de serum testosteronunun periferal

adipöz dokuda östrojene dönüşümü ile ilişkilidir. Aynı zamanda köpek deneyimlerine dayanarak östrojenlerin stromal hiperplazi gelişimindeki rolleri bilinmektedir. Diğer hipotez ürogenital sinüs mezenkiminin yeniden uyanarak veya yeniden indüklenerek proliferasyonu ve prostatik doku oluşumu sonucu BPH gelişimidir. Bu gözlemler BPH'daki erken değişikliklerin prostatın orjinal olarak geliştiği verumontanum bölgesindeki glandlarda ve periüretal stromada görülmesi ve gerek hayvan, gerekse insan modellerinden alınan embriyonik ve ürogenital sinüs mezenkiminin androjen içeren çevreye yerleştirildiğinde BPH'ya benzeyen doku gelişmesidir.

Androjen ve östrojenlerin BPH gelişimindeki nispi rolleri komplikedir ve tamamen anlaşılammıştır. Puberte öncesi yapılacak kastrasyonun kişiyi BPH'dan koruduğu bilinmektedir. Androjen fonksiyonları ile ilgili genetik hastalığı olanlardada da prostat büyümesi zayıftır. Prostatik dokudaki dihidrotestosteron düzeyi prostatik büyümede oldukça önemli görülmektedir. Ancak tespit edilmiş BPH'lı hastalarda kastrasyon benzer şekilde prostatik atrofi ile sonuçlanmaz. Bunun uygun açıklaması da androjenlere belki de BPH gelişiminin başlangıcında ihtiyaç duyulması, ancak gelişiminin devamında androjene bağımlılığın ortadan kalkmasıdır. Belki de östrojenlerin rolü stromal hiperplaziyi başlatmak ve böylece sırası ile epitelial hiperplaziyi indüklemektedir. Aynı zamanda testosteron ve östrojenlerin nispi konsantrasyonlarının BPH'dan sorumlu diğer büyüme faktörlerinin üretimi ve kuvvetlenmesinden sorumlu olduğu da muhtemeldir. Bu büyüme faktörleri "keratinosit büyüme faktörü" (KGF), "epidermal büyüme faktörü" (EGF) ve "insülin benzeri büyüme faktörü I ve II" (IGF I ve II) gibi peptid büyüme faktörleridir ki bunların kültür ortamında prostat epitel hücrelerinde proliferasyonu sağladıkları gösterilmiştir (35).

2.6. Benign Prostat Hiperplazisi Tanısı

BPH tanısı için Avrupa Üroloji Birliği tarafından Tablo 1 de verilen kılavuz önerilmektedir.

Tablo 1 Avrupa Üroloji Birliği tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz (36)

Dijital rektal muayene	zorunlu
International prostate symptom score (IPSS)	önerilir
Kreatinin ölçümü (yada Renal USG)	önerilir
Üroflowmetri	önerilir
Post miksiyonel rezidüel idrar volümü	önerilir
Prostat spesifik antijen ölçümü	opsiyonel
Renal USG	opsiyonel
Mesane USG	opsiyonel
Transrektal USG	opsiyonel
İşeme takip kartı	opsiyonel
Ürodinami	opsiyonel
Endoskopi	opsiyonel

2.6.1. Hikaye

Klasik olarak hastayı doktora gitmeye sevk eden, klinik olarak benign prostat hiperplazisini oluşturan belirtilere alt üriner sistem semptomları (AÜSS) adı verilir ve iki alt gruba ayrılır. Bunlar; 1- İşeme semptomları (obstrüktif semptomlar): zor idrar yapma, idrar yapmaya başlamadan önce bekleme (hesitancy), idrar zamanının uzaması, damlaların sonunun ayakucuna düşmesi, idrar retansiyonu ve taşma şeklinde idrar kaçırma olarak sınıflandırılır; 2-Depolama semptomları (irritatif semptomlar): sık sık idrara gitme (frequency), azar azar idrar yapma, gece idrara kalkma (nokturi), idrar sıkıştırması (urgency), yetişememe tarzında idrar kaçırma (urge inkontinans). Fakat bu belirtilerin BPH için spesifik olmadığı, özellikle yaşlanma olmak üzere birçok durumda da izlenebilmektedir. Bu nedenle belki de bu yakınmaları “alt üriner sistem semptomları” olarak adlandırmak daha doğru olur (33). Obstrüktif belirtilerin, özellikle de boşalma fonksiyonunun bozulması sonucu

oluştugu düşünölmektedir. İrritatif belirtilerin oluşumunda ise azalan mesane kompliyansının ve detrusor instabilitesinin rol oynadığına inanılmaktadır (33,37). Bu semptomları tarafsız olarak derecelendirebilmek, değerlendirmek, zaman içerisinde takip etmek ve tedavi sonrası değışiklikleri saptayabilmek gerekmektedir. Bu nedenle anket formu şeklinde çeşitli semptom skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılanı IPSS' dir. Ancak semptom skor derecesi de BPH için spesifik değildir. Obstrüksiyonun derecesi ile de ilişkisi söz konusu değildir. Bu neden ile semptom skorlarını klinik uygulamada sadece hasta takibinde ve tedavi sonrası değerlendirmede kullanılmalıdır (33,37).

2.6.2. Fizik Muayene

BPH düşöndüren AÜSS'lu hastaların fizik muayenesinde asıl olarak parmakla rektal muayene (PRM) yapılır. Prostatın büyüklüğü ise grade 1 (golf topu), grade 2 (pinpon topu), grade 3 (tenis topu) ve grade 4 (kriket topu) olarak derecelendirilir (38).

2.6.3. Biyokimyasal Analiz

2.6.3.1. Tam İdrar Tahlili

Tam idrar tahlili benign prostat hiperplazisine spesifik sonuçlar ortaya çıkarmamasına rağmen üriner sistem enfeksiyonu ve mesane kanseri gibi durumların saptanması için önemlidir. Ancak, mikroskobik hematüri varlığı durumunda endoskopi ve ileri radyolojik tetkikler gerekebilir. Mikroskobik hematüri saptanmış, cerrahi tedavi planlanan hastalarda, operasyon sırasında sistoskopi yapılmasının hastaya ek bir zarar getirmeyeceğı açıktır (33,37).

2.6.3.2.Serum Kreatinin düzeyi

Hasta ilk geldiğinde obstrüktif bir durum varlığında oluşabilecek böbrek yetmezliğinin dışlanması için kanda bakılması önerilse de 5. Uluslararası BPH konsültasyonunda bunun ikinci plana itilmesi savunulmuştur (39). Bununla birlikte böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda operasyon sonrasında komplikasyon görülme olasılığı %25'lere çıkmakta ve mortalite altı kata kadar artabilmektedir (40,41,42).

2.6.3.3. Serum Prostat Spesifik Antijen(PSA)

Prostat spesifik antijen prostat asinüsünü döşeyen epitelyum hücrelerinde üretilerek prostat lümenine salgılanır ve kallikrein gen ailesinden olan bir serin proteazdır . Seminal veziküllerde yüksek seviyelerde bulunur (43). Prostat spesifik

antijen, prostat dokusuna özgül olmasına karşın, hem benign hem de malign prostat dokusundan salgılandığından ötürü prostat kanserine özgül değildir. Fakat çok yüksek düzeylerde tespit edildiğinde, tek başına prostat kanseri için spesifik olabilir (44).

2.6.4. Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması (I-PSS):

Son yıllarda BPH'li hastalarda subjektif semptomların analizinde, uluslararası kullanım için önerilen standart semptom skorları oluşturulmuştur. Günümüzde BPH'li olgularda en sık kullanılan, güvenilirliği ve geçerliliği yapılan klinik çalışmalarla gösterilen AUA prostat semptom skoru Amerikan Üroloji Derneği tarafından geliştirilmiştir (45). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bu skorlamaya üriner semptomların yaşam kalitesine etkisini değerlendiren bir soru ekleyerek; International Prostate Symptom Score (I-PSS)'nu geliştirmiştir. IPSS, AÜSS ve BPH hakkındaki çalışmaların eksenini oluşturur (46). Gelişimi, geçerliliği ve çeşitli dil ve kültürlerle göre tercüme yapılarak standardize edilmiş şekliyle, yedi tane sorudan oluşan semptom skoru toplamda 0'dan 35'e kadar olabilir. IPSS'u 0-7 arasındaki hastalar hafif, 8-19 arasındakiler orta, 20-35 arasındakiler şiddetli derecede semptomatik olarak kabul edilir. I-PSS, BPH'li hastalarda semptomların değerlendirilmesi ve semptomlardaki değişme yönünden hastaların takip edilebilmesi amacıyla geliştirilmiştir (47).(Bkz. EK-A)

2.6.5. Radyolojik Görüntüleme

EAU (European Association of Urology; Avrupa Üroloji Derneği) her türlü radyolojik görüntüleme yönteminin BPH tanısında kullanılmasını "bir şeyi atlamamak için ve isteğe bağlı" olarak değerlendirmiştir (48,49). EAU, AÜSS bulunan hastalarda üst üriner sistem görüntülenmesinin endikasyonlarını aşağıdaki gibi vermektedir:

- Geçirilmiş üriner sistem cerrahi öyküsü
- Retansiyon hikayesi
- Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu
- Ürotelyal tümör öyküsü
- Hematuri bulunması
- Taş hikayesi

Ayrıca EAU medikal tedavi, prostat cerrahisi ya da termoterapi planlanacaksa prostat volümünü ölçmek için transrektal ultrasonografiyi (TRUS) ilk tercih olarak önermiştir (48).

2.6.6. Üroflowmetri

İşeme esnasında akım hızının elektronik ortamda kaydedilmesini sağlayan basit bir ürodinamik testtir. Ancak akım hızının, detrusor kasının oluşturduğu itme gücüyle, mesane çıkımı ve üretranın direncinin etkileşimi sonucunda oluştuğu unutulmamalıdır. Düşük akım hızı, prostata bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu sonucunda görülebileceği gibi detrusor disfonksiyonunda veya üretra darlıklarında da görülebilir. Bunun için akım hızının, detrusor kasının oluşturduğu itme gücüyle, üretra direnci ve mesane çıkımı etkileşimi sonucunda oluştuğu akılda tutulmalıdır.

Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), Guideline Panel üroflowmetri ile ilgili şu verilere varmıştır (50):

- Pik akım hızı (Qmaks) benign prostat hiperplazisi olan hastaları ortalama akım hızına (Qave) göre daha spesifik tanımlar.

- İnfravezikal obstrüksiyonu tespit etmede en iyi noninvaziv ürodinamik test, akım hızı kayıdır.

- 125-150 ml'den daha az miksiyon volümü varsa akım hızı ölçümleri doğru değildir.

Qmaks'ı 15 ml/sn den büyük olan hastalar, Qmaks'ı 15 ml/sn den küçük olan hastalara nazaran kesin olmamakla birlikte prostatektomi sonrası daha kötü tedavi sonuçları verir. Qmaks'ın 15 ml/sn altında olması, mesane disfonksiyonu ve obstrüksiyonu birbirinden ayırt edememektedir.

Buna rağmen BPH teşhisinde akım hızı ölçümü bir miktar duyarlılık göstermekte; en azından, belirtilere nazaran daha tarafsız bir kriter oluşturmaktadır (33).

2.6.7. İşeme Günlükleri

İşeme günlükleri hastanın günlük hayatını şikayetlerinin ne kadar etkilediğini ortaya koyan uygulaması kolay tarafsız bir araçtır. EAU, rutin olarak istemese de isteğe bağlı hastaya işeme çizelgesi verilebileceğini, verilmesi durumunda da bunun Abrams- Klevmark çizelgesi olmasının daha faydalı olacağı yönünde görüş bildirmiştir (51).

2.6.8. Postmiksiyonel rezidü idrar (PMRİ)

İşeme sonrası rezidüel idrar da yine üretral rezistans ve detrusor fonksiyonunun etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Dolayısıyla özellikle nörojenik mesane disfonksiyonunda da görülebilmektedir. Miksiyon sonrası mesanede kalan 100 ml. 'nin üzerindeki rezidüel idrar miktarı boşaltım bozukluğunun varlığına işaret eder. Spesifik bir bulgu olmasına rağmen, önemli miktarda rezidüel idrar saptandığında ileri invaziv ürodinamik testler için bir kriter oluşturması açısından önemlidir (31).

2.6.9. Ürodinami ve Basınç - Akım Çalışması

Yapılan tetkiklerle ortaya çıkan PMRİ, Q max gibi veriler BPH tanısı koyduramıyorsa ürodinami yapılması planlanabilir. Bu test ile mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı düşük Q max, düşük Q max'lı mesane disfonksiyonundan ayrılabilir.

Bu test belirgin semptomları olan, ilk incelemesinde BPH'dan ziyade mesane disfonksiyonunu düşündüren ya da Q max >15 ml/sn olan hastaların durumunun netleştirmesinde faydalı olmaktadır (52).

2.6.10. Endoskopi

Alt üriner sistemin anatomo-patolojik durumunu en iyi gösteren yöntem sistoüretroskopidir. Endoskopik görünüm işeme anında üretrada ve mesane boynundaki fonksiyonel durumu ortaya koyamamaktadır. Ayrıca divertiküllerin ve trabekülasyonun varlığı da BPH için spesifik değildir. Bunun için endoskopi ile detrusor kontraktilesi ve obstrüksiyonun derecesi hakkında bilgi edinilmesi zordur. Bu nedenden dolayı klinik kullanımı, uygun cerrahi tedavinin planlanması amacıyla hemen cerrahi öncesinde yapılmasıyla sınırlı kalmaktadır (33,37).

2.7. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisi

2.7.1. Gözleyerek Bekleme

BPH'lı hastaları gözlem tedavisine yönlendirirken, hastanın semptom skoru, mutlak cerrahi endikasyonun gerekip gerekmemesi, ilaç kullanmaya yönelik fikirleri, muhtemel uygulanabilecek diğer tedavilerden tam bilgi sahibi olması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Aktif izleme güven verme, eğitim, hayat tarzı değişikliği ve periyodik takipten oluşmaktadır (53). Hastaya gece yatmadan önce sıvı alımlarının azaltılması önerilir. Aldığı ilaçlar sorgulanır. Alkol ve kafein alımının

kısıtlanması önerilir. Mesane egzersizleri, pelvik antrenmanlar, üretrayı sıvazlama gibi manüplasyonların eğitimi verilir. Wasson ve ark. (54) yaptıkları bir çalışmada, orta derecede şiddetli semptomları olan 276'sı aktif izlem grubunda, 280'i TURP grubunda olan 556 hastayı incelediler. Sonuç olarak cerrahinin semptomları daha etkili düzelttiği, fakat BPH'a bağlı semptomları hafif düzeyde olan hastalar için aktif izlemin de bir alternatif tedavi seçeneği olduğu belirtildi (54).

2.7.2. Medikal Tedavi

BPH için medikal tedavi alfa adrenarjik blokerler, aromataz inhibitörleri, androjen supresyonu ve plant ekstraktları kullanılarak araştırma yapılmıştır. Androjen supresyonu yapan ilaçlar ve adrenarjik blokerler sıklıkla kullanılmakta çünkü bu ilaçların etkinlik ve emniyeti bilinmektedir.

2.7.2.1. Alfa Adrenarjik Blokerler ile Tedavi

İnsan prostat düz kasında adreno reseptörlerin çoğunlukta olduğunu gösteren deneysel çalışmayı takiben ilk olarak 1978'de BPH' da ikincil olarak gelişen AÜSS'nin tedavisi için alfa blokerler klinik kullanıma girmiştir (55).

Alfa 1 adreno reseptör blokerleri daha iyi tolere edilebilen selektif alfa blokerlerdir. Çok sayıda alfa 1 selektif alfa bloker bulunmaktadır (Alfuzosin, Tamsulosin, Terazosin, Doksazosin, Prazosin). Genel olarak hepsi benzer etkinliğe ve yan etki profiline sahiptir. Alfa blokerlerin prostat ve mesane boynundaki düz kas tonusundan sorumlu adrenarjik reseptörleri antagonize yapıp prostatik obstrüksiyonun dinamik fazını azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Alfa blokerlerle yapılan metaanalizde plaseboya kıyasla genel olarak akım hızlarında %16-25, semptomlarda %30-40 iyileşme olduğu hesaplanmıştır (56).

2.7.2.2. Androjen Baskılanması

Günümüzde birçok çalışmanın tamamlanması ile birlikte 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin etkinliği şüphesizdir. Semptom skorlarını yaklaşık %15 iyileştirir, prostat bezinin büyüklüğünü yaklaşık %20-30 azaltabilir ve idrar akım hızında 1,3-1,6ml/sn gibi orta derecede iyileşme sağlayabilir (57).

Finasteridin dihidrotestosteronu (DHT) prostatta %90, serumda %70 oranında baskıladığı bilinmektedir. Geri kalan DHT ise 5-alfa redüktaz 1 aktivitesinin sonucudur. Daha sonra geliştirilen dutasterid ise tip 1 ve tip 2 izoenzimlerinin ikisini de inhibe edebilen bir ilaçtır ve böylece DHT düzeyi %90 oranında azalır (58).

2.7.2.3. Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisi 5 alfa redüktaz inhibitörü ve bir alfa blokerün birlikte kullanılmasıdır. Kısa dönem dutasterid ile tamsulosin kombinasyonu kullanan 327 hastayı kapsayan plasebo kontrollü, çok merkezli SMART çalışması ile (Symptom Management After Reducing Therapy) anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (59).

Kombinasyon tedavisini araştıran bir çalışmada bir alfa bloker, finasterid ile kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada orta dereceli büyümüş prostatı bulunan ve AÜSS'li hastalarda, 9-12 aylık tedavi sonrasında alfa blokerlerin kesilmesi sonucunda anlamlı semptom kötüleşmesi izlenmemiştir (60).

2.7.3. BPH'nın Cerrahi Tedavisi

BPH'nın uzun dönemde en iyi tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır (61):

- Tekrarlayan hematüri
- Tekrarlayan üriner enfeksiyon
- Refrakter üriner retansiyon
- Mesane taşları
- Renal yetmezlik

Bununla birlikte medikal tedaviye dirençli, şiddetli belirtileri olan hastalarda da cerrahi müdahale düşünülebilir.

2.7.3.1. Açık prostatektomi

Açık cerrahi yaklaşım; perineal, retropubik veya suprapubik yaklaşımlardan birisi ile yapılır. BPH'nın temel tedavi biçimidir. En sık kullanılan yöntem suprapubik transvezikal yaklaşımdır. Günümüzde 50 gramın üzerindeki adenomların cerrahi tedavisinde, divertikül eksizyonu ve mesane taşları gibi ek patolojilerin varlığında, suprapubik prostatektomi endikasyonu bulunmaktadır. Eğer operasyon öncesinde üriner enfeksiyon tespit edilmişse enfeksiyon tedavi edilmelidir. Tüm prostatektomi uygulamalarında epidural, spinal ya da yeterli relaksasyonla genel anestezi tercih edilmektedir. %15 hastada kan transfüzyonuna ihtiyaç hasıl olduğu için operasyon esnasında iki veya üç ünite kan hazır bulundurulmalıdır. Retrograd ejakülasyon % 50-95, epididimit %3-5, inkontinans % 0,5-1 ve üretra darlığı %1-2 sıklıkta görülen komplikasyonlarıdır. Mortalite ise % 1 den düşüktür (62).

2.7.3.2. Transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P)

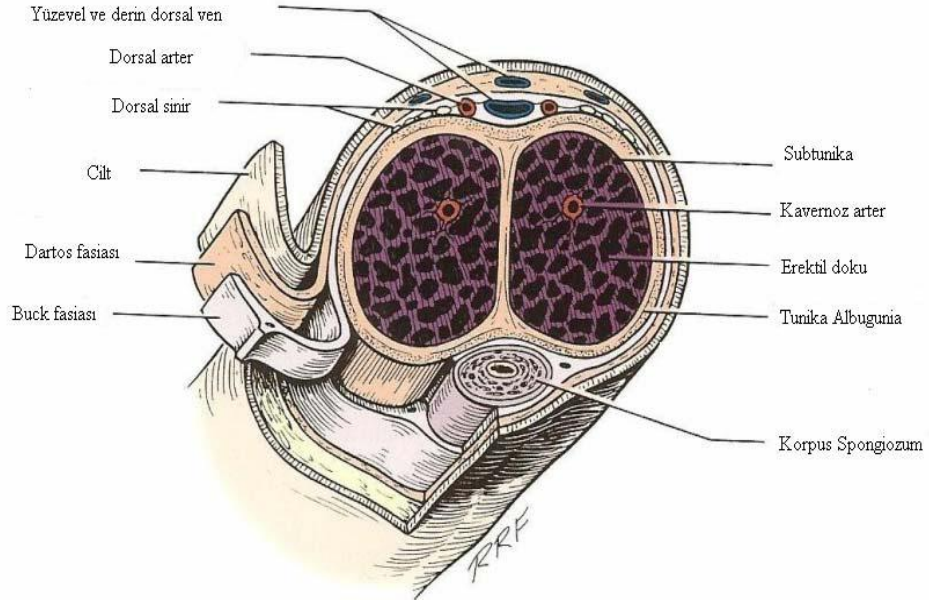
Prostat dokusunun üretral yoldan endoskopik olarak çıkarılmasıdır. Tecrübeli ellerde 90-100 grama kadar olan prostatlara da yapılabilir. TUR-P giderek açık prostatektominin yerini almıştır. Benign prostat hiperplazisine yönelik tüm tedavi seçenekleri arasında, klinik başarı dikkate alındığında, altın standarttır (63,64). TUR-P' nin bu etkinliğine karşın % 18' lere varan oranda morbidite meydana getirmesi, alternatif cerrahi girişimlerinin araştırılmasına yol açmaktadır (33,37).

2.7.4. Diğer tedavi metotları:

- Transüretral lazer prostatektomi (TULAP)
- Transüretral prostat elektrovaporizasyonu (TUEV)
- Transüretral prostat insizyonu (TUIP)
- Transüretral iğne ablasyonu (TUNA)
- Transüretral prostat PlasmaKinetic™ Vaporizasyonu (PKVP)
- Hipertermi-Termoterapi
- Yüksek şiddetli odaklanmış ultrason (HIFU)
- Balon dilatasyonları
- Stent uygulamaları

2.8. Penisin Anatomisi

Penis, bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongiöz cisimden oluşan erektil bir organdır (65). Penisin erektil dokuları, tek bir spongiöz ile bir çift kavernöz cisim cisim içinde yer alır. Kavernöz cisimler dorsalde yerleşip birbiri ile orta hatta bulunan ince bir septum ile birleşmektedir. Septum distalde tam değil, gözeneklidir ve bu düzenleme erektil odalar arasında serbest kan akışının düzenlenmesi için önemlidir. Spongiöz cisim ventral olarak yerleşmiş, distalde glans penisi oluşturmak üzere genişleyen bir yapıdır ve üretrayı sarar. Korpusların parankimi, düz kas lif demetleri, fibroblastlar, endotel hücreleri ve kollajenöz hücre dışı matriksten oluşan trabeküler bir yapı içermektedir. Bu çapraz yapılar sinüzoid ya da laküner boşluk adı verilen damar boşluklarının oluşmasından sorumludur (66). (Şekil 2)



Şekil 2. Penis anatomisi (67)

2.8.1. Penisin Arteriyel Beslenmesi

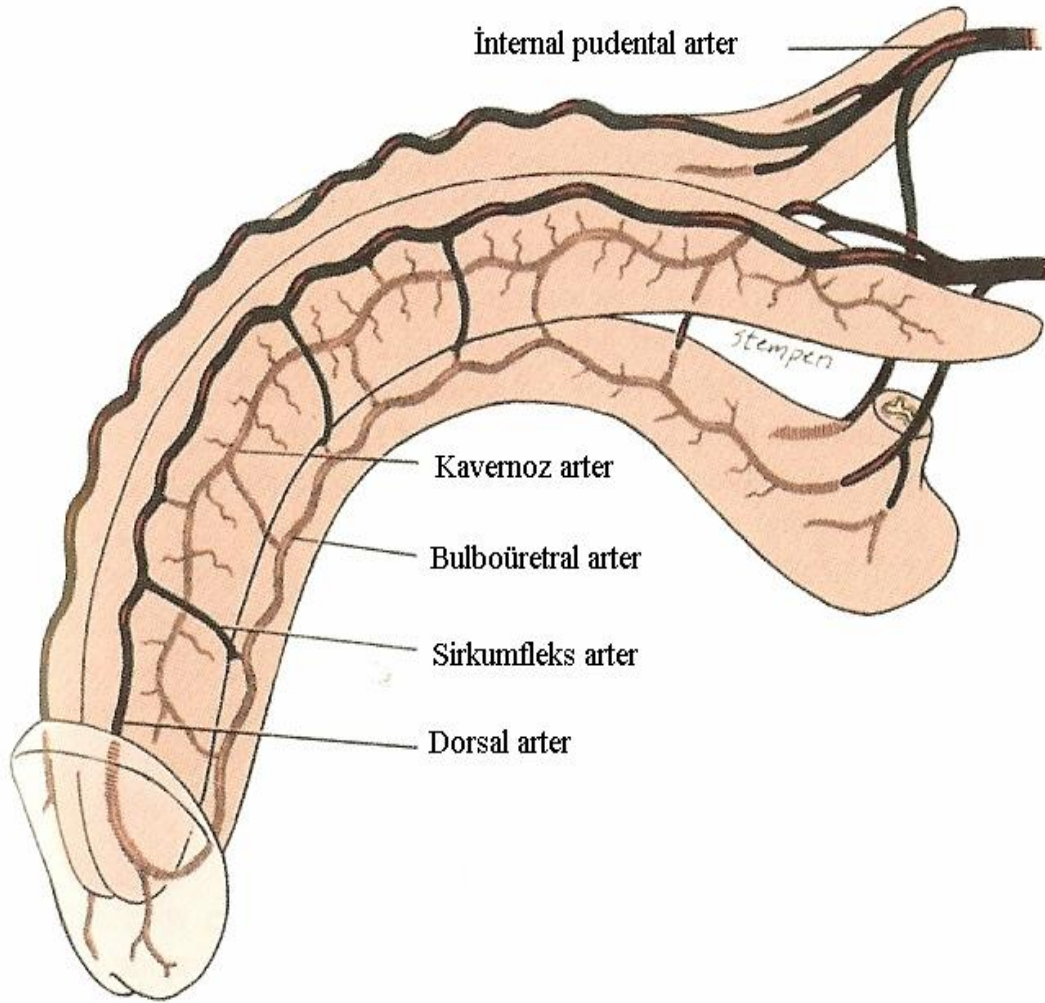
Penisin arterial beslenmesi birkaç küçük epigastrik ve skrotal arterler hariç tümüyle internal pudental arterden olur. İnternal pudental arter, arteria iliaca internanın bir dalıdır. İnternal pudental arter ürogenital diyafram seviyesinde dört dala ayrılır.

1. Bulber arter: İnce bir dal olup bulböz üretra bölümündeki spongiöz cismi, bulböz üretrayı ve Cowper glandlarını kanlandırır.

2. Arteria dorsalis penis: Ereksiyonda glans penisin genişlemesi ve kanlanmasından sorumludur. Buck fasyası altında Tunika albugineanın üzerinde distale doğru uzanır. İki arterin arasında yer alan penisin tek dorsal veni ve sinirleri ile beraber nörovasküler hüzmeyi meydana getirir. Bu arter yolu boyunca korpus kavernozumun etrafından spongiöz cisme uzanan sirkumfleks dallar verir ve glansta kısa helisiyal arter şeklinde sonlanır.

3. Spongiyal arter (üretral arter): Üretranın iki yanında spongiöz cismi ve üretrayı besleyerek glansa doğru ilerler ve son uç dalları glans penisin kanlanmasını sağlar.

4. Kavernozaal arter: Genellikle arteria dorsalis penisin veya bazen internal pudental arterin bir dalı olarak çıkar ve ereksiyon fizyolojisinin en önemli arteridir. Bir çift olup genellikle medial pozisyonda bulunur ve kavernoza cisimlerin içerisinde yer alır. Kavernoza cismi kanlandıran bu arter helisin arter diye adlandırılan çok sayıda spiral görünümlü dallara ayrılır. En son 14 endarterlere dönüşürler ve bunlar da, ya kapiller yatak olmadan arteriovenöz şant yoluyla venöz sisteme geçerler ya da doğrudan sinuzoid boşluklara geçerler (68). (Şekil 3)

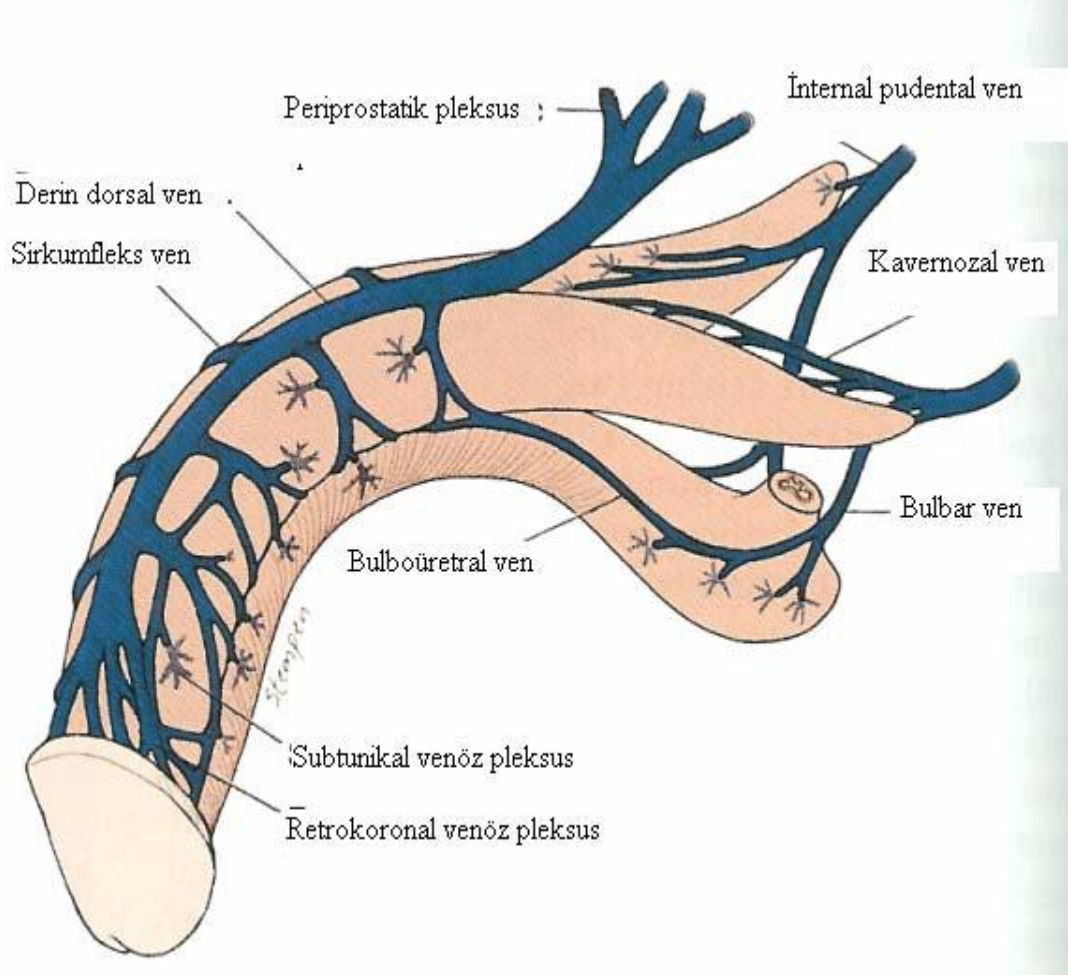


Şekil 3. Penisin arteriel beslenmesi (69).

2.8.2. Penisin Venöz Drenajı

Penis; yüzeysel, orta ve derin sistemlerden oluşan zengin bir venöz drenaja sahiptir (70). Korpus kavernozaumunun periferik sinuzoidal boşlukları, tunika albuginea altında, venöz pleksusları oluşturmak üzere toplanan küçük venüller tarafından drene olmaktadır. Bu subtunikal pleksusların bir kısmı birleşerek tunika albuginea boyunca

ilerleyen kısa emisser venlere drene olur (71). Distalde emisser venler aracılığı ile drene olan kan; dorsalde dorsal venlere, lateralde sirkümfleks venlere ve ventralde ise üretral venlere drene olmaktadır. Bu venlerin çoğu derin dorsal veni oluşturarak internal pudental vene ve Santorini'nin vezikoprostatik pleksusuna açılırlar (Şekil 4) (71).



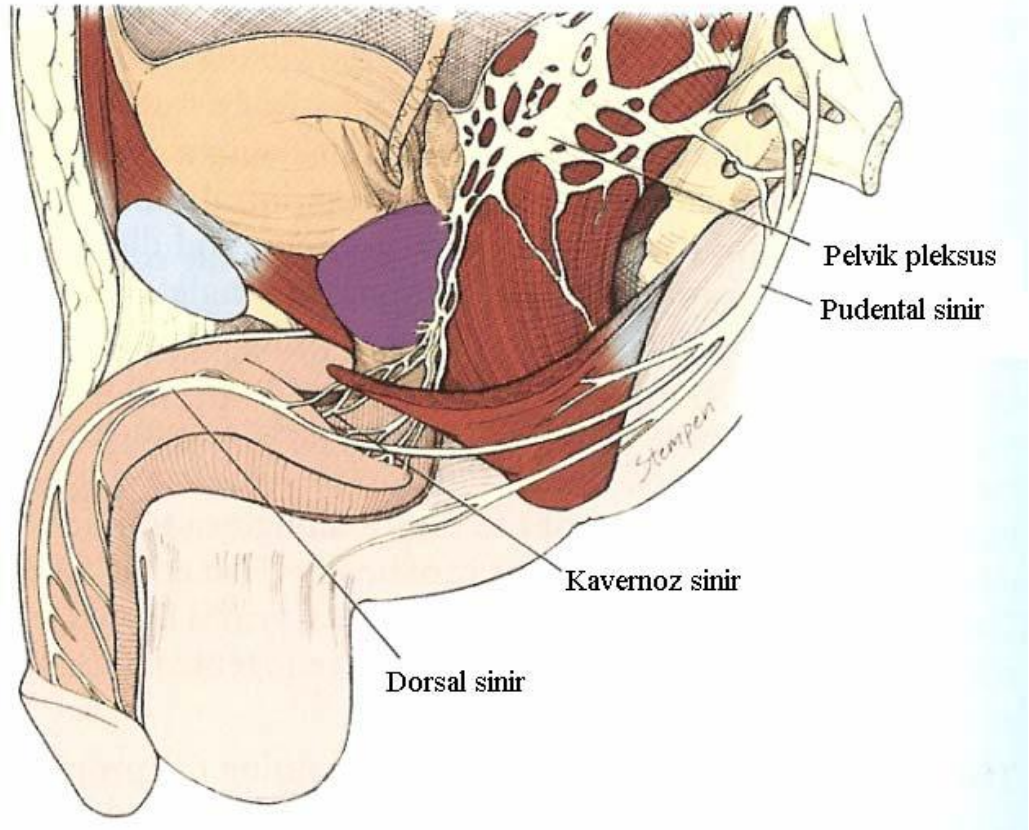
Şekil 4. Penisin venöz drenajı (71).

2.8.3. Penisin İnervasyonu

Detümesans ve Ereksiyon olaylarında etkinlik gösterir. Penisin somatik ve otonom innervasyonu vardır. Periferik ganglionlar ve spinal korddan sempatik ve parasempatik sinirler birleşip kavernoza siniri oluştururlar. Bu sinir korpus spongiosum ve kavernoza girer. Somatik sinirler ise bulbokavernöziskavernoza kas kontraksiyonu ve penil duyunun iletiminden sorumludur (68). (Şekil 5)

2.8.3.1. Otonomik Yollar

Medulla spinalisin T11-L2 bölgesinden çıkan sempatik lifler sonra retroperitoneal olarak ilerler. Bu lifler aortik bifurkasyonun altında yoğunlaşır ve superior hipogastrik pleksusu (Presakral sinir) oluşturur. Bu siniri sağ ve sol hipogastrik sinir şeklinde terkeden sempatik lifler, distale doğru yol alarak birleşir ve rektumun yan kenarlarında inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) meydana getirirler. Pelvik pleksus gövdesi S2-S3 ve S4 sakral segmentlerden de parasempatik lifler alır. Bu lifler pelvik sinir olarak bilinir. Pelvik pleksustan çıkan sinir lifleri mesane, rektum, penis, prostat ve sfinkterleri innerve eder. Kavernoza sinir pelvik pleksustan çıkar, rektum ve üretra arasında seyrederek. Üretral sfinkterin yakınından geçen sol ve sağ kavernoza sinir, penisin dorsal siniri ile bağlantı yaptıktan sonra kavernoza doku içine girer (68).



Şekil 5. Penil inervasyon (72).

2.8.3.2. Somatik Sistem

1. Sensorial: Ağrı, ısı ve dokunma duyularını alan reseptörlerden bu yolla spinotalamik trakt-talamus ve duyuusal algılamaya için duyuusal kortekse gider. Üretra,

penis derisi, glans, ve korpus kavernozumlardaki reseptörlerden başlar, dorsal sinirle pudental sinire oradan S2-4 dorsaline gider.

2. Motor: Onuf nukleus penil somatomotor innervasyon merkezidir. Sakral sinirlerden pudental sinirle iskiokavernöz ve bulbokavernöz kaslara ulaşır. Rijid ereksiyon fazı, İskiokavernöz kasın kasılması ve böylece kavernöz korpusları sıkıştırıp iç basıncın yükselmesi şeklinde olur. Bulbokavernöz kasın ritmik olarak kasılımları üretra lümenini daraltarak semenin dışarı atılmasını sağlar (68).

2.9. Ereksiyonun Fizyolojisi

2.9.1. Ereksiyonun Hemodinamiği

Ereksiyon arteriyel iç akım ile venöz dış akım arasındaki dengeye bağımlı vasküler bir olaydır. İç akım yükselir dış akım düşerse tūmesans oluşur. Flask peniste sempatik sistem düz kası kontraksiyon ve arteriyelleri konstriksiyon durumunda tutma çabasıdır. Penis içinden geçen kan akımı düşüktür. Parasempatik uyarı arteriyeller dilatasyon ve trabeküler düz kas gevşemesini sağlayarak ereksiyon oluşur. (Şekil 6)

Lue ve ark. (73) tarafından sekiz ereksiyon fazı tanımlanmıştır.

Faz 0: Flask Faz

Penis sempatik sinir tonüsü altındayken flask durumdadır. Sinüzoidler boştur ve kan gazları venöz kandakine benzerdir. Arteriyel iç akım düşük (tipik olarak 15 cm/sn'nin altında) ve trabeküler düz kas kontrakte dir.

Faz 1: Dolu Fazı

Parasempatik uyarı arteriyel akımda genellikle 30 cm/sn'den daha yüksek belirgin bir artışa ve arteriyel dilatasyona yol açar. Trabeküler gevşeme intrakavernözal basınçta herhangi anlamlı bir yükselme olmaksızın sinüzoidlerin dolmasını sağlar.

Faz 2: Tūmesans Fazı

İntrakavernöz basınç yükselmeye başlar ve arteriyel iç akımda subjektif bir artışa yol açar. Basınç diyastolik kan basıncının üzerine çıktığı zaman akım ancak sistolik faz sırasında devam eder. Subtunikal venöz pleksuslar bir ölçüde baskılanır ve sinüzoidler genişler. Penis maksimal kapasitesine kadar genişler ve uzar.

Faz 3: Tam Ereksiyon Fazı

Intrakavernöz basınç sistolik kan basıncının yaklaşık %90'ına ulaşınca kadar yükselmeye devam eder. Penis düz kası gevşer. Helisinal arterler genişleyerek sinüzoidal mesafeleri doldurur ve sonuçta subtunikal venöz pleksusları tunika albugineaya doğru sıkıştırarak venöz dış akımın azalmasına yol açar. Penis iç akımı düşmeye devam etmesine karşın hala flask fazdakinden daha yüksektir. Genişleyen sinüzoidler subtunikal venöz pleksusları sıkıştırarak emisser venler içine akımın azalmasına yol açar. Bu sırada kan gazı basınçları arteriyel kandakine eşittir.

Faz 4: Rijit Ereksiyon Fazı

Pudental sinirin etkisi altında iskiokavernöz kas kasılır, krusları sıkıştırarak intrakavernözal basıncı sistolik kan basıncının üstüne çıkarır. Penis tam anlamıyla sertleşip dikleşmeye baslar. İskiokavernöz kas istemli olarak veya bulbokavernöz refleksin (penetrasyon sırasında rijiditeyi sürdürmeye yardımcı olur) etkisiyle kasılabilir. Arteriyel iç akım durur ve emisser venler penisin kapalı bir boşluk haline gelmesini sağlayacak şekilde kapanır. Penisteki venöz dış akımın durmasını sağlayan mekanizmaya "veno-okluzif mekanizma" denir. İskelet kası yorulduğunda intrakavernöz basınç tam ereksiyon fazı sırasında görülen düzeylere doğru düşerek dolaşımın kavernöz dokuya dönmesine olanak sağlar.

Faz 5: İnisiyal Detümesans Fazı

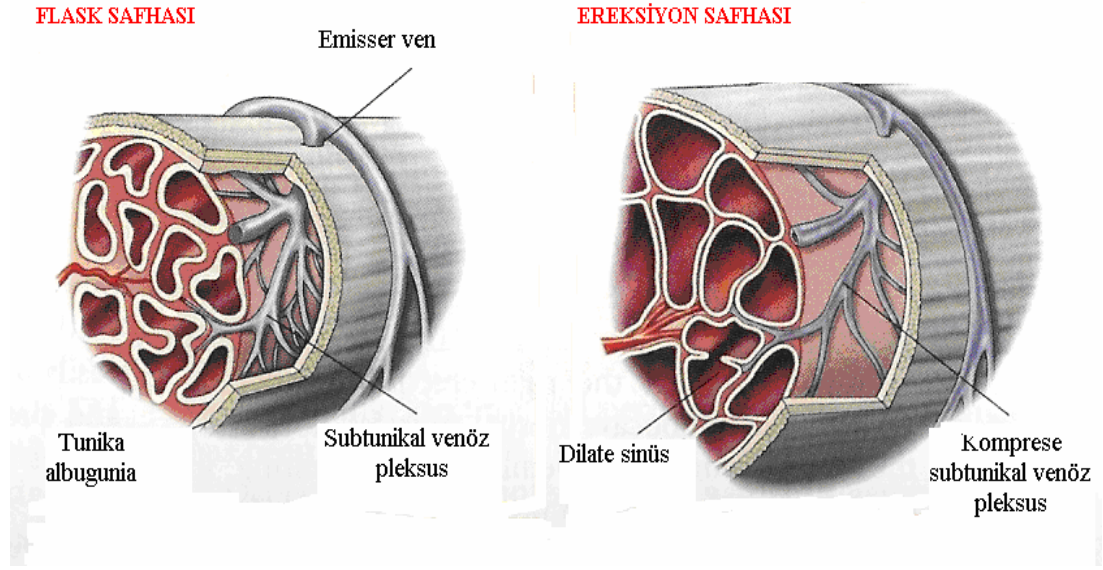
Olasılıkla sempatik uyarıyla kapalı bir venöz dış akımına karşı oluşturulan geçici bir intrakavernözal basınç artışı mevcuttur.

Faz 6: Yavaş Detümesans Fazı

Trabeküler düz kas kasılır, helisinal arteriyoller daralır ve intrakavernözal basınç düşerek subtunikal venlerin baskılanmasını hafifleterek venöz dış akımı arttırır.

Faz 7: Hızlı Detümesans Fazı

Sempatik uyarı hem arteriyel iç akımın hem de intrakavernözal basıncın hızla düşmesine yol açar, veno-okluzif mekanizma inaktif hale gelir, venöz dış akım artar, hızla detümesans oluşur ve penis flask hale geri döner.



Şekil 6. Ereksiyon hemodinamiği (74).

2.10. Ereksiyonun Nörofizyolojisi

Diensefalonda yer alan medial preoptik-anterior hipotalamik bölge ve dorsal hipotalamik bölge seksüel kontrol merkezidir (75,76). Bu bölgeler seksüel davranış, motivasyon ve performansın ana projektal bölgeleridir (77). Bu bölgelerden kalkan uyarı medulla spinalisteki majör periferel kontrolün yapıldığı parasempatik merkeze (S2-4 bölgesine), buradan da pudental sinir ve nevri erigentes aracılığıyla genital bölgeye ulaşır (78). Asetilkolin, ganglionik ileti (nikotik reseptörler aracılığıyla) ve vasküler düz kas gevşemesi (muskarinik reseptörler aracılığıyla) için gereklidir (79). İnsan kavernoöz düz kasında ve penil arter çevresinde kolinerjik reseptörlerin varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (80). Asetilkolin, ereksiyon sırasında endotelial hücrelerden nitrik oksit (NO) salınımını uyararak, dolaylı yolla da düz kasların gevşemesine yol açar (80,81). Nitrik oksit, vasküler endoteliumda NO sentaz enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir (82). Nonadrenerjik-nonkolinerjik sinirlerden ve endotelial hücrelerden salınan NO ve vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin monofosfatı (GMP), siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür (83,84). Oluşan cGMP, protein kinaz G'yi

aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır. Aynı uyarı ile ortaya çıkan prostaglandin E₁ de, adenilat siklaz enzimini aktive ederek, adenozin trifosfattan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşturur. Ortamdaki cAMP, protein kinaz A' yı aktive eder ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azalır. Her iki mekanizmanın sonucunda da hücre içi kalsiyum düzeyi düşer (85,86). Hücre içi kalsiyum düzeyinin düşmesi ile birlikte kavernozaal düz kaslar ve intrakavernozaal damarlar gevşer (87).

Böylece kavernozaal düz kas tonusu azalır ve kan akımı artarak kavernozaal sinüzoidlere kan dolarak ereksiyon meydana gelir. Detümesansta ise endotelin-1 ve adrenerjik aktivite düz kas tonusunu artırarak sünizoidler boşalır.

2.11. Eretil Disfonksiyonun Patofizyolojisi

2007 EUA kılavuzunda ED'nin en sık organik nedeni vasküler bozukluklar olarak bildirilmiştir. Yeterli arteriyel akıma karşın venöz akımın yüksek olması ED ye neden olabilir. Laküner alanlara kan akımının düşmesi rijidite kaybına neden olarak tam ereksiyon için gereken süreyi uzatır. Korpus kavernozaumların fibroelastik komponentlerindeki yapısal değişiklikler de kompliyans kaybı ve tunika albugineanın venleri sıkıştırabilme yeteneğini bozabilir. Trabeküler düz kasın yeteri kadar relaksasyonunun olmaması venöz kaçağa katkıda bulunur. Fibroelastik yapı penil travma, cerrahi girişim veya radyasyon sonucu da zarar görebilir. Dü z kas/kollajen oranının azalması venooklüziv disfonksiyon (VOD) nedenidir. Bu hastalarda korpus kavernozaumda transforming growth factor beta-1 (TGFβ-1)'in arttığı görülmüştür. Tunika albuginea yapısında bozulma (yaşlanma, Peyronie hastalığı gibi nedenlerle) ve kollajen miktarındaki artışa bağlı elastisitenin azalması da bir VOD nedeni olabilir. Hiperkolesterolemi, sigara, diyabet, gibi nedensel bir faktörü takiben TGFβ-1 in artması sonucu fibroblastik aktivitenin hızlanmasıyla kollajenin artışı ve VOD gelişmesi söz konusudur. ED'nin patofizyolojisinde testosteron önemli rol oynar. Hiperprolaktinemi sonucu gelişen testiküler testosteronun baskılanması ve diğer taraftan hipofizer luteinize edici hormon (LH) azalması ile ED gelişebilir Hipogonadizm ve yaşlılık gibi nedenlerle gelişen testosteron eksikliği sonucu da ED gelişebilmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizm, hipergonadotropik hipogonadizm, androjen sentez bozuklukları ve androjen rezistansı daha seyrek görülen ED nedenleridir. H2 reseptör blokerleri

(Serum testosteron düzeyinde azalmaya neden olurlar) (simetidin, ranitidin), sitotoksikler vb. ilaçlar da hormonal EDye yol açabilirler (88,89).

Eretil disfonksiyon patofizyolojisi Tablo 2' de özetlenmiştir (90).

Tablo 2 Eretil disfonksiyon patofizyolojisi.

◆Vaskülojenik
- Kardiyovasküler hastalık
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Hiperlipidemi
- Sigara içme
- Major cerrahi veya radyoterapi (pelvis veya retroperiton)
◆Nörojenik
Santral nedenler
- Multiple skleroz
- Multiple atrofi
- Parkinson hastalığı
- Tümörler
- İnme
- Disk hastalığı
- Spinal kord hastalıkları
Periferik nedenler
- Diabetes mellitus
- Alkolizm
- Üremi
- Polinöropati
- Cerrahi (pelvis veya retroperiton)
◆Anatomik / Yapısal
- Peyronie hastalığı
- Penil fraktür
- Penisin konjenital kurvaturu
- Mikropenis
- Hipospadias, epispadias
◆Hormonal
- Hipogonadizm
- Hiperprolaktinemi
- Hiper ve hipotiroidizm
- Cushing hastalığı
◆İlaça Bağlı
- Antihipertansifler (tüm sınıflar, diüretik ve beta blokerlerle daha sık)
- Antidepresanlar
- Antipsikotikler
- Antiandrojenler
- Antihistaminikler
- Uyuşturucu ilaçlar
◆Psikojenik
- Jeneralize tip (örn: uyarılabilme eksikliği ve seksüel ilişki bozuklukları)
- Durumsal tip (örn: partner ilişkili, performans ilişkili nedenler veya stres nedenli)

2.12. Erektile Disfonksiyon Epidemiyolojisi

İlk kapsamlı epidemiyolojik çalışma 1948 yılında Kinsey ve arkadaşları (91) tarafından yapılmıştır. ED prevalansına ilişkin en kapsamlı veriler Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan çalışmalara dayanmaktadır. ABD'deki ED prevalansı verilerini ortaya koyan NHLS ve MMAS çalışmalarında, modern olasılık örnekleme teknikleri kullanılmıştır. 'Massachusetts Male Aging Study' (MMAS), ABD'de ilk defa toplum içerisinde random örnekleme ile yapılan multidisipliner bir ED ve onunla ilgili psikososyal ve fizyolojik yönlerin kesitsel araştırmasıdır (92).

Prevalans; belirli bir zamandaki hastalığı olan kişi sayısını tanımlar ve genellikle süre her sene etkilenen hasta sayısı olarak ifade edilir. İnsidans ise, farklı bir zaman periyodu süresince, spesifik bir popülasyonda bir hastalığa ilişkin yeni olgu sayısını tanımlar. Literatürde birçok makalede ED insidansından ziyade prevalansı tanımlanmıştır.

MMAS çalışmasının 1290 erkek arasındaki prevalans verilerine göre, 40-70 yaşları arasında komplet ED oranının %5,1'den %15'e yükseldiği, orta derecede disfonksiyonun %17'den %34'e yükseldiği, hafif disfonksiyonun %17 civarında sabit kaldığı görülmüştür. 'National Health and Social Life Survey' (NHLS) çalışması 18-59 yaşları arasında 1410 erkeğin yer aldığı seksüel alışkanlıklar ve inançlar yönünden değerlendirildiği geniş çaplı bir araştırmadır (93). NHLS çalışmasında ED prevalans oranları, 18-29 yaş için %7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için %11, 50-59 yaş için %18 olarak bildirilmiştir. ED için Avrupa'da yapılan prevalans çalışmalarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir (94). Bu tip çalışmalara bakıldığında yaşlanma ile ED prevalansının artmakta olduğu görülmektedir. Türkiye'deki ED prevalansı ve bağlantılarını araştıran toplum esaslı bir çalışmada, 1982 erkek çalışmaya alınmış ve uzmanlar tarafından yüz yüze karşılıklı yapılan görüşmelerle anketler doldurulmuştur (95). Bu çalışmada ED'un tüm derecelerinin prevalansı %69,2 olarak bulunmuştur. ED dereceleri %8,5 tam , %27,5 orta, %33,2 hafif olarak saptanmıştır. Prevalans 40-49 yaş arasında %7,6, 50-59 yaş arasında %33,3, 60-69 yaş arasında %70,2 ve üzerinde ise %90,1 olarak bulunmuştur.

2.13. Erektile Disfonksiyon Tanısı

2.13.1. Seksüel Anamnez

Seksüel anamnez, daha önceki muhtemel konsültasyon ve tedavileri olduğu gibi duygusal durum, önceki ve şimdiki seksüel ilişkiler, erektil problemin başlangıç ve süreci hakkında bilgiler içerebilir. Hem sabah hem de erotik ereksiyonlarının rijidite dönemleri ve süresi açısından ortaya konulması yanında ejakülasyon, uyarılma ve orgazmik problemlerin detaylı bir tanımlaması yapılmalıdır (90).

Erektile fonksiyon için uluslararası indeks (IIEF) gibi geçerliliği olan soru anketlerinin kullanımı, spesifik bir tedavi modalitesinin etkisini ve tüm seksüel fonksiyonun detaylarını (orgazmik fonksiyon, erektil fonksiyon, cinsel ilişki, seksüel istek, ejakülasyon ve genel memnuniyet) belirlemek için yardımcı olabilir (96). IIEF; Rosen ve arkadaşları (96) tarafından geliştirilen ve günümüzde cinsel yakınmalarla başvuran erkeklerde en yaygın kullanılan formlardan birisidir. IIEF on beş sorudan oluşmaktadır ve cinsel işlevin beş bölümünü değerlendirmektedir. Bunlar orgazmik fonksiyon (iki soru), erektil fonksiyon (altı soru), cinsel istek (iki soru), cinsel ilişki tatmini (üç soru), ve genel tatmindir (iki soru).

Cinsel fonksiyonları sorgulamak için IIEF (International Index of Erectile Function) anketinden özetlenerek elde edilmiş SHIM (Sexual Health Inventory for Men=Erkeklerde Cinsel Sağlığı Değerlendirme) anketi, 5 sorudan oluşan, hastalar tarafından birkaç dakikada yanıtlanan ve seksüel aktivite ile ilgili yeterli bilgi sağladığı için kullanışlı bir ankettir, pek çok araştırmada olguların cinsel fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmıştır (92). (Bkz.EKC).

2.13.2. Fizik Muayene

Odaklanmış bir fizik muayene özellikle endokrin, genitoüriner, vasküler ve nörolojik sistem üzerine yoğunlaşarak her hastaya uygulanmalıdır (97). ED şikayeti kardiyak patolojilerin ilk bulgusu olabileceğinden kalp seslerinin dinlenmesi, tansiyon ölçülmesi gibi kardiyovasküler muayene ED muayenesinin bir bölümünü teşkil etmelidir.

Fizik muayene, hipogonadizmi düşündüreren semptom ve bulgular kadar (sekonder seks karakterlerindeki değişiklikler, küçük testisler, azalmış seksüel istek ve duygulanım değişiklikleri) prostat büyümesi veya kanseri, peyronie hastalığı gibi şüphelenilmeyen bulguları ortaya koyabilir (98).

2.13.3. Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri hastanın yakınma ve risk faktörlerine yönelik olmalıdır. Geçen 12 aylık dönemde eğer yapılmamışsa, tüm hastaların açlık kan şekeri ve lipid profili mutlaka belirlenmelidir. Hormonal testler, sabah alınmış total testosteron örneğini içermelidir. (Hipogonadizm varlığını ortaya koymak için bio-geçerli veya hesaplanmış serbest testosteron daha güvenilirdir. Bu testler eğer mümkünse total testosterona göre daha fazla tercih edilir.) Ek laboratuvar testleri sadece seçilmiş hastalarda düşünülmelidir (örn: prostat kanseri tespiti için prostat spesifik antijen [PSA])(90).

Ek hormonal testler (örn: prolaktin, follikül stimüle edici hormon [FSH], lüteinizan hormon [LH]) düşük testosteron seviyeleri tespit edildiğinde uygulanmalıdır. Herhangi bir anormallik gözlemlendiğinde, önerilecek başka bir uzman tarafından ek yeni araştırma gerekli olabilir (99,100).

2.13.4. Özel Tanısal Testler

2.13.4.1. Nokturnal Penil Tümesans ve Rijidite (NPTR)

Nokturnal penil tümesans ve rijidite değerlendirmesi en az 2 gece yapılmalıdır. Penis ucunda kaydedilen, 10 dakika veya daha uzun süren, en az % 60 rijiditedeki erektil olayın varlığı fonksiyonel bir erektil mekanizmanın göstergesi olarak düşünülmelidir (101).

2.13.4.2. İntrakavernöz Enjeksiyon Testi

İntrakavernöz enjeksiyon testi vasküler durum hakkında sınırlı bilgi verir. İntrakavernöz enjeksiyon sonrası 10 dakika içerisinde görülen ve 30 dakika süren rijit bir erektil cevap (penisin bükülememesi), pozitif bir test olarak tanımlanır (102).

Bir ereksiyonun arteriyel yetmezlik veya veno-okluziv disfonksiyon ile birlikte olabileceği bilindiğinden, böyle bir pozitif test cevabı fonksiyonel ancak normal olmayan bir ereksiyonu gösterebilir (103). Hastanın intrakavernöz enjeksiyon programına uyması şeklinde bir klinik kapsamı vardır. Testin sonuçsuz olduğu tüm diğer vakalarda, penil arterlerin doppler ultrasonu istenmelidir (90).

2.13.4.3. Penil Arterlerin Doppler Ultrasonu

Sistolik tepe kan akımının 30 cm/sn'den ve rezistans indeksin 0,8' den yüksek olması genellikle normal olarak düşünülür (101). Doppler incelemesi normal olduğunda, vasküler araştırmaya devam etmeye gerek yoktur (90).

2.13.4.4. Arteriografi ve Dinamik İnfüzyon Kavernoziometri veya Kavernoziografi

Sadece vasküler rekonstrüktif cerrahi için potansiyel aday olarak düşünülen hastalar için arteriografi ve dinamik infüzyon kavernoziometri veya kavernoziografi (DICC) uygulanmalıdır (90).

2.13.4.5. Psikiyatrik Değerlendirme

Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar özellikle ED konusuyla ilgili bir psikiyatriste gönderilmelidir. Uzun dönem devam eden primer ED'li genç hastalar (<40 yaş) için herhangi bir organik değerlendirmeden önce yapılacak psikiyatrik değerlendirme yardımcı olabilir (90).

2.13.4.6. Penil Anormallikler

Hipospadias, konjenital kurvatur veya korunmuş rijidite ile birlikte peyronie hastalığı gibi penil anormallikler nedeniyle ED sorunu olan hastalara, yüksek başarı oranları olan cerrahi düzeltmeler gerekebilir (90).

2.14. Erektile Disfonksiyon Tedavisi

Görüşmede hasta beklentileri ve ihtiyaçları düşünülmelidir. Görüşme doktor, hasta ve hasta partnerini içermelidir. Hastanın hastalığını anlamasını, tanısal testlerin açıklamasını ve tedavi alternatifinin mantıklı bir seçimini kapsamalıdır. E.D.'ye yaklaşımda hasta ve partnerinin eğitimi temel yapıtaşlarıdır (104).

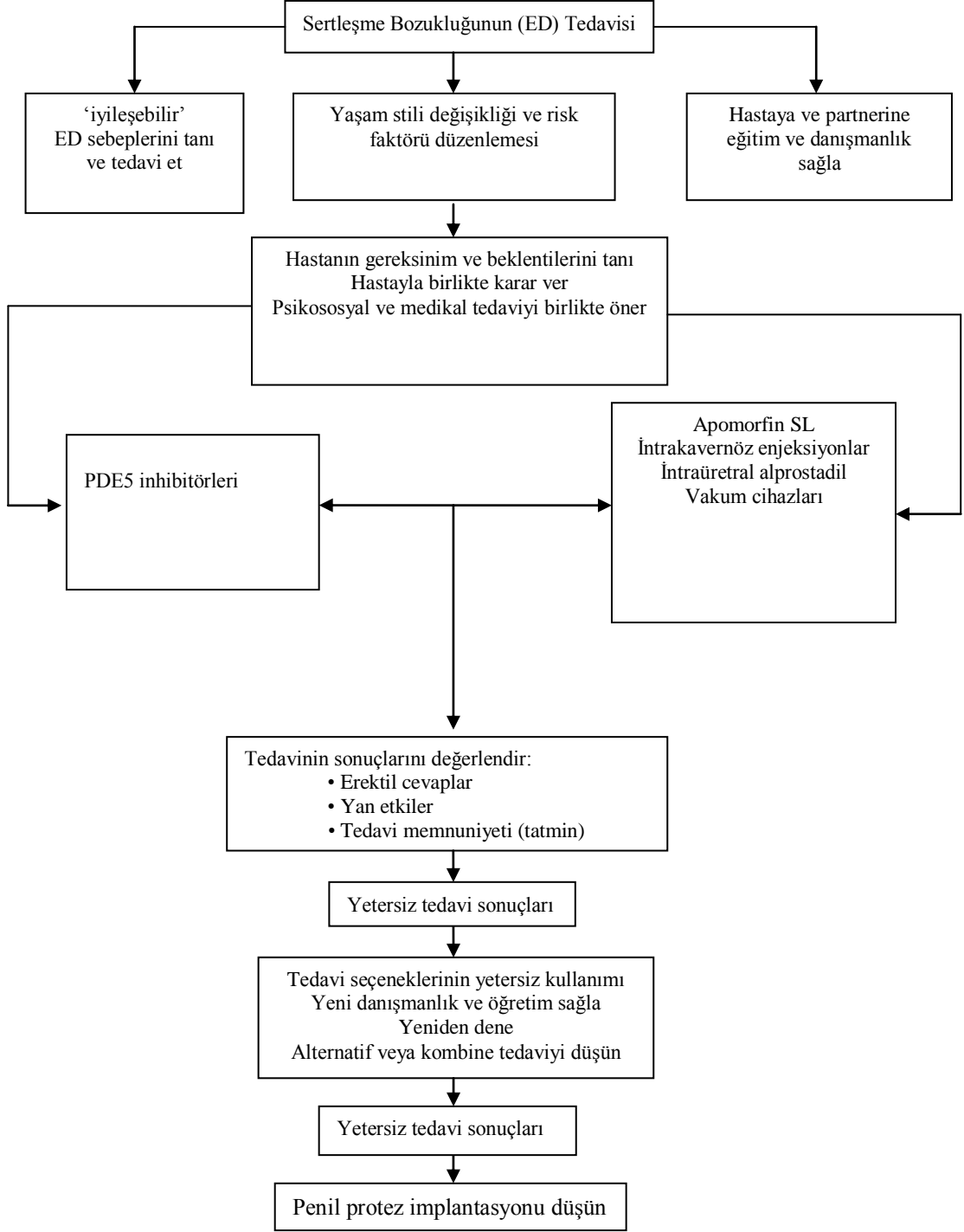
Sertleşme Bozukluğu (ED:Erektile Disfonksiyon) olan olgunun tedavi stratejisindeki öncelikli amaç, tek başına yakınmayı tedavi etmek değil, hastalığın etyolojisini bulmak ve mümkünse bunu tedavi etmektir. ED, düzeltilebilir veya değiştirilebilir birçok faktörle ilişkili olabilir. Bunlardan yaşam stili değişikliği veya ilaçla ilgili faktörler, özgün tedaviden önce ya da bunlarla birlikte düzenlenebilir (90). Tedavinin şekli hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Tüm hastalar düşünüldüğünde iyi medikal pratik adına yapılması gereken ilk adım değiştirilebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına çalışmaktır (105). Etkinlik ve güvenilirliğin yanı sıra hasta ve partnerinin tatmini ve diğer yaşam kalitesi maddeleri, tedavi

seçeneklerinin sonuçlarını değerlendirirken dikkate alınacak önemli hedeflerdir. ED için bir tedavi algoritması sunulmuştur (90).

2.14.1. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri

PDE5 enzimi penis kavernoöz dokusunda siklik guanozin monofosfatı (cGMP) hidrolize eder. PDE5'in inhibisyonu düz kas relaksasyonu, vazodilatasyon ve penil ereksiyona yol açan arteriyel kan akımında artış ile sonuçlanır (106). Cinsel uyarı sonrası, penil kan damarlarının endotelial hücreleri ve korpus kavernozumların lakuner boşluklarından parasempatik non-adrenerjik, non-kolinerjik nöronların uyarısı ile L-arjininden NO sentezi gerçekleşir (107,108,109). Guanilat siklaz enziminin NO ile aktivasyonu sonucu oluşan cGMP, penil arteriyoller ve korpus kavernozumun düz kaslarının gevsemesine neden olacak sinyalleri gönderir(109).

Şimdiye kadar PDE5 inhibitörü olan sildenafil, tadalafil ve vardenafil için etkinliği ve/veya tercihi karşılaştıran çift veya-üç kör çok merkezli çalışmaların verilerine ulaşılamamıştır. Hastalar, ilacın nasıl kullanılacağı kadar, her ilacın etkinliği (kısa veya uzun süreli) ve olası yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidir. Cinsel ilişki sıklığı (ara sıra kullanım veya düzenli tedavi, haftada 3–4 defa) ve kişisel deneyim seçilen ilaca karar verecektir. Etkisiz olarak değerlendirmeden ve bir diğer PDE5 inhibitörüne değişmeden önce her ilaç en az dört defa uygulanmalıdır (90).



Şekil 7. Erektile disfonksiyon için tedavi algoritmi (90)

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2012 ile Eylül 2012 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran BPH nedeniyle medikal tedavi alması gereken 40-80 yaş arası erkek hastalar alındı.

Çalışmamız tek merkezli, prospektif, randomize olarak planlandı ve Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Hastaların bazal değerlendirilmesinde ayrıntılı anamnez alındı, parmakla rektal muayeneyi de içeren tam bir fizik muayene yapıldı, kan testleri olarak açlık kan şekeri (AKŞ), kan üre azotu (BUN), kreatinin, total ve serbest prostat spesifik antijen (PSA), AST, ALT, idrar testi olarak tam idrar tahlili (TİT), prostat boyutunun görüntülenmesi ve idrar yapımı sonrası kalan miktar ölçümü (PVR) (Post void residual urine volume) için üriner ultrasonografi, işeme şeklini görmek için üroflowmetri yapıldı. Alt üriner sistem semptomları IPSS ile değerlendirildi. IPSS'te skorlar 0-7 hafif, 8-19 orta, 20-35 şiddetli olarak değerlendirildi. Yaşam kalitesini değerlendirmek için 'üriner semptomlara göre yaşam kalitesi ölçeği' kullanıldı. (EK-B) Cinsel fonksiyonları sorgulamak için IIEF (International Index of Erectile Function) anketinden özetlenerek elde edilmiş SHIM (Sexual Health Inventory for Men=Erkeklerde Cinsel Sağlık Değerlendirme=IIEF-5) anketi kullanıldı (97). IIEF-5 Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği olan bir değerlendirme formudur (110). IIEF-5'te erektil disfonksiyon değerlendirmesinde skorlama aşağıdaki gibidir; 18-25 puan arası normal, 14-17 puan arası hafif düzeyde ED, 10-13 puan arası orta düzeyde ED, 9 puan ve altı tam ED olarak kabul edildi. Ejekülasyon şeklini değerlendirmek için ejakülasyon değerlendirme anket yapıldı (9). (Ek-D)

Çalışmaya dahil olma kriteri; Total IPSS skorunun 8'den büyük olması idi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; BPH/AÜSS için 4 hafta öncesinden

antiandrojen uygulanan hastalar, erkek seksüel disfonksiyon için 4 hafta öncesinden sex hormon ajanları ve PDE-5 inhibitörleri alan hastalar, prostat veya üretral cerrahi geçiren hastalar, üretra darlığı, üriner enfeksiyon, prostatit, prostat kanseri veya mesane kanseri olan hastalar, PSA > 4, renal ve hepatik yetmezliği olan hastalar, PVR > 100 ml olan hastalar idi. Hastalar çalışma dışı kalsalar bile rutin takip ve tedavileri yapıldı.

Tüm hastalara çalışmanın neden yapıldığı, ayrıntıları ve aşamaları anlatılarak hasta bilgilendirme formlarının okunması sağlandı. Çalışmaya katılmayı kabul ettikleri takdirde onam formları dolduruldu.

Her grupta sırasıyla 28(T), 24(D) ve 26(A) hasta olmak üzere toplam 78 hasta randomize olarak 3 gruba ayrıldı. T grubu günlük 0,4 mg tamsulosin, D grubu günlük 4 mg doksazosin, A grubu 10 mg alfuzosin aldılar. Bu hastalarla yüz yüze görüşerek, IPSS, IIEF-5 ve ejakülasyon değerlendirme anketleri tedavi başlangıcında, 4 hafta sonra ve 12 hafta sonra yinelendi. Hastaların üroflow parametreleri ve idrar yapımı sonrası kalan miktar ölçümü (PVR) başlangıçta, tedavi başlangıcından 4 hafta sonra ve 12 hafta sonra yapıldı. PVR yükseklik X genişlik X uzunluk X 0.52 şeklinde hesaplandı. Toplanan bilgilerin hepsi çalışma sonunda analiz edilip istatistiksel açıdan sonuçlar değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 12,0 versiyonu kullanılarak değerlendirildi. Her üç gruptaki hastaların yaş, prostat volümü, Qmax, IPSS, PVR, QoL ve IIEF-5' leri arasındaki fark karşılaştırıldı. IPSS, QOL, IIEF, Qmax ve PVR değerlerine ilaç öncesi, ilaçtan dört hafta sonra ve on iki hafta sonra bakılarak grup içi ve gruplar arası analizi One-way ANOVA ve paired-t testi kullanılarak değerlendirildi. p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi. Tüm veriler ortalama ± standart deviasyon olarak ifade edildi.

4-BULGULAR

Mustafa Kemal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliniğine Mart 2012 ile EYLÜL 2012 tarihleri arasında başvuran BPH/AÜSS olan toplam 78 hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak üç gruba ayrıldı. Rutin yukarıda belirtilen anket ve tetkikler yapıldıktan sonra hastaların tedavileri planlandı.

Her üç gruptaki hastaların yaş, prostat volümü, PSA, Qmax, IPSS, QoL, IIEF-5 ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ortalama değerler tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 3 Ortalama değerler

	T Grubu	D Grubu	A Grubu	P değeri ($<0,05$ anlamlı)
YAŞ	60 ±8	62±9	60±9	anlamlı değil
Prostat Volume	44±10	47±12	40±14	anlamlı değil
PVR	54±19	57±21	58±19	anlamlı değil
Qmax	9,56±3,52	8,80±3,56	9,41±2,99	anlamlı değil
QOL	5	4±1	5±1	anlamlı değil
IEF5	15±5	14±5	14±7	anlamlı değil
IPSS	19±2	20±3	19±4	anlamlı değil

Her üç grubun kendi içerisinde tedaviden önce, tedaviden 4 hafta sonra ve 12 hafta sonra IPSS, QOL, IIEF-5, Qmax ve PVR değerlerine bakılarak değişim paired-t testi ile değerlendirildi.Üç grup arasında One-way ANOVA testi ile değerlendirilerek anlamlılığa bakıldı.

T grubunda IPSS skoru 4 hafta sonra $19,25 \pm 2,74$ 'den $13,25 \pm 2,20$ 'ye ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $10,93 \pm 1,46$ 'ya ($P < 0.001$), D grubunda 4 hafta sonra $20,20 \pm 3,14$ 'den $13,75 \pm 2,45$ 'e ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $11,29 \pm 1,68$ 'e ($P < 0.001$), ve A grubunda 4 hafta sonra $19,42 \pm 4,12$ 'den $13,76 \pm 2,64$ 'e ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $11,42 \pm 2,15$ 'e ($P < 0.001$) gerileyerek düzelme göstermiştir. Bu üç grup arasında IPSS parametresinin değişiminde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

T grubunda PVR tedavi başlangıcından 4 hafta sonra $53,93 \pm 19,1$ 'den $38,43 \pm 12,7$ 'e ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $29,21 \pm 11,3$ 'e ($P < 0.001$), D grubunda 4 hafta sonra $55,83 \pm 21,8$ 'den $39,20 \pm 18,5$ 'e ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $29,66 \pm 16,3$ 'e ($P < 0.001$) ve A grubunda 4 hafta sonra $57,69 \pm 19,06$ 'dan $37,76 \pm 11,6$ 'ya ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $29,50 \pm 9,9$ 'a ($P < 0.001$) gerileyerek düzelme göstermiştir. Bu üç grup arasında PVR parametresinin değişiminde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

IIEF-5 değerleri ise T grubunda tedaviden 4 hafta sonra $14,64 \pm 4,92$ 'den $13,46 \pm 4,87$ 'ye ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $12,75 \pm 4,51$ 'e ($P < 0.001$), D grubunda 4 hafta sonra $14,25 \pm 5,16$ 'den $14,70 \pm 5,05$ 'e ($p = 0,024$), 12 hafta sonra $15,37 \pm 5,57$ 'ye ($P < 0.001$), A grubunda 4 hafta sonra $14,50 \pm 6,58$ 'den $13,61 \pm 6,28$ 'e ($p = 0,122$), 12 hafta sonra $13,03 \pm 5,93$ 'e ($p = 0,031$) değişim göstermektedir. Sadece D grubunda 12 hafta sonra bir düzelme görülmektedir.

Qmax T grubunda tedaviden 4 hafta sonra $9,56 \pm 3,45$ 'den $12,81 \pm 3,65$ 'e ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $16,21 \pm 5,82$ 'ye ($P < 0.001$), D grubunda 4 hafta sonra $8,8042 \pm 3,47$ 'den $12,2833 \pm 4,41$ 'e ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $14,4083 \pm 4,89$ 'a ($P < 0.001$) ve A grubunda 4 hafta sonra $9,41 \pm 2,99$ 'dan $12,23 \pm 4,04$ 'e ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $13,78 \pm 4,02$ 'ye ($P < 0.001$) yükselmiştir. Bu üç grup arasında Qmax parametresinin değişiminde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

T grubunda Qol tedavi başlangıcından 4 hafta sonra $4,68 \pm 0,54$ 'den $3,61 \pm 0,56$ 'ya ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $3,21 \pm 0,63$ 'e ($P < 0.001$), D grubunda 4 hafta sonra $4,45 \pm 0,58$ 'den $3,54 \pm 0,50$ 'ye ($P < 0.001$), 12 hafta sonra $2,91 \pm 0,71$ 'e ($P < 0.001$) ve A grubunda 4 hafta sonra $4,69 \pm 0,61$ 'den $3,61 \pm 0,63$ 'e ($P < 0.001$) 12 hafta sonra $3,07 \pm 0,68$ 'e ($P < 0.001$) değişim göstermiştir. Bu üç grup arasında Qol parametresinin değişiminde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 4 Üç grubun tedavi öncesi, tedaviden 4 ve 12 hafta sonra IPSS, PVR, IIEF-5, QoL ve Qmax değerlerindeki değişim ve gruplar arası karşılaştırma

		GRUP T	GRUP D	GRUP A	Gruplar arası anlamlılık ay=anlam yok
PVR	Baseline	53,93±19,1	55,83±21,8	57,69±19,06	Ay
	4 weeks	38,43±12,7	39,20±18,5	37,76±11,6	Ay
	Grup içi	P<0.001	P<0.001	P<0.001	Ay
	12 weeks	29,21±11,3	29,66±16,3	29,50±9,9	Ay
	Grup içi	P<0.001	P<0.001	P<0.001	Ay
QMAX	Baseline	9,56±3,45	8,8042±3,47	9,41±2,99	Ay
	4 weeks	12,81±3,65	12,2833±4,41	12,23±4,04	Ay
	Grup içi	P<0.001	P<0.001	P<0.001	Ay
	12 weeks	16,21±5,82	14,4083±4,89	13,78±4,02	Ay
	Grup içi	P<0.001	P<0.001	P<0.001	Ay
IPSS	Baseline	19,25±2,74	20,20±3,14	19,42±4,12	Ay
	4 weeks	13,25±2,20	13,75±2,45	13,76±2,64	Ay
	Grup içi	P<0.001	P<0.001	P<0.001	Ay
	12 weeks	10,93±1,46	11,29±1,68	11,42±2,15	Ay
	Grup içi	P<0.001	P<0.001	P<0.001	Ay
IIEF-5	Baseline	14,64±4,92	14,25±5,16	14,50±6,58	Ay
	4 weeks	13,46±4,87	14,70±5,05	13,61±6,28	Ay
	Grup içi	P<0.001	P=0.024	P=0.122	Ay
	12 weeks	12,75±4,51	15,37±5,57	13,03±5,93	Ay
	Grup içi	P<0.001	P=0.001	P=0.031	Ay
QOL index	Baseline	4,68±0,54	4,45±0,58	4,69±0,61	Ay
	4 weeks	3,61±0,56	3,54±0,50	3,61±0,63	Ay
	Grup içi	P<0.001	P<0.001	P<0.001	Ay
	12 weeks	3,21±0,63	2,91±0,71	3,07±0,68	Ay
	Grup içi	P<0.001	P<0.001	P<0.001	Ay

Tedaviden 4 hafta önce 78 hasta içerisinde 65 (%83,3) seksüel aktif hastaya ejakülasyonla ilişkili sorular yöneltildi. Tedavi öncesinde seksüel aktif 65 hastanın 12 tanesi (%18,4) ejakülasyon hacminin eskiye göre azladığını belirterek anormal bir ejakülasyon tariflemişlerdir. Tedaviden 4 hafta sonra T grubundaki 28 hastadan 22 tanesi seksüel aktifmiş. Bu 22 hastadan 6 tanesi (%27,2) ejakülasyon miktarında azalma, 5 tanesinde (%22,7) dışarıya hiç ejakülat çıkmadığını belirtmişler. Tedaviden 4 hafta sonra D grubundaki 24 hastadan 19 tanesi seksüel aktifmiş. Bu 19 hastanın 4 tanesinde (%21) ejakülasyon miktarında azalma olduğu gözlenmiş. A grubuna baktığımızda tedaviden 4 hafta sonra 26 hastadan 20 tanesi seksüel aktifmiş. Bu 20 hastanın 4 tanesinde (%20) ejakülasyon miktarında azalma, 1 tanesinde (%5) dışarıya hiç ejakülayın çıkmadığı gözlemlendi.

Tablo 5 Gruplar arasında tedavi öncesi, tedaviden 4 ve 12 hafta sonra seksüel aktivite ve ejakülasyon durumunun değerlendirilmesi

	T grubu(s=28)	D grubu (s=24)	A grubu (s=26)	Toplam
Tedavi Öncesi				
Seksüel aktivite	24/28 (%85,7)	20/24 (%83,3)	21/26 (%80,7)	65/78 (%83,3)
Normal ejakülasyon	20/24 (%83,3)	18/20 (%90)	15/21 (%71,4)	53/65 (%81,5)
Anormal ejakülasyon	4/24 (%16,6)	2/20 (%10)	6/21 (%28,5)	12/65 (%18,4)
Ejekülatın olmaması	0/24 (%0)	0/20 (%0)	0/21 (%0)	0/65 (%0)
Ejekülatın az olması	4/24 (%16,6)	2/20 (%10)	6/21 (%28,5)	12/65 (%18,4)
Tedaviden 4 hafta sonra				
Seksüel aktivite	22/28 (%78,5)	19/24 (79,1)	20/26 (%76,9)	61/78 (%78,2)
Normal ejakülasyon	11/22 (%50)	15/19 (78,9)	15/20 (%75)	41/61 (%67,2)
Anormal ejakülasyon	11/22 (%50)	4/19 (%21)	5/20 (%25)	20/61 (%32,7)
Ejekülatın olmaması	5/22 (%22,7)	0/19 (%0)	1/20 (%5)	6/61 (%9,8)
Ejekülatın az olması	6/22 (%27,2)	4/19 (%21)	4/20 (%20)	14/61 (%22,9)
Tedaviden 12 hafta sonra				
Seksüel aktivite	23/28 (%82,1)	21/24 (%87,5)	22/26 (%84,6)	66/78 (%84,6)
Normal ejakülasyon	11/23 (%47,8)	19/21 (%90,4)	17/22 (%77,2)	47/66 (%71,22)
Anormal ejakülasyon	12/23 (%52,1)	2/21 (%9,5)	5/22 (%22,7)	19/66 (%28,7)
Ejekülatın olmaması	5/23 (%21,7)	0/21 (%0)	1/22 (%4,5)	6/66 (%9)
Ejekülatın az olması	7/23 (%30,4)	2/21 (%9,5)	4/22 (%18,1)	13/66 (%19,6)

5-TARTIŞMA

Yaşlı erkeklerde alt üriner sistemin en sık görülen hastalığı benign prostat hiperplazisidir (BPH) (111,112).

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat bezinin glandüler ve stromal elemanlarının hiperplazisi sonucunda, mesaneden idrar çıkışının mekanik olarak obstrüksiyonuyla birlikte mesanede dinamik değişikliklere sebep olan ve hayat kalitesini etkileyen bir takım semptomlarla kendini gösteren sıklıkla ilerleyen yaşlarda meydana gelen bir hastalıktır (1). Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkeklerde alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) nedenlerinden biri olan patolojik bir durumdur. Hayati bir tehdit unsuru olmamasına rağmen, AÜSS olarak kendini gösteren klinik semptomlar hastanın yaşam kalitesini düşürür (2).

BPH'nın geleneksel tedavisi prostatektomi statik problemi ortadan kaldırırken, alfa blokerler obstrüksiyonun dinamik komponentini çözmeye yöneliktir. Uzun seneler BPH tedavisinde açık prostatektomi veya transüretral prostatektomi (TUR-P) tedavi yöntemi olmuştur. Fakat semptomların düzelmesi için prostatektomi yapılan hastaların yaklaşık üçte birinde obstrüksiyona yol açan prostat dokusu kaldırılmasına rağmen istenilen klinik düzelleme sağlanamamıştır. Bu nedenle araştırmacılar BPH'nın cerrahi tedavisine alternatif farklı tedavi yolları aramışlardır. Medikal tedavi ile alınan sonuçlar sonrasında prostatın cerrahi tedavisinin her hastaya uygulanabilirliği tartışılmaya başlanmıştır (5).

1989'da Mebust'un (64) yaptığı analizde, prostatektominin, BPH'de uygulanan başarılı bir tedavi yöntemi olmasına karşın, sorunsuz bir ameliyat olmadığını belirtmiştir. Dört bin prostatektomi sonrasında %16 morbidite , % 0,2 mortalite ve 10 yılda %15 reoperasyon gereksinimi saptanmıştır (64).

Ayrıca 1993 ve 1994 yıllarında İsveç'te yapılan bir çalışmada BPH için kullanılan Transurethral Mikrowave Thermotherapy (TUMT) ve Transurethral Resection of Prostate (TURP) gibi cerrahi yöntemlerin mali yük getirmesi, sağlık alanındaki politikaların medikal tedaviye yönelmesine yol açmıştır (6).

Alfa-1 reseptörlerinin α_{1a} , α_{1b} ve α_{1d} olmak üzere 3 alt tipi bulunur (113). Prostat dokusu ve mesane boynunda yoğun olarak α_{1a} alt tipi bulunur ve prostat düz kas tonusunun α_{1a} adrenerjik reseptörler aracılığıyla sağlandığı gösterilmiştir (114). Prostatta α_1 adrenerjik reseptörlerin %98'i prostatik stromada bulunur (28).

İlk defa 1976'da, BPH'li hastaların semptomatik tedavisinde Caine (115) α -blokerleri kullanmış ve detrüör kontraksiyonlarını bozmadan mesane boynu ve prostatik üretra basınçlarını etkin şekilde düşürdüğünü ortaya koymuştur. Tamsulosin aslında bir antihipertansif olmasına rağmen, α_{1a} alt reseptörüne bağlanarak, prostat ve mesane boynundaki düz kaslar üzerine myeloreksan etki gösterip rahat işemeyi sağlar (116). Tamsulosin O_{max} üzerindeki etkisini ilk dozdan sonra gösterir (117). Yapılan çalışmalarda, tamsulosinin yan etkisinin plasebodan farklı olmadığını ve yüksek dozlarda bile iyi tolere edildiğini rapor etmişler. Yine yapılan bu çalışmalarda tamsulosin kullanan hastaların idrar akım hızında artış, rezidüel idrar miktarında azalma ve subjektif semptom skorlarında ise düzelleme olduğunu göstermiştir. (117,118). Tamsulosinle ilgili Avrupa deneyimi, 0,4 mg'lık dozun iyi tolere edildiğini ve semptomlar ile Q_{max} düzelmesinin plaseboya göre önemli üstünlük gösterdiğini belirlemiştir (116).

Avrupa tamsulosin çalışma grubunun sonuçlarına göre 4 haftalık tedavi sonrası semptom skorlarında plaseboya oranla belirgin üstünlüğü olduğu; Amerikan tamsulosin çalışma grubunun sonuçlarına göre ise tamsulosinin ilk dozdan sonra hızlı etki yaptığı ve Q_{max} değerlerinde plaseboya göre belirgin artışa neden olduğu görülmüştür (119).

Bizim çalışmamızda; 12 haftada Q_{max} 'da 6,65 ml/s artış, PVR'de 24,72 ml azalma, IPSS'nda 8,32 puan ve QOL'nda 1,45 puan gibi bir iyileşme olduğu görüldü. Elde edilen tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$) (Bkz. Tablo 4).

Janknecht (120), plasebo kontrollü 5 çalışmayı özetlediği makalesinde (plasebo verilen 169 olgu ve %84'ü 4 mg ve daha düşük doz olmak üzere 1-16 mg/gün doksazosin alan 287 hasta ve), istatistiksel değerlendirme olmadan,

doksazosin grubunda semptomatik düzelmenin daha fazla olduğunu ve hipotansif etkinin terazosinden daha fazla olmasına rağmen, diğer yan etkilerin alışılmış düzeyde kaldığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da doksazosin uzun salınımlı 4mg doz verilmiş olup Qmax, PVR, IPSS, QOL ve semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlamıştır ($p<0.001$) (Bkz. Tablo 4).

Yang ve arkadaşları (121) deneysel hiperplastik prostat modelinde doksazosinin epitelyal hücre proliferasyonunu etkilemediğini ancak prostatik stromal dokuda apoptozise neden olduğunu gösterdiler.

Diğer bir alfa bloker Alfuzosin alfa-1 reseptörüne selektiftir. İdrar akım hızındaki artış ilk 6 ayda önemli değilken, 12. aydan itibaren ve özellikle şiddetli semptomu olanlarda belirginleşmektedir (122). Son zamanlarda geliştirilen yavaş salınımlı alfuzosinle yapılan çalışmalarda, günde 10 mg dozla önemli semptomatik düzelme sağlanmış ve ilaca bağlı vazodilatatör etkilerin en aza indiği saptanmıştır (123). Yaşam kalitesinin değerlendirildiği çok merkezli çalışmalarda da alfuzosinin güvenli ve etkin olduğu bildirilmektedir (124). Bizim çalışmamızda da doksazosin yavaş salınımlı 10 mg doz verilmiş olup Qmax, PVR, IPSS, QOL ve semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlamıştır ($p<0.001$) (Bkz. Tablo 4).

Yalçinkaya ve arkadaşlarının (125) yaptığı retrospektif bir çalışmada TUR-P yapılan hastaların histopatolojisi incelenmiş. Saf BPH olanlar 1. Grubu, kronik prostatit ve BPH olanlar 2. Grubu oluşturmuş. Total prostat spesifik antijen seviyesi (tPSA), tek soruluk yaşam kalitesi (QoL), Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), maksimum akım hızı (Q max), sondalı kalma süresi, ve erken tekrar sondalama oranları ve süreleriyle birlikte post-op 90. gündeki QoL, IPSS, Qmax değerleri karşılaştırıldı. Preoperatif IPSS, QoL, Qmax, prostat hacimleri, tPSA ve sondalı kalma süreleri ortancaları grup 1 ve 2 arasında anlamlı farklılık göstermemiş ($P > 0,05$). Tekrar sondalanma oranları arasında anlamlı fark bulunmuş ($P < 0,05$). Doksanıncı gün IPSS ve QoL ortancaları arasında anlamlı farklılık saptanırken ($P < 0,05$), Q max ortancaları arasında farklılık bulunamamış ($P > 0,05$). Buradan kronik prostatitin semptomatik BPH nedeniyle yapılan TUR-P hastalarında tekrar sondalanma sıklığı ve subjektif postop sonuçlar üzerine olumsuz etki ettiği kanaatine varmışlar.

AUA meta-analizinde tamsulosin, doksazosin ve terazosin tedavilerinin plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha fazla baş dönmesine yol açtığı görülmüştür. Plasebo ile alfuzosin arasında baş dönmesine gelişme sıklığı bakımında farklılık olmadığı bildirilmiştir. Doksazosin ile diğer α -blokerler arasında farklılık olmadığı, alfuzosin ve tamsulosin tedavisi sonrası baş dönmesi görülme oranının terazosine kıyasla daha az olduğu belirtilmiştir. Analizde alfuzosin, tamsulosin, doksazosin ve terazosin tedavileri alan hastaların sırasıyla %5, %12, %13 ve %15’inde baş dönmesi görüldüğü bildirilmiştir (126). Selektif α_{1A} -blokeri olan tamsulosin kullanımında ejakülasyon bozukluğu görülme sıklığı çok yüksek (%10) iken, doksazosin, alfuzosin ve terazosin kullanan hastalarda ejakülasyon bozukluğu görülme sıklığı düşük oranda (%1) ve plasebo ile benzer olarak bildirilmiştir(126).

Eretil fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri bulunmayan α -blokerlerin ejakülasyon üzerine olumsuz etki potansiyelleri bulunmaktadır (127). α -blokerler ejakulat miktarında azalma, anejakülasyon ve retrograd ejakülasyon gibi ejakülasyon problemlerine yol açabilmektedirler (126).

Eretil Disfonksiyon (ED), “en az 6 ay süreyle cinsel ilişki için yeterli penil ereksiyonu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik” olarak tanımlanmaktadır(8). Retrograd ejakülasyon meninin üretraya değil de zıt yönde doğru giderek mesaneye boşalmasıdır. Son epidemiyolojik çalışmalar AÜSS’nin erektil disfonksiyon için risk faktörü olduğunu göstermektedir. AÜSS tedavisinde kullanılan alfa-1 adrenerjik reseptör blokerlerinin erektil disfonksiyon üzerine de olumlu etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Kirby ve arkadaşları (128) AÜSS’leri olan hastalara verilen doksazosinin özellikle ereksiyon fonksiyonlarda olmak üzere seksüel fonksiyonlarda iyileştirme olduğunu kaydetmişler. Bununla birlikte Yalçinkaya ve arkadaşlarının (129) yaptığı bir çalışmada AÜSS ve erektil disfonksiyonu olan hastalarda PDE5 inhibitörü olan sildenafil kullanımının kısa vadede miksiyon üzerine olumlu etkileri olduğunu ürodinamik olarak ortaya koymuşlar.

Van Moorselaar ve arkadaşları (130) AÜSS’lerine eşlik eden cinsel disfonksiyonu olan erkek hastalara verilen alfuzosinin cinsel fonksiyonlarda iyileştirme sağladığını saptamışlar.

Teruhiko Yokoyama ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir çalışmada tamsulosin kullanan grupta IIEF-5'te istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir gelişme görülmemiştir.

Faydaci ve arkadaşları (131) AÜSS olan hastalarda tedavi öncesi IPSS, NIH-CPSI (National Institute Chronic Prostatitis Symptom Index) ve IIEF-5 bakılarak hesaplanmış. Hastalara 30 gün boyunca doksazosin verilmiş ve tekrar IPSS, NIH-CPSI, IIEF-5 skorlarına, Qmax ve PMR'ye bakılmış. IPSS, NIH-CPSI skorlarında önemli düşüşler, Qmax'ta önemli yükselme görülmüş. IIEF skorunda önemli yükselme görülmüş.

Bizim çalışmamızda doksazosin verilen grupta cinsel fonksiyonları gösteren IIEF-5 4 hafta sonra $14,25 \pm 5,16$ 'dan $14,70 \pm 5,05$ 'e yükselmiştir ve $p=0,024$ istiksel olarak anlamlıydı. Alfuzosin verilen grupta ise IIEF-5 $14,50 \pm 6,58$ 'dan $13,61 \pm 6,28$ 'e gerilemişti ancak $p=0,12$ idi. Tamsulosin alan grupta ise IIEF-5 $14,64 \pm 4,92$ 'den $13,46 \pm 4,87$ 'e gerilemişti ($p < 0.001$). Bu çalışmada ortalama IIEF-5 skoru çok düşük değildi. Belki IIEF-5 skoru daha düşük geniş bir grupta ED iyileştirme konusunda farklı sonuçlar çıkabilir.

Buna karşılık AÜSS/BPH için kullanılan bazı medikal tedaviler cinsel fonksiyonlarda istenmeyen bazı etkilere de sebep olabilmektedir. Ejekülasyon bozukluğu buna bir örnektir. Teruhiko Yokoyama ve arkadaşları (9) 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada üç farklı alfa blokerin (silodosin, tamsulosin ve naftopidil) cinsel fonksiyonlar üzerine etkilerini incelemişler. Naftopidil kullananlarda erkesiyon üzerine pozitif etkiler olmuş, özellikle silodosin ve tamsulosin kullananlarda retrograd ejakülasyon gibi anormal cinsel fonksiyonlar gözlemlenmişler (9).

AÜSS için kullanılan Alfa-1 blokerler, alfa-1 reseptör alt tipleri için ne kadar seçici olursa olsun eşit etkinliktedirler (132). Ancak yan etki profilleri farklıdır. Djavan ve arkadaşlarının (56) metaanalizinde, sersemlik yan etkisinin alfuzosin ve tamsulosin kullanan hastalarda, doxazosin ve terazosin kullanan hastalara göre daha az ortaya çıktığı; hemodinamik stabilitenin korunmasında alfuzosinin diğerlerinden daha güvenli olduğu ortaya çıkmıştır.

Tamsulosin kullanan hastalarda plaseboya göre anlamlı miktarda ortaya çıkan en sık yan etki anormal ejakulasyondur (%4,5-6) (133,134). Anormal ejakulasyon,

retrograd ejakulasyon, azalmış veya hiç gelmeyen semen olarak tanımlanmış olup genelde % 4-11 civarında bildirilmiştir. Bu oran tamsulosin ile alfuzosin veya tamsulosin ile terazosin arasında yapılan çalışmalarda da benzerdir (135). Doksazosin ve alfuzosin gibi non-selektif alfa blokerlerin plasebo ile karşılaştırıldığında ejakulasyon bozukluk insidansının birbirinden farklı olmadığı ortaya çıkmıştır (136).

Bizim çalışmamızda tamsulosin kullanan hastalarda bu yan etkiye oldukça yüksek bir oranda rastlanmıştır. 12 hafta sonunda tamsulosin kullanan hastaların % 52,1'inde anormal ejakulasyon saptanmıştır. Doksazosin kullanan grupta anormal ejakulasyon %9,5, alfuzosin kullanan grupta %22,7 idi. Ancak tedavi başlamadan önce yapılan sorgulamada doksazosin kullanan grupta anormal ejakulasyon %10, alfuzosin kullanan grupta %28,5 ve tamsulosin kullanan grupta %16,6 idi. Buradan da tamsulosinin anormal ejakulasyona neden olduğu ancak alfuzosin ve doksazosinin bu yan etkiye neden olmadığını çıkarabiliriz. Bu sonuçlar literatür sonuçlarını destekleyici nitelikteydi.

6-SONUÇLAR

Bu çalışmada olan BPH/AÜSS'lu hastalarda üç farklı alfa blokerin (tamsulosin, doksazosin, alfuzosin) AÜSS'larına ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkilerine baktık. Tedavi öncesi BPH'li hastalardan ölçülen IPSS, Qmax, PVR, ve QOL değerleri ile, aynı parametrelerin tedavi sonrası (4 ve 12 hafta sonra) ölçülen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler mevcuttu ($p<0.001$). Bu değişiklikler Qmax'da artış, PVR'da azalma, IPSS ve QOL'nda iyileşme şeklinde izlendi. Bu değişiklikler her üç grup için de aynıydı. IIEF-5 üzerine sadece doksazosinin pozitif etkileri gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlıydı. IIEF-5 üzerine alfuzosin oran olarak negatif etkilenmiş gibi gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). IIEF-5 üzerine tamsulosinin negatif etkileri gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Tamsulosin kullanan grupta anormal ejakülasyon oranı tedavi başlangıcına göre artmakta iken, alfuzosin ve doksazosin kullanan grupta bu artış gözlenmemiştir. BPH/AÜSS'lu hastalarda doksazosin cinsel fonksiyonlar üzerine faydalı gibi görünüyor, bu nedenle ereksiyon problemi olan BPH/AÜSS'lu hastalarda doksazosin önerilebilir. Bu üç alfa blokerin gerek ejakülasyon üzereine gerekse ereksiyon gibi cinsel fonksiyonlar üzereinde etkilerini netleştirmek için daha fazla hasta sayısına ve daha uzun izlem süresine gereksinim vardır.

7-KAYNAKLAR

- 1) Walsh L, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campell's Urology. 8th ed. Saunders;2002.
- 2) Donovan JL, Kay HE, Peters TJ, Abrams P, Coast J, Matos-Ferreira A, et al. Using the ICSoL to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: evidence from the ICS-'BPH' Study. International Continence Society--Benign Prostatic Hyperplasia. Br J Urol. 1997 Nov;80(5):712-21.
- 3) Chapple CR. BHP Disease Management. Introduction and concluding remarks. Eur Urol. 1999;36 Suppl 3:1-6.
- 4) Chapple CR. Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia--the potential for alpha 1-adrenoceptor subtype-specific blockade. Br J Urol. 1998 Mar;81 Suppl 1:34-47.
- 5) Wein AJ. Assessing treatment results in benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1995 May;22(2):345-55.
- 6) Blomqvist P, Ekblom A, Carlsson P, Ahlstrand C, Johansson JE. Benign prostatic hyperplasia in Sweden 1987 to 1994: changing patterns of treatment, changing patterns of costs. Urology. 1997 Aug;50(2):214-9.
- 7) Borth CS, Beiko DT, Nickel JC. Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: a decade of change. Urology. 2001 Jun;57(6):1082-5.
- 8) NIH consensus conference: Empotence. NIH consensus development panel on empotence. JAMA 1993; 270: 83-90.
- 9) Yokoyama T, Hara R, Fukumoto K, Fujii T, Jo Y, Miyaji Y, et al. Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia. Int J Urol. 2011 Mar;18(3):225-30.
- 10) Myers RP. Anatomical variation of the superficial preprostatic veins with respect to radical retropubic prostatectomy. J Urol. 1991 May;145(5):992-3.

- 11) Myers RP. Practical pelvic anatomy pertinent to radical retropubic prostatectomy. AUA Update Series 1994;13:26-31.
- 12) Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's Urology. 8th Ed. Volume 1. Philadelphia: Saunders; 2002. pp. 41-80.
- 13) McNeal, J. Regional Morphology and Pathology of the Prostate. Am J Clin Pathol 1968, 49, 347-357.
- 14) Kirby RS, Christmas TJ. Benign Prostatic Hyperplasia. 2th ed. London: Mosby International; 1997.
- 15) Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract; Smith's General Urology. 14th ed , Nonvalk, Appleton & Lange; 1995.
- 16) McVary KT, Razzaq A, Lee C, Venegas MF, Rademaker A, McKenna KE. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. Biol Reprod. 1994 Jul;51(1):99-107.
- 17) Ascı R, Kadioğlu A, Ascı R, Semerci B, ve ark. Prostat Anatomisi. Prostatın benign hastalıkları.1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp; 2009.
- 18) McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol. 1988 Aug;12(8):619-33.
- 19) De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. J Urol. 1998 Dec;160(6 Pt 2):2381-92.
- 20) Tenniswood MP, Guenette RS, Lakins J, Mooibroek M, Wong P, Welsh JE. Active cell death in hormone-dependent tissues. Cancer Metastasis Rev. 1992 Sep;11(2):197-220.
- 21) Sant GR. Pathophysiologic Principles of Urology. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994.
- 22) Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's Urology. 8th Edition, Volume 2. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1297-1336.
- 23) Levin RM, Monson FC, Haugaard N, Buttyan R, Hudson A, Roelofs M, et al. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. Urol Clin North Am. 1995 May;22(2):263-83.
- 24) 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.

- 25) Malkowicz SB, Wein AJ, Elbadawi A, Van Arsdalen K, Ruggieri MR, Levin RM. Acute biochemical and functional alterations in the partially obstructed rabbit urinary bladder. *J Urol.* 1986 Dec;136(6):1324-9.
- 26) Aktaş A, Çevik İ. Benign prostat hiperplazisi. In: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, editors. *Temel Üroloji.* 3 ed. Ankara-İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007. p. 855-870.
- 27) Caine M. Reflections on alpha blockade therapy for benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol.* 1995 Mar;75(3):265-70.
- 28) Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, Lepor H. Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section. *J Urol.* 1993 Dec;150(6):2002-6.
- 29) Schwinn DA. The role of alpha1-adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2001 Sep;88 Suppl 2:27-34.
- 30) Bartsch G, Frick J, Ruegg I, Bucher M, Holliger O, Oberholzer M, et al. Electron microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1979 Oct;122(4):481-6.
- 31) Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984 Sep;132(3):474-9.
- 32) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA.* 1993 Aug 18;270(7):860-4.
- 33) Walsh P. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia. In: R. Walsh, Vaughan, Wein, Editors. *Campbell's Urology.* 1998. p. 1429-1452.
- 34) Oishi K, Boyle P, Berry JM, et al. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia In: Denis L, Griffiths K, Khoury S, et al. *Fourth International Consultation on BPH.* Paris: Health Publications;1998. p. 25-29.
- 35) Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol.* 1992 May;147(5):1293-7.
- 36) De la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, Perachino M, Thomas D, Desgrandchamps F, et al. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 2001 Sep;40(3):256-63.
- 37) Akdaş A, H. Cam, H. Ozveri. Benign Prostat Hiperplazisi. In: Anafarta K, et al, editors. *Temel Uroloji.* 1998. p. 833-853

- 38) Gürkan L, Akçetin Z. Prostatın embriyolojik gelişimi. In: Kadioğlu A, Asçı R, Semerci B, et al, editors. Prostatın benign hastalıkları.1 ed. İstanbul: İstanbul Tıp; 2009. p. 3-6.
- 39) Denis L, Griffiths K, Khoury S, et al.(eds.). Proceeding of the 4th International Consultation on BPH. Plymouth, United Kingdom. Health Publication, 1998.
- 40) Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. a cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. 1989. J Urol. 2002 Feb;167(2 Pt 2):999-1003.
- 41) Herbert L, Franklin CL. Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. In: Patrick CW, Alan BR, E Darcott V et al, editors. Campbell's Urology. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2002. p. 1346-99.
- 42) Melchior J, Valk WL, Foret JD, Mebust WK. Transurethral prostatectomy in the azotemic patient. J Urol. 1974 Nov;112(5):643-6.
- 43) Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest. 1985 Nov;76(5):1899-903.
- 44) Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol. 1993 Jul;150(1):100-5.
- 45) Lepor H, Stoner H. Long term results of medical therapies for benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol. 1995;5: 18.
- 46) Madsen FA, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1995 May;22(2):291-8.
- 47) Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol. 1992 Nov;148(5):1549-57.
- 48) De la Rosette J, G. Alivizatos, S. Madersbacher, et al. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia, Eur Urol 2009;17.
- 49) Şanlı Ö, Esen T. EAU ve AUA Kılavuzları eşliğinde Benign prostat hiperplazisinin tanı ve tedavisine yaklaşımı. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2005;1(9):42-50.
- 50) McConnell J et al: Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline. No:8 AHCPR Publication. 1994. No. 582: p: 36-42
- 51) Abrams P, Klevmark B. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1996;179:47-53.

- 52) Herbert L, Franklin CL. Benign prostat hiperplazisinin değerdendirilmesi ve cerrahi olmayan tedavisi. In: Patrick CW, Alan BR, E Darcott V et al, Editors. Campbell's Urology. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2002. p. 1337-78.
- 53) De la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, Sanz CR, Norgling J, Emberton M, et al. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH); 2006.
- 54) Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med.* 1995 Jan 12;332(2):75-9.
- 55) Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol.* 1975 Apr;47(2):193-202.
- 56) 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):1-13.
- 57) Vaughan D, Imperato-McGinley J, McConnell J, Matsumoto AM, Bracken B, Roy J, et al. Long-term (7 to 8-year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2002 Dec;60(6):1040-4.
- 58) Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 2002 Apr;19(6):413-25.
- 59) Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol.* 2003 Oct;44(4):461-6.
- 60) Baldwin KC, Ginsberg PC, Roehrborn CG, Harkaway RC. Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2001 Aug;58(2):203-9.
- 61) De la Rosette J, Madersbacher S, Alivizatos G, et al. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia *Eur Urol* 2004; 11: 1-13.
- 62) Stutzman RE. Open Prostatectomy. In: Glenn JF Ed. *Urologic Surgery.* 4th ed. Pennsylvania: Lippincott company; 1991. p. 585-602.
- 63) Holtgrewe HL, Mebust WK, Dowd JB, Cockett AT, Peters PC, Proctor C. Transurethral prostatectomy: practice aspects of the dominant operation in American urology. *J Urol.* 1989 Feb;141(2):248-53.

- 64) Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol*. 1989 Feb;141(2):243-7.
- 65) Goldstein AM, Padma-Nathan H. The microarchitecture of the intracavernosal smooth muscle and the cavernosal fibrous skeleton. *J Urol*. 1990 Nov;144(5):1144-6.
- 66) Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, Lue TF, Tanagho EA. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol*. 1989 Feb;141(2):437-43.
- 67) Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia; 2007.p. 70
- 68) Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. *Campbell's Urology*. 8th edition, Philadelphia: Saunders; 2005. p. 72-5
- 69) Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: 2007. p. 721.
- 70) Newman HF, Northup JD. Mechanism of human penile erection: an overview. *Urology*. 1981 May;17(5):399-408.
- 71) Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Campbell-Walsh Urology*, 9th ed. Philadelphia: 2007. p. 722.
- 72) Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Campbell-Walsh Urology*, 9th ed. Philadelphia: 2007. p. 724.
- 73) Lue TF, Takamura T, Schmidt RA, Palubinskas AJ, Tanagho EA. Hemodynamics of erection in the monkey. *J Urol*. 1983 Dec;130(6):1237-41.
- 74) Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: 2007. p. 723.
- 75) Johnston P, Davidson JM. Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. *Horm Behav*. 1972;3: 345-357
- 76) Fowler CJ. The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical neurophysiological methods. *Br J Urol*. 1998 Jun;81(6):785-95.
- 77) Anafarta K, Baykara M, Baydinç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. *Temel Üroloji*. Anafarta K, Göğüs O, Bedük Y, Arıkan N editors. Ankara: Günes Kitabevi; 1998. p. 1-28
- 78) Slag MF, Morley JE, Elson MK, Trence DL, Nelson CJ, Nelson AE, et al. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA*. 1983 Apr 1;249(13):1736-40.

- 79) Apaydın E. Penil Ereksiyon Fizyolojisi. Çelikkol A, Bayraktar E editors. Ege psikiyatri sürekli yayınları, Cinsel islev bozuklukları. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1998. p. 3(1):59-80
- 80) Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J, Ignarro LJ. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. J Urol. 1992 Jun;147(6):1650-5.
- 81) Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature. 1988 Jun 16;333(6174):664-6.
- 82) Knispel HH, Goessl C, Beckmann R. Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit cavernous smooth muscle by electric field stimulation. Urology. 1992 Nov;40(5):471-6.
- 83) Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. N Engl J Med. 1992 Jan 9;326(2):90-4.
- 84) Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J Urol. 1997 Jan;157(1):320-4
- 85) Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev. 1995 Jan;75(1):191-236.
- 86) Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. Biochem Biophys Res Commun. 1990 Jul 31;170(2):843-50.
- 87) Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A, Goldstein I, Traish AM. Endothelin: localization, synthesis, activity, and receptor types in human penile corpus cavernosum. Am J Physiol. 1991 Oct;261(4 Pt 2):H1078-85.
- 88) Anafarta K. Penil Ereksiyon ve Emptans. Özdiler E, Aydos K. editors. Klinik Androloji. 1st ed. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 2000.p. 337-377
- 89) McVary KT. Seksüel Fonksiyon ve Üretimde Değişiklikler. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson editors. Türkçe Çeviri Ed. Sağlık Y. Çeviri. Doran Ş. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004 p. 291-295.
- 90) Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K et al. EAU Guidelines on erectile dysfunction, 2005
- 91) Kinsey AC, Pomeroy WR, Martin CE. Sexual behavior in the human male. 1948. Am J Public Health. 2003 Jun;93(6):894-8.
- 92) Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994 Jan;151(1):54-61.

- 93) Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999 Feb 10;281(6):537-44.
- 94) Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. *Arch Sex Behav*. 1993 Feb;22(1):51-8.
- 95) Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol*. 2002 Mar;41(3):298-304.
- 96) Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997 Jun;49(6):822-30.
- 97) Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology*. 1995 Mar;45(3):498-502.
- 98) Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, Apostolidis A, Tzortzis V, Yannakoyorgos K. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):615-20.
- 99) Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am*. 2001 May;28(2):279-88.
- 100) Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2004 Jul;1(1):6-23.
- 101) Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol*. 1998 Jun;159(6):1921-6.
- 102) Meuleman EJ, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 1995 Nov;22(4):803-19.
- 103) Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol*. 1999;36(1):60-7.
- 104) Rosen RC, Leiblum SR, Spector IP. Psychologically based treatment for male erectile disorder: a cognitive-interpersonal model. *J Sex Marital Ther*. 1994 ;20(2):67-85.
- 105) Hatzichristou DG, Pescatori ES. Current treatments and emerging therapeutic approaches in male erectile dysfunction. *BJU Int*. 2001 Oct;88 Suppl 3:11-7.

- 106) Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000 Jun 15;342(24):1802-13.
- 107) Burnett AL, Lowenstein CJ, Brecht DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science*. 1992 Jul 17;257(5068):401-3.
- 108) Trigo-Rocha F, Hsu GL, Donatucci CF, Lue TF. The role of cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, endothelium and nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission in canine penile erection. *J Urol*. 1993 Apr;149(4):872-7.
- 109) Burnett AL. Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biol Reprod*. 1995 Mar;52(3):485-9.
- 110) Turunç T, Deveci S, Güvel S, Peşkiricioğlu L. Uluslararası cinsel işlev indeksinin 5 soruluk versiyonunun (IIEF-5) Türkçe geçerlilik çalışmasının değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi*. 2007 Mar; 33 (1): 45-49.
- 111) Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2004 Jul;84(3):935-86.
- 112) Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev*. 2004 Dec;56(4):581-631.
- 113) Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity. *Prostate*. 1997 Feb 15;30(3):202-15.
- 114) Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, Allen LF, Caron MG, Lefkowitz RJ. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol*. 1993 Aug;150(2 Pt 1):546-51.
- 115) Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol*. 1976 Aug;48(4):255-63.
- 116) Abrams P, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol*. 1995 Sep;76(3):325-36.
- 117) Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology*. 1998 Jun;51(6):892-900.
- 118) Kawabe K, Ueno A, Takimoto Y, Aso Y, Kato H. Use of an alpha 1-blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. YM617 Clinical Study Group. *J Urol*. 1990 Oct;144(4):908-11.

- 119) Murat D, Çetin D, et al. Benin Prostat Hiperplazisinde Tamsulosinin erken dönem etkinliği, geç dönem sonuçları hakkında fikir verir mi? Türk Üroloji Dergisi. 2003 Nov; 29 (4): 448-453.
- 120) Janknegt RA, Chapple CR. Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Analysis of 5 studies. Doxazosin Study Groups. Eur Urol. 1993;24(3):319-26.
- 121) Yang G, Timme TL, Park SH, Wu X, Wyllie MG, Thompson TC. Transforming growth factor beta 1 transduced mouse prostate reconstitutions: II. Induction of apoptosis by doxazosin. Prostate. 1997 Nov 1;33(3):157-63.
- 122) Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P. Long-term treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin: a 12-18 month assessment. BPHALF Group. Br J Urol. 1993 Nov;72(5 Pt 1):615-20.
- 123) Buzelin JM, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC, et al. A double blind placebo-controlled trial of sustained-release alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1995;153(Suppl): 274A(abstract).
- 124) Lukacs B, McCarthy C, Grange JC. Long-term quality of life in patients with benign prostatic hypertrophy: preliminary results of a cohort survey of 7,093 patients treated with an alpha-1-adrenergic blocker, alfuzosin. QOL BPH Study Group in General Practice. Eur Urol. 1993;24 Suppl 1:34-40.
- 125) Yalçınkaya FR, Gökce A, Davarcı M, Güven EO, İnci M, Kartal SB et al. The impact of NIH-IV prostatitis on early post-operative outcomes of the impact of NIH IV prostatitis on early postoperative outcomes of transurethral resection of the prostate in patients with symptomatic benign prostate hyperplasia. Turk J Med Sci. 2011 ; 41: 515-519.
- 126) AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol. 2003 Aug;170(2 Pt 1):530-47.
- 127) Tezer M, Cangüven Ö, Memmedov F, Kadioğlu A. BPH'de alfa bloker tedavisi ve cinsel işlevlere etkileri. Türk Üroloji Dergisi. 2007; 33:24-35.
- 128) Kirby RS, O'Leary MP, Carson C. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. BJU Int. 2005 Jan;95(1):103-9.
- 129) Yalcinkaya FR, Davarcı M, Akcin S, Gokce A, Guven EO, İnci M, et al. Urodynamic evaluation of acute effects of sildenafil on voiding among males with erectile dysfunction and symptomatic benign prostate. Turk J Med Sci. 2012; 42: 951- 956.
- 130) Van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, et al. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. BJU Int. 2005 Mar;95(4):603-8.

- 131) Faydaci G, Kuyumcuoglu U, Eryildirim B, Aktas A, Tarhan F, Tuncer M. Effectiveness of doxazosin on erectile dysfunction in patients with lower urinary tract symptoms. *Int Urol Nephrol*. 2011 Sep;43(3):619-24.
- 132) American Urological Association. *Clinical Guidelines: Management of BPH ('03/Updated '06)*. Chapter 3 with Appendix: results of the treatment outcomes analysis.
- 133) Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, Lock TM, Vaage S, Speakman MJ. Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol*. 1999 Dec;36(6):609-20.
- 134) Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol*. 1996;29(2):155-67.
- 135) Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, Witjes WP, Khan A. Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol*. 1997 Oct;80(4):597-605.
- 136) Roehrborn CG, Van Kerrebroeck P, Nordling J. Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int*. 2003 Aug;92(3):257-61.

8-EKLER

EK-A IPSS (International prostate symptom score=Uluslararası prostat semptom skoru)

Geçen ay boyunca	Son 30 gün içinde yapılan tüm idrarların						Sizin Skorunuz
	Hiçbirinde	5'te 1'inden az	Yarısından az	Hemen hemen yarısı	Yarısından fazla	Hiçbirinde	
1. İdrar yaptıktan sonra, mesanenizin boşalmadığı hissine kapılma sıklığınız nedir?	0	1	2	3	4	5	
2. İdrar yaptıktan sonra , 2 saatten daha az bir sürede tekrar idrar yapma ihtiyacınızın sıklığı nedir ?	0	1	2	3	4	5	
3. İdrar yaparken birkaç kez durup tekrar başlama sıklığınız nedir?	0	1	2	3	4	5	
4. İdrarınızı tutmakta ne sıklıkla güçlük çektiniz?	0	1	2	3	4	5	
5. Ne sıklıkla idrarınızın akış gücünde azalma hissettiniz ?	0	1	2	3	4	5	
6. İdrar yapmaya başlamak için ne sıklıkla zorlandınız ya da ıkindiniz ?	0	1	2	3	4	5	
Geçen ay boyunca genel olarak,	Hiç	1 kere	2 kere	3 kere	4 kere	5 ya da Fazla	
7. Yatmaya gittikten sabah kalkana kadar bir gecede kaç kere idrar yapmak üzere kalktınız ?	0	1	2	3	4	5	
Toplam (IPSS) Skoru							

EK-B Üriner Semptomlara Göre Yaşam Kalitesi Ölçeği

Yaşamınızın geri kalan kısmında,	Keyifli	Memnun	Çoğunlukla iyi	Orta	Çoğunlukla kötü	Mutsuz	Çok kötü
İdrarınız ile ilgili şartlar şimdiki gibi devam etse kendinizi nasıl hissedersiniz ?	0	1	2	3	4	5	6
Yaşam Kalitesi Değerlendirme Skoru							

EK-C SHIM (Sexual Health Inventory for Men=Erkek Cinsel Sağlığı Değerlendirme) Formu (IIEF-5)

Geçtiğimiz Altı Ay içinde;

1. Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize ne kadar güveniyorsunuz?
 - . 1 Çok az
 - . 2 Az
 - . 3 Orta
 - . 4 Çok
 - . 5 Çok fazla
2. Cinsel uyarı sonucunda oluşan sertleşmeniz kaç kez cinsel birleşmeyi sağlıyacak nitelikteydi?
 - . 0 Cinsel ilişkim olmadı
 - . 1 Neredeyse hiç
 - . 2 Birkaç kez (yarısından az)
 - . 3 Bazen (yarısı)
 - . 4 Çoğu kez (yarısından fazla)
 - . 5 Neredeyse her seferinde
3. Cinsel birleşme sırasında kaç kez ereksiyonunuzu sürdürebildiniz?
 - . 0 Cinsel ilişkim olmadı
 - . 1 Neredeyse hiç
 - . 2 Birkaç kez (yarısından az)
 - . 3 Bazen (yarısı)
 - . 4 Çoğu kez (yarısından fazla)
 - . 5 Neredeyse her seferinde
4. Cinsel birleşme esnasında ereksiyonunuzu sürdürmede ne kadar zorlandınız?
 - . 0 Cinsel ilişkim olmadı
 - . 1 Çok zorlandım
 - . 2 Sıklıkla zorlandım
 - . 3 Orta düzeyde zorlandım
 - . 4 Nadiren zorlandım
 - . 5 Hiç zorlanmadım
5. Cinsel birleşme girişimleriniz sizce kaç kez tatmin ediciydi?
 - . 0 Cinsel ilişkim olmadı
 - . 1 Neredeyse hiç
 - . 2 Birkaç kez (yarısından az)
 - . 3 Bazen (yarısı)
 - . 4 Çoğu kez (yarısından fazla)
 - . 5 Neredeyse her seferinde

SKOR:

EK-D Ejekülasyon Fonksiyonlarını Değerlendirme Anketi

Tedavi Öncesi

A) Son 1 ay içerisinde hiç ejakülasyon (boşalma) oldu mu?

(Evet ya da Hayır)

Eğer cevap evetse aşağıdaki soruyu cevaplayın.

B) Boşalma şekli nasıldı?

1) Normal boşalma

2) Boşalma miktarında azalma vardı

3) Dışarı hiç boşalma olmadı

Tedavi Sonrası

A) Tedavi sonrası hiç ejakülasyon (boşalma) oldu mu?

(Evet ya da Hayır)

Eğer cevap evetse aşağıdaki soruyu cevaplayın.

B) Tedavi süresince anormal bir boşalma hissi oldu mu?

(Evet ya da Hayır)

Eğer cevap evetse aşağıdaki soruyu cevaplayın.

1) Boşalma miktarında azalma vardı

2) Dışarı hiç boşalma olmadı

9-ÖZGEÇMİŞ

Yusuf Selim KAYA, 1981 yılında Ankara'da doğdu. 1996'da Kayseri Fen Lisesi'ne, 2000 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne girdi. 2006-2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Plastik Cerrahi Kliniği'nde çalıştı. 2007 yılında araştırma görevlisi olarak Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda çalışmaya başladı. 2011 tarihinde üç ay süreyle Almanya Klinikum Heilbron'da Robotik ve Laparoskopik Üroloji alanında çalıştı. 2012 yılında uzmanlık eğitimini tamamladı. Evli ve iki çocuk sahibidir.