

**T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE  
ALFA BLOKERLERİN  
PROSTAT REZİSTİF İNDEKSİ'NE ETKİLERİ**

**Dr. Cem GÜLÇİN  
Üroloji Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2008**



**T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE  
ALFA BLOKERLERİN  
PROSTAT REZİSTİF İNDEKSİ'NE ETKİLERİ**

**Dr. Cem GÜLÇİN  
Üroloji Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Doç.Dr. Cavit CAN**

**ESKİŞEHİR  
2008**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

TC  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Cem GÜLÇİN'e ait "Benign Prostat Hiperplazisinde Alfa Blokerlerin Prostat Rezistif İndeksi'ne Etkileri" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

**Tarih:**

<b>Jüri Başkanı</b>	Prof.Dr.Metin KALE Üroloji Anabilim Dalı	İmza
<b>Üye</b>	Prof.Dr.Turgut DÖNMEZ Üroloji Anabilim Dalı	İmza
<b>Üye</b>	Doç.Dr.Cavit CAN Üroloji Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun  
.....tarih ve .....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

**Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ**  
**Dekan**

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimi süresince; tezimin hazırlanmasında değerli vaktini ve tecrübesini benden esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr.Cavit CAN'a, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr.Metin KALE, Prof.Dr.Turgut DÖNMEZ, Doç.Dr.Aydın YENİLMEZ ve Yrd.Doç.Dr.Mehmet TURGUT'a, uzmanlık eğitimimin ilk 3 yılında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgisi, duruşu ve babacan tavırlarıyla hepimize örnek teşkil eden değerli hocam Prof.Dr.Yusuf ÖZYÜREK'e, yaklaşık 5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince omuz omuza çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, hiçbir beklenti içerisinde olmaksızın, tezimin yapım aşamasında, bilgi ve deneyimleri ile büyük katkı sağlayan Radyolog Dr.Ahmet UYSAL'a, tezin istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Yrd.Doç.Dr.Fezan ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Gülçin C. Benign Prostat Hiperplazisinde Alfa Blokerlerin Prostat Rezistif İndeksi'ne Etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2008.** Bu çalışmada, selektif bir alfa bloker olan Tamsulosinin, BPH'li hastalarda, rezistif indeks (RI) değeri üzerine etkilerini ve intraprostatik basıncın değerlendirilmesinde, RI'in güvenilir bir parametre olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Bu amaçla; Temmuz 2006–Şubat 2007 tarihleri arasında kliniğimize AÜSS ile başvuran olgulara, detaylı anamnez, tam idrar tetkiki, PSA, I-PSS, parmakla rektal muayene, üroflovetri (Qmax) ve PVR tetkikleri uygulandı. BPH tanısı alan 28 olguya ve kliniğimize infertilite nedeniyle başvuran 25 olguya (kontrol grubu), transrektal olarak hem gri-skala, hem de Doppler USG uygulandı. Bu incelemeden hemen sonra, BPH hastalarına yaklaşık 3 ay süreyle Tamsulosin kapsül 0.4 mg/gün başlandı. Tam idrar tetkiki ve PSA düzeyi dışında tedavi öncesi yapılan tetkikler, tedavi sonrasında da tekrarlandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası BPH hastalarından ölçülen Qmax, PVR, IPSS ve QOL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler mevcuttu. Bu değişiklikler Qmax'da artış, PVR'da azalma, IPSS ve QOL'nda iyileşme şeklinde belirlendi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası BPH hastalarından ölçülen TZV, TPV ve TZI değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Tedavi öncesi BPH hastalarından ölçülen üretral ve kapsüler arter RI değerleri ile tedavi sonrası BPH hastalarından ölçülen üretral arter RI değerleri, kontrol grubu hastalarından anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca, tedavi öncesi ve tedavi sonrası BPH hastalarına ait RI değerleri karşılaştırıldığında; tedavi sonrası üretral arter RI değerinde anlamlı bir azalma olduğu izlendi. Çalışmaya dahil edilen BPH ve kontrol grubu hastalarının tamamını içeren korelasyon analizinde ise; yaş, TZV, TPV ve TZI değerleri ile üretral arter RI değerleri arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu. Sonuç olarak; alfa bloker tedavisinin, üretral arter RI değerinde anlamlı bir azalma sağladığını ve RI'in intraprostatik basıncın değerlendirilmesinde, güvenilir bir parametre olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** BPH, transrektal Doppler ultrasonografi, rezistif indeks, Tamsulosin

## ABSTRACT

**Gülçin C. The effects of alpha-blockers on resistive index of prostate in benign prostatic hyperplasia. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Urology, Eskişehir, 2008.** In this study, we aimed to show the effects of Tamsulosin, a selective alpha-blocker, on resistive index (RI) value, and whether RI is a reliable parameter to evaluate intraprostatic pressure. Therefore, we had detailed history from the patients presented in our clinic with lower urinary system symptoms between July 2006 and February 2007 and we performed urinalysis, PSA, I-PSS, rectal examination, uroflowmetry (Q<sub>max</sub>) and PVR. We also performed both grey-scale transrectal and Doppler USG to 28 cases with BPH and 25 cases with infertility as control group. Following this examination, BPH patients started to take Tamsulosin 0.4 mg/day for about 3 months. All before treatment assays were repeated after the treatment except urinalysis and PSA level. There were statistically significant differences between Q<sub>max</sub>, PVR, IPSS and QOL values in before treatment and after treatment patients. Q<sub>max</sub> value showed an increase while PVR decreased and IPSS and QOL improved. TZV, TPV and TZI values of before treatment and after treatment patients were significantly higher than that of control group. The RI values of urethral and capsular arteries in before treatment and urethral arterial RI values in after treatment were significantly higher than the values of control group. In addition, when we compared the RI values of before and after treatment, we observed a meaningful decrease in urethral arterial RI values, while there was no meaningful decrease in capsular arterial RI values. The correlation analysis including all BPH and control patients demonstrated a positive correlation between age, TZV, TPV, TZI values, and urethral arterial RI values. Consequently, we reasoned that alpha-blocker therapy provided a meaningful decrease in urethral RI value and RI could be used as a reliable parameter to evaluate intraprostatic pressure.

**Key words:** BPH, transrectal Doppler ultrasonography, resistive index, Tamsulosin

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Prostatın Embriyolojisi	4
2.2. Prostatın Anatomisi	4
2.3. Benign Prostat Hiperplazisinin Etyopatogenezi	8
2.4. Patofizyoloji	15
2.5. Tanı Yöntemleri	19
2.6. Benign Prostat Hiperplazisinde Tedavi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Transrektal Ultrasonografi	44
3.2. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AR</b>	Androjen Reseptörü
<b>AUR</b>	Akut Üriner Retansiyon
<b>AÜSS</b>	Alt Üriner Sistem Semptomu
<b>BPH</b>	Benign Prostat Hiperplazisi
<b>DHT</b>	Dihidrotestosteron
<b>EGF</b>	Epidermal Büyüme Faktörü
<b>FGF</b>	Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>GnRH</b>	Gonadotropin serbestleştirici hormon
<b>IGFs</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>I-PSS</b>	Uluslararası Prostat Semptom Skoru
<b>IVP</b>	İntravenöz Pyelografi
<b>KGF</b>	Keratinosit Büyüme Faktörü
<b>LH</b>	Luteinize Edici Hormon
<b>LHRH</b>	Luteinize Edici Hormonu Serbestleştirici Hormon
<b>PVR</b>	Postvoiding Rezidüel İdrar Miktarı
<b>PSA</b>	Prostat Spesifik Antijen
<b>RI</b>	Rezistif İndeks
<b>SHBG</b>	Seks Hormon Bağlayıcı Globin
<b>TGF-β</b>	Transförm Edici Büyüme Faktörü-β
<b>TPV</b>	Toplam Prostat Hacmi
<b>TUİP</b>	Transüretral Prostat İnsizyonu
<b>TULİP</b>	Transüretral Lazer Prostatektomi
<b>TUMT</b>	Transüretral Mikrodalga Tedavisi
<b>TUNA</b>	Transüretral Prostat İğne Ablasyonu
<b>TUR-P</b>	Transüretral Prostat Rezeksiyonu
<b>TUVP</b>	Transüretral Vaporizasyon
<b>TZI</b>	Transizyonel Zon İndeksi
<b>TZV</b>	Transizyonel Zon Hacmi

**ŞEKİLLER**

	<b>Sayfa</b>
2.1. Prostat bezinin zonal anatomisi	6
2.2. Prostat bezinin arteriyel kanlanması	7
2.3. Prostat bezinin venöz drenajı	7
2.4. Prostatın epitelyal ve stromal hücrelerinde testosteron ve DHT'un etki mekanizması	9
2.5. Programlı hücre ölümü ile hücre proliferasyonu arasındaki dengenin bozulması	12
2.6. Mesane detrüsr kası, trigon ve prostatta $\alpha 1$ adrenerjik reseptörlerin dağılımı	17
2.7. Uluslararası Prostat Semptom Skoru Formundan uyarlanan Türk Semptom Skoru	22
2.8. BPH'de uygulanan tedavilerin etkinlik komplikasyon eğrisi	40
2.9. BPH'nin değerlendirilmesi ve medikal tedavisi ile ilgili algoritma	41
3.1. Postvoiding rezidüel idrar miktarının (PVR) hesaplanması	44
4.1. Yaş ile üretral arter rezistif indeks değerleri arasındaki ilişki	53
4.2. TZV ile üretral arter rezistif indeks değerleri arasındaki ilişki	53
4.3. TPV ile üretral arter rezistif indeks değerleri arasındaki ilişki	54
4.4. TZI ile üretral arter rezistif indeks değerleri arasındaki ilişki	54

**TABLULAR**

	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> Normal prostat dokusunda ve BPH'de glandüler ve stromal elemanların dağılımı	18
<b>4.1.</b> Tedavi öncesi BPH'li hastalara ait veriler	46
<b>4.2.</b> Tedavi sonrası BPH'li hastalara ait veriler	47
<b>4.3.</b> Kontrol grubu hastalarına ait veriler	48
<b>4.4.</b> Tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarda değişkenlerin karşılaştırılması	49
<b>4.5.</b> Tedavi öncesi TZV, TPV ve TZI değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	49
<b>4.6.</b> Tedavi sonrası TZV, TPV ve TZI değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	50
<b>4.7.</b> Tedavi öncesi ve tedavi sonrası BPH'li hastalarda RI değerlerinin karşılaştırılması	50
<b>4.8.</b> Tedavi öncesi BPH'li hastalardan ölçülen RI değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	51
<b>4.9.</b> Tedavi sonrası BPH'li hastalardan ölçülen RI değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	52

## 1. GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlanan erkeklerde alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) neden olan patolojik bir durumdur. 1960'lı yılların başından itibaren yapılan yoğun araştırmalara rağmen erkeklerdeki prostat büyümesinin etiyojisi, sebep-sonuç ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Önceleri, oluşan semptomların sebebi olarak büyüyen adenom dokusunun oluşturduğu üretral direnç artışı gösterilirken (statik komponent), günümüzde buna ek olarak mesane boynu ve prostatik kapsül içinde yoğun olarak bulunan  $\alpha$ -1 adrenerjik düz kas hücrelerinin hipertrofisi (dinamik komponent) ve yaşlanmaya bağlı gelişen detrusör disfonksiyonunun da alt üriner sistem semptomlarının gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (1). Bu iki komponentin, üretral dirence olan rölâtif katkıları kişiden kişiye ve zaman içinde değişmektedir. Normalde prostatın düz kas içeriği %45 iken, BPH'de bu oran %60'a kadar çıkmaktadır. Bu nedenle düz kas aktivitesi hiperplastik prostat dokusunda normalden daha yüksektir (2). Bu bilgiler ışığında, BPH'nin geleneksel tedavisi olan prostatektominin amacı, esas olarak statik komponentin ortadan kaldırılması iken, alfa blokerler obstrüksiyonun dinamik komponenti üzerine etki gösterir.

BPH'nin ürodinamik prensibi; hipertrofik nodüle bağlı prostatik üretrada meydana gelen mekanik ve fonksiyonel obstrüksiyondur. Cerrahi kapsül tarafından sarılan iç gland içe doğru büyürken kapsülü dışa iter ve bu durum intraprostatik basınçta artış ile sonuçlanır. İntraprostatik basınçtaki artış prostatik üretrada obstrüksiyona neden olduğundan, intraprostatik basınç değerinin doğru olarak değerlendirilmesi, BPH'nin tanısında ve doğru tedavi seçiminde oldukça etkin rol oynayacaktır. Geçmişte, intraprostatik basıncın direkt ölçülmesine yönelik herhangi bir metod tanımlanmamıştır. Ancak, transüretral rezeksiyonla çıkarılan doku ile transrektal ultrasonografi (TRUS) ile ölçülen doku miktarının karşılaştırılmasının, intraprostatik basıncın ölçülebilmesi için iyi bir metod olabileceği düşünülmüştür (3,4). Transrektal ultrasonografi, prostatın bölgesel anatomisini göstermede dikkate değer bir gelişme sağlamış (5), bu özelliği nedeniyle de prostat hastalıklarının tanısında ve takibinde devrim niteliği taşıyan gelişmelere imza atmıştır (6). Kurita ve ark.(7), transizyonel zon indeksinin

(TZI, transizyonel zon volümü(TZV) / toplam prostat volümü (TPV)), BPH'li hastalarda akut üriner retansiyonu öngörmeye iyi bir parametre olabileceğini göstermişlerdir.

Transrektal renkli Doppler ultrasonografi ile yapılan ilk çalışmalar, normal prostatta az miktarda bir kan akışını göstermiş ya da hiç kan akışı göstermemiştir. Buna karşın, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, normal prostat bezinin vasküler anatomisi renkli Doppler ultrasonografi kullanılarak açıklanmıştır (6). İnsan prostatı, ihtiyacı olan kan miktarını sağ ve sol internal iliak arterlerden çıkan prostatikovezikal arterlerden almaktadır. Prostat arterleri daha sonra üretral ve kapsüler arter dallarına ayrılır (6).

Son çalışmalar, Doppler ultrasonografinin, prostatik vasküler yapıların incelenmesi ve prostat hastalıklarının değerlendirilmesinde oldukça faydalı bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur (8,9). Neumaier ve ark.(9), transrektal renkli Doppler görüntüleme ile normal prostatın vasküler anatomisini tasvir etmişler, üretral ve kapsüler arterlerin anatomik olarak prostatta nasıl dağıldığını detaylı bir şekilde açıklamışlardır. Nelson ve Pretorius (10), Doppler görüntüleme ile elde edilen rezistif indeks ( $RI = \frac{\text{peak sistolik hız} - \text{end diyastolik hız}}{\text{peak sistolik hız}}$ ) değerinin vasküler direnç ile korele olduğunu, hızın, hem akım hem de basınç ile ilişkili olduğunu göstermişler, bu nedenle rezistif indeksin prostattaki küçük damarların analiz edilebilmesi için geçerli bir indeks olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu bilgiler ışığında, Kojima ve ark.(11) da, transrektal renkli Doppler ultrasonografinin, BPH'nde intraprostatik basıncı ölçebileceğini ve rezistif indeksin BPH'nin şiddet ve derecesini göstermede yeni bir parametre olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, RI ile prostatın ultrasonografik ve ürodinamik parametreleri arasında da anlamlı bir korelasyon olduğunu saptamışlardır (11). Diğer bir çalışmada ise Tsuru ve ark.(12), artan intraprostatik basınçla beraber prostatı besleyen damarların komprese olabileceğini ve bunun da vasküler dirençte artışa neden olabileceğini ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda,  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptörlerden  $\alpha_{1a}$  alt tipine selektif olan Tamsulosinin, BPH'li hastalarda transrektal renkli Doppler ultrasonografi ile ölçülen rezistif indeks değeri üzerine etkilerini ve intraprostatik basıncın

değerlendirilmesinde, RI'in güvenilir bir parametre olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Prostatın Embriyolojisi

Prostat bezi 10. haftada pelvik üretradan çıkan endodermal invajinasyon (prostatik utrikül) olarak gelişmeye başlar. Bu gelişim çevre mezenkimal dokular tarafından indüklenir. Bu süreç, 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin, testosteronu dihidrotestosterona (DHT) çevirmesine bağlıdır. Prostatik büyüme esnasında, başlangıçta 5 adet bağımsız solid kord oluşur. Onbirinci haftada bu kordlar lümen ve asiniler oluşturur. Onüçüncü haftaya kadar, artan testosteron seviyeleri ile eşzamanlı olarak prostat sekresyonel aktiviteye başlar. Endodermden oluşan prostat asinüslerini saran mezenkim, prostatın düz kas ve bağ dokularına farklılaşır. Böbrek ve mesane gelişimi gibi prostat gelişimi de mezenkim-epitel ilişkisine bağlıdır, ancak prostat gelişimi androjenik aktivitenin etkisi altındadır (13).

### 2.2. Prostatın Anatomisi

Normal prostat dokusu 18 gr ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında olup içerisinde prostatik üretra geçer. Ovoid bir yapıya sahip olmasına rağmen prostat bezi, anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir. Altta daralmış bir apeks, üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir. Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Düz kasın mikroskopik bantları kapsülün posterior yüzeyinden Denonvillier fasyası ile birleşmek üzere uzanırlar. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde ise kapsül endopelvik fasya ile füzyona uğrar. Lateralde prostat, levator ani'nin pubokoksik kısmı ile komşu olup levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile direkt ilişkilidir. Prostatın apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder (14).

#### 2.2.1. Yapı

Prostat %70 glandüler elemanlardan ve %30 fibromusküler stromadan oluşmuştur. Stroma kapsülle devam edip, kollajen ve yoğun düz kastan oluşur.

Stroma, prostatik gland içeriklerini ve ejakülasyon esnasında prostat sekresyonunu üretraya atmak için kontrakte olur (14).

Üretra prostatın uzunluğu boyunca seyreder ve genellikle anterior yüzünde prostata en yakındır. Prostatik duktusların içine kadar uzanan transizyonel epitel ile döşelidir. Bu ürotelyum içte longitudinal, dışta sirküler kas tabakası ile çevrilidir. Arka orta hattın iç kısmında üretral bir kabartı doğar, prostatik üretra boyunca seyreder ve çizgili sfinkterde kaybolur. Bu kabartının her iki yanında tüm glandüler elemanların drene olduğu bir oluk oluşur. Bu noktanın tam ortasında üretra yaklaşık 35 derece öne doğru döner (Ancak bu açı kişiye göre 0 ile 90 derece arasında değişebilir). Bu açı prostatik üretrayı proksimal (preprostatik) ve distal (prostatik) segmentler olarak ikiye ayırır (15,16). Bu üretral açının üzerinden prostatın tüm büyük glandüler elementleri prostatik üretraya açılırlar. Proksimal segmentte sirküler yapıdaki düz kas lifleri, istem dışı çalışan internal üretral sfinkteri oluşturmak için kalınlaşmıştır.

Preprostatik ve prostatik üretrayı birbirinden ayıran açıdan transizyonel zonun kanalları köken alır ve preprostatik sfinkterin altından geçerek onun lateral ve posterior yüzlerinde seyreder. Normalde transizyonel zon, prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur. Ancak, bu oran BPH'de daha yüksektir (14).

Santral zonun kanalları ejakulatuar kanalların açılma bölgesinin çevresinden köken alır. Bu zon prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur ve ejakulatuar kanallardan mesane tabanına kadar bir koni şeklinde uzanır. Adenokarsinomların %1-5 arasında bu zondan kaynaklandıkları düşünülmekteyse de, komşu zonlardaki kanserler tarafından da infiltre edilebilir (14).

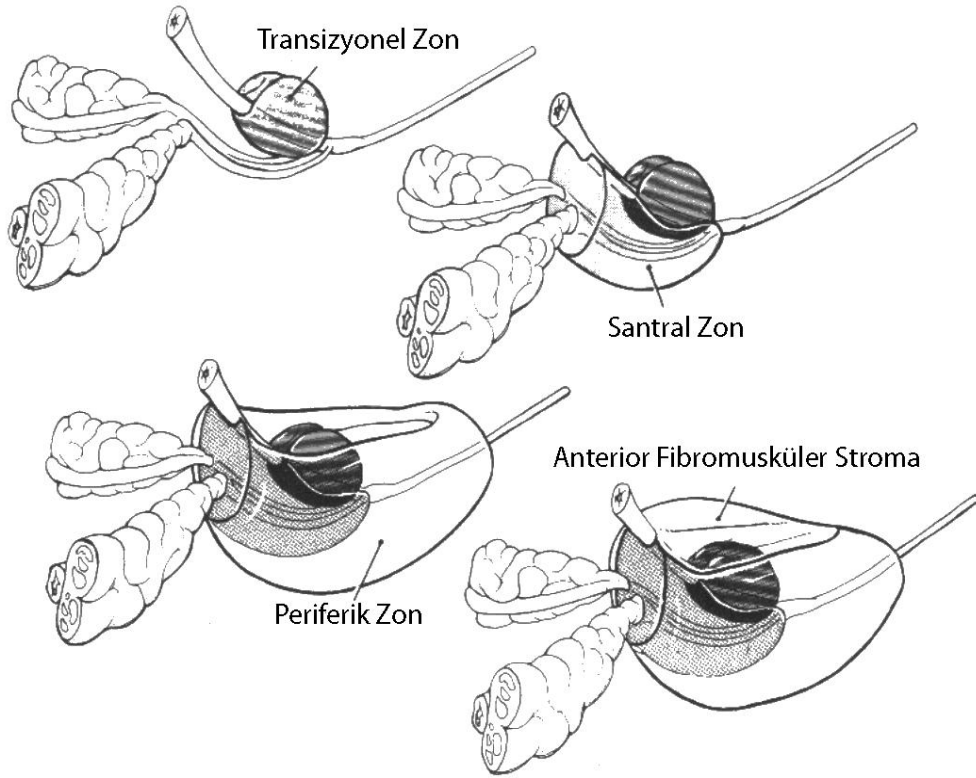
Periferal zon, glandüler dokunun %70'ini oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca (postsfinkterik) prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanır. Ayrıca bu zon kronik prostatitin en sık etkilediği zondur (14).

Prostatik kitlenin yaklaşık 1/3'ü nonglandüler **anterior fibromuskuler stroma** tarafından oluşturulur. Bu bölge normalde mesane boynundan çizgili



sfinktere kadar uzanır, ancak büyük bir kısmı prostatın adenomatöz büyümesinde glandüler doku tarafından kaplanır (14).

Klinik olarak prostat, santral bir sulkus ile ayrılmış iki lateral lob ile mesane içine projekte olabilen median lobdan oluşur. (14).

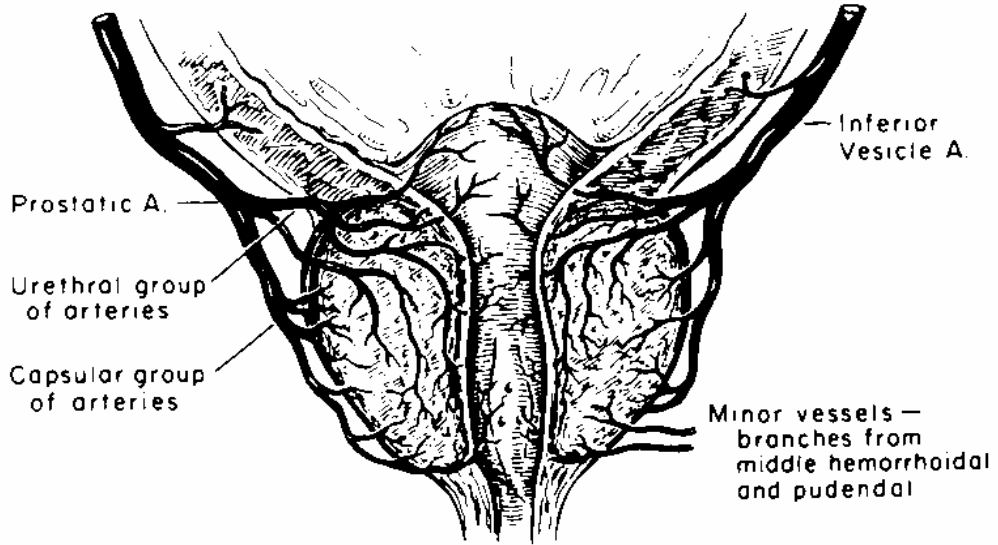


Şekil 2.1. Prostat bezinin zonal anatomisi.

### 2.2.2. Vasküler Dolaşım

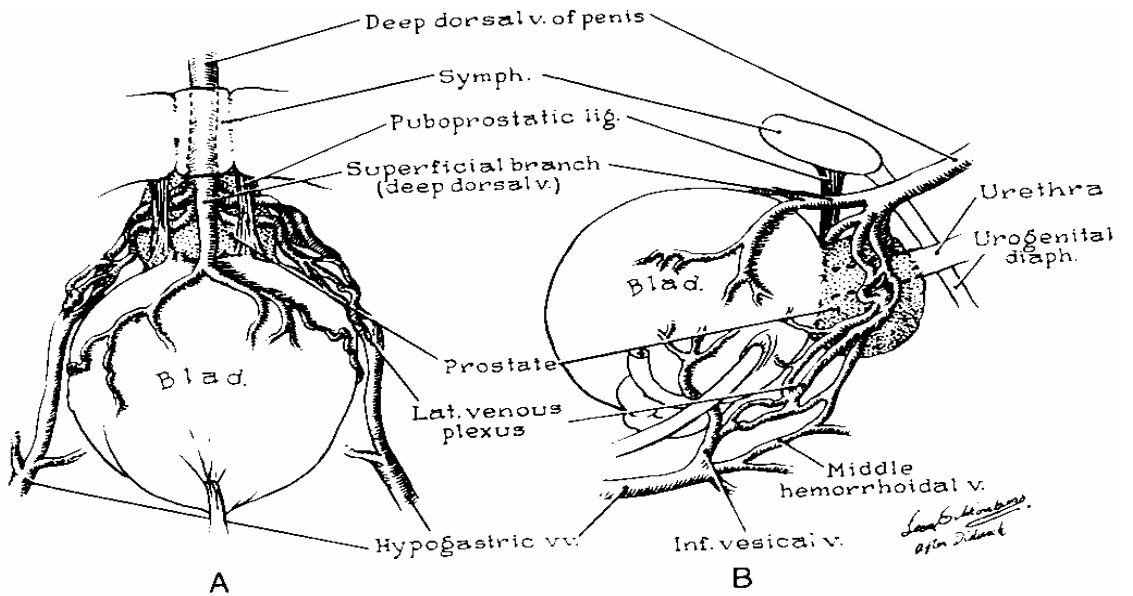
**Prostat bezinin arteriyel kanlanması;** internal iliak arterin dalları olan inferior vezikal ve medial rektal arterler tarafından sağlanır. Beslenmeyi sağlayan asıl dal inferior vezikal arter'den gelir. Beze yaklaştıkça inferior vezikal arter iki ana dala ayrılır. **Üretral arterler;** prostatovezikal bileşkeyi posterolateralden penetre ederek, üretraya paralel olarak içe doğru seyreder. Bu arterler BPH' daki adenomun temel arterleridir. Bu adenomlar rezekte ya da enükle edildiğinde ciddi kanamalar özellikle saat 4 ve 8 pozisyonlarında mesane boynunda ortaya çıkabilir. **Kapsüler arter;** prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernöz sinirlerle beraber

prostataın posterolateralinde seyrederek (nörövaskülör yapı) ve pelvik diaframda sonlanır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Prostat bezinin arteriyel kanlanması.

**Prostatın venleri;** bezin her iki tarafında pleksus oluşturur ve derin dorsal venle birleşerek internal iliak venlere drene olur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Prostat bezinin venöz drenajı.

**Lenfatik drenaj;** primer olarak obturator ve internal iliak lenf nodlarıdır. Drenajın küçük bir kısmı ise direkt olarak presakral ya da eksternal iliak lenf nodlarına olabilir.

### **2.3. Benign Prostat Hiperplazisinin Etyopatogenezi**

BPH, histopatolojik olarak, prostatın periüretral alanlarında artmış epitelyal elemanlar, bağ dokusu, vasküler yapılar ve hipertrofiye uğramış düz kas ile karakterizedir. Yeni epitelyal gland oluşumu normalde fetal gelişim esnasında görüldüğü için, BPH'daki epitel formasyonunun artışı Cunha ve ark.(17) tarafından stromal hücrelerin indüksiyonuyla, **embriyonik yeniden uyanım** teorisiyle izah edilmiştir.

Bu konuda bir başka teori de **programlı hücre ölümünün bozulması** sebebiyle dengenin hücre çoğalması yönünde değişmesidir (18). Vücutta her organda hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasında bir denge vardır. Bir organın büyümesi sadece hücre çoğalması ile olmaz, aynı zamanda hücre ölümünde azalma ile de olur. Androjenlerin ve growth faktörlerin prostatik büyümeyi stimüle ettikleri deneysel olarak bilinmekle birlikte, prostatik büyümeyi sadece bu iki faktörle ilişkilendirmek zordur. Androjenler, sadece hücre proliferasyonunu stimüle etmekle kalmayıp, aynı zamanda hücre ölümünü de inhibe etmektedir (19). Köpeklerde androjen ve östradiol kombinasyonu ile deneysel BPH oluşturulabilmektedir (20-22).

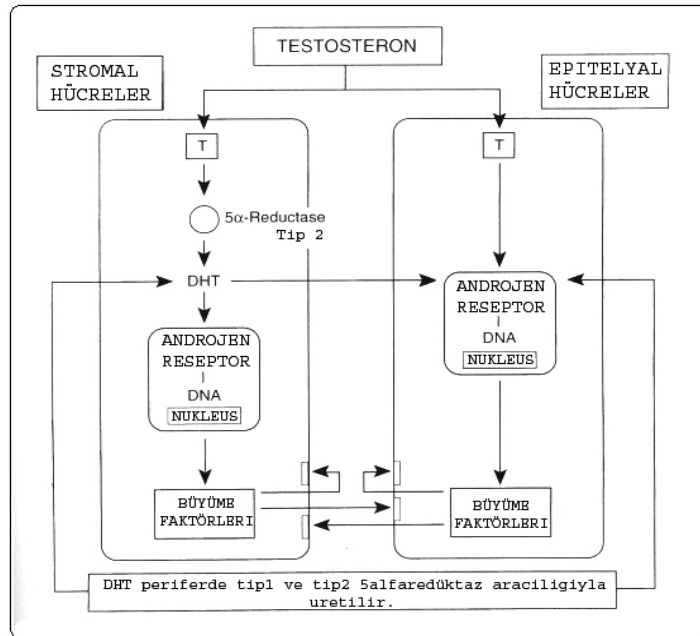
#### **2.3.1. Androjenlerin rolü**

Androjen prostat dokusu için en güçlü mitojendir. Embriyolojik dönemde de prostat gelişiminin androjen varlığına bağlı olduğu bilinmektedir. Hipotalamus-hipofiz-testis yolu ile hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan LHRH, hipofiz bezinden LH salgılanmasına yol açmakta, LH da testislerdeki Leydig hücrelerinde testosteron sentezini stimüle etmektedir. Testosteron prostat epitel hücrelerinde, çekirdek membranına bağlı 5  $\alpha$ -redüktaz enzimi ile, daha potent olan dihidrotestosteron (DHT)'a dönüşür (23). DHT ise, çekirdek reseptörlerine bağlanarak DNA sentezinin artmasına ve bu sayede hücre büyümesine olanak sağlar. Bu bilgiler ışığında, puberteden önce kastre edilenlerde

ya da androjen yapım ve fonksiyonunu etkileyen genetik hastalığı olanlarda BPH gelişmemektedir (24).

BPH gelişiminin, testosteron serum düzeylerinin azaldığı ileri yaşlarda ortaya çıkması, in vitro olarak prostat epitel hücre kültürlerinde androjenin mitojenik etkilerinin görülmemesi androjenlerin tek başlarına etkin olmadıklarını göstermektedir. Serumda testosteron düzeylerinde yaşla birlikte azalma olmasına rağmen, prostatik DHT düzeylerinin ve androjen reseptör (AR) sayısının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (25).

Hücre içerisinde testosteron ve DHT aynı AR'ne bağlanarak etki ederler. DHT'nun AR'lerine affinitesi testosterondan çok yüksektir. Normal prostatik gelişim ve sekretuar fizyoloji için androjenlerin önemine rağmen, ne testosteron, ne de DHT'un yaşlı insan prostatında büyümeye neden olabilecek direkt mitojenik etkisi gösterilememiştir. Gerçekten de, prostatik epitelyal hücre kültüründe, her iki hormon da mitojenik değildir (26). Bununla beraber; birçok büyüme faktörleri ve reseptörleri androjenler tarafından düzenlenir. Prostatta testosteron ve DHT'nun etkisi, büyüme faktörleri ve onların reseptörlerini düzenleyerek indirekt olarak otokrin ve parakrin yollarla olmaktadır (1).



**Şekil 2.4.** Prostatın epitelyal ve stromal hücrelerinde testosteron ve DHT'un etki mekanizması.

### 2.3.2. Androjen Reseptörü

Prostat, diğer androjen bağımlı organlardan farklı olarak yaşam boyu androjenlere cevap verebilme yeteneğini sürdürür. Halbuki peniste, puberte tamamlandıktan sonra, AR salınımı önemsiz noktalara kadar azalır. Böylece kanda, yüksek oranda androjen olmasına rağmen, yetişkin penisinin androjene bağımlı büyümesi durur (27). Tersine prostattaki AR seviyesi yaşlanmayla hala yüksek kalır. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında, hiperplastik prostat dokusunda AR seviyesi gerçekten yüksektir (28). Yaşlanmayla paralel periferik testosteron seviyesi azalmakta, ancak intraprostatik DHT seviyesi normal kalmaktadır. Yaşa bağımlı olarak azalan androjen ve normal prostatik DHT düzeyine rağmen, yaşlanan erkeğin prostatında bulunan yüksek AR seviyesi, yaşlanmaya bağlı prostatik büyümenin ana sebebini oluşturmaktadır (27,28).

### 2.3.3. Dihidrotestosteron ve 5 $\alpha$ -Redüktaz

Temel prostatik androjen DHT'dur. DHT, testosteronun redüksiyonuyla oluşur. Testosteronu DHT'na çeviren 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin ayrı ayrı genlerde kodlanan iki tipi vardır (29). Karaciğer ve deri gibi ekstraprostatik dokularda Tip 1, prostat stromal hücrelerinde ise tip 2 predominanttır. Tip 2 enziminde oluşan mutasyonlar, 5 $\alpha$ -redüktaz enzim eksikliği sendromunda görülen, prostatın rudimenter, eksternal genital organların da feminizan karakterde olduğu klinik fenotipten sorumludur. Finasterid tarafından inhibisyona çok hassastır. Tip 2 enzimi, yaşamın ilerleyen safhasında meydana gelen hiperplastik büyüme için kritik öneme sahiptir. Tip 2, 5 $\alpha$ -redüktaz spesifik antikorlarla yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda, enzimin primer olarak stromal hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir (30). Tip 1, 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi, BPH ya da prostat kanserinde gösterilememiştir (31).

Bütün bu bilgiler, stromal hücrelerin, androjen bağımlı prostat büyümesinde merkezi bir rolü olduğunu göstermektedir. Eğer her iki tip (Tip 1/ Tip 2) 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü, selektif Tip 2 inhibitörünün yerine kullanılacak olursa, periferde üretilen DHT'da inhibe olacaktır (23).

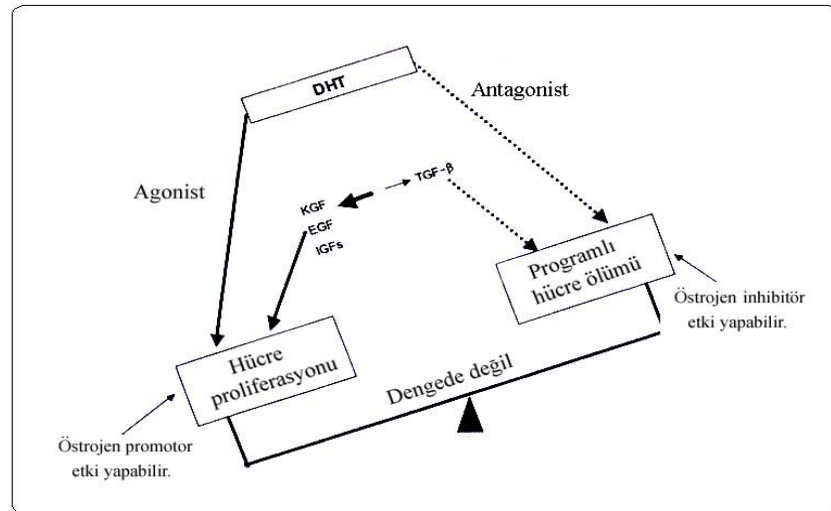
### 2.3.4. Östrojenlerin Rolü

Son zamanlarda östrojenlerin BPH gelişiminde etkin rol oynadıklarını gösteren çalışmalar mevcuttur. İleri yaşlarda Leydig hücrelerinden testosteron üretimi azalmakta ve serum testosteron düzeyi düşmektedir. Buna karşılık, östrojen düzeyi sabit kalmaktadır. Bunun yanı sıra, seks hormon bağlayıcı globulinlerin(SHBG) artması ve testosteronun bu protein için daha yüksek bir afiniteye sahip olması neticesinde, serbest östrojen / serbest testosteron oranı %40 nispetinde artmaktadır. BPH hacmi ile yaşa göre serum hormon düzeyleri karşılaştırıldığında, aralarında doğru orantı bulunduğu; serum serbest testosteron, 17  $\alpha$ -estradiol ve estriol düzeylerinin büyük prostatlarda daha yüksek oldukları gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda da, kastre edilmiş köpeklerde DHT ve 17  $\alpha$ -estradiol birlikte verildiğinde, prostatta hiperplaziye yol açtıkları saptanmıştır (32). Bu sinerjik etkinin, östrojenin androjen reseptörlerinin sayısını artırması sonucunda oluştuğu bilinmektedir. Ayrıca östrojen, DHT yapımında da net artışa neden olmaktadır. Ayrıca, gerek östrojen reseptörlerinin, gerekse 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin stromada bulunması, DHT oluşumunun ve etkisinin östrojenik kontrol altında olduğunu düşündürmektedir. Östrojenik etki ile; DHT yapımında ve AR sayısında artış meydana gelmekte, bunun sonucunda da oluşan DHT-AR kompleksi sayısı artmaktadır. DHT-AR kompleksi, daha sık olarak DNA'ya bağlanmakta, DNA transkripsiyonu sonucu mRNA oluşumu artmakta, mRNA sentezindeki artış da protein sentezi ve hücre büyümesini hızlandırmaktadır. Köpeklerde östrojen tedavisi, stromayı stimüle ederek total kollajen miktarında artışa neden olmaktadır (20). Benzer şekilde, kastre edilmiş maymunlara 17  $\alpha$ -estradiol verilmesi ile santral ve periferik zonlarda sadece stromal hiperplazi oluştururken, periüretral bölgede ileri derecede stromal ve epitelyal büyüme birlikte görülmüştür (33).

Hiç kuşkusuz, BPH gelişiminde rol oynayan pek çok etken vardır. Ancak, sözü edilen çalışma sonuçlarına göre, serumda var olan androjenler, östrojenler ile sinerjik bir etkileşim içinde BPH gelişiminde rol oynamaktadır. Bu gözlemi destekleyen en önemli bulgulardan birisi, transizyonel ve periüretral zonlardan gelişmiş olan BPH dokusunda, androjenleri östrojenlere dönüştüren **aromataz** enzim aktivitesinin, normal prostatlardaki aktiviteye göre daha yüksek olmasıdır (34).

### 2.3.5. Apoptozisin Regülasyonu

Apoptozis; programlı hücre ölümü olup, normal glandüler dengenin sağlanması için gerekli fizyolojik bir mekanizmadır (35). Androjenler, glandda herhangi bir yerde programlanmış hücre ölümünü baskılamaktadır. Kastrasyondan sonra aktif hücre ölümü, luminal epitelyal popülasyonda ve aynı zamanda her kanalın distal bölümünde artmaktadır. Androjenler, glandın değişik bölgelerindeki büyüme düzenleyici faktörlerin lokal üretimi üzerinde düzenleyici etki göstermektedir. Transforming Growth Faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ailesinin üyeleri, bu düzenleyici basamak için muhtemel adaydırlar (36). Ek olarak DHT, erişkin prostatında hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengeyi sağlar. Erişkin prostatta patolojik büyümenin nedenidir. Her biri hücre proliferasyonunda rol alan; Epidermal Growth Faktör (EGF), Keratinosit Growth Faktör (KGF) ve İnsülin Like Growth Faktör (IGFs) gibi büyüme faktörlerinin sekresyonunu ve üretilmesini stimüle edebilir, apoptoziste etkin rol oynayan TGF- $\beta$ 'yi etkileyebilir (37).



**Şekil 2.5. Programlı hücre ölümü ile hücre proliferasyonu arasındaki dengenin bozulması.** Epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörlerinin aşırı hücre proliferasyonuna neden olması ya da TGF- $\beta$ 'nin tek başına epitelyal hücreler üzerinde kuvvetli inhibisyon ve apoptozise yol açması ile denge bozulmaktadır.

### 2.3.6. Stromal-Epitelyal Etkileşim

Prostat dokusunun normal gelişimi ve devamlılığı için altta yatan fibromusküler stroma ile üstte bulunan epitel arasında doğrudan bir etkileşimin varlığı ve bunun gerekli olduğu bilinmektedir (17). Prostat dokusu, puberteden başlayarak erişkin yaşlardaki normal boyutuna ulaşmaya kadar hızla büyümektedir. Bu büyüme, parakrin bir etki mekanizması ile epitelyal çoğalmayı uyaran stroma kaynaklı androjenik etki sayesinde ortaya çıkmaktadır (38). Bir diğer deyişle, androjenlerin epitelyal doku üzerindeki mitojenik etkisi ancak stroma varlığında görülmekte ve mezenkimal dokunun orijinal miktarı, erişkindeki prostat boyutlarını belirlemektedir. Epitelyal-mezenkimal rekombinasyon çalışmaları konuya ilişkin olarak son derece aydınlatıcı bilgiler sağlamıştır. Prostat dokusunun gelişimi sırasında, epitelyal hücreler, mezenkimden kaynaklanan uyarılar ile farklı biçimlerde işlev görecektir şekilde yönlendirilmektedir. Androjenik uyarılar prostatik epitelin çoğalmasını sağlamakla birlikte, in situ koşullarda prostatik büyüme, yine androjenik hormonlardan etkilenen bir doku olan ürogenital mezenkimin varlığına bağlıdır (39). Bu olay, hücre kültürlerinde epitelyal hücrelerin stroma yokluğunda neden androjenlere yanıt vermediğini kısmen açıklamaktadır. Sonuçta, androjenlerin prostatik epitel üzerindeki proliferatif etkisini, doğrudan intraepitelyal androjen reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olarak gelişen bir olay şeklinde açıklamak oldukça zordur. Bu olay, androjen reseptörü taşıyan stromal hücrelerin düzenleyici etkisine bağlı görünmektedir ve farklı türde büyüme faktörleri ile bunların etkilediği proto-onkogenlerin önemli katkıları olmaktadır (40).

İnsanda BPH, ilerleyen yaşla birlikte oluşan hormonal değişiklikler ve peptid yapıda büyüme faktörlerinin etkisi ile stromada mevcut embriyonik büyüme potansiyelinin reaktif olması sonucu ortaya çıkmaktadır. Çoğalan stromal doku, beraberinde epitelyal proliferasyonu getirmekte ve sonuçta da prostatta morfolojik olarak büyüme görülmektedir.

### 2.3.7. Büyüme Faktörlerinin Rolü

Büyüme faktörleri, hücre bölünmesi ve farklılaşmasını uyaran, bazı durumlarda ise inhibe eden küçük peptid moleküllerdir. Kültür ortamında, KGF,



EGF ya da IGF-I ve II gibi peptid yapılı büyüme faktörlerinin prostat epitel hücrelerinde proliferasyonu sağladıkları gösterilmiştir (26). Bunlardan; temel fibroblastik büyüme faktörü (bFGF=FGF-2), asidik fibroblastik büyüme faktörü (FGF-1), INT-2 (FGF-3), KGF (FGF-7), TGF- $\beta$  ve EGF prostat büyümesinde etkilidir. Bu yüzden steroid hormonların BPH oluşumunda tetik mekanizmayı başlattıkları, ancak gelişimin tamamlanmasından peptid yapılı büyüme faktörlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Peptid yapılı büyüme faktörleri, hücrelerin birbirleriyle olan iletişiminden, infeksiyon, travma gibi olaylara cevap vermesinden ve embriyogenesizin koordinasyonundan sorumludur. Ayrıca, mezenkimal ve epitelyal hücrelerin birbirleri ile olan etkileşimlerini, büyüme, farklılaşma ve apoptozis gibi temel hücresel olayları yönetirler (41). Bu büyüme faktörlerinin işlevlerindeki bozuklukların, hiperplazi ya da maligniteye yol açabileceği düşünülmektedir (26,41).

Peptid yapılı büyüme faktörlerinin prostat dokusu üzerine doğrudan etkisinin olduğunu gösteren bulgular vardır. İnsan ve fare prostat hücrelerinin, kültürde proliferere olmak için androjenlere değil, EGF, FGF ya da KGF'ye ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (42,43). Peptid yapılı büyüme faktörleri prostat dokusu ve prostat bezi salgılarında bulunmaktadır ve BPH'de ekspresyonları artmıştır (44). Dahası, izole edilen epitelyal ve stromal hücrelerde peptid yapılı büyüme faktörleri için reseptörler saptanmış ve in vitro çalışmalarda bu reseptörlerin büyüme faktörlerine cevap verdiği gösterilmiştir (45). Ayrıca, deneysel çalışmalar peptid yapılı büyüme faktörlerinin, farelerde prostat büyümesini uyarıcı etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (46). Bütün bunlara ek olarak, androjenlerin, peptid yapılı büyüme faktörlerinin üretimini etkilediği ve peptid yapılı büyüme faktörlerinin de feedback mekanizma ile testislerin androjen üretimini düzenleyebildiği gösterilmiştir (45).

Elde edilen bilimsel veriler; prostat dokusunun, steroid yapıda hormonlar ve değişik büyüme faktörlerinin çok yönlü etkileşimi sonucunda belirli bir düzene sahip olduğunu, bu mekanizmada ortaya çıkacak herhangi bir aksaklığın dengeyi bozarak anormal büyümeye yol açabileceğini göstermektedir.

## 2.4. Patofizyoloji

BPH semptomları ve bu semptomların tedavisiyle ilgili, uzun yıllar içinde oluşmuş çok yoğun bir bilgi birikimi ve klinik deneyim vardır. 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 (47).

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 detrüsr instabilitesiyle veya bozulmuş detrüsr kontraktilitesi ile uyumlu olabilecek bulgular ortaya çıkmaktadır. Ancak, ilginç olarak bu olgularda infravezikal obstrüksiyon olmasa da, prostatektomi sonrası semptomlarda düzelme sağlanabilmektedir (48).

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 (48).

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 (48).

**5. Kronik retansiyon, genellikle hastalığın geç dönem bulgusudur. Kronik retansiyon sonrası obstrüksiyonun giderilmesi ile beklenen semptomatik düzelme çoğu zaman gerçekleşmemektedir (48).**

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 (1).

Hayvan deneyleri ile mesanenin parsiyel obstrüksiyona cevabı araştırılmış, üç evreden geçtiği saptanmıştır (49,50):

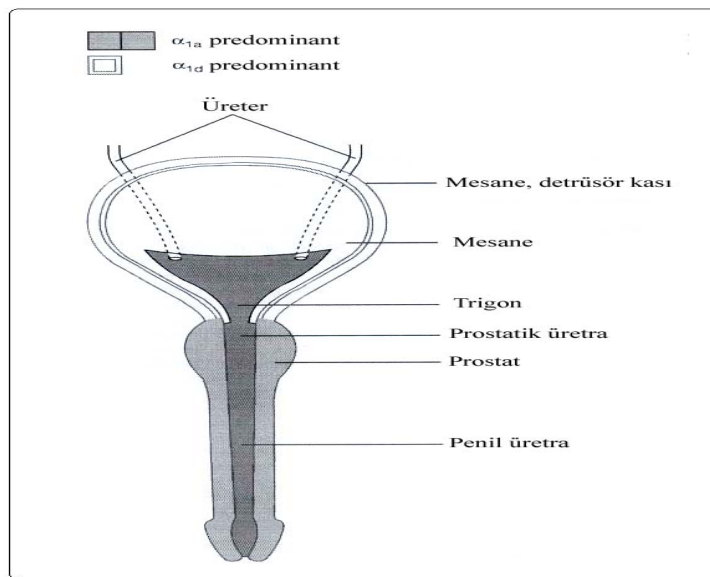
1. Başlangıç(İrritasyon-Obstrüksiyon)evresi,
2. Kompansatuvar evre,
3. Dekompansatuvar evre.

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 (49-51).

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 edilebilir döneme girmektedir (52).

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  $\alpha_1$  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 (53). Prostatta  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörlerin %98'inin prostatik stromada, %2'sinin ise glandüler epitelde lokalize olduğu bildirilmiştir (54). Normal prostat dokusundaki  $\alpha$  reseptörlerin %69,3'ü  $\alpha_{1a}$ , %3,3'ü  $\alpha_{1b}$ , % 27,3'ü  $\alpha_{1d}$  subtipindedir. BPH'li hastalarda prostattaki  $\alpha_{1a}$  subtipi artmakta (%85),  $\alpha_{1d}$  reseptörü azalmaktadır (%14) (55). Trigonda yalnızca  $\alpha_{1a}$  adrenerjik reseptör bulunur. İnsan detrüsr kasında  $\alpha_{1a}$  ve  $\alpha_{1d}$  adrenerjik reseptörler subtipleri bulunurken  $\alpha_{1b}$  subtipi yoktur. Prostatta  $\alpha_{1a}$  adrenerjik reseptör yoğunluğuna karşın detrüsrde  $\alpha_{1d}$  adrenerjik reseptörler daha fazladır (55) (Şekil 2.6).



**Şekil 2.6. Mesane detrüsr kası, trigon ve prostatta  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörlerin dağılımı.** Prostatta  $\alpha_{1a}$  adrenerjik reseptörler baskın olarak bulunurken, mesane detrüsr adelesinde  $\alpha_{1d}$  adrenerjik reseptörler baskın olarak bulunur.

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 (14).

Prostat, glandüler (epitel, duktus, asini ve lümen) ve stromal (düz adele, kollojen, fibroblastlar, vasküler, lenfatik ve nöral elemanlar) elemanlardan oluşur (56). Bunların dağılımı Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Normal prostat dokusunda ve BPH’de glandüler ve stromal elemanların dağılımı.

	<b>Prostat</b>	<b>BPH</b>
Stroma	% 45	% 60
Glandüler Hücreler	% 21	% 12
Asini Lümeni	% 34	% 28
Stoma/Epitel	2 / 1	5 / 1

Mesane, obstrüksiyona adaptasyon gösterir. İnfravezikal obstrüksiyona bağlı mesane mukozası ve detrusör 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 (1).

Obstrüksiyon, mesanede iki tip değişikliğe yol açar. Birincisi, sık idrara çıkma, acil işeme isteği gibi irritatif semptomlara yol açan detrusör kompliyansında azalma, ikincisi ise, idrar akım hızında azalma, kesik kesik idrar yapma, sık idrara çıkma gibi obstrüktif semptomlara neden olan detrusör kontraktilesinin azalması ve olguların çok az bir kısmında gözlenen detrusör yetmezliğidir. Bu ikinci durum, aynı zamanda rezidüel idrar oluşumuna da neden olabilir (1).

Detrüsörün 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 (52). Uzun yıllar bu obstrüktif sürecin sürmesi, yüksek intravezikal basınçla birlikte veziko-üreteral reflü, hidronefroz ve böbrek yetmezliği tablosunu ortaya çıkarabilir (1).

Sonuç olarak; prostatik büyüme (statik komponent), prostatik düz adele hipertrofisi (dinamik komponent) ve yaşlanmaya paralel gelişen detrüsör disfonksiyonunun bu semptom kompleksinin nedeni olduğu kabul edilmektedir (1). Tüm bu bilgiler ışığında; hastalık kompanzatuvar dönemde iken teşhis edilip, medikal ve/veya cerrahi olarak tedavi edilmez ise bazı komplikasyonların meydana gelmesi kaçınılmazdır (1):

#### **Bu komplikasyonlar;**

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

#### **2.5. Tanı Yöntemleri**

Daha önceleri “prostatizm semptomları” olarak kullanılan ve sadece prostata özgül olmayan semptomlar kompleksi son zamanlarda AÜSS olarak adlandırılmaktadır. İleri yaş erkeklerde, alt üriner sisteme ait farklı patolojiler, aynı değilse bile birbirine benzer semptomlar gösterebilir. Bu hastalarda teşhis amaçlı yapılacak ilk iş, semptomların BPH’ne bağlı olup olmadığını göstermektir. İlk incelemenin ve tanısız testlerin esas amacı budur. Bununla birlikte, hastaların büyük çoğunluğunda semptomların prostat harici nedenleri medikal öykü, fizik muayene ve idrar tetkiki ile ayırdedilebilir. İlk incelemeden sonra, teşhisin hala

belirsiz olduğu hastalarda, ilave tanısal testler gerekebilir. Bu testler aynı zamanda tedavi sonucunu öngörmeye de yararlı olabilir. Bu konuyla ilgili pratik uygulamalarda, “guideline” geliştiren iki bağımsız kuruluşun önerileri ön plana çıkmaktadır (25,57).

### 2.5.1. İlk İnceleme

**Medikal Öykü:** Genel sağlık problemleri, önceden geçirmiş olduğu cerrahi girişimler sorgulanmalı ve hastanın planlanabilecek cerrahi girişimlere uygunluğu araştırılmalıdır (25,57). Alt üriner sistem semptomları bulunan bir hastada özellikle sorgulanması gereken konular; hematüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, diyabet, nörolojik hastalıklar (Parkinson, serebrovasküler patolojiler), üretra darlığı, idrar retansiyonu ve semptomların soğukla alevlenip alevlenmediğidir. Hastalara, mesane kontraktilesini bozan (antikolinergikler) ya da idrar akım direncini arttıran ( $\alpha$ -sempatomimetikler) herhangi bir ilaç alıp almadığı sorulmalıdır. Geçirilmiş alt üriner sistem cerrahisine ait bir hikaye, üretra darlığı ya da mesane boynu darlığı ihtimalini arttırır (25,57).

**Fizik Muayene:** Parmakla rektal muayene ve üriner sistemi ilgilendiren nörolojik muayene yapılması şarttır (25,57). Ayrıca, eksternal meatus darlığını ya da palpabl üretral bir kitleyi ayırtmak için dış genital muayene, retansiyondaki bir mesaneyi tespit etmek için ise abdominal muayene yapılmalıdır. Parmakla rektal muayene ve nörolojik muayene, prostata ya da rektuma ait maligniteyi saptamak, anal sfinkter tonusunu incelemek ve semptomlara sebep olabilecek herhangi bir nörolojik problemi ekarte etmek için yapılır. Herhangi bir sertliğin bulunması, nodül saptanması kadar önemlidir (25,57).

**İdrar tetkiki:** Hematüri ve üriner sistem enfeksiyonunu ekarte etmek ve semptomların BPH dışı sebeplerini belirlemek için ya *dipstick* (idrar çubuğu) yöntemi ya da sediment mikroskopisi yöntemi ile yapılmalıdır (25,57). Bakteriüri, üriner sistem enstrümantasyonu yapılmayan BPH’li hastalarda %9 oranında saptanmaktadır (58). İdrar yolu enfeksiyonları ve mesane tümörü, BPH’ni taklit eden semptomlara neden olabilir. Gerekli görülen olgularda, idrar tetkiki, sitoloji ve sistoskopi yardımı ile, bu hastalıkların BPH’den ayrılması gerekmektedir (59).

**Kreatinin Ölçümü:** Günümüzde BPH'ne bağlı mesane çıkım obstüksiyonunun hidronefroz ve böbrek yetmezliğine sebep olabileceği kabul edilmektedir (60). Toplam 12.028 BPH hastasını içeren 1983-1990 tarihleri arasındaki literatür araştırıldığında, bu hastaların %3-30'unda (ortalama %13.6) renal yetmezlik bulunduğu saptanmıştır (25). Gerber ve ark.(61)'nin yaptığı diğer bir çalışmada da, BPH semptomları bulunan 246 hasta değerlendirilmiş ve yaklaşık %11'inde böbrek yetmezliği olduğu tespit edilmiştir. Bu değerlerin yüksek olmasının nedeni olarak, verilerin cerrahi tedavi gören hastaları kapsıyor olması olarak gösterilmiştir. BPH'li hastada renal yetmezlik varsa, postoperatif komplikasyon oranı %17'den %25'e yükselmektedir (62). Eğer AÜSS'ları bulunan hastada yüksek serum kreatinin düzeyi saptanırsa, üst üriner sistemin uygun şekilde görüntülenmesi gerekmektedir (59).

**Uluslararası Prostat Semptom Skoruması (I-PSS):** BPH'li hastalarda obstrüktif (zayıf akım, idrara başlarken bekleme, tam boşalamama hissi, idrar bitiminde damlama) ve iritativ (gece ve gündüz sık idrara çıkma, dizüri, urgency) semptomlar mevcuttur (63). Son yıllarda BPH'li hastalarda subjektif semptomların değerlendirilmesinde, uluslararası kullanım için önerilen standart semptom skorları geliştirilmiştir. Günümüzde BPH'li olgularda en çok kullanılan semptom skoru Amerikan Üroloji Derneği'nin geliştirdiği, güvenilirliği ve geçerliliği yapılan klinik çalışmalarla gösterilen AUA prostat semptom skorudur (64). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bu skorlama sistemine üriner semptomların yaşam kalitesine etkisini değerlendiren bir soru ekleyerek; *International Prostate Symptom Score* (I-PSS)'nu geliştirmiştir. I-PSS, BPH ve AÜSS hakkındaki çalışmaların eksenini oluşturur (59). Gelişimi, geçerliliği ve çeşitli dil ve kültürlerle göre tercüme edilerek standardize edilmiş haliyle, kendi kendine uygulanabilen yedi tane sorudan oluşan semptom skoru toplamda 0'dan 35'e kadar olabilir. I-PSS'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 tedavi uygulansın veya uygulanmasın, semptomlardaki değişme yönünden hastaların takip edilebilmesi amacıyla geliştirilmiştir (65).



Alt üriner sistem semptomları bulunan BPH hastalarının değerlendirilmesinde I-PSS ve buna eşdeğer olan AUA semptom skorunun kullanılması önerilmektedir (25,57).

I-PSS'den UYARLANAN TÜRK SEMPTOM SKORU							
Hasta Adı :	Doğum Tarihi :	Protokol No :					
Değerlendirme Tarihi :	İlk değerlendirme ( ) ..... tedavi sırasında izlem, ..... tedavisinden sonra izlem, ..... cerrahi sonrası izlem						
ULUSLAR ARASI SEMPTOM SKORU (I-PSS:International Prostate Symptom Score)							
Son 1 ay içerisinde	Hiçbir zaman (seyrek)	Beş defada bir	Yarıdan az (arasıra)	Yarı yarıya	Yarıyından fazlasında (sıklıkla)	Hemen hemen her zaman (genellikle)	
1. İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
2. İşedikten sonraki 2 saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
3. Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5	
4. İdrarınız geldiğinde tutamadığınızı oluyormu?	0	1	2	3	4	5	
5. İdrarın akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
6. İdrara başlarken ıknarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5	
	Hiç	1 kere	2 kere	3 kere	4 kere	5 kere ya da daha fazla	
7. Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0	1	2	3	4	5	
Toplam sor(S) :							
ÜRİNER SEMPTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ							
	Mutlu olurum	Memnun olurum	İyi	Kararsız (bazen iyi, bazen kötü)	Çoğunlukla kötü	Mutsuz olurum	Berbat
1. Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar durumunuz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz?	0	1	2	3	4	5	6
Yaşam kalitesi değerlendirme indeksi (L) :							
Semptom skorunun değerlendirilmesi:							
0-7 : Hafif derecede semptomatik							
8-19 : Orta derecede semptomatik							
20-35 : Ciddi derecede semptomatik							

**Şekil 2.7.** Uluslararası Prostat Semptom Skoru Formundan uyarlanan Türk Semptom Skoru.

**Serum Prostat Spesifik Antijen(PSA):** Prostat bezi epitelinden salgılanan, 33 kDa ağırlığında, %93 aminoasit ve %7 karbonhidrat içeren tek zincirli bir glikopeptiddir (66,67). Prostat spesifik antijen, kallikrein gen

ailesinden olan bir serin proteazdır ve prostat asinüsünü döşeyen epitel hücrelerinde üretilerek prostat lümenine salgılanır. Seminal veziküllerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur (68). Seminal veziküllerdeki esas görevi, ejakülasyonla ortaya çıkan seminal koagülümün likefaksiyonudur (69). Prostat spesifik antijen, prostat dokusuna özgül olmasına karşın, hem malign hem de benign prostat dokusundan salgılandığı için prostat kanserine özgül değildir. Ancak çok yüksek düzeylerde (>50 ng/ml) bulunduğunda, tek başına prostat kanseri için spesifik olabilir (70).

PSA yarı ömrünün 2,2-3,2 gün olmasına karşın PSA değerinin gerçek serum düzeyine dönmesi, artışa neden olan girişim veya hastalığın doğası ve süresinden etkilenmektedir. Ejakülasyondan sonra serum PSA değeri artar ve 48 saat sonra gerçek serum düzeyine döner (71). Prostat masajı sonrası serum PSA düzeyi yaklaşık iki kat artarsa da, parmakla rektal muayenenin PSA değerine anlamlı etkisi saptanamamıştır (72). Sistoskopi veya üretral kateterizasyon, serum PSA düzeyinde klinik olarak anlamlı artış (yaklaşık 4 kat) yaratır, PSA'nın normal serum düzeyine dönüşü 2-3 haftayı bulur (73). Transrektal ultrasonografinin anlamlı etkisi olmamasına karşın prostat iğne biopsisi ile anlamlı artışlar bildirilmiştir (74). Prostat biopsisi sonrası gerçek PSA değerine dönüş süresi 14-17 gündür, bazılarında 30 gün sürebilir (73,74). Akut prostatit ve üriner retansiyon değişik derecelerde PSA düzeyini etkilemektedir (75-77). Üriner retansiyon sonrasında 24-48 saat içerisinde serum PSA düzeyi %50 oranında düşer (77). Akut prostatitin ardından serum PSA düzeyinin taban seviyeye gelmesi 6-8 haftalık bir dönemde olsa da bazı asemptomatik olgularda düzey yüksek kalabilir (75,76). Klinik olarak, parmakla rektal bakının PSA değeri üzerine olan etkisi gösterilememiş olmasına karşın, serum PSA ölçümünün parmakla rektal muayeneden önce yapılmasının daha sağlıklı ve güvenilir olacağı düşünülmektedir (78).

Prostat kanseri de BPH gibi AÜSS'na yol açabilir. Hatta prostat kanseri sıklıkla BPH ile birlikte bulunur. 70 yaşın altındaki erkeklerde parmakla rektal muayene ile birlikte tetkik edilebilir. Daha doğrusu 10 yıldan daha fazla yaşam beklentisi olan erkeklerde prostat kanseri ile birlikte bulunan BPH'nin tedavisi değişir. Bu sebeple BPH değerlendirilmesinde yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde

olan tüm AÜSS'lu erkek hastalarda PSA düzeyi tayin edilmelidir (25). Histolojik olarak BPH tanısı konan hastaların birçoğunda serum PSA düzeyinin 4 ile 10 ng/ml arasında olduğu bilinmektedir. Bu değerler arasında PSA düzeyine sahip BPH'li hastalar ile erken evre prostat kanseri arasında yakın ilişki vardır. Monda ve ark.(79), prostat kanserli hastaların (pT1) %58'inde, BPH olan hastaların ise %50'sinde PSA'nın 4 ng/ml'nin altında olduğunu, ayrıca PSA'sı 4 ile 10 ng/ml arasında olan hastaların %31'inde BPH, %25'inde ise prostat kanseri bulunduğunu saptamışlardır.

### 2.5.2. Ek Tanı Testleri

İlk incelemenin ardından, hastanın AÜSS'nin hala BPH dışı bir sebepten olma ihtimali varsa, ilave tanı testlerine başvurulmalıdır. "Agency for Health Care Policy and Research" (AHCPR) BPH guideline'ında, ilk incelemesi normal, I-PSS'u hafif semptomatik (0-7) olan hastanın ek tanı testine ihtiyacı olmadığı bildirilmektedir (25). Bu hastalar, "Konservatif izlem" programına alınmalı ve takip edilmelidir. İdrar akım hızı ölçümü (Qmax), işeme sonrası rezidüel idrar miktarı ölçümü (PVR) ve basınç-akım çalışmaları, orta-şiddetli düzeyde semptomları bulunan hastaları (I-PSS $\geq$ 8) incelemek için uygun testlerdir (25). Uluslararası Konsensus, idrar akım hızı ve PVR ölçümlerini tavsiye etmektedir (57,80).

**Üroflovetri:** Üroflovetri, işeme olayı süresince idrar akım hızının elektronik olarak kaydedilmesidir. Alt üriner sistem obstrüksiyonunu araştırmak için kullanılan tek ve en iyi non-invaziv ürodinamik testtir. AÜSS'ları olan hastaların yakınmalarını açıklayamaz. Düşük idrar akım hızı herhangi bir obstrüksiyondan kaynaklanabileceği gibi (prostat hiperplazisi, üretra darlığı, mead arlığı), detrüör hipokontraktilesinden de kaynaklanabilir. İşenen idrar miktarı 125-150 ml'den az olursa idrar akım hızı ölçümü çok güvenilir değildir. Maksimal idrar akım hızı (PFR, Qmax) BPH'li hastaları belirlemede ortalama akım hızından (Qave) daha spesifiktir (25).

Üroflovetride, mevcut bilgilerle bir eşik değer belirlemek ve buna dayanarak tedavi yöntemi seçmek doğru değildir. Ama semptom skoru ile birlikte kullanıldığında mesane çıkım obstrüksiyonunu belirlemede güvenilirliğinin

yüksek olduğu bildirilmiştir (57).  $Q_{max} < 4 \text{ ml/s}$  ise detrusör hipokontraktilitesini düşündürür.  $Q_{max}$ 'ın 10–15 ml/s değerleri arası gri zon olarak değerlendirilir. 10 ml/s'den düşük değerler mesane çıkım obstrüksiyonunu gösterirken (%12 non-obstruktif patoloji), 15 ml/s'den büyük değerler ise non-obstruktif patolojiyi (%25'i obstruktif patoloji) gösterir (81).

Kesin olmamakla birlikte,  $Q_{max}$  değeri 15 ml/sn'den yüksek olan hastalarda, 15 ml/sn'den düşük olan hastalara göre prostatektomi sonrası hasta memnuniyeti daha azdır. Cerrahi memnuniyetsizlik oranını azaltmak için, ciddi olarak prostatizm semptomları olan, fakat  $Q_{max}$  değeri 15 ml/sn'den daha yüksek olan hastalara basınç-akım çalışması gibi ileri ürodinamik testler yapılması uygun olabilir (82).

**Rezidüel idrar miktarı (PVR):** PVR, kateterizasyon, endoskopi, intravenöz pyelografi (IVP), işeme sistoüretrografisi, radyoizotopik çalışmalar ve ultrasonografi ile ölçülebilmektedir. Tek bir kateterizasyon (takıp çıkartma) ile yapılan ölçüm altın standart olarak kabul edilmektedir, ancak bu işlem infeksiyon, hemoraji, bakteriyemi ve sepsis gibi riskler taşımaktadır. Literatür verileri incelendiğinde, transabdominal ultrasonografinin rezidü miktarını yeterli doğrulukta saptayabildiği görülmektedir. Ancak, bir hastaya ait değişik ölçümlerin bile kendi arasında gösterdiği farklılıklar, çoğu yöntem için belirtilen standart hatadan daha geniştir. Bruskewitz ve ark. (83), 24 saat içinde tekrarlanan kateterizasyonla yapılan ölçümlerde, çok geniş oynamalar saptamışlardır.

Dördüncü Uluslararası BPH Konsültasyonu (57)'nda, PVR ölçümü "Konservatif İzlem" ya da diğer konservatif yöntemlerin uygulandığı hastalarda, ilk değerlendirme ve takipleri için önerilmiştir. PVR, tek başına yetersiz bir parametredir. PVR miktarı yüksek olan hastalarda "Konservatif İzlem" yönteminin başarısızlığı daha fazla öngörülmekle birlikte, kötü sonuca işaret edecek eşik bir PVR miktarı bilinmemektedir. Bununla birlikte normal erkeklerin %78'inde PVR miktarının 5 ml'den az, yine tüm normal erkekler gözönüne alındığında PVR miktarının daima 12 ml'den az olduğu bilinmektedir (84). Postvoiding rezidü miktarının 50 ml'nin üzerinde olması klinik olarak anlamlı

iken, 250 ml'nin üzerindeki değerler ise detrüör yetmezliğine işaret etmektedir (85).

### 2.5.3. BPH için Cerrahi Gereken Hastalarda Tanısal Testler

Gerek "AHCPR" gerekse "International Consensus guideline" ları, hastanın tekrarlayan üriner retansiyon öyküsü varsa (en az 1 defa kateter çıkarılmasına rağmen tekrar retansiyon gelişmişse) ya da BPH'ne sekonder olarak tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, gross hematüri, mesane taşı, böbrek yetmezliği ya da büyük boyutta mesane divertikülü varsa cerrahi girişim önermektedirler (25,57). Bu durumda, üriner retansiyonun sebebi olarak primer mesane hastalığından şüphelenilmedikçe ileri tanı testi yapmaya gerek yoktur. Böyle bir durumda, ürodinamik çalışmalar yardımcı olabilir. Sistoskopi rutin olarak yapılmamalı, cerrahi bir girişim planlanan hastalara girişimden hemen önce yapılması uygundur (25).

**Basınç-Akım Çalışmaları:** İnvaziv bir ürodinamik tetkik olup, işeme esnasında üroflowmetride kaydedilen akım hızının ölçümünün yanısıra, detrüör basıncının da ölçülmesi ile yapılmaktadır. Mesane çıkım obstrüksiyonu tanısının konmasında en iyi metoddur. En önemli parametre, maksimum akım hızı (Qmax) esnasındaki detrüör basıncıdır (Pdet at peak flow). Maksimum akım hızı ile, o andaki detrüör basıncının karşılaştırıldığı grafikler (Abrams-Graffiths, Schafer vb) yardımı ile obstrüksiyon tanısının konması mümkündür. Ancak bu sayede düşük Qmax değerinin detrüör yetmezliğine bağlı olup olmadığı anlaşılabilir. Ayrıca, cerrahi tedavinin başarısını önceden saptayabilen yegane yöntem de yine basınç-akım çalışmasıdır.

Başlangıç incelemeleri olan üroflowmetri ve PVR, mesane çıkım obstrüksiyonunu düşünmek için yeterli değilse, özellikle bir invaziv tedavi düşünülüyorsa ya da daha önce başarısız bir cerrahi sonuç alınmışsa, basınç-akım çalışması ile daha ileri ürodinamik tetkik yapılmalıdır (25). Basınç-akım çalışmaları, obstrüksiyona sekonder gelişmiş düşük Qmax'lı hastaları, dekompanze ya da nörojenik mesane disfonksiyonu sebebiyle oluşan düşük Qmax'lı hastalardan ayırdeder. Basınç-akım çalışmaları; aynı zamanda, normal

akım hızına sahip semptomatik hastalarda yüksek basınçlı obstrüksiyonu da gösterir (85).

**Dolum Sistometrisi:** Dolum sistometrisi, mesane kapasitesi, inhibe edilemeyen detrüsör kontraksiyonları varlığı ve eşik değeri, mesane kompliyansı hakkında bilgi veren invaziv bir ürodinamik tetkiktir. Alt üriner sistem semptomları olan hastaların pek çoğunun incelenmesinde sınırlı yarar sağlar ve rutin uygulamada yeri yoktur. Dolum sistometrisi, AÜSS'ları bulunan, bilinen ya da şüphelenilen nörolojik lezyonu olan hastaların değerlendirilmesinde yararlı olabilir, fakat basınç-akım çalışmaları daha fazla bilgi verir.

İnhibe edilemeyen detrüsör kontraksiyonları (Detrüsör Aşırı Aktivitesi, DAA) varlığı, AÜSS'ları bulunan hastaların yaklaşık %60'ında vardır ve irritatif işeme semptomları ile sıkı korelasyon gösterir (25). İrritatif semptomlar, hastayı en fazla rahatsız eden ve doktora başvurmasına neden olan semptomlardır.

DAA; obstruktif, nörojenik, idiyopatik ve yaşa bağlı olabilir. Prostatik obstrüksiyonla DAA birlikteliği %50-80'dir ve obstrüksiyon giderildikten sonra DAA pek çok hastada kaybolur. DAA olan hastaların sadece 1/4'ünde tedavi sonrası inhibe edilmemiş detrüsör kontraksiyonları devam eder. Bunların çoğu kalıcı DAA'li hastalardır ve bunları preoperatif sistometri ile belirlemek zordur (25). Alt üriner sistem semptomları bulunan hastalarda, Diabetes Mellitus, Parkinson Hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü gibi nörolojik hastalık öyküsü varsa, BPH'nde, nörojenik nedenli DAA'nin ayırıcı tanısı için dolum sistometrisi önerilir.

#### **BPH'de Ürodinami Endikasyonları**

1. AÜSS ile birlikte nörolojik hastalık öyküsü olan hastalar
2. Genç erkekte AÜSS bulunması
3. 200 ml nin üzerinde PVR'ı bulunan hastalar
4. AÜSS ve iyi idrar akım hızı olan hastalar
5. AÜSS ve irritatif semptom birlikteliği

**Prostat Hacmi:** Gözlemciye bağımlı zayıf bir güvenilirlikte değerlendirilse de, parmakla rektal muayene ile tahmin edilebilir (86). AÜSS bulunan erkeklerde parmakla rektal muayene başlıca iki sebep nedeniyle

önemlidir. İlk olarak, mevcut olabilecek prostat kanserinin saptanmasına yardımcı olması, ikinci olarak da prostat hacmini tahmin edebilmesi ve uygun tedavi alternatifi seçimine yardımcı olmasıdır. Ancak, AÜSS'ları ile gelen bir hastada, prostat şekli ve büyüklüğünün belirlenmesinde, preoperatif uygun cerrahi tedavinin seçilmesinde, transrektal ultrasonografi (TRUS) rektal muayeneden daha değerli bilgiler sunmaktadır. Ayrıca, balon dilatasyon, stent uygulaması, transüretral prostat insizyonu (TUIP) gibi bazı tedavi alternatifleri söz konusu olduğunda, prostat bezinin anatomik özelliklerinin TRUS ile ortaya konması, başarılı sonuç için oldukça önem kazanmaktadır (87).

Prostat hacmini hesaplamak için en sık elipsoid formül ( $\pi/6$  (~0,523) x transvers çap x anteroposterior çap x sefalokaudal çap) kullanılır (88,89). Ancak, sefalokaudal ölçüm cerrahi, spesimenlerle zayıf korelasyon göstermektedir. TRUS ile ölçülen prostat büyüklüğünün, cerrahi olarak çıkarılan doku ağırlığı ile uyum içerisinde olduğu saptanmış (90), buna karşın cerrahi olarak ölçülen prostat büyüklüğü ile obstrüktif semptomlar arasında ancak zayıf bir korelasyon kurulabilmiştir (91,92). Prostatın büyüklüğü arttıkça semptomlar daha sıkıntı verici hale gelmekte ve tedavi gereksinimi artmaktadır. Ancak, BPH tanısını sadece prostatın büyüklüğüne dayanarak koymak yanıltıcı olabilir. Çünkü prostatik büyüklük, çoğunlukla semptomların ciddiyeti, ürodinamik olarak saptanan obstrüksiyon ve en önemlisi tedavinin seyri ile iyi bir korelasyon göstermemektedir (93).

$$\text{Prostat hacmi} = \text{Uzunluk} \times \text{Genişlik} \times \text{Yükseklik} \times 0,523 \quad (2.1)$$

**Üretrosistoskopi:** Alt üriner sistemin anatomisini ve mevcut patolojik durumlarını en iyi gösteren yöntem üretrosistoskopidir. Klasik olarak, endoskopik yolla prostatik lobların büyüklüğünün ve mesane içi değişikliklerin görülmesi, obstrüksiyonun değerlendirilmesinde ve uygun cerrahi tedavinin seçilmesinde kullanılmaktadır. Ancak endoskopik görünüm işeme anındaki mesane boynu ve üretradaki fonksiyonel durumu ortaya koyamamaktadır. Ayrıca, trabekülasyon ve divertiküllerin varlığı da BPH için spesifik değildir. Dolayısıyla, endoskopi ile obstrüksiyonun derecesi ve detrusör kontraktilesi hakkında bilgi edinilmesi mümkün değildir. Bu nedenle klinik kullanımı, uygun cerrahi tedavinin

belirlenmesinde, prostatın şekil ve büyüklüğünün saptanması amacıyla cerrahiden hemen önce uygulanmalıdır. Bununla beraber hematüri (mikroskopik veya makroskopik), mesane kanseri, geçirilmiş TUR-P öyküsü olan, üretra darlığı (üretirit ya da üretral travma öyküsü) düşünülen, mesane taşı veya divertikülü bulunan erkek hastalarda üretrosistoskopi yapılmalıdır.

#### 2.5.4. Üriner Sistemin Görüntülenmesi

**İntravenöz Pyelografi(İVP):** ABD’de 1980’lerin sonunda, BPH hastalarının %73.4’ünde ve özellikle prostatektomi öncesinde, rutin olarak intravenöz pyelografi tetkiki uygulanmaktaydı (94). Sistogram fazında büyümüş prostata ait dolum defektinin görülmesi, özellikle ureter alt uçlarının yukarı doğru itilmesiyle oluşan “balık oltası” görünümü önemli ipuçları olarak kabul edilmekteydi. Bunun yanısıra, İVP ile üst üriner sistem dilatasyonu, mesane taşı, rezidüel idrar miktarı, mesanede trabekülasyon ve divertikül varlığı hakkında da bilgi edinmek mümkündür. Ancak ultrasonografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ve maliyet-yararlılık dengelerini sorgulayan çalışmaların yapılmasıyla, İVP bulgularının operasyon kararını etkilemediği ortaya konulmuştur. Ayrıca ultrasonografinin de direkt üriner sistem grafisi ile birlikte kullanıldığında, İVP’den elde edilebilecek bilgiyi çok daha ucuz ve kolay bir metod olarak sağlayabileceği gösterilmiştir (95,96). Bununla birlikte, İVP’nin kontrast maddeye bağlı belirli bir (iyonik kontrast maddelerde 1/4000, noniyoniklerde 1/100.000) mortalite riski taşımasından dolayı, rutin İVP kullanımının anlamsız olduğu belirtilmiştir (95).

**Ultrasonografi:** Ucuz, noninvaziv ve daha güvenli (kontrast madde kullanılmadığı için) olması nedeniyle büyük ölçüde İVP’nin yerini almıştır. Ultrasonografi ile üst üriner sistem dilatasyonu, mesane taşı, trabekülasyon ve divertikül gibi bulgular saptanabilir. Koch ve ark.(97) tarafından AÜSS’ları bulunan 556 hastada uygulanan renal ultrasonografide, 14 (%2,5) hastada hidronefroz bulunmuş ve bu hastaların serum kreatinin düzeyi ile renal pelvis dilatasyonu arasında paralellik olduğu gösterilmiştir. Otörler renal ultrasonografinin yalnızca yüksek serum kreatinin düzeyi ve/veya postvoidal



rezidüel idrar volümünün yüksek olduğu olgularda endike olduğu sonucuna varmışlardır (1,97).

Bu bilgiler ışığında, sadece hematüri (mikroskopik veya makroskopik), taş öyküsü, üriner enfeksiyon öyküsü, ürogenital cerrahi öyküsü ve böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanan hastalarda ultrasonografi ve/veya İVP tetkikinin yapılması önerilmektedir (25).

## **2.6. Benign Prostat Hiperplazisinde Tedavi**

**1. Fitoterapi (Serenoa Repens, Hypoxis Rooperi, Pygeum Africanum)**

**2. Watchful Waiting “Konservatif İzlem” yöntemi**

**3. BPH'nin Medikal Tedavisi**

**a) Alfa adrenerjik reseptör bloker tedavisi (Tonus Azaltıcılar)**

-Selektif olmayan  $\alpha$ -blokerler (Fenoksibenzamin)

-Selektif  $\alpha_1$ -blokerler (Prazosin, IR Alfuzosin, İndoramin)

-Uzun etkili  $\alpha_1$ -blokerler (Terazosin, Doksazosin, Alfuzosin SR)

-Alt tip selektif  $\alpha_1$ -bloker (Tamsulosin)

**b) Androjen Baskılanması (Hacim Azaltıcılar)**

-GnRH Analogları (Leuprolid, Nafarelin asetat, Cetrorelix)

-Progestasyonel Ajanlar (17 $\alpha$ -Hidroksikortizon, Megesterol)

-Antiandrojenler (Flutamid, Oksandolon, Bikalutamid, Zanoterol)

-5 $\alpha$ -Redüktaz İnhibitörleri

-Tip 2, 5 $\alpha$ -Redüktaz inhibitörü (Finasterid)

-Dual (Tip 1-2) , 5 $\alpha$ -Redüktaz inhibitörü (Dutasterid)

**c) Kombinasyon Tedavileri**

**d) Aromataz İnhibitörleri (Atamestan)**

**4. Minimal İnvaziv Tedaviler**

**a) Prostat Stentleri**

**b) Transüretral Prostat İğne Ablasyonu (TUNA)**

**c) Transüretral Mikrodalga Tedavisi (TUMT)**

**d) Transüretral Lazer Prostatektomi (TULİP)**

**e) Transüretral Prostat Vaporizasyonu (TUVP)**

## 5. BPH'nin Cerrahi Tedavisi

### a) Açık Prostatektomiler (Retropubik, Suprapubik)

### b) Endoskopik Tedaviler

-Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P)

-Transüretral Prostat İnsizyonu (TUİP)

### 2.6.1. Fitoterapi

Antik çağlardan beri bitki özlerinin idrar yapma güçlüğü olan hastalarda kullanıldığı bilinmektedir. Milattan önce XV. yy'da eski Mısır papirüslerinde bu özlerin aynı amaçla kullanıldığı yazılmaktadır. Başta Fransa, Almanya ve Japonya olmak üzere birçok ülkede, 1990'dan beri bu tedavi şekli yaygın olarak kullanılmaktadır. Fitoterapotik ürünler bitkinin kendisi değildir, fakat onların köklerinden, tohumlarından, kabuklarından ya da meyvelerinden elde edilen ekstraktlardır. Bitki ekstraktlarının bileşimi çok karmaşıktır. Bileşenlerinden hangisinin aktif bileşen olduğu bilinmemektedir. Etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Etki mekanizmaları üzerine birçok teori ileri sürülmüştür. Bunlardan bazıları; antiandrojenik etki, antiöstrojenik etki, antiinflamatuvar etki, apoptozis ve antiproliferatif etkidir. Fitoterapik maddelerin etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Literatürde klinik etkinliği gösterilmiş iki ajan, *Pygeum africanum* ve *Serenoa repens*'tir (98-100). Bazı çalışmalarda etkinlikleri finasterid ve  $\alpha$ -blokerlerle eşit saptanırken, plasebo kontrollü bazı çalışmalarda da etkisinin plasebo etkisi ile sınırlı olduğu gösterilmiştir. BPH'nin klasik tedavi alternatifleri arasında önerebilmek için daha çok in vitro ve özellikle de in vivo çalışmalara gerek vardır (101).

### 2.6.2. Watchful Waiting "Konservatif İzlem" yöntemi

BPH, yavaş ilerleyen, bazı kişilerde alevlenme gösterirken bazılarında ise remisyona uğrayan kronik bir hastalıktır. BPH'nin etyolojisi ve doğal seyri tam olarak anlaşılamadığı için, semptomatik evredeki hastaların konservatif olarak izlenmesi konusunda görüş birliği yoktur. Ball ve ark.(102), hafif derecede AÜSS'ları bulunan 107 hastayı içeren serilerinde, yalnızca 10 hastanın cerrahi olarak tedavi edildiğini, 97 hastanın semptomlarında artış görülmediğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Craigen ve ark.(103), orta derecede AÜSS'ları

bulunan hastaların %48'inde 4 ile 7 yıl sonunda semptomların gerilediğini saptamışlardır. Arrighi ve ark.(104), 1.057 erkekte, idrar akımında azalmanın, mesanenin tam boşalmaması hissinin ve rektal muayenede büyük prostatın prostatektomiye belirleyici üç risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır. Bu risk faktörlerini taşıyan 112 hastanın %37'si prostatektomiye giderken, bu risk faktörlerini taşımayan 945 hastada ise bu oran %8 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak; hafif derecede AÜSS'ları bulunan hastalara ait ilk değerlendirmede; detaylı bir medikal öykü, fizik muayene ve idrar tetkiki çoğu zaman yeterli olmaktadır. Bu aşamada hastalar, hastalığın doğal seyri hakkında bilgilendirilmeli ve daha sonra yakın takibe alınmalıdır.

### **2.6.3. BPH'nin Medikal Tedavisi**

#### **Alfa Adrenerjik Reseptör Blokerleri**

BPH'nde cerrahi tedavi, 1970'lere kadar tek tedavi seçeneği idi. ABD'nde yılda 300.000 civarında prostatektomi operasyonu uygulandığı bildirilmiştir. Prostatektomi, etkin ve güvenli bir tedavi şekli olarak uzun yıllar geniş kabul görmüştür (64,105). Ancak, 1989'da Mebust (62)'un yaptığı değerlendirme, prostatektominin sanıldığı kadar başarılı ve sorunsuz bir ameliyat olmadığını ortaya koymuştur. Dörtbin prostatektomi sonrasında % 0.2 mortalite, %16 morbidite ve 10 yılda %15 reoperasyon gereksinimi saptanmıştır. Ayrıca, bir grup hafif semptomlu hasta, başka tedavi seçenekleri olmadığından gereksiz yere opere edilmiştir.

BPH'nde, obstrüksiyona dinamik komponentin %40 oranında katkısı olduğu gösterilmiştir. Hiperplazik dokunun %20-30'u epitel, %70-80'i stromadan meydana geldiği bilinmektedir. Stromanın yaklaşık %40'ını da düz kas oluşturmaktadır (106). Prostat, prostat düz kası, mesane boynu ve üretra sempatik sinir sisteminde inerve edilmektedir ve prostat stromasının düz kas liflerinde yer alan adrenerjik reseptörler esas olarak  $\alpha_1$  adreno reseptörlerdir (107). Alfa-1 reseptörlerinin  $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{1b}$  ve  $\alpha_{1d}$  olmak üzere 3 alt tipi bulunur (108). Mesane boynu ve prostat dokusunda yoğun olarak  $\alpha_{1a}$  alt tipi bulunur ve prostat düz kas tonusunun  $\alpha_{1a}$  adrenerjik reseptörler aracılığıyla sağlandığı gösterilmiştir (109).

Detrüsör kası içerisinde alfa-reseptörler seyrek olarak bulunurken (daha çok  $\alpha_{1d}$ ), muskarinik ve beta-reseptörler oldukça yoğun olarak yer alır (110).

İlk kez Caine (111), 1976'da, BPH'li hastaların semptomatik tedavisinde  $\alpha$ -blokerleri kullanmış ve bu ilaçların detrüsör kontraksiyonlarını bozmaksızın, mesane boynu ve prostatik üretra basınçlarını etkin şekilde düşürdüğünü ortaya koymuştur.

Bu amaçla ilk kullanılan  $\alpha$ -bloker **Fenoksibenzamin**dir. Fenoksibenzamin, aslında feokromositoma tedavisi için kullanılan, non-selektif bir  $\alpha$ -blokerdir. Alfa-1 ve  $\alpha_2$  reseptörlerine karşı afinitesi eşittir. Selektif  $\alpha_1$  bloker olmamasına bağlı olarak, bu ilacın kullanımına bağlı çok sık ve ciddi yan etkiler görülmüştür. Caine (112)'in, fenoksibenzamin kullandığı 49 hastanın 11'inde halsizlik, baş dönmesi, ejakülasyon bozukluğu, burun tıkanıklığı ve akomodasyon bozukluğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca hücre kültürlerinde ve deneysel çalışmalarda, fenoksibenzaminin mutajenik ve karsinojenik etkilerinin gösterilmesi, bu ilacın BPH'deki kullanımını engellemiştir (113).

**Prazosin**, 1970'lerde bulunan ilk  $\alpha_1$  reseptör blokeri olup, BPH tedavisinde uzun yıllar kullanılmıştır. Prazosinin,  $\alpha_2$  reseptörlerini bloke edici etkisinin olmaması, yan etkinin azalmasını sağlamakla birlikte, irritatif semptomları azaltmada fenoksibenzaminden daha az etkili olmasına neden olmuştur (107). Prazosini yine onun gibi kısa etki süreli günde en az iki kez alınması gereken İndoramin ve orta salınımlı (IR) Alfuzosin takip etmiştir. Daha sonraları yarılanma ömürlerinin daha uzun olması nedeniyle günde tek doz kullanılabilen Terazosin, Doksazosin, Alfuzosin SR (yavaş salınımlı), BPH tedavisinde daha emniyetli ve etkin olarak kullanılmaya başlanmıştır (1).

Plasebo kontrollü çalışmalarda  $\alpha$ -bloker ajanlar semptom skorunda %30-40 düzelme ve maksimal idrar akım hızında %16-25 iyileşme sağlamıştır (114). Semptomatik düzelme ilk 48 saatte başlamasına karşın, belirgin düzelme 2-3 hafta içerisinde görülmektedir. Tedaviye başladıktan sonraki 8-12 hafta içerisinde semptomatik düzelme olmazsa, diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (114).

Alfa bloker ajanların yan etkilerinin nedeni; kardiyovasküler ve serebral alandaki  $\alpha$  reseptörlerin blokajına bağlıdır. Hastaların yaklaşık %10-15'inde

görülen en önemli yan etkiler; halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, senkop, sersemlik hissi, rinit, asteni ve retrograd ejakulasyondur. Postural hipotansiyon vakaların %2.5'inde görülmekle birlikte, doz ayarlaması ve/veya günlük dozun gece verilmesi ile bu durum minimize edilebilir (115).

### **Alfuzosin**

Selektif  $\alpha_1$  reseptör blokeridir. Alfa-1 reseptörüne olan afinitesi,  $\alpha_2$  reseptörüne göre 40 kat daha fazladır. Alfuzosinle klinik düzelme 6 haftadan sonra belirginleşmekte ve bazı çalışmalarda bu düzelmenin 30 aya kadar korunduğu belirtilmektedir (116). İdrar akım hızındaki artış ilk 6 ayda önemli değilken, 12. aydan itibaren ve özellikle şiddetli semptomu olanlarda belirginleşmektedir (116). Alfuzosin, genellikle iyi tolere edilmekte ve hipotansiyon gibi yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddete ulaşmamaktadır. Lukacs (117)'ın 13.000'den fazla hastayı değerlendirdiği çalışmasında, günde 3 defa 2.5 mg alfuzosinle vazodilatasyona bağlı yan etkilerin %2.7 oranında gözlemlendiği ve bunların görülme insidansının daha fazla olduğu ileri yaş (>75 yaş) ve/veya birlikte kardiyovasküler sisteme ait hastalığı olan ve tedavi gören BPH hastalarında, ilacın daha dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Son zamanlarda geliştirilen yavaş salınımlı alfuzosinle yapılan çalışmalarda, günde 10 mg dozla önemli semptomatik düzelme sağlanırken, ilaca bağlı vazodilatatör etkilerin en aza indiği saptanmıştır (118). Yaşam kalitesinin değerlendirildiği çok merkezli çalışmalarda da, alfuzosinin etkin ve güvenli olduğu bildirilmektedir (119).

### **Terazosin**

Yaygın olarak kullanılmış, yarı ömrü 12 saat olan selektif  $\alpha_1$  blokerdir ve  $\alpha_1$  reseptör afinitesi  $\alpha_2$ 'ye göre 400 kat daha fazladır. Alfa adrenerjik blokaj yapan diğer ajanlar gibi tedavinin ilk dozlarını takiben kan basıncında düşmeye, özellikle de postural hipotansiyon ve senkoba neden olabilir. Bu yüzden tedavi başlangıcında doz yatarken 1mg'dır ve ilk 3gün 1mg, 11gün 2mg, takip eden günler 5mg verilerek basamak basamak doz arttırılır. Gerekirse doz 10mg'a kadar çıkılabilir. Klinik yanıt için genellikle 5-10mg'lık dozlar yeterli olur. Yeterli klinik yanıt sağlanıp sağlanmadığını belirlemek için 4-6 haftalık bir küre ihtiyaç

vardır. Verilen dozun yaklaşık %40'ı idrarla, %60'ı feçesle atılır, bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu, eliminasyonu önemli derecede etkilemez (120).

Lepor (121), 1995'de, BPH'nin kronik ve ilerleme potansiyeli olan bir hastalık olduğunu göz önüne alarak, terazosinle elde edilen yanıtın uzun vadeli değerlendirilmesi amacıyla yaptığı çalışmada, Qmax'da 2.3-4.0 ml/s artış, irritatif, obstrüktif ve toplam semptom skorlarında %77.1'e varan iyileşme saptamıştır. İzlem sırasında elde edilen düzelmelerin, 42 aya kadar artarak sürdüğü gözlenmiş, buna karşın uzun vadede yan etkilerde önemli artış saptanmamıştır.

BPH'li hastaların yaklaşık %30'nda hipertansiyon olduğu saptanmıştır (122). Alfa blokerlerin bu hasta grubunda fazladan fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. Nitekim Kirby (123), bir çalışmasında, BPH'li hastaları başlangıçta normotansif ve hipertansif oluşlarına göre ayırmış ve kan basıncındaki ortalama değişiklikleri araştırmıştır. Normotansif hastalarda kan basıncında genellikle küçük, klinik olarak önemsiz düşmeler gözlenmiştir. Antihipertansif tedavi almayan hipertansif hastalarda kan basıncında düşüş daha fazla ve klinik olarak önemli derecede olmuştur. Medikal olarak hipertansiyonu kontrol altında olan hastalarda terazosinin kan basıncı üzerine klinik olarak önemli etkisi yokken, hipertansiyonu kontrolsüz hastalarda kan basıncı düşüşü anlamlı derecede fazla olduğu gözlenmiştir.

### **Doksazosin**

Doksozsin mezilat, yapısal ve farmakolojik özellikleri açısından terazosine benzer. Yarı ömrü 22 saat olup, en uzun etkili selektif  $\alpha_1$  blokerdir. Alfa-1 reseptör afinitesi  $\alpha_2$ 'ye göre 100 kat daha fazladır. BPH'nde kullanımı 1990'lardan sonra başlamıştır. Janknegt (124), plasebo kontrollü 5 çalışmayı özetlediği makalesinde (%84'ü 4 mg ve daha düşük doz olmak üzere 1-16 mg/gün doksozsin alan 287 hasta ve plasebo verilen 169 olgu), istatistiksel değerlendirme olmaksızın, doksozsin grubunda semptomatik düzelmelerin daha fazla olduğunu ve hipotansif etkinin terazosinden daha fazla olmasına karşın, diğer yan etkilerin mutad düzeyde kaldığını bildirmiştir. Üretral rezistansta azalma sağlayarak bir hafta gibi erken dönemde rahatlama sağlar. Baş dönmesi, halsizlik, ödem, nefes darlığı ve hipotansiyon plaseboya göre anlamlı olarak

yüksek bulunan yan etkileridir. İlk doza bağlı senkop oluşum sıklığını azaltmak için dozaj, ilk hafta 1mg, ikinci hafta 2 mg ve daha sonra 4mg olmak üzere kademeli olarak arttırılır.

### **Tamsulosin**

Tamsulosin hidroklorürün temel özelliği,  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptörlerden  $\alpha_{1a}$  alt tipine selektif olmasıdır. Bu özelliği sayesinde terazosin ve doksazosine kıyasla daha düşük oranda vazodilatatör yan etkilere neden olur. Tedaviye tam terapötik dozda başlanabilir, dozajın yavaş yavaş titre edilmesi gerekmez. Yarılanma ömrü 10 saattir.

Kawabe ve ark.(125), 270 hastada günde 0.1, 0.2, 0.4 mg dozlarda tamsulosini plaseboyla karşılaştırmış ve Qmax'da istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışla birlikte, ortalama idrar akım hızı, subjektif semptom değerlendirmesi ve rezidüel idrar hacminde belirgin değişiklik saptamıştır. İlacın yan etkisi plasebodan farklı değildi ve iyi tolere edilmiş. Yine Lepor ve ark. (126), 1.488 hastayı değerlendirdiği ve günde 0.4 ve 0.8 mg tamsulosin kullanılan plasebo kontrollü çalışmasında, ilk dozla birlikte Qmax artışının başladığını, her iki dozda da objektif ve subjektif iyileşmenin plaseboya üstün olduğunu ve yüksek dozların bile iyi tolere edildiğini bildirmiştir. Tamsulosinle ilgili Avrupa deneyimi, 0.4 mg'lık dozun iyi tolere edildiğini ve semptomlar ile Qmax düzelmesinin plaseboya göre önemli üstünlük gösterdiği belirlenmiştir (127).

### **Androjen Baskılanması**

Geçmişte androjen supresyonu amacıyla kastrasyon, LHRH analogları ve aromataz inhibitörleri kullanılmış, AÜSS'nda belirgin düzelleme sağlanmasına karşın, özellikle kastrasyon ve LHRH analoglarının cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri nedeniyle artık kullanılmamaktadır (128). Bu amaçla, günümüzde tercih edilen tedavi yöntemi  $5\alpha$ -redüktaz inhibitörleridir.

BPH, işeme semptomlarına neden olan en sık hastalıklardan biridir. Semptomların şiddetinin prostat volümü ile ilişkisi olmadığı bilinmekle birlikte, prostat belli bir hacime erişmeden bu semptomların başlamadığı da bir gerçektir (129). Bu nedenle, BPH tedavisinde prostatik volümün azaltılması, semptomların gerilemesini ya da azalmasını sağlayacaktır.

Androjenler, BPH gelişiminde mekanizmalar tartışmalı olsa da hiç kuşkusuz çok önemlidir. Bununla ilgili pek çok hayvan deneyi gerçekleştirilmiştir. Bunlardan birinde, yenidoğan ratların kastrasyonu ile prostatik büyümenin durduğu, ekzojen androjen verilmesiyle prostatik büyümenin yeniden başladığı gözlenmiştir (130). İnsanlarda kastrasyonun prostatizm semptomlarını geriletmediği 1895'te White (128) ve 1896'da Cabot (131)'un yapmış olduğu çalışmalardan bilinmektedir. Imperato-McGinley (132) ve Walsh (133) tarafından, 1974 yılında, konjenital 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği olan hastalarda prostatın gelişmediği bildirilmiştir. BPH gelişiminde 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin önemli rolünün saptanmasından sonra, 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörlerinin prostatik büyümeyi durduracağı ya da gerileteceği düşünülmüştür. İntrauterin ratlara 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü verildiğinde prostatik farklılaşma biraz oluşmuş, ancak prostatik kanalların gelişimi belirgin derecede eksik kalmıştır (134,135). Klinik BPH patofizyolojisinin sadece prostat hacmine bağlı olmaması, bu tedavi seçeneğini sınırlayan en önemli nedendir.

### **Finasterid**

Finasterid 5 $\alpha$ -redüktaz tip 2 izoenziminin selektif inhibitörüdür. Finasterid DHT'nu serumda %70, prostatta %90 oranında baskılar. Kalan DHT, 5 $\alpha$ -redüktaz tip 1 aktivitesi ile oluşur. Yapılan çalışmalarda finasteridin prostat volümünde %20-30 azalma meydana getirdiği ve bunun sonucu olarak da semptom skorunda %15 iyileşme, maksimal idrar akım hızında da 1.3-1.6 ml/s artış sağladığı gösterilmiştir (136-138).

Altı randomize çalışmanın bir meta-analizi; bazal prostat hacminin, farklı tedavi sonuçlarını öngörmeye kullanılabileceğini ve finasteridin 40 ml'den büyük prostatlarda daha etkili olduğunu göstermiştir (139).

Büyük prostatı olan ya da yüksek PSA'sı olan hastalarda akut üriner retansiyon gelişme ihtimali daha fazladır ve bu hastalar finasterid tedavisinden en fazla yarar görecektir grubu oluşturur (140). Finasterid, BPH'li hastalarda akut üriner retansiyonu ve cerrahi tedavi gereksinimini anlamlı olarak azaltır (141).

Finasterid kullanan hastalarda görülen en önemli yan etki cinsel fonksiyonlar üzerinedir. Finasterid dışındaki prostat hacmini küçülten cerrahi ve



medikal tekniklerin (cerrahi kastrasyon, progestasyonel antiandrojenler, flutamid, GnRH agonistleri), özellikle cinsel yaşam üzerine önemli yan etkileri vardır. Finasterid, plazma ve prostatik DHT düzeylerini kastrasyon seviyesine düşürürken, plazma testosteron seviyesini etkilemez. Böylece diğer hormonal tedavilerin aksine, finasteridle tedavi edilen hastalarda libido, seksüel fonksiyonlar ve kas gücü gibi testosteron etkisindeki mekanizmalar büyük oranda etkilenmez (142). PLESS (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study) çalışmasında finasterid alan hastalarda libidoda azalma (%6.4), empotans (%8.1), ejakülatta azalma (%3.7), memelerde büyüme ve hassasiyet (%1'den az) olarak saptanmıştır. Bu yan etkilerin tedavinin ilk yılında ortaya çıktığı, zamanla artmadığı ve tedaviyi kesecek düzeyde olmadığı gösterilmiştir (143).

Finasteridin prostatik epitelyal volümü azaltıcı etkisi nedeniyle, prostatik epitelyal hücrelerden salınan PSA'nin serum düzeyini düşürmesi beklenen bir sonuçtur. Altı ay boyunca günlük 5 mg finasterid kullanan hastalarda serum PSA düzeyinin ortalama %50 azaldığı, bu değişimin başlangıç PSA değeri ve yaşla ilgili olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle finasterid tedavisi alan hastalarda, 12 ay sonunda, PSA değerinde %50 oranında düşme görülmezse, bu hastaları prostat kanseri yönünden araştırmakta yarar vardır (144).

### **Dutasterid**

Dutasterid, 5 $\alpha$ -redüktaz tip1 ve tip 2 izoenzimini inhibe etmekte ve bunun sonucunda da serum DHT düzeyinde %90 azalma meydana gelmektedir (145). Yüzde doksanın üzerinde azalma hastaların %58'inde 1. ayda, hastaların %85'inde ise 12. ayda görülmüştür. Toplam prostat hacmi ve transizyonel zon hacmini 1. aydan itibaren plaseboya göre anlamlı olarak düşürmüştür. Altıncı ayda daha belirgin olmak üzere, 3 ay gibi kısa bir dönemde I-PSS'da iyileşme sağladığı görülmüştür. İki yıl süren plasebo kontrollü klinik çalışmalarda da, prostat volümünü yaklaşık %26 oranında azalttığı, semptomları düzelttiği, idrar akım hızını arttırdığı, akut üriner retansiyon ve BPH'ne bağlı cerrahi insidansını azalttığı görülmüştür (146,147).

Plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda, plaseboya benzer bir güvenlik profiline sahiptir. Erkek semen hacminde bir azalmaya neden olmuş, yalnız semen

parametrelerinde önemli değişiklikler görülmemiştir. Kemik yoğunluğu ve turn-overda değişiklik izlenmemiştir. İlaç ilişkili yan etkiler açısından en sık gözlenen yan etkiler, plasebo ve dutasterid alan gruplarda sırasıyla (%14, %19) dur. En sık cinsel fonksiyonlar ile ilgili yan etkiler izlenmiş olup, bu yan etkiler; impotans, libido kaybı, ejakülasyon bozukluğu ve jinekomasti olmuştur (146).

### **Aromataz inhibitörleri**

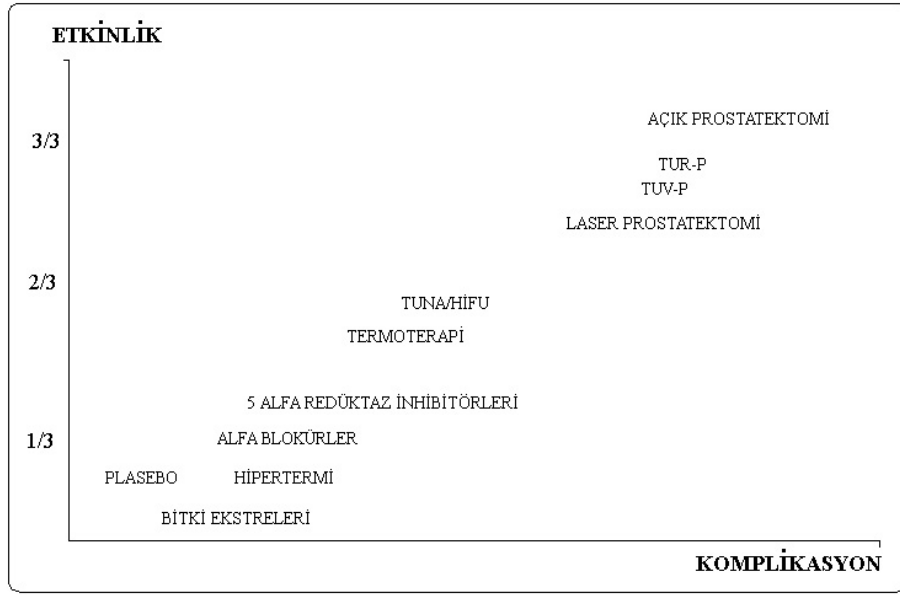
BPH tedavisinde, androjenlerin aromatazasyonunu engellemek için aromataz inhibitörleri kullanılmıştır. Östrojenlerin BPH'nin patogeneğinde rol oynaması aromataz inhibitörlerinin tedavide kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Östrojenler stromal-epitelyal ilişkide aktif rol alarak BPH gelişiminde rol oynar. Deneysel çalışmalarda da, kastre edilmiş köpeklerde DHT ve 17  $\alpha$ -estradiol birlikte verildiğinde, prostatta hiperplaziye yol açtıkları saptanmıştır (32). Bu sinerjik etkinin, östrojenin androjen reseptörlerinin sayısını arttırması sonucunda oluştuğu bilinmektedir. Serumdaki östrojenlerin büyük bir kısmı, periferik dokuda, androjenlerin aromatazasyonu ile oluşmaktadır. Atemestane, hem serum hem de intraprostatik östradiol ve östron seviyelerini düşüren aromataz inhibitörüdür. Ancak, plasebo ile yapılan kontrollü çalışmalarda semptom skoru, idrar akım hızı ve prostat volümünde bir farklılık saptanmamıştır (148).

### **BPH tedavisinde medikal tedavi endikasyonları**

1. Kesin ameliyat endikasyonu olmayan hastaların semptomatik tedavisi
2. Ameliyat olması mümkün olmayan hastalar
3. Ameliyata istekli olmayan hastalar
4. Ameliyat bekleyen hastalar
5. Başka nedenle (inguinal herni vb.) ameliyat olacak hastalarda akut üriner retansiyon profilaksisi

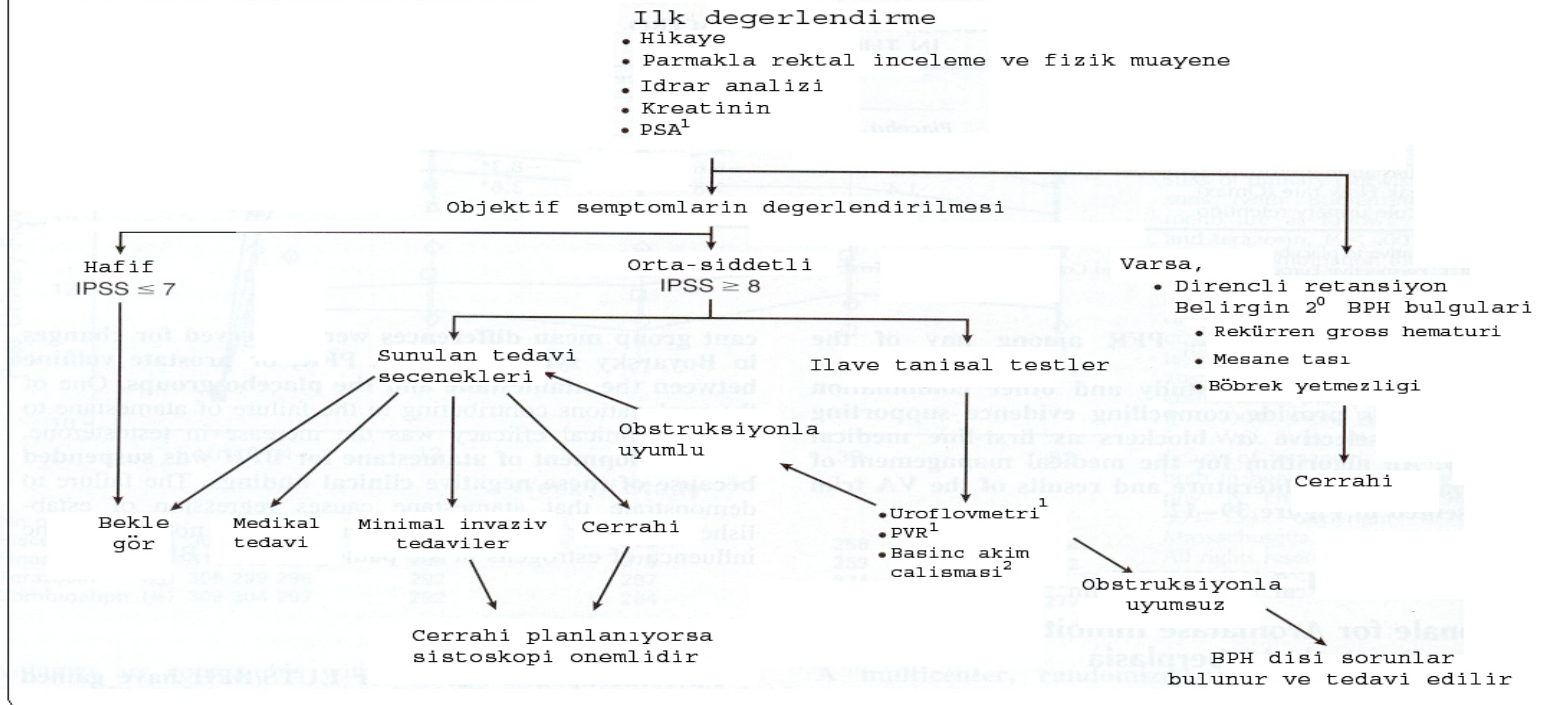
### **BPH tedavisinde cerrahi tedavi endikasyonları**

1. Refrakter üriner retansiyon
2. Rekürren üriner sistem enfeksiyonu
3. Rekürren gross hematüri
4. Mesane taşı ve büyük divertikül
5. BPH'ne sekonder hidronefroz ve renal parankimal hasar



**Şekil 2.8. BPH'de uygulanan tedavilerin etkinlik komplikasyon eğrisi.** Bitki ekstreleri ve plasebo tedavilerde az etkinlik ve az komplikasyon varken; eğride cerrahi tedavilere doğru çıkıldıkça en iyi tedavi etkinliği ve diğer tedavilere göre artmış komplikasyon riski bulunmaktadır.

## BPH'IN DEĞERLENDİRİLMESİ VE MEDİKAL TEDAVİSİ



Şekil 2.9. BPH'nin değerlendirilmesi ve medikal tedavisi ile ilgili algoritma.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2006–Şubat 2007 tarihleri arasında kliniğimize AÜSS ile başvuran olgulara, detaylı anamnez, tam idrar tetkiki, PSA, I-PSS, parmakla rektal muayene, üroflovetri (Qmax) ve PVR tetkikleri uygulandı. BPH tanısı alan 28 olguya ve kontrol grubu oluşturmak amacıyla, kliniğimize infertilite nedeniyle başvuran (prostatit ve son üç ay içinde alt üriner sisteme ait cerrahi öyküsü olmayan) ve yaşları 25-35 arası olan 25 olguya, transrektal olarak hem gri-skala, hem de Doppler USG uygulandı. Bu incelemeden hemen sonra, BPH hastalarına yaklaşık 3 ay süreyle Tamsulosin kapsül 0.4 mg/gün başlandı. Tam idrar tetkiki ve PSA düzeyi dışında tedavi öncesi yapılan tetkikler, tedavi sonrasında da tekrarlandı.

Çalışmaya başlamadan önce, çalışma için hazırlanan protokol, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'na sunulup onay alındı (22/8/2006 tarihli, 10 sayılı karar). Helsinki Bildirgesi (Hasta Bilgilendirme Formu-2005) ile, yeni ve onaylanmış terapotik maddelere ilişkin yerel yasa ve kurallar, içeriğine sadık kalınarak uygulandı. Katılımcılara, çalışmaya başlamadan önce BPH hakkında bilgi verilip medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri anlatıldı. Cerrahi endikasyonu olmayan, medikal tedaviyi tercih eden hastalardan aşağıda belirtilen kriterlere sahip olanlar onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

#### **Hasta seçiminde gözönünde bulundurduğumuz kriterler şunlardır;**

1. Yaşı > 50 olan,
2. PSA değeri normal sınırlarda (0-4 ng/ml) olan (sadece bir hastamızın PSA değeri 5.67 idi, çalışma sonrası yapılan prostat biyopsisi benign olarak rapor edildi),
3. Parmakla rektal muayenesi benign olan,
4. I-PSS'dan uyarlanan Türk Prostat Semptom Skoru, orta ve şiddetli derecede semptomatik olan,
5. Daha önce transrektal prostat biyopsisi (TRUS-Biyopsi) uygulanmamış olan,
6. Önceden prostat cerrahisi geçirmemiş olan,
7. Yaşamın herhangi bir döneminde prostatit tanısı almamış olan,
8. Akut üriner retansiyon (AUR) öyküsü olmayan,
9. Son bir ay içerisinde üriner kateterizasyon öyküsü olmayan,
10. Hiç alfa-bloker ve/veya 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü tedavisi almamış olan,

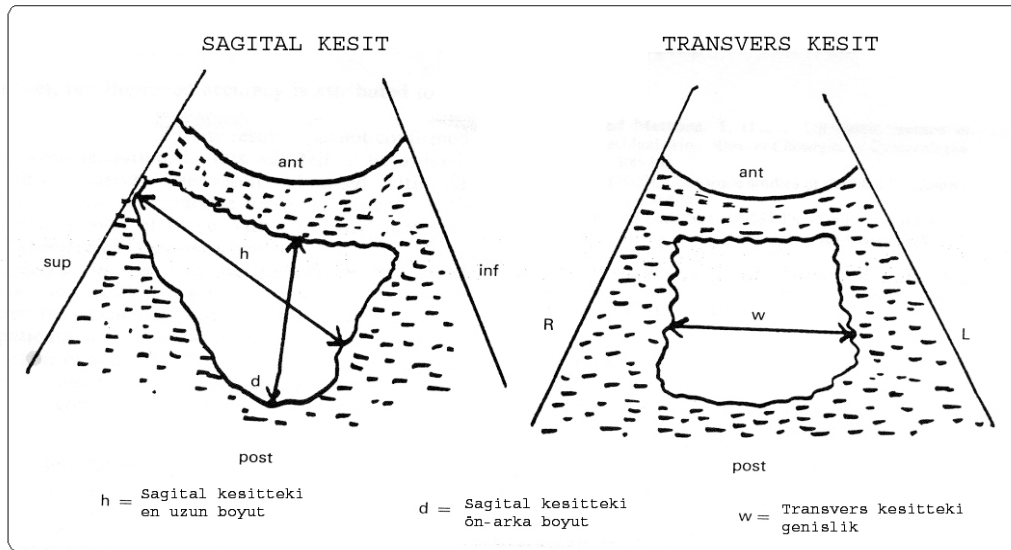
11. Hastanın hormonal durumunu etkileyebilecek testis cerrahisi ve/veya antiandrojen tedavi öyküsü olmayan,
12. Daha önce Diabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon, Burger Hastalığı gibi vasküler hasara neden olabilecek sistemik hastalığı olmayan hastalar.

Tüm olgulara tedavi öncesinde ayrıntılı olarak ürolojik ve genel geçmişleri hakkında sorgulama yapıldı. BPH'li hastalarda, semptomların değerlendirilmesi amacıyla, I-PSS tablosunda yer alan yedi soru ve bu sorulara ek olarak üriner semptomlara göre yaşam kalitesini (QOL) değerlendiren bir soru ayrı ayrı ve açıklamalı olarak soruldu (Bkz. Şekil 2.7). Hastalara, hem ürolojik hem de nörolojik açıdan kapsamlı bir fizik muayene yapıldı.

Tam idrar analizi ve serum PSA düzeyleri tedavi öncesinde her hastaya çalışıldı. PSA, Diagnostic Products Corporation (DPC) PSA kiti, Immulite 2000 cihazı ile kemiluminesans yöntemi ile parmakla rektal muayene ve TRUS işlemlerinden önce yapıldı.

Tüm olguların tedavi öncesi maksimum idrar akım hızı (Qmax), miksiyonun hemen sonrasında transabdominal ultrasonografi ile postvoiding rezidüel idrar miktarı(PVR) ölçüldü. Üroflovetrik inceleme (Qmax), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı kliniğinde bulunan "MMS Uroflow" cihazı ile yapıldı. Transabdominal ultrasonografi işlemi, yine kliniğimize bağlı Taş Kırma Ünitesi'nde bulunan "TOSHIBA Eccocce" marka 3.5 mHz'lik konveks probu bulunan ultrasonografi cihazı ile aynı kişi tarafından yapıldı. Postvoiding rezidüel idrar volümünü hesaplarken, pubisin birkaç cm üzerine yerleştirilen prob yardımıyla alınan transvers ve sagittal mesane kesitlerinden faydalanıldı. Mesane volümünü hesaplamaya yarayan parametreler bu görüntülerden elde edildi. Sagittal kesitteki en uzun boyuta **h**, sagittal kesitteki ön-arka boyuta **d**, transvers kesitteki genişliğe **w** denildi. Bu boyutlar tespit edildikten sonra rezidüel idrar, "Formül 3.1" kullanılarak hesaplandı (149) (Şekil 3.1).

$$\text{Rezidüel idrar miktarı (PVR)} = 0.65 \times h \times d \times w \quad (3.1)$$



**Şekil 3.1.** Postvoiding rezidüel idrar miktarının (PVR) hesaplanması.

$$(PVR = 0,65 \times h \times d \times w)$$

### 3.1. Transrektal Ultrasonografi

Tüm transrektal ultrasonografi incelemeleri deneyimli tek bir radyolog tarafından, 5-7 MHz'lik endokaviter mikrokonveks probu bulunan General Electric(GE) Prologic-500 ultrasonografi cihazı ile gerçekleştirildi. İnceleme, hem intraprostatik, hem de mesane damarlarının kompresyonunu engellemek için boş mesane ile yapıldı. Hastalar sol lateral dekübitis pozisyonunda inceleme masasına yatırıldıktan sonra, prob kondomla kaplanıp (kondom içine ve prob kondomla kaplandıktan sonra prob yüzeyine jel uygulandı), anüsten içeri sokuldu. Tüm görüntüleme süresince, rektum duvarı üzerindeki prob basıncının minimize edilmesine dikkat edildi. Transrektal gri-skala ve renkli Doppler ultrasonografi, hem tedavi öncesi ve sonrası BPH'li hasta grubuna, hem de azospermik hastaların oluşturduğu kontrol grubuna uygulandı.

İncelemeye geleneksel gri-skala transrektal ultrasonografi ile, prostat boyutlarının ve hacminin hesaplanması ile başlandı. Toplam prostat hacmi ve transizyonel zon hacmini hesaplamak için elipsoid formül kullanıldı. Total prostat hacmi, transrektal ultrasonografide ölçülen prostatın longitudinal düzlemdeki maksimal uzunluk ve yüksekliği ile, prostatın en geniş transvers kesitinden elde edilen maksimal genişliğin  $\pi/6$  ile çarpılmasıyla elde edildi (63, 64) (Bkz. Formül 2.1). Prostatın transizyonel zon hacmi de, benzer şekilde elipsoid formülü

kullanılarak hesaplandı (63). Transizyonel zon indeksi (TZİ); transizyonel zon hacminin, toplam prostat hacmine oranlanması ile hesaplandı.

$$\text{TZİ} = \text{Transizyonel Zon Volümü (TZV)} / \text{Total Prostat Volümü (TPV)} \quad (3.2)$$

Daha sonra renkli Doppler ultrasonografiye geçildi. İnceleme, kapsüler arter (periferik zon) için oblik koronal, üretral arter (transizyonel zon) için sagittal, oblik sagittal ve oblik koronal kesitlerde yapıldı. Renk kutusu inceleme alanındaki tüm prostat dokusunu kapsayacak şekilde yerleştirildi. Renkli Doppler için kazanç (gain) ayarları yapıldı ve ölçüm için düşük duvar filtreleri kullanıldı. Kazanç, arka planda saçılma olana dek arttırıldı, PRF(pulse repetition frequency) 0.8-2 kHz arasında tutuldu. Renkli Doppleri takiben Pulsed Wave Doppler (PW Doppler) incelemeye geçildi. Transizyonel zona ait periüretral bölgedeki herhangi bir arterden spektral ölçümler yapıldı. Birbirine benzer en az üç dalga formu oluşana dek beklendi. Elde edilen dalga formlarından peak sistolik hız ve end diyastolik hız ölçümleri yapıldı. Reziştif indeks (RI = peak sistolik hız - end diyastolik hız / peak sistolik hız), cihazda hazır bulunan yazılım sayesinde otomatik olarak hesaplandı. Aynı spektral ölçümler, periferik zondaki herhangi bir kapsüler arterden elde edilen dalga formlarından da benzer şekilde hesaplandı.

Tüm bu değerlendirmeleri takiben; BPH tanısı konulan hastalara Tamsulosin (Flomax MR kapsül, 0.4 mg) tedavisi başlandı. Tam idrar analizi ve PSA değeri dışında tedavi öncesi yapılan tüm değerlendirmeler, tedavi sonrasında da tekrarlandı.

### 3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SD) ve medyan değerleri olarak verildi. Normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde, parametrik testlerden **bağımsız örneklerde t testi** ve **eşleştirilmiş t testi** kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde ise, parametrik olmayan testlerden **Mann Whitney U testi**, **Wilcoxon T testi** ve **Sperman Korelasyon analizi** kullanıldı. İstatistiksel yönden **p < 0.05 değeri anlamlı** olarak kabul edildi.



**Tablo 4.1.** Tedavi öncesi BPH'li hastalara ait veriler.

No	İsim	yaş	Takip Süresi (gün)	PSA (ng/ml)	Qmax (ml/s)	PVR (ml)	I-PSS	QOL	TZV (ml)	TPV (ml)	TZI	LUa RI	RUa RI	LCa RI	RCa RI
1	Z.T	56	66	1.06	12	35	13	5	5.4	26	0.20	0.64	0.82	0.76	0.78
2	A.C	65	86	1.20	9	95	15	5	12	28	0.43	0.70	0.72	0.74	0.66
3	M.N	55	134	2.68	13	210	16	5	9.4	41.6	0.22	0.70	0.78	0.78	0.80
4	M.K	58	85	0.72	18	82	13	3	5.8	30	0.19	0.59	0.61	0.79	0.83
5	R.S	60	74	3.86	16	144	12	3	10.9	27.2	0.40	0.59	0.66	0.68	0.70
6	N.Y	61	123	1.70	19	154	12	5	6	38.2	0.15	0.74	0.66	0.76	0.71
7	İ.Ö	53	88	3.75	9	110	15	5	8.7	28.5	0.30	0.63	0.60	0.69	0.75
8	R.B	51	74	0.55	8	15	14	5	5.2	29.3	0.18	0.67	0.67	0.77	0.73
9	M.Ö	70	118	1.25	16	212	10	2	14.2	49.6	0.29	0.79	0.67	0.69	0.70
10	S.K	62	122	1.40	13	55	14	5	10.2	45	0.23	0.79	0.68	0.62	0.55
11	A.K	60	124	2.02	11	122	19	5	5.1	25.8	0.16	0.68	0.61	0.68	0.74
12	O.S	55	122	1.21	10	30	10	3	4.6	26	0.18	0.74	0.76	0.76	0.78
13	M.Y	48	121	1.67	11	213	17	5	10.3	42.7	0.24	0.66	0.62	0.69	0.73
14	A.G	51	121	3.26	20	421	20	5	15	26.6	0.56	0.66	0.73	0.80	0.78
15	İ.Y	60	121	5.67	8	675	23	5	40	79.6	0.50	0.62	0.63	0.76	0.77
16	F.K	64	98	2.66	10	560	20	5	9.7	51.4	0.19	0.66	0.65	0.78	0.82
17	C.B	55	70	2.51	9	18	17	5	9.8	27.5	0.36	0.60	0.58	0.75	0.79
18	Y.K	51	62	2.10	5	170	17	5	6.7	32	0.21	0.72	0.70	0.73	0.74
19	C.E.U	55	71	0.82	16	79	13	2	6.7	26.2	0.26	0.70	0.86	0.77	0.79
20	R.A	69	70	0.94	9	55	12	1	15.1	58.5	0.26	0.69	0.67	0.74	0.81
21	M.A.E	71	70	1.34	13	330	11	5	36	104	0.35	0.78	0.69	0.74	0.71
22	H.Y	68	100	2.70	9	290	13	5	11	36.4	0.30	0.82	0.78	0.88	0.82
23	Ş.G	58	86	2.36	10	48	13	5	12.6	50	0.25	0.72	0.59	0.76	0.78
24	N.B	52	86	1.90	15	26	12	3	13.2	39.3	0.34	0.65	0.73	0.82	0.71
25	K.Y	60	62	3.16	10	26	15	5	11.8	55	0.21	0.69	0.73	0.68	0.70
26	İ.K	53	87	0.54	14	88	14	3	21.7	43.5	0.50	0.67	0.64	0.74	0.67
27	M.N.K	60	96	0.95	12	76	12	5	12.7	40.8	0.31	0.70	0.69	0.68	0.68
28	E.S	54	82	0.64	10	178	24	5	12	42.2	0.28	0.62	0.66	0.72	0.76

**Qmax**, maksimal idrar akım hızı; **PVR**, postvoiding rezidüel idrar miktarı; **I-PSS**, uluslararası prostat semptom skoru; **QOL**, yaşam kalitesini değerlendirme skoru; **TZV**, transizyonel zon hacmi; **TPV**, toplam prostat hacmi; **TZI**, transizyonel zon indeksi; **LUa RI**, sol üretral arter rezistif indeksi; **RUa RI**, sağ üretral arter rezistif indeksi; **LCa RI**, sol kapsüler arter rezistif indeksi; **RCa RI**, sağ kapsüler arter rezistif indeksi.

**Tablo 4.2.** Tedavi sonrası BPH'li hastalara ait veriler.

No	İsim	Qmax (ml/s)	PVR (ml)	IPSS	QOL	TZV (ml)	TPV (ml)	TZI	LUa RI	RUa RI	LCa RI	RCa RI
1	Z.T	16	28	2	1	5.8	24.8	0.23	0.73	0.75	0.68	0.74
2	A.C	16	0	3	0	13.2	28.8	0.46	0.70	0.70	0.72	0.74
3	M.N	12	220	18	5	9.4	43.2	0.22	0.73	0.71	0.76	0.63
4	M.K	19	66	6	1	4.8	26.0	0.18	0.66	0.65	0.78	0.77
5	R.S	22	17	2	0	11.4	28.3	0.40	0.62	0.65	0.75	0.78
6	N.Y	13	12	3	0	6.5	35.0	0.19	0.62	0.69	0.62	0.70
7	İ.Ö	11	180	4	1	9.4	30.0	0.31	0.65	0.73	0.65	0.63
8	R.B	13	0	3	1	3.9	23.7	0.16	0.65	0.68	0.73	0.76
9	M.Ö	14	106	1	0	13.3	49.3	0.27	0.60	0.65	0.78	0.77
10	S.K	16	22	3	0	10.8	43.8	0.25	0.74	0.72	0.74	0.77
11	A.K	15	180	6	0	5.9	24.6	0.24	0.60	0.59	0.72	0.74
12	O.S	25	18	4	1	5.2	29.6	0.18	0.65	0.71	0.77	0.68
13	M.Y	18	104	3	2	9.5	41.9	0.23	0.64	0.63	0.67	0.73
14	A.G	21	420	4	2	17.6	28.4	0.62	0.72	0.64	0.70	0.72
15	İ.Y	6	238	8	2	41.0	86.5	0.47	0.65	0.55	0.71	0.69
16	F.K	6	92	12	3	9.1	47.7	0.19	0.63	0.62	0.76	0.78
17	C.B	16	42	8	3	9.5	26.2	0.36	0.66	0.63	0.75	0.77
18	Y.K	8	105	20	5	6.6	29.7	0.22	0.67	0.68	0.74	0.72
19	C.E.U	15	102	2	1	6.1	26.7	0.23	0.74	0.76	0.70	0.76
20	R.A	15	64	2	1	13.8	53.8	0.26	0.72	0.68	0.76	0.71
21	M.A.E	10	345	12	5	34.6	97.3	0.36	0.65	0.69	0.65	0.65
22	H.Y	13	95	13	2	11.7	35.2	0.33	0.72	0.76	0.82	0.76
23	Ş.G	14	13	3	0	9.5	49.0	0.19	0.62	0.65	0.61	0.72
24	N.B	17	13	2	2	13.9	34.1	0.41	0.59	0.65	0.77	0.77
25	K.Y	16	54	4	1	11.6	54.1	0.21	0.65	0.79	0.72	0.73
26	İ.K	15	70	11	2	20.6	48.0	0.43	0.61	0.63	0.73	0.75
27	M.N.K	11	88	11	0	12.0	42.7	0.28	0.69	0.63	0.67	0.72
28	E.S	18	59	5	0	13.5	37.5	0.36	0.60	0.72	0.69	0.71

**Qmax**, maksimal idrar akım hızı; **PVR**, postvoiding rezidüel idrar miktarı; **I-PSS**, uluslararası prostat semptom skoru; **QOL**, yaşam kalitesini değerlendirme skoru; **TZV**, transizyonel zon hacmi; **TPV**, toplam prostat hacmi; **TZI**, transizyonel zon indeksi; **LUa RI**, sol üretral arter rezistif indeksi; **RUa RI**, sağ üretral arter rezistif indeksi; **LCa RI**, sol kapsüler arter rezistif indeksi; **RCa RI**, sağ kapsüler arter rezistif indeksi.

**Tablo 4.3.** Kontrol grubu hastalarına ait veriler.

No	İsim	yaş	TZV (ml)	TPV (ml)	TZI	LUa RI	RUa RI	LCa RI	RCa RI
1	B.K	35	2.40	15.8	0.15	0.53	0.56	0.55	0.54
2	Y.Y	35	1.12	20.42	0.05	0.62	0.58	0.46	0.54
3	A.K	24	3.50	11.0	0.32	0.72	0.62	0.65	0.69
4	H.N	35	2.0	24.0	0.08	0.58	0.55	0.74	0.65
5	B.T	29	4.1	23.0	0.17	0.66	0.56	0.67	0.61
6	E.S	35	3.9	18.2	0.21	0.73	0.68	0.84	0.82
7	H.T	31	3.3	21.5	0.15	0.50	0.47	0.36	0.44
8	S.K	31	2.15	18.5	0.12	0.60	0.60	0.68	0.70
9	İ.Y	34	2.1	19.0	0.12	0.64	0.60	0.68	0.68
10	F.T	23	2.0	16.8	0.12	0.62	0.60	0.66	0.67
11	İ.S	30	3.0	23.3	0.13	0.67	0.64	0.71	0.73
12	H.D	31	3.7	18.0	0.21	0.71	0.70	0.61	0.59
13	B.Ç	35	3.9	19.1	0.20	0.62	0.68	0.66	0.66
14	H.İ.Ç	26	2.9	24.7	0.12	0.68	0.68	0.68	0.65
15	H.B	32	1.6	16.5	0.10	0.52	0.47	0.73	0.78
16	H.C	34	1.8	18.0	0.10	0.51	0.46	0.74	0.80
17	S.Ö	27	1.2	19.5	0.06	0.58	0.59	0.75	0.70
18	İ.K	25	1.3	23.0	0.06	0.62	0.68	0.65	0.61
19	H.K	27	1.9	16.0	0.12	0.50	0.61	0.71	0.68
20	S.M	25	1.2	16.5	0.07	0.67	0.72	0.75	0.74
21	M.M	28	1.6	16.5	0.10	0.72	0.68	0.75	0.79
22	Ö.D	21	1.4	11.0	0.13	0.62	0.70	0.68	0.71
23	E.Y	31	2.1	13.0	0.16	0.68	0.65	0.76	0.77
24	T.Y	26	3.7	16.6	0.22	0.67	0.64	0.78	0.82
25	S.A	24	1.75	9.0	0.19	0.69	0.68	0.78	0.82

TZV, transizyonel zon hacmi; TPV, toplam prostat hacmi; TZI, transizyonel zon indeksi; LUa RI, sol üretral arter rezistif indeksi; RUa RI, sağ üretral arter rezistif indeksi; LCa RI, sol kapsüler arter rezistif indeksi; RCa RI, sağ kapsüler arter rezistif indeksi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan; BPH'li hastaların yaş ortalaması  $58.39 \pm 6.23$  (48-71), kontrol grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması  $29.36 \pm 4.39$  (21-35) olarak tespit edildi. BPH'li hastaların ortalama PSA değeri 1.69 (0.54-5.67) ng/ml olup, ortalama takip süreleri 86.50 (62-134) gün olarak belirlendi.

Tedavi öncesi BPH'li hastalardan ölçülen Qmax, PVR, IPSS ve QOL değerleri ile, aynı parametrelerin tedavi sonrası ölçülen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler mevcuttu ( $p < 0.05$ ). Bu değişiklikler Qmax'da artış, PVR'da azalma, IPSS ve QOL'nda iyileşme şeklinde belirlendi. Buna karşın, TZV, TPV ve TZI değerlerinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.4)

**Tablo 4.4.** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarda değişkenlerin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi öncesi ort±ss	Tedavi sonrası ort±ss	Test sonuçları
<b>Qmax (ml/s)</b>	11.96±3.656 (5.00-20.00)	14.68±4.372 (6.00-25.00)	t= -3.25; sd=27, <b>p=0.003</b>
	<b>Median (minium-maximum)</b>	<b>Median (minium-maximum)</b>	
<b>PVR (ml)</b>	102.5 (15.00-675.00)	68 (0.00-420.00)	T=96; z=-2.44, <b>p=0.015</b>
<b>I-PSS</b>	14 (10.00-24.00)	4 (1.00-20.00)	T=9; z=-4.33, <b>p&lt;0.001</b>
<b>QOL</b>	5 (1.00-5.00)	1 (0.00-5.00)	T=0; z=-4.31, <b>p&lt;0.001</b>
<b>TZV (ml)</b>	10.6 (4.60-40.00)	10.2 (3.90-41.00)	T=175.5; z=-0.33, p=0.745
<b>TPV (ml)</b>	38.75 (25.80-104.00)	35.10 (23.70-97.30)	T=139.5; z=-1.45, p=0.148
<b>TZI</b>	0.26 (0.15-0.56)	0.26 (0.16-0.62)	T=89.5; z=-0.91, p=0.364

**Qmax**, maksimal idrar akım hızı; **PVR**, postvoiding rezidüel idrar miktarı; **I-PSS**, uluslararası prostat semptom skoru; **QOL**, yaşam kalitesini değerlendirme skoru; **TZV**, transizyonel zon hacmi; **TPV**, toplam prostat hacmi; **TZI**, transizyonel zon indeksi.

Tedavi öncesi BPH'li hastalardan ölçülen TZV, TPV ve TZI değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı belirgin bir fark mevcuttu (**p<0.001**)(Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Tedavi öncesi TZV, TPV ve TZI değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi öncesi Median (minium-maximum)	Kontrol Grubu Median (minium-maximum)	Test sonuçları
<b>TZV(ml)</b>	10.6 (4.60-40.00)	2.1 (1.12- 4.10)	U=0; z= -6.24, <b>p&lt;0.001</b>
<b>TPV(ml)</b>	38.75 (25.80-104.00)	18 (9-24.7)	U=0; z= -6.24, <b>p&lt;0.001</b>
<b>TZI</b>	0.26 (0.15-0.56)	0.12 (0.05-0.32)	U=61.50; z= -5.15, <b>p&lt;0.001</b>

**TZV**, transizyonel zon hacmi; **TPV**, toplam prostat hacmi; **TZI**, transizyonel zon indeksi.

Aynı fark, tedavi sonrası BPH'li hastalardan ölçülen parametreler ile kontrol grubu arasında da mevcuttu (**p<0.001**) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Tedavi sonrası TZV, TPV ve TZI değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi sonrası Median (minium-maximum)	Kontrol Grubu Median (minium-maximum)	Test sonuçları
<b>TZV(ml)</b>	10.2 (3.90-41.00)	2.1 (1.12- 4.10)	U=2; z= -6.20, p<0.001
<b>TPV(ml)</b>	35.10 (23.70-97.30)	18 (9-24.7)	U=3; z= -6.18, p<0.001
<b>TZI</b>	0.26 (0.16-0.62)	0.12 (0.05-0.32)	U=51; z= -5.33, p<0.001

**TZV**, transizyonel zon hacmi; **TPV**, toplam prostat hacmi; **TZI**, transizyonel zon indeksi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası BPH hastalarının, ayrı ayrı sağ ve sol üretral (LUa RI, RUa RI) ve kapsüler (LCa RI, RCa RI) arterlerinden ölçülen RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Benzer sonuç, periferik zonun rezistif indeks değerini temsil eden **Ca-RI** (LCa RI + RCa RI / 2) için de geçerliydi. Buna karşın, tedavi öncesi ve tedavi sonrası BPH hastalarından ölçülen, transizyonel zona ait rezistif indeks **Ua-RI** (LUa RI + RUa RI / 2) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttu (**p=0.035**) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası BPH'li hastalarda RI değerlerinin karşılaştırılması.

Rezistif İndeks (RI)	Tedavi öncesi ort±ss	Tedavi sonrası ort±ss	Test sonuçları
<b>LUa RI</b>	0.69±0.061 (0.59-0.82)	0.66±0.048 (0.59-0.74)	t= 1.97; sd=27, p=0.060
<b>RUa RI</b>	0.69±0.070 (0.58-0.86)	0.68±0.055 (0.55-0.79)	t= 0.86; sd=27, p=0.400
<b>LCa RI</b>	0.74±0.053 (0.62-0.88)	0.72±0.051 (0.61-0.82)	t= 1.86; sd=27, p=0.074
<b>RCa RI</b>	0.74±0.061 (0.55-0.83)	0.73±0.043 (0.63-0.78)	t= 0.93; sd=27, p=0.360
<b>Ua-RI (LUa RI + RUa RI / 2)</b>	0.69±0.054 (0.59-0.80)	0.67±0.044 (0.60-0.75)	t= 2.22; sd=27, p=0.035
<b>Ca-RI (LCa RI + RCa RI / 2)</b>	0.74±0.052 (0.59-0.85)	0.72±0.040 (0.64-0.79)	t= 1.54; sd=27, p=0.135

**LUa RI**, sol üretral arter rezistif indeksi; **RUa RI**, sağ üretral arter rezistif indeksi; **LCa RI**, sol kapsüler arter rezistif indeksi; **RCa RI**, sağ kapsüler arter rezistif indeksi; **Ua-RI**, üretral arter resistivite indeksi (LUa RI+RUa RI / 2); **Ca-RI**, kapsüler arter resistivite indeksi (LCa RI+RCa RI/2).

Tedavi öncesi BPH'li hastalardan ölçülen rezistif indeks değerleri ile kontrol grubu hastalarından ölçülen rezistif indeks değerlerinin karşılaştırıldığı istatistiksel analizde; tedavi öncesi BPH hastalarına ait RI değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak tespit edildi ( $p<0.05$ ). Bu anlamlı yükseklik, hem ayrı ayrı sağ ve sol üretral (LUa RI, RUa RI) ve kapsüler (LCa RI, RCa RI) arterlerden ölçülen rezistif indeks değerlerinde, hem de transizyonel ve periferik zonun resistif indeks değerlerini temsil eden Ua–RI ve Ca–RI değerlerinde mevcuttu (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Tedavi öncesi BPH'li hastalardan ölçülen RI değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Rezistif İndex (RI)	Tedavi öncesi ort±ss	Kontrol Grubu ort±ss	Test sonuçları
<b>LUa RI</b>	0.69±0.061 (0.59-0.82)	0.63±0.072 (0.50-0.73)	t=3.29; sd=51, <b>p=0.002</b>
<b>RUa RI</b>	0.69±0.070 (0.58-0.86)	0.62±0.074 (0.46-0.72)	t=3.50; sd=51, <b>p=0.001</b>
<b>LCa RI</b>	0.74±0.053 (0.62-0.88)	0.68±0.103 (0.36-0.84)	t=2.72; sd=51, <b>p=0.009</b>
<b>RCa RI</b>	0.74±0.061 (0.55-0.83)	0.69±0.097 (0.44-0.82)	t=2.49; sd=51, <b>p=0.016</b>
<b>Ua–RI (LUa RI + RUa RI / 2)</b>	0.69±0.054 (0.59-0.80)	0.62±0.068 (0.49-0.71)	t=3.86; sd=51, <b>p&lt;0.001</b>
<b>Ca–RI (LCa RI + RCa RI / 2)</b>	0.74±0.052 (0.59-0.85)	0.68±0.098 (0.40-0.83)	t=2.63; sd=35.69, <b>p=0.012</b>

**LUa RI**, sol üretral arter rezistif indeksi; **RUa RI**, sağ üretral arter rezistif indeksi; **LCa RI**, sol kapsüler arter rezistif indeksi; **RCa RI**, sağ kapsüler arter rezistif indeksi; **Ua–RI**, üretral arter resistivite indeksi (LUa RI+RUa RI / 2); **Ca–RI**, kapsüler arter resistivite indeksi (LCa RI+RCa RI/2).

Tedavi sonrası BPH hastalarından ölçülen RI değerleri ile kontrol grubuna ait RI değerleri karşılaştırıldığında; üretral artere ait RI değerleri (LUa RI, RUa RI, Ua–RI) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ( $p<0.05$ ), kapsüler artere ait RI değerleri (LCa RI, RCa RI, Ca–RI) ile kontrol grubuna ait RI değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.9).

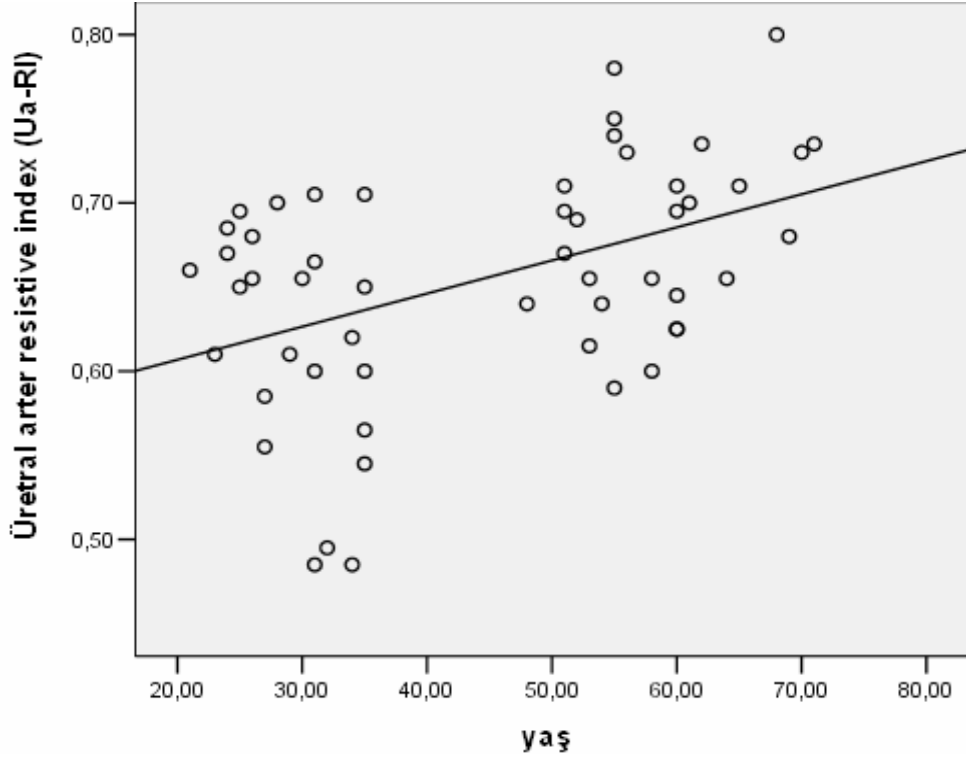
**Tablo 4.9.** Tedavi sonrası BPH'li hastalardan ölçülen RI değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Rezistif İndeks (RI)	Tedavi sonrası ort±ss	Kontrol Grubu ort±ss	Test sonuçları
<b>LUa RI</b>	0.66±0.048 (0.59-0.74)	0.63±0.072 (0.50-0.73)	t=2.05; sd=40.90, <b>p=0.047</b>
<b>RUa RI</b>	0.68±0.055 (0.55-0.79)	0.62±0.074 (0.46-0.72)	t=3.39; sd=51, <b>p=0.001</b>
<b>LCa RI</b>	0.72±0.051 (0.61-0.82)	0.68±0.103 (0.36-0.84)	t=1.75; sd=51, p=0.085
<b>RCa RI</b>	0.73±0.043 (0.63-0.78)	0.69±0.097 (0.44-0.82)	t=1.95; sd=32.09, p=0.060
<b>Ua-RI (LUa RI + RUa RI / 2)</b>	0.67±0.044 (0.60-0.75)	0.62±0.068 (0.49-0.71)	t=2.98; sd=40.06, <b>p=0.005</b>
<b>Ca-RI (LCa RI + RCa RI / 2)</b>	0.72±0.040 (0.64-0.79)	0.68±0.098 (0.40-0.83)	t=1.90; sd=31.01, p=0.067

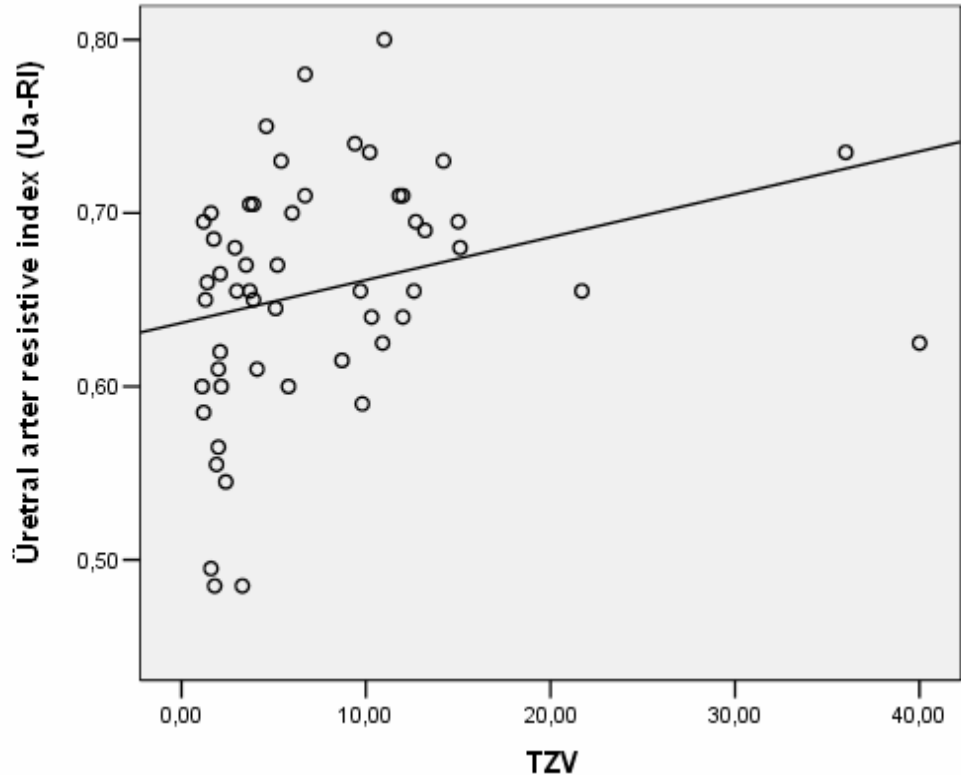
**LUa RI**, sol üretral arter rezistif indeksi; **RUa RI**, sağ üretral arter rezistif indeksi; **LCa RI**, sol kapsüler arter rezistif indeksi; **RCa RI**, sağ kapsüler arter rezistif indeksi; **Ua-RI**, üretral arter resistivite indeksi (LUa RI+RUa RI / 2); **Ca-RI**, kapsüler arter resistivite indeksi (LCa RI+RCa RI/2).

BPH ve kontrol grubu hastalarının tamamını içeren korelasyon analizinde; yaş ile üretral arter rezistif indeks (transizyonel zon RI) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcut iken (**r=0.389, p=0.004**)(Şekil 4.1), yaş ile kapsüler arter rezistif indeks (periferik zon RI) değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (r=0.251, p=0.070).

BPH ve kontrol grubu hastalarının tamamını içeren diğer bir korelasyon analizinde ise; TZV, TPV ve TZI değerleri ile, hem üretral arter rezistif indeks değeri, hem de kapsüler arter rezistif indeks değeri arasındaki ilişki incelendi. Buna göre; TZV, TPV ve TZI değerleri ile üretral arter RI değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcut iken (TZV için r=0.410, p=0.002 (Şekil 4.2); TPV için r=0.339, p=0.013 (Şekil 4.3); TZI için r=0.407, p=0.002 (Şekil 4.4)), aynı parametreler ile kapsüler arter RI değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

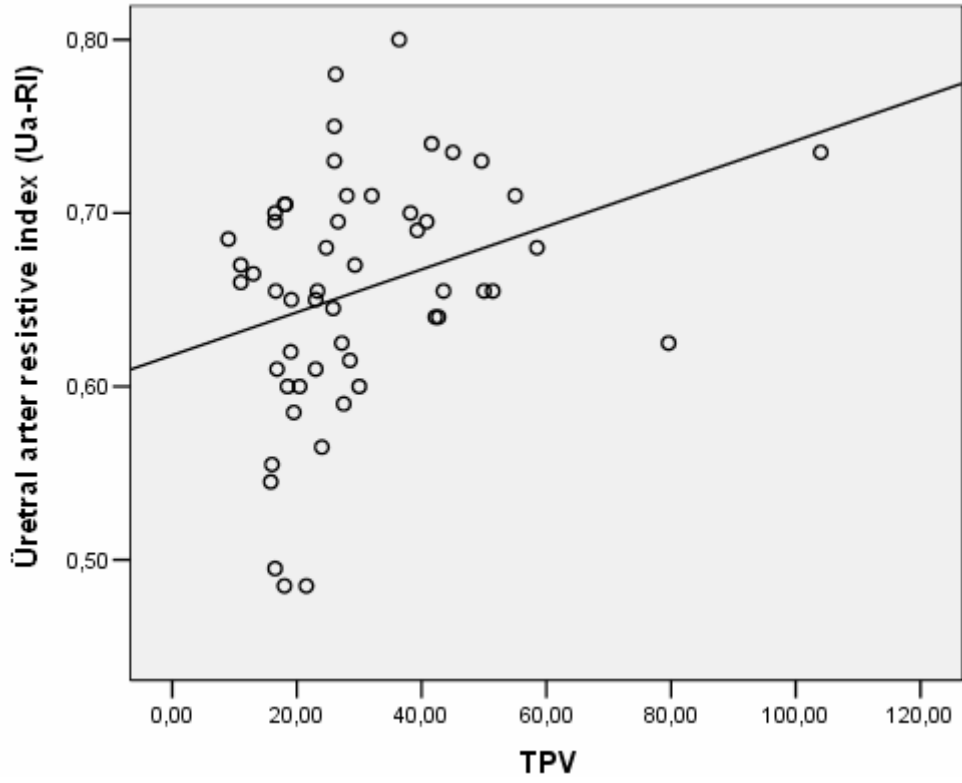


Şekil 4.1. Yaş ile üretral arter rezistif indeks değerleri arasındaki ilişki.

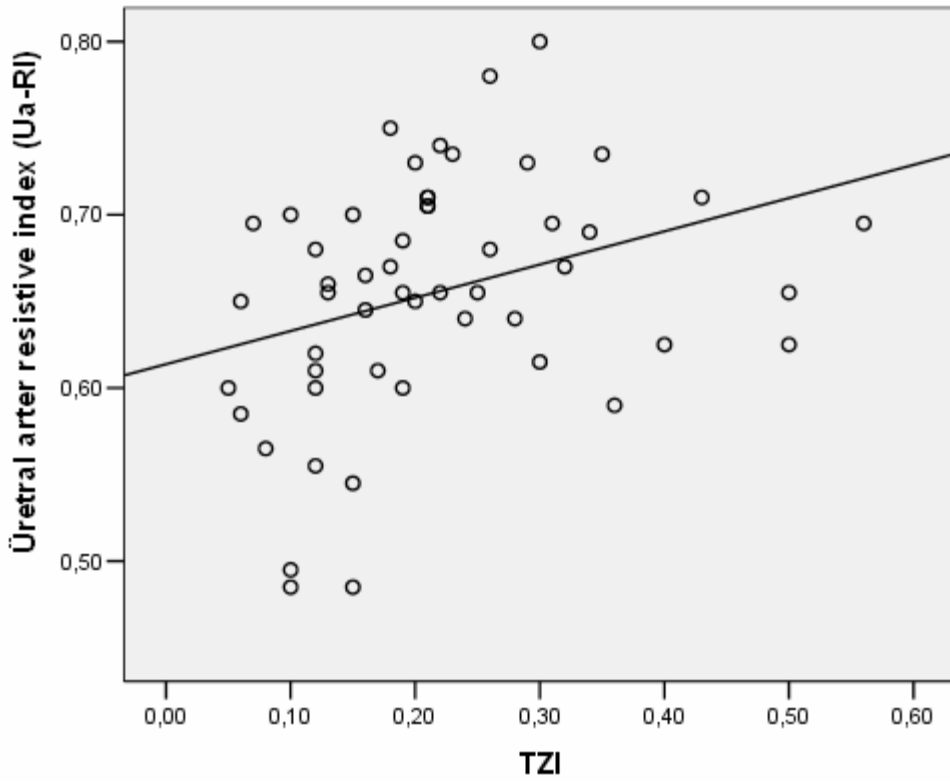


Şekil 4.2. TZV ile üretral arter rezistif indeks değerleri arasındaki ilişki.





Şekil 4.3. TPV ile üretral arter resistif indeks değerleri arasındaki ilişki.



Şekil 4.4. TZI ile üretral arter resistif indeks değerleri arasındaki ilişki.

## 5.TARTIŞMA

Benign prostat hiperplazisi, erkeklerde en sık görülen neoplastik hastalıktır ve 50 yaş üstündeki erkeklerin üriner yakınmalarının en önemli nedenidir. Otuz yaşından başlayarak BPH insidansı hızla artmakta ve yeterli süre yaşamaları halinde tüm erkeklerde BPH gelişmektedir. BPH'ndeki fizyopatolojik olayların önemli bir kısmının henüz daha tanımlanmamış olması, BPH'nin tanı ve tedavisindeki belirsizliğin ve istenilen sonuçların alınamamasının en önemli nedenidir. Önceleri, BPH'li hastalarda oluşan alt üriner sistem semptomlarının sebebi olarak büyüyen adenom dokusunun oluşturduğu üretral direnç artışı gösterilirken (statik komponent), günümüzde buna ek olarak mesane boynu ve prostatik kapsül içinde yoğun olarak bulunan  $\alpha$ -1 adrenerjik düz kas hücrelerinin hipertrofisi (dinamik komponent) ve yaşlanmaya bağlı gelişen detrusör disfonksiyonunda alt üriner sistem semptomlarının gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (1). Semptomların düzeltilmesi için prostatektomi uygulanan hastaların yaklaşık 1/3'ünde obstrüksiyona yol açan prostat dokusu ortadan kaldırıldığı halde, istenilen semptomatik düzelmeyen olmaması bunun en önemli göstergesidir (47).

Prostatektomi, etkin ve güvenli bir tedavi şekli olarak uzun yıllar geniş kabul görmüştür (64,105). Ancak, 1989'da Mebust (62)'un yaptığı değerlendirme, prostatektominin, BPH'de kullanılan başarılı bir tedavi yöntemi olmasına karşın, sorunsuz bir ameliyat olmadığını ortaya koymuştur. Dört bin prostatektomi sonrasında % 0.2 mortalite, %16 morbidite ve 10 yılda %15 reoperasyon gereksinimi saptanmıştır. Ayrıca, bir grup hafif semptomlu hasta, o dönem koşullarında, başka tedavi seçenekleri olmadığından, prostatektomi ile tedavi edilmiştir. BPH'nin bu geleneksel tedavisi glandın hacmini azaltmaya yöneliktir. Ancak günümüzde terapötik amacın, histolojik BPH'nin klinik hastalık haline dönüşmesinin engellenmesi olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla yapılması gereken, prostatik üretra düzeyindeki basıncın azaltılmasıdır. Bunu sağlamak amacıyla, prostatın total cerrahi eksizyonunun gerekliliği tartışılmaya başlanmış ve daha az invaziv tedaviler gündeme gelmiştir (150). Fitoterapi, konservatif izlem, medikal tedavi yanında, prostatik üretranın balonla dilatasyonu, prostatik üretral stentler, prostatın transüretral iğne ablasyonu (TUNA), transüretral mikrodalga tedavisi (TUMT),

transüretral prostat vaporizasyonu (TUVP) ve transüretral lazer prostatektomi (TULİP) gibi minimal invaziv tedaviler prostatektomiye alternatif olarak geliştirilmiştir.

BPH'nde, obstrüksiyona dinamik komponentin %40 oranında katkısı olduğu bilinmektedir. Prostat, prostat düz kası, mesane boynu ve üretra sempatik sinir sistemince inerve edilmektedir. Prostatta  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörlerin %98'i prostatik stromada bulunur (54). Alfa-1 reseptörlerinin  $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{1b}$  ve  $\alpha_{1d}$  olmak üzere 3 alt tipi bulunur (108). Mesane boynu ve prostat dokusunda yoğun olarak  $\alpha_{1a}$  alt tipi bulunur ve prostat düz kas tonusunun  $\alpha_{1a}$  adrenerjik reseptörler aracılığıyla sağlandığı gösterilmiştir (109). Normal prostat dokusundaki  $\alpha$  reseptörlerin %69,3'ü  $\alpha_{1a}$ , %3,3'ü  $\alpha_{1b}$ , % 27,3'ü  $\alpha_{1d}$  subtipindedir. BPH'li hastalarda prostattaki  $\alpha_{1a}$  subtipi artmakta (%85),  $\alpha_{1d}$  reseptörü azalmaktadır (%14) (55).

İlk kez Caine (111), 1976'da, BPH'li hastaların semptomatik tedavisinde  $\alpha$ -blokerleri kullanmış ve bu ilaçların detrusör kontraksiyonlarını bozmaksızın, mesane boynu ve prostatik üretra basınçlarını etkin şekilde düşürdüğünü ortaya koymuştur.

**Tamsulosin**, BPH için araştırılmış en etkili  $\alpha_1$  antagonisttir ve temel özelliklerinden biri,  $\alpha_{1a}$  adrenerjik reseptörlerine belli bir derecede özgüllük göstermesidir (151). Yapılan çalışmalar, tamsulosin kullanan hastaların idrar akım hızında artış, rezidüel idrar miktarında azalma ve subjektif semptom skorlarında ise düzelme olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmalarda, tamsulosinin yan etkisinin plasebodan farklı olmadığını ve yüksek dozlarda bile iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir. (125,126). Tamsulosinle ilgili Avrupa deneyimi, 0.4 mg'lık dozun iyi tolere edildiğini ve semptomlar ile Qmax düzelmesinin plaseboya göre önemli üstünlük gösterdiğini belirlemiştir (127). Bizim çalışmamızda; Qmax'da 2.72 ml/s (%22.7) artış, PVR'de 34.5 ml(%33.7) azalma, IPSS'nda 10 puan(%71.4) ve QOL'nda 4 puan(%80) gibi bir iyileşme olduğu görüldü. Elde edilen tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.005$ )(Bkz. Tablo 4.4).

Günümüzde, transrektal ultrasonografi(TRUS), prostata ait zonal anatominin aydınlatılmasında geçerli ve güvenilir bir yöntem haline gelmiştir (5). Yapılan birçok kesitsel çalışmalarda, TRUS ile ölçülen prostat hacminin ilerleyen yaşla birlikte yavaş, fakat kararlı bir şekilde arttığı görülmüştür (152-154). Bizim çalışmamızda da, tedavi öncesi ve sonrası BPH hastalarından ölçülen prostata ait planimetrik

parametrelerden TZV, TPV ve TZI değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ )(Bkz. Tablo 4.5 ve 4.6). Ayrıca yaş ile TZV, TPV ve TZI parametreleri arasında pozitif yönde bir korelasyon mevcuttu.

Gri skala TRUS ile ölçülen prostat hacimleri, her zaman ürokinamik parametreler ve semptomlarla uyumlu olmayabilir. BPH'nin ürokinamik prensibi; genişleyen hipertrofik nodüle bağlı prostatik üretrada meydana gelen mekanik ve/veya fonksiyonel obstrüksiyondur. Hipertrofiye olan prostatik nodül, prostat kapsülüne bası yapmaya başlar ve bu andan itibaren intraprostatik basınç artar. İntraprostatik basınçtaki artış prostatik üretrada obstrüksiyona neden olduğundan, intraprostatik basınç derecesinin doğru olarak değerlendirilmesi BPH'nin tanı ve tedavisine daha çok katkıda bulunacaktır (11).

Son 10 yılda, renkli Doppler ultrasonografinin klinik uygulaması, prostat hastalıklarını da içine alacak şekilde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Son çalışmalar, Doppler ultrasonografi ile prostata ait vasküler yapıların gösterilmesinin, prostat hastalıklarının değerlendirilmesinde oldukça faydalı bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur (8,9). Kojima ve ark.(11), BPH'si bulunan hastalardan ölçülen RI değerinin, normal prostatı olanlardan belirgin olarak daha yüksek olduğunu ( $p<0.0001$ ), ayrıca yaş ile, hem prostatın planimetrik parametreleri olan TZV, TPV, TZI değerleri, hem de prostatın RI değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Buna karşın, Tsuru ve ark.(155), kapsüler arter RI değerinin, TZV, TPV ve TZI parametreleri ile pozitif yönde anlamlı bir korelasyon gösterdiğini, ancak üretral arter RI değeri ile bu parametreler arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını ortaya koymuşlardır. Yaptığımız çalışmada; yaş, TZV, TPV ve TZI değerleri ile üretral arter RI değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu (Bkz. Şekil 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4). Bizim sonuçlarımız, Kojima ve ark.(11)'nin yapmış olduğu çalışmayla benzerlik gösterirken, Tsuru ve ark.(155)'nin yapmış olduğu çalışmayla da çelişkili sonuçlar içeriyordu. Sonuçlardaki bu tutarsızlığın, ölçümü yapan radyoloğun tecrübesine, kullanılan ultrasonografi cihazı ve probun özelliklerine ve en önemlisi de intraprostatik arterlerden rezistif indeksin ölçülmesi esnasında, ölçümün yapıldığı kesitlerin (sagittal, koronal vs.) farklılığına bağlı olabileceğini düşündük.

Günümüzde infravezikal obstrüksiyon tanısında basınç-akım çalışmaları standarttır. İntraprostatik basınç ile RI arasında bir ilişki olabileceğinden yola çıkılarak Kojima ve ark.(11)'nin yapmış oldukları bir çalışmada, tüm ürodinamik parametreler ile RI arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ve bu nedenle de RI değerinin, intraprostatik basınç artışını göstermede önemli bir parametre olabileceğini ortaya koymuşlardır.

Tsuru ve ark.(12)'nin, 2005 yılında yapmış oldukları çalışmada; BPH'si bulunan 43 hastaya transüretal vaporizasyon (TUVP) operasyonu uygulamışlar. Operasyon öncesi ve operasyondan sonraki 1., 3. ve 6. aylarda ölçülen RI değerleri istatistiksel olarak analiz edilmiş. Tedavi öncesi  $0.76 \pm 0.06$  (0.64-0.91) olan RI değerinin tedavi sonrasında belirgin olarak azaldığı izlenmiş (Operasyon sonrası 1. ve 3. ayda ölçülen RI değerindeki azalma için  $p < 0.01$ , 6. ayda ölçülen RI değerindeki azalma için  $p < 0.05$ ). Bu çalışma, büyüyen prostatik nodülün kapsüle yapmış olduğu bası sonucu artan intraprostatik basınç ve RI değerinin, prostatik nodülün transüretal cerrahi ile ortadan kaldırılması sonucu, hem intraprostatik basınçta hem de RI değerinde meydana gelen azalmayı bize göstermesi bakımından oldukça önemlidir. Nelson ve Pretorius (10)'un 1988'de yapmış olduğu çalışma da bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Nelson ve Pretorius, Doppler görüntüleme ile elde edilen RI değeri ile vasküler direnç arasında bir korelasyon olduğunu, hızın, hem akıma hem de basınca bağlı olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda; tedavi öncesi ve tedavi sonrası BPH hastalarının, üretral ve kapsüler arterden ölçülen RI değerlerini, hem kendi aralarında (Bkz. Tablo 4.7), hem de kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırdık (Bkz. Tablo 4.8 ve 4.9). Tedavi öncesi üretral arter RI değeri  $0.69 \pm 0.054$  (0.59-0.80), kapsüler arter RI değeri  $0.74 \pm 0.052$  (0.59-0.85) iken, tedavi sonrası üretral arter RI değeri  $0.67 \pm 0.044$  (0.60-0.75), kapsüler arter RI değeri  $0.72 \pm 0.040$  (0.64-0.79) olarak ölçüldü. Tedavi sonrası üretral arter RI değerinde meydana gelen bu azalma istatistiksel olarak anlamlıyken ( $p = 0.035$ ), tedavi sonrası kapsüler arter RI değerinde meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.135$ ). Bilgilerimize göre, Dünder ve ark.(156)'nın 2001 yılında yapmış olduğu çalışma dışında, alfa bloker tedavisi öncesi ve sonrasında prostata ait RI değerlerinin kıyaslandığı başka bir çalışma bulunmamaktadır. BPH semptomları bulunan 27 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada, hastalara 15 gün süreyle 7.5mg/gün alfuzosin tedavisi verilmiş, tedavi

öncesi ve sonrasında ölçülen üretral arter RI değerleri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ölçülen üretral arter RI değeri ( $0.69 \pm 0.018$ ) ile tedavi sonrası ölçülen üretral arter RI değeri ( $0.65 \pm 0.020$ ) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.017$ ). Bu çalışmada, kapsüler arter değerlendirilmediği için, alfa bloker sonrası kapsüler arter RI değerinde meydana gelebilecek değişiklikler hakkında yol gösterici bir çalışma olmamıştır. Fakat Tsuru ve ark.(12)'nin yapmış olduğu çalışmadan, TUVP sonrası kapsüler arter RI değerinde belirgin bir azalma olduğunu biliyoruz.

Tüm bilgilerimizi gözden geçirdiğimizde şu sonuca vardık: Prostatın transüretral cerrahisi sonrası, kapsüler arter RI'inde artışa neden olan adenom dokusu (statik komponent) ortadan kalktığından, kapsüler arter üzerindeki basınç azalmakta ve bu da kapsüler arter RI'ine belirgin bir azalma olarak yansımaktadır. Buna karşın, alfa bloker tedavisinde durum farklıdır. BPH'li hastalarda; adenom dokusu, mesane boynu ve prostatik kapsülde yoğun biçimde adrenerjik reseptörlerin bulunduğunu, toplam prostat volümünün %40'ının düz kas liflerinden oluştuğunu ve bu nedenle toplam üretral basıncın %40'ının alfa adrenerjik tonusa (dinamik komponent) bağlı olduğunu biliyoruz (53). Alfa bloker ilaçların kullanımı sonucu prostat düz kaslarında meydana gelen relaksasyon, intraprostatik basınçta sınırlı bir azalma sağlar (%40). Bu azalma, alfa bloker ilaçların asıl etkili olduğu transizyonel zondaki üretral arter RI değerine belirgin bir azalma şeklinde yansır. Buna karşın, adenom dokusuyla cerrahi kapsül arasında sıkışan kapsüler arter üzerindeki basınç, alfa blokere bağlı olarak kısmen azalmış olsa da tamamen ortadan kalkmış değildir. Bu nedenle kapsüler arter RI değerinde, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, basınçla orantılı kısmi bir azalma beklemek yanlış olmayacaktır. Ama yine de, bu düşüncemizi destekleyecek, medikal tedavi sonrası ölçülen RI değeri ile transüretral cerrahi sonrası ölçülen RI değerlerinin karşılaştırıldığı yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

### Sonuçlar

1. Tedavi öncesi BPH'li hastalardan ölçülen Qmax, PVR, IPSS ve QOL değerleri ile, aynı parametrelerin tedavi sonrası ölçülen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler mevcuttu ( $p<0.05$ ). Bu değişiklikler Qmax'da artış, PVR'da azalma, IPSS ve QOL'nda iyileşme şeklinde izlendi.

2. Hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası BPH hastalarından ölçülen TZV, TPV ve TZI değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı, yüksek olarak tespit edildi ( $p<0.001$ ).

3. Alfa bloker tedavisi sonrası ölçülen üretral arter RI değerinde, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttu ( $p=0.035$ ).

4. Tedavi öncesi BPH hastalarına ait RI değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, yüksek olarak tespit edildi ( $p<0.05$ ).

5. Tedavi sonrası BPH hastalarına ait RI değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, yüksek olarak tespit edildi ( $p<0.05$ ).

6. Yaş ile üretral arter RI değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu ( $r=0.389$ ,  $p=0.004$ ).

7. Prostatın planimetrik parametreleri olan TZV, TPV ve TZI değerleri ile üretral arter RI değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu. (TZV için  $r=0.410$ ,  $p=0.002$ ; TPV için  $r=0.339$ ,  $p=0.013$ ; TZI için  $r=0.407$ ,  $p=0.002$ ).

### Öneriler

Rezistif indeks, intraprostatik basınç ya da infravezikal obstrüksiyonun derecesine bağlı, BPH'nin şiddetini gösteren yeni bir parametre olabilir ve gelecekte infravezikal obstrüksiyon indeksi olarak ürodinamik basınç-akım çalışmasının yerine kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. 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. Eighth Edition, Volume 2. Philadelphia: Saunders; 2002. pp. 1297-336.
2. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, et al. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol.* 1992;147:1293-97.
3. Kondo A, Narita H, Otani T, et al. Weight estimation of benign prostatic adenoma with urethral pressure profile. *Br J Urol.* 1979;51:290-294.
4. Kojima M, Ohnishi K, Ohe H, et al. Transrectal ultrasonotomography and urethral pressure profile in benign prostatic hypertrophy. *Jpn J Urol.* 1984;75:1406-14.
5. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia: insight into etiology. *Urol Clin North Am.* 1990;17:477-86.
6. Leventis AK, Shariat SF, Utsunomiya T, et al. Characteristics of normal prostate vascular anatomy as displayed by power Doppler. *Prostate.* 2001;46:281-7.
7. Kurita Y, Masuda H, Terada H, et al. Transition zone index as a risk factor for acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1998;51: 595-600.
8. Rifkin MD, Sudakoff GS, Alexander AA. Prostate: techniques, results, and potential applications of color Doppler US scanning. *Radiology.* 1993;186:509-13.
9. Neumaier CE, Martinoli C, Derchi LE, et al. Normal prostate gland: Examination with color Doppler US. *Radiology.* 1995;196:453-7.
10. Nelson TR, Pretorius DH: The Doppler signal: Where does it come from and what does it mean? *Am J Radiol.* 1988;151:439-47.



11. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, et al. Doppler resistive index in benign prostatic hyperplasia: Correlation with ultrasonic appearance of the prostate and infravesical obstruction. *Eur Urol.* 2000;37:436-42.
12. Tsuru N, Kurita Y, Suzuki K, et al. Resistance index in benign prostatic hyperplasia using power doppler imaging and clinical outcomes after transurethral vaporization of the prostate. *Int J Urol.* 2005;12:264-69.
13. Chung LW, Cunha GR: Stromal-epithelial interactions: Regulation of prostatic growth by embryonic urogenital sinus mesenchyme. *Prostate* 1983;4:503-11.
14. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology.* Eighth Edition, Volume 1. Philadelphia: Saunders; 2002. pp.41-80.
15. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. *J Urol.* 1972;107:1008-16.
16. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988;12:619-33.
17. Cunha CR, Chung LWK, Shannon JM, et al. Hormone-induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymal-epithelial interactions. *Recent Prog Hormone Res.* 1983;39:559.
18. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1989;2(Suppl):33-50.
19. Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate.* 1984;5:545-57.
20. Berry SJ, Coffey DS, Ewing LL. Effects of aging on prostate growth in beagles. *Am J Physiol.* 1986a;250:R1039-R1046.
21. Walsh PC, Wilson JD. The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstanediol. *J Clin Invest.* 1976;57:1093-7.

22. DeKlerk DP, Coffey DS, Ewing LL, et al. Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *J Clin Invest.* 1979;64:842-9.
23. McConnell JD. Prostatic growth: New insights into hormonal regulation. *Br J Urol.* 1995;76.
24. Lee C. Physiology of castration-induced regression in rat prostate. In: Murphy GP, Sandbreg AA, Karr JP, eds. *The Prostatic Cell: Structure and Function.* New York: Alan R. Liss; 1981. pp. 145-59.
25. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al. Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. *Clinical Practice Guideline, Number 8.* Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.
26. McKeehan WL, Adams PS, Rosser MP. Direct mitogenic effects of insulin, epidermal growth factor, glucocorticoid, cholera toxin, unknown pituitary factors and possibly prolactin, but not androgen, on normal rat prostate epithelial cells in serum-free primary cell culture. *Cancer Res.* 1984;44:1998.
27. Roehrborn CG, Lange JL, George FW, et al. Changes in the amount and intracellular distribution of androgen receptor in human foreskin as a function of age. *J Clin Invest.* 1987;79:44-7.
28. Barrack ER, Bujnovszky P, Walsh PC. Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic, and malignant prostatic tissue: Characterization of nuclear salt-resistant receptors. *Cancer Res.* 1983;43:1107-16.
29. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Ann Rev Biochem.* 1994;63:25.
30. Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE, et al. Cell type specific expression of steroid 5-alpha-reductase 2. *J Urol.* 1994b;152:438-42.
31. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, et al. Expression and regulation of steroid 5-alpha-reductase 2 in prostate disease. *J Urol.* 1994a;152:433-37.

32. Moore RJ, Gazak JM, Quebbeman JF, et al. Concentration of dihydrotestosterone and 3beta-androstenediol in naturally occurring and androgen induced prostatic hyperplasia in the dog. *J Clin Invest* . 1979;64:1003.
33. Habenicht UF, El Etreby MF. The periurethral zone of the prostate of cynomolgus monkey is the most sensitive part for an estrogenic stimulus. *Prostate*. 1988;13:305.
34. Stone NN, Fair WR, Fishman J. Estrogen formation in human prostatic tissue from patients with and without benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1986;9:311.
35. Kerr JFR, Searle J. Deletion of cells by apoptosis during castration induced involution in the rat prostate. *Virchows Arch B*. 1973;13.
36. Martikainen P, Kyprianou N, *Virchows Arch B*. 1973;13. Isaacs JT. Effect of transforming growth factor-beta on proliferation and death of rat prostatic cells. *Endocrinology*. 1990;127:2963-68.
37. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003; 61(Suppl 4A):1-7.
38. Griffiths K, Akaza H, Eaton CL, et al. Regulation of prostatic growth. *Proceedings of the 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)* (Cockett ATK, Aso Y, Chatelain C, et al, eds). Jersey, Scientific Communication International. 1993;49.
39. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke P, et al. The endocrinology and development biology of the prostate. *Endocrin Rev*. 1987;8:338.
40. Sugimura Y, Cunha GR, Bigsby RM. Androgenic induction of DNA synthesis in prostatic glands induced in the urothelium of testicular feminized (Tfm/Y) mice. *Prostate*. 1986;9:217.
41. Steiner MS. Peptide growth factors in urology. *AUA Update Series*. 1995;14:193.

42. Traish AM, Wotiz HH. Prostatic epidermal growth factor receptors and their regulation by androgen. *Endocrinology*. 1987;121:1461.
43. Davies P, Eaton CL. Regulation of prostate growth. *J Endocrinol*. 1991; 131:5.
44. Cunha GR, Alarid ET, Turner T, et al. Normal and abnormal development of the male urogenital tract: Role of androgens, mesenchymal-epithelial interactions, and growth factors. *J Androl*. 1992;13:465.
45. Connolly JM, Rose DP. Production of epidermal growth factor and transforming growth factor-A by the androgen responsive LNCaP human prostate cancer cell line. *Prostate*. 1990;16:209.
46. Tutrone RF, Ball RA, Ornitz DM, et al. Benign prostatic hyperplasia in a transgenic mouse: A new hormonally sensitive investigatory model. *J Urol*. 1993;149:633.
47. Wein AJ. Assessing treatment results in benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1995;22:345.
48. Sant GR. *Pathophysiologic Principles of Urology*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994.
49. Levin RM, Monson FC, Haugaard N, et al. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. *Urol Clin North Am*. 1995;22: 262-83.
50. Levin RM, Longhurst PA, Monson FC, et al. Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology and pharmacology of the bladder. *Prostate (Suppl)*. 1990;3:9.
51. Malkowicz B, Wein AJ, Elbadawi A, et al. Acute biochemical and functional alterations in the partially obstructed rabbit urinary bladder. *J Urol*. 1986; 136: 1324.
52. Aktaş A, Çevik İ. Benign prostat hiperplazisi. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, editörler. *Temel Üroloji. Üçüncü Baskı*. Ankara-İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007. s. 855-70.

53. Caine M. Reflections on alpha-blocker therapy for benign prostate hyperplasia. *Brit J Urol.* 1995;75:265.
54. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, et al. Characterization of human alpha-1 adrenoceptor binding sites using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue sections. *J Urol.* 1993;150:2002-6.
55. Schwinn DA. The role of  $\alpha_1$ -adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU International.* 2001;88(Suppl 2):27-34.
56. Bartsch G, Frick J, Ruegg I, et al. Electron microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1979;122(4):481-6.
57. Denis L, Griffiths K, Khoury S, et al (eds). *Proceedings of the 4th International Consultation on BPH, Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1998.*
58. Andersen TJ, Vijlsgaard R. The risk of inducing bacteriuria in urodynamic and uroradiological studies of men with prostatism. *Scand J Urol Nephrol.* 1980;14:229.
59. Madsen FA, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1995;22:291.
60. Sacks SH, Aparicio SA, Bevan A, et al. Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease. *Br Med J.* 1989;298:156-9.
61. Gerber GS, Goldfisher ER, Karrison TG, et al. Serum creatinine measurement in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1997;49:697-702.
62. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A comparative study of 13 participating institutions evaluating 3.885 patients. *J Urol.* 1989;141:243-7.
63. Abram P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society, *Neurourol. Urodyn.* 2002;21:167-78.

64. Lepor H, Stoner H. Long term results of medical therapies for benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 1995;5:18.
65. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1992a;148:1549-57.
66. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979;17:159.
67. Chu TM, Kawinski E, Hibi N. Prostate specific antigenic domain of human prostate specific antigen identified with monoclonal antibodies. *J Urol*. 1989; 141:152.
68. Lilja H. A kallikrein like serin protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*. 1985;76:1899-903.
69. Lilja H, Laurell CB. The predominant protein in human seminal coagulate. *Scand J Clin Lab Invest*. 1985;45:635.
70. Christensson A, Björk T, Nilsson O. Serum prostate specific antigen complexed to  $\alpha$ -1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*. 1993;150:100-105.
71. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1996;47:511-6.
72. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate-specific antigen concentration: Results of a randomized study. *J Urol*. 1992;148:83-6.
73. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int*. 1994;53:186-90.
74. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1993;42:276-82.

75. Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*. 1989;33:465.
76. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate-specific antigen levels. *J Urol*. 1992;148:83-6.
77. Semjonow A, Roth S, Hamm M, et al. Nontraumatic elevation of prostate-specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. *J Urol*. 1995;155:295.
78. Çevik İ, Türkeri L, Özveri H. Short term effect of digital rectal examination on prostate specific antigen levels. *Eur Urol*. 1996;29:403-6.
79. Monda JM, Barry MJ, Oesterling JE. Prostate specific antigen cannot distinguish stage T1a (A1) from benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1994;151:1291.
80. Cockett ATK, Khoury S, Aso Y, et al (eds). Proceedings of the 2nd International Consultation on BPH. Channel Islands, United Kingdom. Scientific Communication International. 1993.
81. Çal Ç, Cüreklibatür İ, editörler. Prostat kanserinde tedavi. İzmir: Yelken Kitabevi; 2003.
82. Jensen KME, Andersen JT. Urodynamic implications of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1990;29:1-4.
83. Bruskewitz RC, Iversen P, Madsen PO. Value of postvoid residual urine determination in evaluation of prostatism. *Urology*. 1982;20:602.
84. Di Mare Jr, Fish SR, Happer JM. Residual urine in normal male subjects. *J Urol*. 1963;96:180-1.
85. Abrams PH, Griffiths DJ. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. *Br J Urol*. 1979;51:129-34.

86. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology*. 1997;49:548-57.
87. Roehrborn CG, Kurth KH, Leriche A, et al. Diagnostic recommendations for clinical practice. Proceedings of the 2nd International Consultation of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) (Cockett ATK, Aso Y, Chatelain C, et al, eds). Jersey: Scientific Communication International. 1993;271.
88. Greene DR, Egawa S, Hellerstein DK, et al. Sonographic measurements of transition zone of prostate in men with and without benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1990;36:293.
89. Myschetzky PS, Suburu RE, Kelly BS, et al. Determination of prostate gland volume by transrectal ultrasound: correlation with radical prostatectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol*. 1991;137(Suppl):107.
90. Hricak H, Jeffrey RB, Doms GC, et al. Evaluation of prostate size: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *Urol Radiol*. 1987;9:1.
91. Graverson PH, Gasser TC, Wasson JH, et al. Controversies about indications for transurethral resection of the prostate. *J Urol*. 1989;141: 475.
92. Jensen KM, Bruskewitz RC, Iversen P, et al. Significance of prostatic weight in prostatism. *Urol Int*. 1983;38:173.
93. Roehrborn CG. Objective and subjective response criteria to diagnose benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 1993;24(Suppl 1):2.
94. Holtgrewe HL, Mebust WK, Dowd JB, et al: Transurethral prostatectomy: Practice aspects of the dominant operation in American urology. *J Urol*. 1989;141:248-53.
95. Cascione CJ, Bartone FF, Hussain MB. Transabdominal ultrasound versus excretory urography in preoperative evaluation of patients with prostatism. *J Urol*. 1987;137:883-5.



96. Hendrikx AJM, Doesburg WH, Reintjes AGM, et al. Effectiveness of ultrasound in the preoperative evaluation of patients with prostatism. *Prostate*. 1988;13:199-208.
97. Koch WF, Ezz el Din K, de Wildt MJ, et al. The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1996;155(1):190.
98. Wilt TJ, Ishani A, MacDonald R. Pygeum africanum extracts improve symptoms and urodynamics in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1:CD001044.
99. Wilt TJ, Ishani A, MacDonald R. Serenoa Repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;3:CD001423.
100. Lowe FC, Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 2002;12(1):15-8.
101. Fitzpatrick JM, Dreikorn K, Khoury S, et al. The medical management of BPH with agents other than hormones or alpha-blockers. Proceedings of the 2nd International Consultation on BPH (Cockett ATK, Aso Y, Chatelain C, et al, ed). Jersey Scientific Communication International. 1993; 443.
102. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated "prostatism." *Br J Urol*. 1981;53:613.
103. Craigen AA, Hickling JB, Saunders CR, et al. Natural history of prostatic obstruction : A prospective survey. *J R Coll Gen Pract*. 1969;18:226.
104. Arrighi HM, Guess HA, Metter EJ, et al. Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy. *Prostate*. 1990;16:253.
105. Lepor H. Role of long acting selective alpha-1 blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990;17:651.
106. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. The response to alpha blocked in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *Prostate*. 1992;21:297-307.
107. Caine M. Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990;17:641.

108. Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic  $\alpha_1$ -adrenoreceptors and uroselectivity. *Prostate*. 1997;30:202-15.
109. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, et al. Identification, quantification and localization of mRNA for three distinct alpha-1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol*. 1993;150:546-51.
110. Caine M, Raz S, Ziegler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol*. 1975;27:193-202.
111. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol*. 1976;48:255-63.
112. Caine M, Perlberg S, Meretyk S. A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol*. 1978;50:551-4.
113. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol*. 1986;136:1-4.
114. Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, et al. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. *European Association of Urology*. 2002.
115. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of  $\alpha_1$ -adrenoreceptors antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 1999;36:1-13.
116. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, et al. Long term treatment of benign prostatic hypertrophy with alfuzosin: A 12-18 months assessment. *Br J Urol*. 1993;72:615.
117. Lukacs B, Blondin P, MacCarthy C, et al. Safety profile of 3 months therapy with alfuzosin in 13.389 patients suffering from benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol*. 1996;29:29.
118. 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).

119. Lukacs B, MacCarthy C, Grange JC, et al. Long-term quality of life in patients with benign prostatic hypertrophy: preliminary results of a cohort survey of 7093 patients treated with an alpha-1-adrenergic blocker, alfuzosin. *Eur Urol.* 1993;24(Suppl 1):34.
120. Disilverio F. Use of terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia: Experience in Italy. *Br J Urol.* 1992;70(Suppl.): 22-6.
121. Lepor H and the Multicenter Study Group. Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1995;45:406-13.
122. Boyle P, Napalkov P. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia and observations on concomitant hypertension. *Scand J Urol Nephrol(Suppl).* 1995;168:7-12.
123. Kirby RS. Terazosin in benign prostatic hyperplasia: Effects on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Br J Urol.* 1998a;82:373-9.
124. Janknegt RA, Chapple CR. Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1993;24:319.
125. Kawabe K, Ueno A, Takimoto Y, et al. Use of an alpha-1 blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol.* 1990a;144:908-12.
126. Lepor H for the Tamsulosin Investigator Group. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1998;51:892-900.
127. Abrams P, Schulman CC, Vaage S, et al. Tamsulosin, a selective alpha-1c adrenoreceptor antagonist: A randomized, controlled trial in patients with benign prostatic obstruction. *Br J Urol.* 1995;76:325-36.
128. White JW. The results of double castration in hypertrophy of the prostate. *Ann Surg.* 1895;22:1-80.
129. Ohnishi K, Watanabe H, Ohe H. Development of benign prostatic hyperplasia estimated from ultrasonic measurement with long-term follow-up. *Tohoku J Exp Med.* 1987;151:51.

- 130.** Berry SJ, Isaacs JT. Comparative aspects of prostatic growth and androgen metabolism with aging in the rat versus the dog. *Endocrinology*. 1984;114:511.
- 131.** Cabot AT. The question of castration for enlarged prostate. *Ann Surg*. 1896; 24:265-309.
- 132.** Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, et al. Steroid 5 alpha reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*. 1974;186:1213.
- 133.** Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, et al. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2: Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med*. 1974;29:944-49.
- 134.** Imperato-McGinley J, Binienda Z, Arthur A, et al. The development of a male pseudohermaphroditic rat using an inhibitor of the enzyme 5 alpha reductase. *Endocrinology*. 1985;116:807.
- 135.** George FW, Peterson KG. 5 alpha-dihydrotestosterone formation in necessary for embryogenesis of the rat prostate. *Endocrinology*. 1988;122:1159.
- 136.** Andersen JT, Ekman P, Wolf H, et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two year placebocontrolled study. The Scandinavian BPH study group. *Urology*. 1995;46:631-7.
- 137.** Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327:1185-91.
- 138.** Vaughan D, Imperato-McGinley J, McConnell J, et al. Long term (7 to 8-year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60(6):1040-104.
- 139.** Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts the outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: Meta-analysis of randomised clinical trials. *Urology*. 1996;48:398-405.

140. Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *Eur Urology*. 2000;38:563-8.
141. Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, et al. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997;49:839-45.
142. Norman RW, Coakes KE, Wright AS, et al. Androgen metabolism in men receiving finasteride before prostatectomy. *J Urol*. 1993;150:1736-9.
143. Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, et al. Effect of finasteride on bother and other Health-Related Quality of Life Aspects Associated with Benign Prostatic Hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar long-term efficacy and safety study. *Urology*. 1999; 4:670-8.
144. Oesterling JE, Roy J, Agha A, et al. Biologic variability of prostate specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: Effects of finasteride. The Finasteride PSA Study Group. *Urology*. 1997;50:13-8.
145. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5 alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2002;19:413-25.
146. Roehborn CG, Boyle PJ, Nickel C, et al. On behalf of the ARIA3001, ARIA3002 and ARIA3003 study investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60:434-41.
147. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the Dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2003;44:82-8.
148. El Etreby MF, Nishino Y, Habenicht UF, et al. Atamestane, a new aromatase inhibitor for the management of benign prostatic hyperplasia. *J Androl*. 1991;12:403-14.

149. Hartnell GG, Kiely EA, Williams G, et al. Real time ultrasound measurement of bladder volume: A comparative study of three methods. *Br J Radiol.* 1987;60:1063-65.
150. Fitzpatrick JM. *Non-Surgical Treatment of BPH.* London: Churchill Livingstone; 1992.
151. Foglar R, Shibata K, Hirasawa A, et al. Use of recombinant alpha-1 adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol* 1995;288:201-7.
152. Benaim E, Montoya J, Saboorian M, et al. Characterization of prostate size, PSA, and endocrine profiles in patients with spinal cord injuries. *Prostate Cancer Prostat Dis.* 1998;5:250-5.
153. Chicharro-Molero JA, Burgos-Rodriguez R, Sanchez-Cruz JJ, et al. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years old or older. *J Urol.* 1998;159:878-82.
154. Hayami S, Ushiyama T, Kurita Y, et al. The value of power doppler imaging to predict the histologic components of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate.* 2002;53:168-74.
155. Tsuru N, Kurita Y, Masuda H, et al. Role of Doppler ultrasound and resistive index in benign prostatic hypertrophy. *Int J Urol.* 2002;9:427-30.
156. Dündar M, Koçak İ, Taşkın F, et al. Benin (selim) prostat hiperplazisinde alfuzosinin dinamik komponent üzerine etkinliğinin transrektal Dopplerultrasonografisi ile değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi.* 2001;27(3):345-49.

