

T. C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ’NİN MEDİKAL  
TEDAVİSİNDE DUTASTERİD VE TERAZOSİNİN  
TEK VE KOMBİNE KULLANIMLARININ  
ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Avni ZİYAN**

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Turgut DÖNMEZ

MART – 2006

## TEŞEKKÜR

Tez konusu belirlenmesinden bitimine kadar hiçbir zaman desteğini esirgemeyen asistanlık eğitimimde önemli katkıları olan, tezimin danışman öğretim üyesi değerli hocam Prof. Dr. Turgut Dönmez'e, teşekkür ederim. Her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Metin Kale'ye ve yetişmemde bana emek veren öğretim üyelerimiz Yrd. Doç. Dr. Cavit Can, Yrd. Doç. Dr. Aydın Yenilmez, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut'a teşekkür ederim. Ayrıca kliniğimizden uzmanlığını almış olup şu an yurdumuzun çeşitli sağlık kuruluşlarında çalışmakta olan, asistanlığım süresince bana emekleri geçen ağabeylerime de teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince zamanımın büyük kısmını birlikte çalışarak geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan hemşire hanımlar, diğer sağlık personeli ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapan Yrd. Doç. Dr. Cengiz Bal'a, tezimin yazılması sırasında fikir ve önerilerde bulunan dostlarım Dr. İlker Özer'e ve Anadolu Üniversitesi Araştırma Görevlisi Harun Böcük'e teşekkür ederim.

Özellikle, her aşamada maddî manevî desteğini esirgemeyen ve yanımda hissettiğim aileme teşekkürü bir borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER .....	I
KISALTMALAR SAYFASI .....	II
ÖZET .....	III
ÖZET (İNGİLİZCE) .....	IV
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
YÖNTEM VE GEREÇLER .....	33
BULGULAR .....	38
TARTIŞMA .....	55
SONUÇLAR .....	65
KAYNAKLAR .....	66

## KISALTMALAR

AUR : Akut üriner retansiyon	PFR : Maksimal idrar akım hızı
AÜSS : Alt üriner sistem semptomları	PSA : Prostat spesifik antijen
AR : Androjen reseptörü	PVR : Postvoiding rezidüel idrar =(rezidüel idrar miktarı)
BPH : Bening prostat hiperplazisi	Qave : Ortalama akım hızı.
DAA : Detrüsör aşırı aktivitesi	Qmax : Maksimal idrar akım hızı(=PFR)
DHT : Dihidrotestosteron	Qol : Yaşam kalitesi değerlendirilmesi
EAU : European Association of Urology	TRUS : Transrektal ultrasonografi
IIEF : International index for erectile function	TUİP : Transüretral prostat insizyonu
I-PSS : Uluslararası prostat semptom skorlaması	TUR-P : Transüretral prostatektomi
IR : Orta salınımlı SR : Yavaş salınımlı	TPV : Total prostat volümü
IVP : İntravenöz pyelografi	TZİ : Transizyonel zon indeksi
LHRH : Luteinizan hormon relasing hormon	SHIM : Sexual health inventory of men
mRNA : Mesenger ribonükleik asit	USG : Ultrasonografi
MRI : Manyetik rezonans inceleme	WHO : Dünya Sağlık Örgütü

## ÖZET

---

### **Benign Prostat Hiperplazisi'nin Medikal Tedavisinde Dutasterid ve Terazosinin Tek ve Kombine Kullanımlarının Etkinliği**

Dr. Avni Ziyen

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, 26480 Türkiye

---

BPH'nin semptomatik tedavisinde tek başlarına veya kombine olarak dual 5-alfa redüktaz inhibitörü dutasterid ve alfa-1 adrenerjik reseptör blokleri terazosin'in etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yurtdışı çalışmalarda BPH tedavisinde dutasterid ve terazosinin ayrı ayrı kullanımlarına dair birçok çalışma mevcut olup kombine kullanımlarına dair çalışma sınırlıdır. Ülkemizde ise bu ikisini tek tek veya kombine tedavileri ile kıyaslayan bir çalışma henüz yayınlanmamıştır.

Bu prospektif çalışmaya Mart 2004-Ocak 2006 tarihleri arasında Üroloji polikliniği'ne başvuran uluslararası prostat semptom skoru (I-PSS) orta ve ciddi derecede semptomatik, maksimal idrar akım hızı (Qmax) 15 ml/s'nin altında, PSA değeri 10ng/ml'den az, total prostat hacmi (TPV) 30ml. ve üzerinde olan 35 hasta alınarak 3 tedavi grubuna randomize edildi. Birinci gruba dutasterid, ikinci gruba terazosin, üçüncü gruba da dutasterid ve terazosin tedavisi birlikte verildi. Hastaların yaş ortalaması 64.63±8.21 (50-80) yaş idi. Hastalarda tedavi öncesinde ve tedavinin 3., 6. ve 12. aylarında I-PSS skoru, serum PSA düzeyi, Qmax, rezidüel idrar volümleri (PVR) ve TPV'leri belirlendi.

Her 3 grubun da I-PSS ve Qmax üzerine tedavi boyunca süren olumlu etkisi 12. aya gelindiğinde gruplar arasında anlamlı üstünlük göstermedi. Oniki ay sonunda dutasterid ve kombine tedavi gruplarında TPV ve PSA'da anlamlı azalma saptandı. PVR'de ise yalnızca terazosin grubunda önemli azalma gerçekleşti.

Dutasterid ve terazosin tek başlarına ve kombine halde BPH'li hastalarda I-PSS ve Qmax üzerine benzer derecede etkilidir ve bu etkinlikleri kombine edilmeleri halinde artmaz.

---

**Anahtar Sözcükler** BPH, dutasterid, terazosin, kombine tedavi

## SUMMARY

---

### **Effectiveness of dutasteride and terazosine use individually or in combination in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia**

Dr. Avni Ziyan

Eskişehir Osmangazi University School of Medicine Department of Urology, 26480

---

It was aimed to evaluate the effectiveness of dual 5-alpha reductase inhibitor dutasteride and alpha-1-adrenergic-blocker terazosine separately or in combination in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH).

Although multiple studies exist abroad on isolated dutasterid or terazosin uses in BPH treatment, studies taken them in combination are limited. In Turkey, however, there is no published study yet comparing effectiveness of these drugs with each other or studying them in combination.

Totally 35 patients with a moderate to severe international prostate symptom score (I-PSS), a peak flow rate (Qmax) less than 15 ml/sec, a prostate-specific antigen (PSA) level lower than 10 ng/ml and a total prostat volume (TPV) equal to or greater than 30 ml, were enrolled into the study and randomized to 3 treatment groups (dutasteride only, terazosine only or dutasteride and terazosine combined) subsequently. IPSS, serum PSA level, Qmax, Post-voiding residual (PVR) and TPV determined at the beginning and at 3,6 and 12. months of the study.

The positive effect on IPSS and Qmax seen in all of the groups along the treatment period did not show a meaningful difference among the 3 groups at the 12. month. TPV and PSA lowered in a statistically significant manner in the dutasteride and combination groups at the end of 12. months. PVR decrease was important only in the terazosin group.

Dutasteride and terazosin individually or in combination are similarly effective on IPSS and Qmax and their effectiveness will not rise when they are used in combination.

---

**Key words** BPH, dutasteride, terazosine, combined therapy

## GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat bezinin stromal ve glandüler elemanlarının hiperplazisi neticesinde, mesaneden idrar akımının mekanik obstrüksiyonu yanında mesanede dinamik değişikliklere sebep olan ve hayat kalitesini etkileyen birtakım semptomlarla kendini gösteren sıklıkla ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalıktır (1).

BPH, yaşlılık hastalığıdır. Ölümcül bir hastalıktan ziyade yaşam kalitesini bozan, kişiyi rahatsız eden ve sosyal yaşantısını etkileyen bir patolojidir. Yirminci yüzyılda yaşam süresinin 15-20 yıl uzaması yaşlı erkek popülasyonunu artırmıştır. Bunun sonucunda BPH ile ilgili alt üriner sistem semptomlu (AÜSS) daha fazla hastanın ortaya çıkması nedeniyle önemini sürekli korumaktadır. BPH, 50 yaşındaki erkeklerin % 50'sinde, 80 yaşındaki erkeklerin % 90'ında görülür (2).

BPH yaşlı erkeklerde alt üriner sistem semptomları (AÜSS) nın en sık sebebidir. Önceleri semptomların tek sebebi prostatik büyüme olarak bilinirken günümüzde artık prostatik büyüme (statik komponent), prostatik düz adele hipertrofisi (dinamik komponent) ve yaşlanmaya paralel gelişen detrüör disfonksiyonunun bu semptom kompleksinin nedeni olduğu kabul edilmektedir (1).

Geleneksel BPH tedavisinin amacı infravezikal obstrüksiyona yol açan prostat adenomunun çıkartılmasına yöneliktir. BPH tedavisinde yıllardır açık prostatektomi veya transüretal prostatektomi (TUR-P) öncelikli tedavi yöntemi olmuştur. Ancak semptomların düzelmesi için prostatektomi yapılan hastaların yaklaşık üçte birinde obstrüksiyona yol açan prostat dokusu kaldırıldığı halde istenilen semptomatik düzelme sağlanamaması nedeniyle araştırmacıları BPH'nın cerrahi tedavisine alternatif olabilecek daha az invaziv tedavi seçeneklerine yöneltmiştir. Medikal tedavi ile alınan sonuçlardan sonra prostatın cerrahi tedavisinin her hastaya uygulanabilirliği tartışılmaya başlanmıştır (3). Her ne kadar medikal tedavi, prostatektomi kadar etkin değilse de, hastayı belirli bir süre rahatlatmaktadır.

Önceden BPH tedavisinde % 95 oranında cerrahi tedavi uygulanırken özellikle 1990'da medikal tedavinin yaygınlaşmasından sonra bu oran % 40 – 50'ye düşmüştür (4).

Biz bu çalışmamızda; orta – ileri derecede semptomatik BPH'lı hastalarda dutasterid (Dual Tip1-2, 5-alfa redüktaz enzimi inhibitörü), terazosin (alfa reseptör blokeri) ve kombinasyon tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

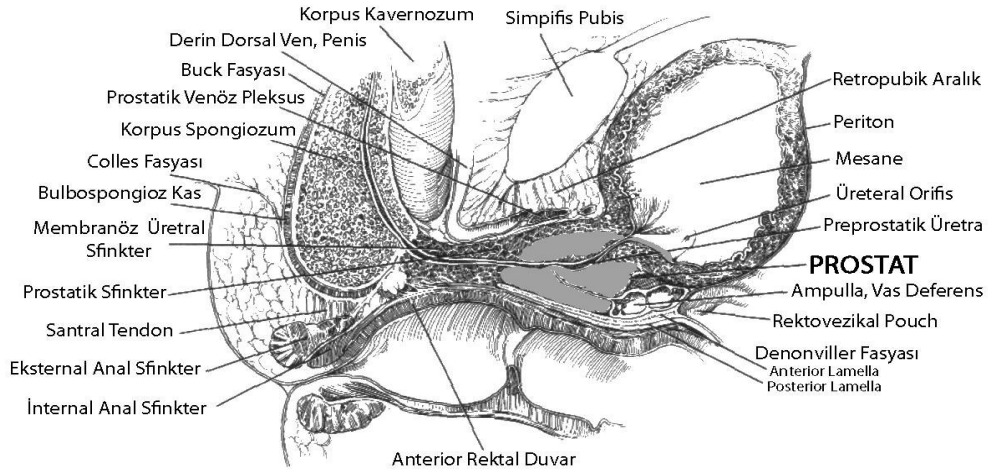


## GENEL BİLGİLER

### PROSTATIN EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Prostat, fetal gelişimin üçüncü ayında ürogenital sinüsten gelişir. Gelişim asıl olarak dihidrotestosteron (DHT) tarafından yürütülür, testosteron etkili değildir. DHT, ürogenital sinüs içinde yerleşik 5 $\alpha$  redüktaz enziminin aktivitesi doğrultusunda fetal testosteronun dönüşümünden elde edilir (5).

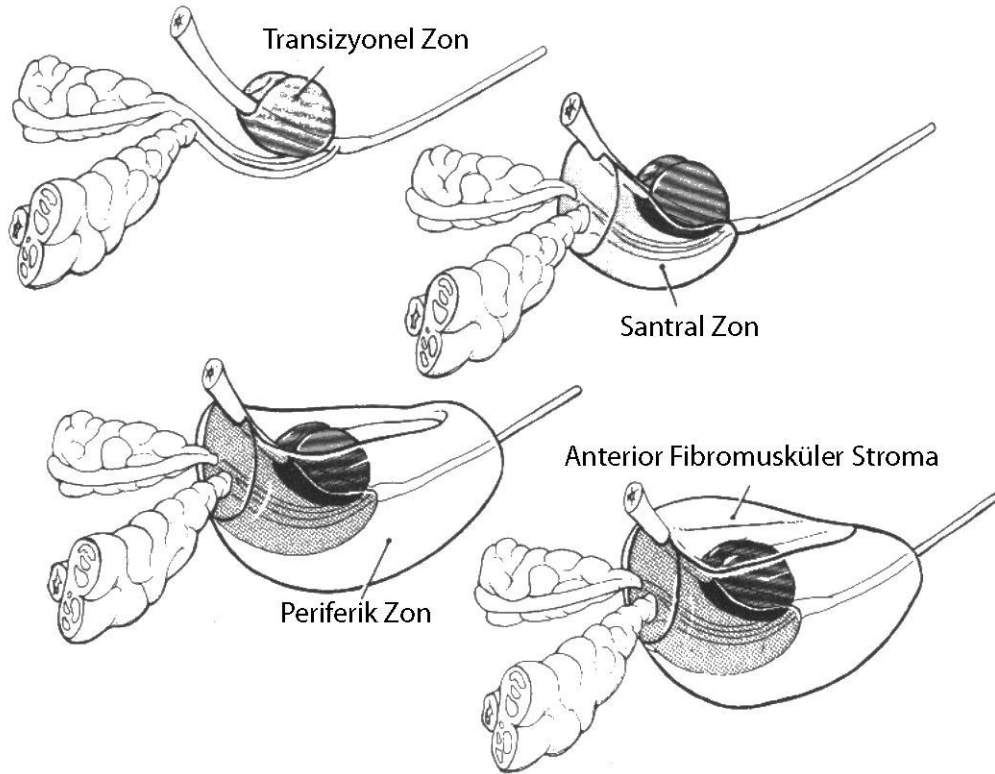
Erişkinde normal prostat 18 gr. ağırlığında 3 cm. uzunluğunda 4 cm. genişliğinde ve 2 cm. kalınlığında olup içerisinden prostatik üretra geçer (5). Anatomik olarak basık, ters dönmüş koni biçiminde bezdir. Pelviste pubis simfizinin alt kenarı arkasında ve rektum ampullasının ön kısmında bulunur. Üstte mesane boynu altta ise ürogenital diaframın superior fasyası ile devam eder. Önde simfizis pubisin 2 cm. arkasında zengin venöz pleksus (Santorini ven pleksusu) ve zayıf adipöz doku ile çevrilidir. Arkada kapsülü ve Denonvillier's fasyası ile rektumdan ayrılır. Lateralde levator ani'nin pubokoksik kısmı ile komşu olup levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile direkt ilişkilidir. Posterolateralinde pariyetal pelvik fasya (lateral prostatik fasya) içinde erektil fonksiyonda rol oynayan nörovasküler demet ile komşuluk içindedir (Şekil 1), (6, 7).



Şekil 1. Normal insan prostatının anatomik yapısı ve yerleşimi

Prostat % 70 glandüler elemanlardan ve % 30 fibromusküler stromadan meydana gelir. Tübulo-alveolar yapıdadır. Glandüler yapının en yoğun olduğu bölge ise bezin posteriyordur.

McNeal, 1968'de bugünün zonal anatomi kavramını getirmiştir (8). Buna göre prostat; anterior fibromusküler stroma, transizyonel zon, preprostatik sfinkter, santral zon ve periferal zondan oluşmaktadır (Şekil 2). Transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun % 5-10'unu oluşturur. Farklı bir fibromusküler bant dokusu transizyonel zon ile geri kalan glandüler kompartımanı birbirinden ayırır ve bu prostatın transrektal ultrasonografisi ile görülebilir. BPH, **transizyonel zondan** gelişmektedir (8).



Şekil 2. İnsan prostatındaki zonlar

Bezin arteriyel kanlanması internal iliak arterin dalları olan inferior vezikal ve medial rektal arterler tarafından sağlanır. Ana beslenmeyi sağlayan dal inferior vezikal arterden gelir ve beze saat 5 ve 7 hizalarından girer. Venöz drenaj ise arterlere eşlik eden venler tarafından sağlanır. Prostatik venöz pleksustan gelen venler prostatın kapsülü ile fibröz kılıfı arasında yer alırlar. Derin dorsal penis venlerini ve çok sayıda vezikal veni toplayarak internal iliak vene drene olur.

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

Prostat innervasyonu inferior hipogastrik (pelvik) pleksustan gelen sempatik ve parasempatik lifler ile kavernoöz sinirler aracılığıyla. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanır ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonunu sağlarlar (5, 9).

### **BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN ETYOPATOGENEZİ**

BPH histopatolojik olarak artmış epitelyal elemanlar, bağ dokusu, vasküler yapılar ve hipertrofiye uğramış düz adeleden ibarettir. Yeni epitelyal gland oluşumu normalde fetal gelişim esnasında görüldüğü için, BPH'daki epitel formasyonunun artışı Cunha ve arkadaşları tarafından stromal hücrelerin indüksiyonuyla, **embriyonik yeniden uyanım teorisi**yle izah edilmiştir (10).

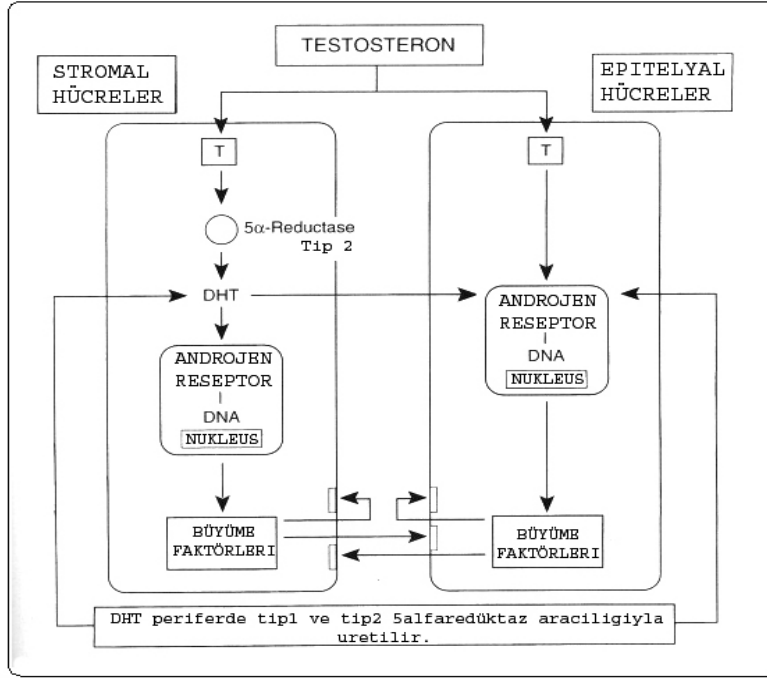
Bu konuda bir başka teori de **programlı hücre ölümünün bozulması** sebebiyle dengenin hücre çoğalması yönünde değişmesidir (11). Vücutta her organda hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasında bir denge vardır. Bir organın büyümesi sadece hücre çoğalması ile olmayıp, bunda hücre ölümünün azalmasının da rolü vardır. Androjenlerin ve growth faktörlerin prostatik büyümeyi stimüle ettikleri deneysel olarak bilinmekle birlikte, prostatik büyümeyi sadece bu iki faktöre ilişkilendirmek zordur. Androjenler sadece hücre proliferasyonunu artırmamakta, aynı zamanda hücre ölümünü de inhibe etmektedir. Berry, Walsh ve Wilson, DeKlerk ve arkadaşları köpeklere androjen ile kombine östrojen vererek BPH geliştirmişlerdir (12, 13).

BPH gelişimi Isaacs ve Coffey tarafından **stem cell teori** ile izah edilmektedir (11). Buna göre prostattaki dormant stem cell'ler normalde nadiren bölünürler. Fakat bölündüklerinde hücrelerin DNA sentezini arttırarak proliferasyona yol açarlar, böylece prostattaki hücre sayısı artar. Yaşlanma ile maturasyon olayı bloke olur, son değişim safhasına ulaşan hücre sayısı azalır ve böylece hücre ölümü de azalır.

### **Androjenlerin rolü**

BPH gelişimi için puberte ve sonraki dönemde testiküler androjenlerin varlığı gerekmektedir (14). Puberteden önce kastre edilenlerde ya da androjen yapım ve fonksiyonunun etkileyen genetik hastalığı olanlarda BPH gelişmemektedir. Prostatik DHT ve androjen reseptörleri (AR) yaşlanmayla birlikte yüksek kalırken periferik testosteron seviyesi düşmektedir. Hatta androjen azalması BPH'ı kısmen geriletir (15, 16).

Beyin, iskelet kası ve seminifer epitelyumda testosteron, androjen bağımlı süreçleri direkt stimüle ederken; prostatta, nükleer membrana bağlı 5 $\alpha$  redüktaz enzimi ile dokulardaki esas androjen olan DHT'a çevrilerek etki eder (14). Hücre içerisinde testosteron ve DHT aynı AR'ne bağlanarak etki ederler. DHT'nun AR'lerine affinitesi testosterondan çok yüksektir. Normal prostatik gelişim için ve sekreatuar fizyoloji için androjenlerin önemine rağmen ne testosteron ne de DHT'un yaşlı insan prostatında büyümeye neden olacak direkt mitojenik etkisi gösterilememiştir. Prostatik epitelyal hücre kültüründe her iki hormon da mitojenik değildir (17). Burada growth faktörler ve onların reseptörlerinin rolü ortaya çıkmaktadır. Prostatta testosteron ve DHT'nun etkisi, büyüme faktörleri ve onların reseptörlerini düzenleyerek indirekt olarak otokrin ve parakrin yollarla olmaktadır (Şekil 3).



**Şekil 3. Prostatın epitelyal ve stromal hücrelerinde Testosteronun ve DHT'nun etki mekanizması:** Testosteron, epitelyal hücrelerde androjen tarafından regüle edilen genlerin promotor bölgesine bağlanarak androjen reseptörleri ile doğrudan etki gösterebildiği gibi stromal hücrelerde testosteronun büyük bir kısmı, çok daha potent bir androjen olan DHT'a dönüştürülerek stromal hücrelerde otokrin ve parakrin etki gösterebilir. Otokrin ve parakrin büyüme faktörleri aynı zamanda prostat içindeki androjen bağımlı süreçlerden etkilenebilir.

### Androjen Reseptörü

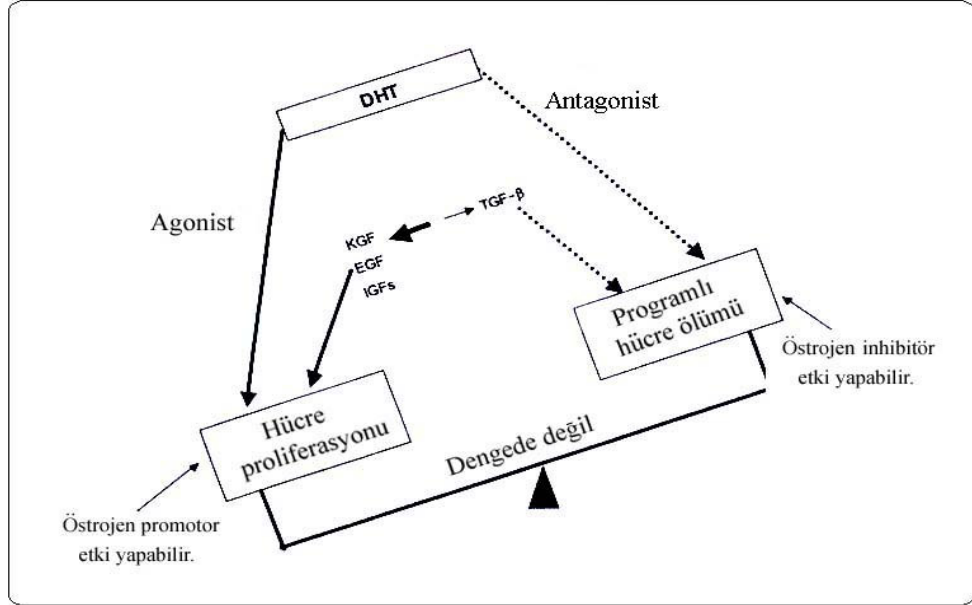
Prostat, diğer androjen bağımlı organlardan farklı olarak androjene cevabını, yani büyümesini hayat boyu sürdürür. Halbuki peniste puberte sonrası AR önemsiz noktalara kadar azalır ve büyüme durur (18). Burada prostatik seviyede yaşlanmaya rağmen AR seviyesinin yüksek oranda olmasının rolü ortaya çıkmaktadır (19). Normal kontrollerle karşılaştırıldığında hiperplastik prostatta daha yüksek seviyede nükleer androjen reseptörü olduğu gösterilmiştir (20). Yaşlanmayla paralel periferik testosteron seviyesi azalmakta, ancak intraprostatik DHT seviyesi normal kalmaktadır. Walsh ve arkadaşlarının gösterdiği gibi prostatik DHT seviyesi normal ve hiperplastik prostatta farklı değildir (21). Yaşa bağımlı olarak azalan androjen ve normal prostatik DHT düzeyine rağmen yaşlanan erkeğin prostatında yüksek AR seviyesi yaşlanmayla prostatik büyümenin ana sebebi olmaktadır.

### DHT ve 5 $\alpha$ -Redüktaz

Temel prostatik androjen DHT'dur. DHT, testosteronun redüksiyonuyla oluşur. Testosteronu DHT'na çeviren 5 $\alpha$  redüktazın ayrı ayrı genlerde yapılan iki tipi vardır (22). Karaciğer ve deri gibi ekstra prostatik dokularda tip 1, prostat stromal hücrelerde tip 2 predominanttır. BPH dokusu, normal prostat dokusu ile karşılaştırıldığında 5 $\alpha$  redüktaz tip 1 ve tip 2 mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (23).

Fetal prostatın normal gelişimi esnasında, eksternal genital yapıların gelişiminde ve farklılaşmasında DHT rol oynar. Tip 2 enziminde oluşan mutasyonlar 5 $\alpha$  redüktaz enzim eksikliği sendromunda görülen, prostatın rudimenter, eksternal genital organların da feminizan karakterde olduğu klinik fenotipten sorumludur.

Ek olarak DHT, erişkin prostatında hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengeyi sağlar (Şekil 4). Erişkin prostatta patolojik büyümenin nedenidir. Her biri hücresel proliferasyonda rol alan epidermal büyüme faktörü (EGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGFs) gibi büyüme faktörlerinin sekresyonunu ve üretilmesini stimüle edebilir, apoptoziste etkin transforming büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ya etkiyebilir (2).



Şekil 4. Programlı hücre ölümü ile hücre proliferasyonu arasındaki dengenin bozulması

### **Östrojenlerin Rolü**

Hayvan çalışmalarında BPH gelişimi için östrojenlerin rolü gösterilmesine rağmen, insanda BPH gelişiminde östrojenlerin rolü az bilinmektedir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda östrojenlerin androjenlerle sinerjistik etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Östrojenler bu etkiyi AR indüksiyonu ile sağlamaktadırlar (26). Östrojenler yalnızca reseptör sayısını artırmakla kalmayıp prostat dokusunda epitelyal büyümeyi sağlayan en güçlü androjen olan DHT yapımında artışa da yol açarlar. Testosteronun prostat stromal hücrelerde DHT'na dönüşümü, 5 $\alpha$  redüktaz enzimiyle, östrojen ve östrojen reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu östrojenik kontrol altında bulunan bir bölgede gerçekleşmektedir. Östrojenik etki ile DHT yapımında ve AR sayındaki artış ile oluşan DHT–reseptör kompleksi sayısı artmaktadır. DHT-AR kompleksi, daha sık olarak DNA'ya bağlanmakta, DNA transkripsiyonu sonucu mRNA oluşumu artmakta, artmış protein sentezi ve hızlanmış büyüme ortaya çıkmaktadır. Köpeklerde östrojen tedavisi stromayı stimüle ederek total kollajen miktarı artmaktadır (24).

Serum östrojen seviyesi erkeklerde yaşlanmayla testosterona göre mutlak ve relatif olarak artar. BPH'lı hastalarda prostat içi östrojen düzeyinin arttığına dair deliller vardır. Partin ve arkadaşları periferik östradiol seviyesi yüksek olanlarda prostat volümünün daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (25).

### **Apoptozis'in Rolü**

Apoptozis programlı hücre ölümü olup, fizyolojik bir mekanizmadır. Normal glandüler homeostazis için gereklidir (26). Androjenler apoptozisi baskılamaktadır. Kastrasyondan sonra apoptozis artmaktadır. Androjenlerin lokal büyüme üzerine modülatör etki gösterdiği, bu etkiyi büyüme faktörleri yoluyla sağladığı sanılmaktadır.

### **Stromal-Epityyal Etkileşim**

Prostatın hiperplastik gelişiminde stroma ile epitel arasında etkileşim gözlenmiştir. Isaacs ve Coffey köpek prostat epitelyumunu stromasız bir ortama koyarak epitelyal sekreter hücre fonksiyonunun kaybolduğunu fakat hızla çoğaldıklarını, prostatik kollegen ihtiva eden bir ortama koyduklarında epitelin sekreter fonksiyonunun başladığını, ancak proliferasyonun yavaşladığını gözleyerek hem otokrin hem de parakrin tip etkileşimi doğrulamışlardır (10). BPH gelişimi için şart olan DHT'nu oluşturan 5 $\alpha$  redüktaz enziminin stromada bulunması da bu etkileşimi doğrulamaktadır (27). Buradan stromasız epitelyal hiperplazi olmayacağı, epitelyal hiperplazi olmazsa da prostatik hiperplazi olmayacağı, bir anlamda BPH gelişimi için stroma ve epitelin birlikte var olmasının şart olduğu sonucu çıkmaktadır.

### **Büyüme Faktörlerinin Rolü**

Büyüme faktörleri hücre bölünmesi ve farklılaşmasını uyaran bazı durumlarda ise inhibe eden küçük peptid moleküllerdir (28). Büyüme faktörleri ile steroid hormonlar arasındaki ilişki hücre çoğalmasına karşı hücre ölümü arasındaki dengeyi değiştirerek BPH'ne neden olmaktadır (19). Steroid hormonların BPH oluşumunda tetik mekanizmayı başlattıkları, ancak gelişimin tamamlanmasından peptid büyüme faktörlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunlardan temel fibroblastik büyüme faktörü (bFGF=FGF-2), asidik fibroblastik büyüme faktörü (FGF-1), INT-2 (FGF-3), keratinosit büyüme faktörü (KGF, FGF-7), transforming büyüme faktör (TGF- $\beta$ ) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) prostat büyümesinde etkilidir.

### **Genetik ve Ailesel Faktörler**

BPH'nın kısmen genetik geçişli olduğuna inanılmaktadır. Sanda ve arkadaşları, John Hopkins hastanesinde cerrahi yolla tedavi edilmiş BPH hastalarının ve kontrol grubunun retrospektif olgu-kontrol analizleriyle yaptıkları çalışmada, familial BPH'nın otozomal dominant geçişli olduğunu bildirmişlerdir (29). Familial BPH'nın sporadik olanlara göre daha genç yaşta cerrahi gereksinim gösterdiği ve daha yüksek prostat volümlü olduğu gösterilmiştir (30).

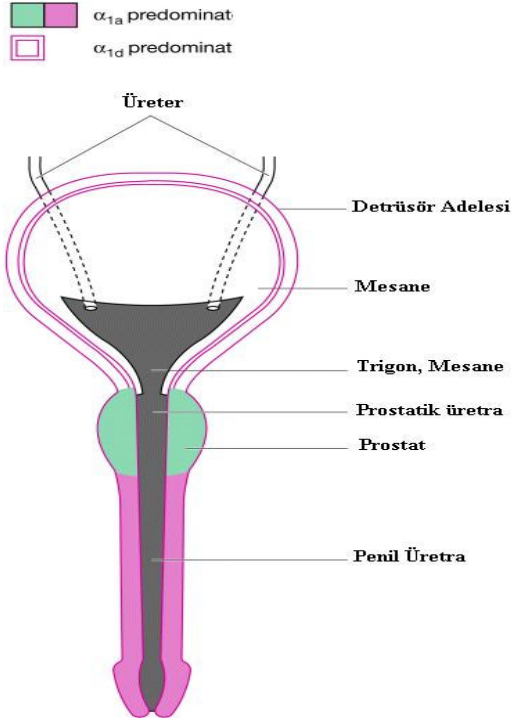


## PATOFİZYOLOJİ

BPH patofizyolojisi kompleks bir olaydır. Prostatik hiperplazi üretral rezistansı artırmakta, bu da mesanede önceleri kompensatuvar daha sonraları dekompanse değişikliklere yol açmaktadır. Hayvan deneyleri ile mesanenin parsiyel obstrüksiyona cevabının üç evreden geçtiği saptanmıştır: 1.Başlangıç (İrritasyon-Obstrüksiyon evresi), 2.Kompansatuvar evre, 3.Dekompanse 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 kollajen sentezi ve depolanması neticesinde mesane ağırlığı belirgin olarak artmaktadır. Mesane kontraktilesinde azalma hızla düzelenek mesane basıncındaki artışı karşılayabilmektedir. Kompansatuvar dönemde mesane normale yakın basınçla ve boşalma fonksiyonu ile çalışabilmekte ise de düz kas ve kollajen 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 döneme girmektedir (31).

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'lı 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. Prostatta  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörlerin %98'i prostatik stromada bulunur. Normal prostat dokusundaki  $\alpha$  reseptörlerin %69,3'ü  $\alpha_{1a}$ , %3,3'ü  $\alpha_{1b}$ , % 27,3'ü  $\alpha_{1d}$  subtipindedir. BPH'lı hastalarda prostattaki  $\alpha_{1a}$  subtipi artmakta (%85),  $\alpha_{1d}$  reseptörü azalmaktadır (%14) (32). Trigonda yalnızca  $\alpha_{1a}$  adrenerjik reseptör bulunur. İnsan detrüsr kasında  $\alpha_{1a}$  ve  $\alpha_{1d}$  adrenerjik reseptörler subtipleri bulunurken  $\alpha_{1b}$  subtipi yoktur (Şekil 5). Prostatta  $\alpha_{1a}$  adrenerjik reseptör yoğunluğuna karşın detrüsrde  $\alpha_{1d}$

adrenerjik reseptörler daha fazladır. Obstrükte rat detrusöründe  $\alpha_{1d}$  adrenerjik reseptör yoğunluğu %70'lerden %90'lara ulaşmaktadır (33).  $\alpha_{1d}$  reseptörlerinin nörotransmitter norepinefrin için  $\alpha_{1a}$  ve  $\alpha_{1b}$  subtiplerine kıyasla 10-100 kat daha fazla afiniteleri olduğu bulunmuştur. Obstrükte rat detrusöründe  $\alpha_{1d}$  adrenerjik reseptör yoğunluğunun artması, mesane inervasyonunun yeniden oluşması, obstrükte mesanede detrusör instabilitesinin oluşumundan sorumlu tutulmaktadır.



**Şekil 5.** Mesane detrusör kası, mesane trigon ve prostatta  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörlerin dağılımı: Prostatta  $\alpha_{1a}$  adrenerjik reseptör baskın olarak bulunurken, mesane detrusör adelesinde  $\alpha_{1d}$  adrenerjik reseptör 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.

Prostat glandüler elemanlar (epitel, duktus, asini ve lümen) ve stromal elemanlar (düz adele, kollojen, fibroblastlar, vasküler, lenfatik ve nöral elemanlar) dan oluşur. Bunların dağılımı aşağıda Tablo 1’de gösterilmiştir (34).

**Tablo 1.** Normal prostat dokusunda ve BPH da 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. Ancak mesane fonksiyonunda da değişiklikler olmaktadır. Hatta klinik semptomların çoğu direkt çıkış obstrüksiyonundan ziyade obstrüksiyonun yol açtığı mesane fonksiyonundaki değişiklikler ile ilgilidir. Bazen bu değişiklikler kalıcı olabilmekte, obstrüksiyon cerrahi yolla kaldırılrsa dahi hastaların 1/3 ünde semptomlar devam etmektedir (3). Obstrüksiyon mesanede iki tip değişikliğe yol açar. Birincisi detrüör instabilitesinin gelişimi ya da kompliansın azalması, bu da sık idrara çıkma, acil işeme isteği gibi semptomlara yol açar. İkincisi ise detrüör kontraktilesinin azalması ve olguların çok az bir kısmında gözlenen detrüör yetmezliğidir, bu da idrar akım hızında azalmaya, kesik kesik idrar yapmaya, aralıklarla idrar yapmaya ve rezidüel idrar oluşumuna yol açar.

Detrüörün obstrüksiyona ilk cevabı hipertrofi gelişmesidir, bununla birlikte intravezikal basınç artar ve idrar akımı bununla sağlanır. Obstrüksiyonun devamı zamanla instabiliteyi geliştirir. Uzun yıllar bu obstrüktif sürecin sürmesi, yüksek intravezikal basınçla birlikte veziko-üreteral reflü, hidronefroz ve böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir.

Sonuç olarak; prostatik büyüme (statik komponent), prostatik düz adele hipertrofisi (dinamik komponent) ve yaşlanmaya paralel gelişen detrüör disfonksiyonunun bu semptom kompleksinin nedeni olduğu kabul edilmektedir (1).

## **BPH'nın Komplikasyonları**

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)

## **BPH'Lİ HASTALARDA TANI YÖNTEMLERİ**

2. Uluslararası BPH Konsültasyonu sonrası BPH'li hastalarda yapılması gereken zorunlu temel değerlendirme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

- Öykü
- Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması
- Fizik muayene
- Tam idrar tetkiki
- Renal fonksiyonun değerlendirilmesi

Temel değerlendirme tanı yöntemlerine ek olarak;

- PSA
- Üroflovetri
- Post-voiding rezidüel idrar (PVR) bakılması
- Ürodinamik değerlendirme
- Üst üriner sistemin değerlendirilmesi için USG veya IVP
- TRUS eşliğinde prostat volümünün hesaplanması
- Endoskopi

opsiyonel olarak yapılabilir.

Klinik BPH'nın tanımında tek bir kriter yoktur, birçok kriteri birlikte ele almak gerekir. Bunlardan semptom skoru en başta gelmektedir. Yaşlı erkekler değerlendirilirken, standardize edilmiş semptom şiddeti ve sıklığı anketine göre AÜSS seviyesi hafif, orta derecede ve şiddetli olarak sınıflandırılabilir(35). Bir diğer kriter TRUS ya da MRI ile ölçülen prostat volümüdür. Başka bir kriter de idrar akım hızı ve obstrüksiyonun derecesidir. Bunların hiçbiri tek başına klinik BPH tanısı koymak için yeterli olmamaktadır ve değişik topluluklarda farklı cut-off değerleri olduğu ileri sürülebilir. Garraway'e göre klinik BPH; I-PSS>7, Qmax<15 ml/sn, prostat volümü>20ml. şeklindedir. BPH epidemiyolojisi ile ilgili Olmsted County çalışmasında da; semptom skoru>7 ve Qmax<15ml/sn. ölçü olarak alındığında 50 li yaşlarda erkeklerin %17'sinin, 60'lı yaşlarda %27'sinin, 70'li yaşlarda %35'inin bu gruba girdiği bildirilmiştir (36).

**Subjektif Tanı Kriterleri:** BPH'li hastalarda obstrüktif (zayıf akım, idrara başlarken bekleme, tam boşalamama hissi, idrar bitiminde damlama) ve irritatif (gece ve gündüz sık idrara çıkma, dizüri, urgency) semptomlar mevcuttur (37). 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 (38). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bu skorlama sistemine üriner semptomların yaşam kalitesine etkisini değerlendiren bir sorgulama ekleyerek; International Prostate Symptom Score (I-PSS)'i geliştirmiştir. I-PSS, BPH ve AÜSS hakkındaki çalışmaların eksenini oluşturur (39). 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.

Semptomların hayat kalitesi üzerine etkisi göz önüne alınması gereken bir başka parametredir. I-PSS tablosunda yedi soruya ek olarak üriner semptomlara göre yaşam kalitesini değerlendiren bir soru düzenlenmiştir (Şekil 6).

I-PPS'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	Yarisından 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 ıkınarak 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 6. Türk prostat semptom skoru formu (Uluslararası prostat semptom skoru'ndan uyarlanarak)

## Objektif Tanı Kriterleri

**Prostat Hacmi:** Gözlemciye bağımlı zayıf bir güvenilirlikte değerlendirilse de, parmakla rektal muayene ile tahmin edilebilir (40). 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 alternatifini seçimine yardımcı olmasıdır. Ancak doğru değerlendirme için epidemiyolojik çalışmalarda TRUS ya da MRI kullanılmaktadır (41). European Association of Urology (EAU) Guideline'ına göre; prostat volümünün hesaplanmasında en seçkin yöntem USG'dir. Özellikle transrektal yolla yapılan USG son derecede faydalıdır (42). Ancak transabdominal USG da opsiyonel olarak uygulanabilir. Açık prostatektomi, TUIP (Transüretral Prostat İnsizyonu) ve 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörleri ile tedavisi öncesinde prostat büyüklüğünün hesaplanması gerekmektedir (42).

Prostat hacmini hesaplamak için en sık kullanılan elipsoid formül kullanılır. (**Prostat hacmi = Uzunluk x Genişlik x Yükseklik x 0,523**). Transrektal ultrasonografide ölçülen prostatın longitudinal düzlemdeki maksimal uzunluk ve yüksekliği ile prostatın transvers görünümündeki maksimal genişliği  $\pi/6$  (~0,523) ile çarpılarak elde edilir (43, 44).

**Rezidüel idrar miktarı (PVR):** Sağlıklı bir erkekte PVR, 12 ml'nin altındadır (45). PVR ölçümü non-invaziv (ultrason) ve invaziv (kateterizasyon) yöntemlerle yapılabilir. Transabdominal USG, rezidüel idrar miktarını yeterli doğrulukta saptayabilir. Ölçümden kaynaklanan değişimler PVR nin biyolojik değişiminden daha azdır.

Dördüncü Uluslararası BPH Konsültasyonu'nda PVR ölçümü "aktif izlem" ya da diğer konservatif yöntemler uygulanan hastaların ilk değerlendirme ve takipleri için önerilmiştir (46). Tek başına yetersiz bir parametredir. PVR miktarı yüksek olan hastalarda "aktif izlem" yönteminin başarısızlığı daha fazla öngörülmekle birlikte kötü sonucu belirleyecek eşik PVR miktarı bilinmemektedir. Fakat 50 ml üzeri PVR

miktarı klinik önemlilik arzeder. 250 ml üzerindeki değerler detrüör yetersizliğini gösterir (47, 48).

**Serum Prostat Spesifik Antijen(PSA):** Prostat epiteline özel 33000 kDa ağırlığında serin proteazdır. Normal fonksiyonu veziküloseminalis proteinlerini lizize uğratarak semenin likefaksiyonunu sağlamaktır. PSA, prostatın ductus ve asinilerine ait kolumnar epitelden salgılanmaktadır.

Klinik kullanımda serum PSA değeri prostat kanseri ile özdeşleştirilse de PSA gerçekte prostat epitel hücrelerinde bulunduğu için kansere değil, organa spesifik bir belirleyicidir. PSA hem benign hem de malign prostat dokusu tarafından yapılabildiğinden, birçok benign patoloji PSA değerini yükseltebilmektedir. Bu da PSA'nın spesifitesini azaltır.

PSA yarı ömrünün 2,2-3,2 gün olmasına karşın PSA değerinin gerçekte serum düzeyine dönmesi artışa neden olan girişim veya hastalığın doğası ve süresinden etkilenmektedir. Ejakülasyondan sonra serum PSA değeri artar ve 48 saat sonra gerçekte serum düzeyine döner (49). Prostat masajı sonrası serum PSA düzeyi yaklaşık iki kat artarsa da parmakla rektal bakının PSA değerine anlamlı etkisi saptanamamıştır (50). Sistoskopi veya üretral kateterizasyon ise serum PSA düzeyinde klinik olarak anlamlı artış yaratır (51). Transrektal ultrasonografinin anlamlı etkisi olmamasına karşın prostat iğne biopsisi ile anlamlı artışlar bildirilmiştir (52). Prostat biopsisi sonrası gerçekte PSA değerine dönüş süresi 14-17 gündür, bazılarında 30 gün sürebilir (51, 52). Akut prostatitis ve üriner retansiyon değişik derecelerde PSA düzeyini etkilemektedir (53, 54 ,55). Üriner retansiyon sonrasında 24-48 saat içerisinde serum PSA düzeyi %50 oranında düşer (55). Akut prostatitisin ardından serum PSA düzeyinin taban seviyeye gelmesi 6-8 haftalık bir dönemde olsa da bazı asemptomatik olgularda düzey yüksek kalabilir (53, 54). Ürolojik maniplasyonların etkisinin gösterilememesine rağmen serum PSA ölçümünün parmakla rektal bakı veya sistoskopiden önce yapılması daha sağlıklı ve güvenilir olacaktır.

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 yıl ya da 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 yaşlı erkek hastalarda PSA düzeyi tayin edilmelidir (56). Normal serum PSA değerinde üst sınır 4.0 ng/ml olarak kabul edilir. Ancak prostat kanserli olguların yaklaşık %20 kadarında serum PSA düzeyi 4,0ng/ml'den düşüktür. Histolojik olarak BPH olduğu gösterilmiş hastaların % 28'inde serum PSA değeri 4.0ng/ml'den yüksektir (56). Bunun nedeni, PSA üreten BPH dokusudur. Gram doku başına PSA düzeyindeki artış, prostat kanserinde BPH dokusuna göre on kat fazla olsa da BPH'de prostat bezindeki BPH dokusunun oranı ve BPH dokusunun epitelyal-stromal oranları gibi birçok faktör nedeni ile çok değişkenlik gösterir (57).

**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, meadarlığı), detrüör hipokonstraktilesinden 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 (56).

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 (46). Qmax<4ml/s. ise detrüör hipokonstraktilesini düşündürür. Qmax'ın 10-15ml/s. değerleri arası gri zon olarak değerlendirilir. Qmax'ın 10ml/sn. den düşük değerleri mesane çıkım obstrüksiyonunu gösterirken (%12 non-obstruktif patoloji), 15ml/s. den büyük değerleri ise non-obstruktif patolojiyi (ki % 25'i obstruktif patolojidir) gösterir (58).

Kesin olmamakla birlikte, Qmax değeri 15ml/sn.'den yüksek olan hastalarda, 15ml/sn.'den düşük olan hastalara göre prostatektomi sonrası hasta memnuniyeti

daha azdır. Cerrahi memnuniyetsizlik oranını azaltmak için, ciddi olarak prostatizmi düşündüren semptomlu, fakat Qmax değeri 15ml/sn. den daha yüksek olan hastalara basınç-akım çalışması gibi ileri ürodinamik testler yapılabilir (59).

**Basınç-Akım Çalışmaları:** Başlangıç incelemeleri, akım hızı ve PVR mesane çıkım obstrüksiyonunu düşünmek için yeterli değilse, özellikle bir invaziv tedavi düşünülüyorsa ya da daha önce başarısız cerrahi bir sonuç alınmışsa, basınç-akım çalışması ile daha ileri ürodinamik tetkik yapılmalıdır (56, 60). Basınç-akım çalışmaları, obstrüksiyona sekonder gelişmiş düşük Qmax'lı hastaları, dekompanze ya da nörojenik mesane sebebiyle oluşan düşük Qmax'lı hastalardan ayırdeder. Basınç-akım çalışmaları, aynı zamanda normal akım hızına sahip, semptomatik hastalarda yüksek basınçlı obstrüksiyonu da gösterir (61).

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

İnhibe edilemeyen detrüör kontraksiyonları (Detrüör Aşırı Aktivitesi, DAA) varlığı AÜSS bulunan hastaların yaklaşık %60'ında vardır ve irritatif işeme semptomları ile sıkı korelasyon gösterir (56). İrritatif semptomlar, hastayı en fazla rahatsız eden ve doktora başvurmasına neden olan semptomlardır.

DAA; obstrüktif, nörojenik, idiopatik ve yaşa bağlı olabilir. Prostatik obstrüksiyonla DAA birlikteliği %50-80'dir ve obstrüksiyon giderildikten sonra DAA pek çok hastada kaybolur. DAA olan hastaların sadece ¼ ünde tedavi sonrası inhibe edilmemiş detrüör kontraksiyonları devam eder. Bunların çoğu kalıcı DAA'li hastalardır ve bunları preoperatif sistometri ile belirlemek zordur (56). AÜSS bulunan hastalarda, Diabetes Mellitus, Parkinson hastalığı, geçirilmiş

serebrovasküler olay öyküsü gibi nörolojik hastalık öyküsü varsa, BPH'nın, nörojenik nedenli DAA'nin ayırıcı tanısı için dolun sistometri önerilir.

**BPH'nde 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

**Üriner Sistemin Görüntülenmesi:** AÜSS bulunan hastalarda hematüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, renal yetmezlik, ürolitiazis hikayesi ya da üriner sistem ameliyat hikayesi varsa üst üriner sistemin görüntülenmesi önerilir. Rutin olarak üst üriner sistemin görüntülenmesinin rolü hakkında şüpheler olduğu görülmüştür. Koch ve arkadaşları tarafından yapılmış ve AÜSS bulunan 556 hastanın yapılan renal USG'nda 14 (%2,5) ünde hidronefroz bulunmuştur ve bunlarda serum kreatinin seviyesi renal pelvis dilatasyonları ile paralellik göstermiştir (62). Otörler renal ultrasonografinin yalnızca yüksek serum kreatinin seviyeli ve/veya rezidüel idrar volümünün yüksek olduğu olgularda endike olduğu sonucuna varmışlardır (1, 62).

**Sistopanendoskopi:** Obstrüktif işeme semptomlu olguların tedavi gerekliliğini belirlemede endoskopik muayene şart değildir (60). Bununla beraber hematürisi olan, mesane kanseri ya da geçirilmiş TUR-P hikayesi olan, üretra darlığı düşünülen (üretit ya da üretra yaralanması hikayesi), mesane taşı veya divertiküllü erkeklerde sistopanendoskopi yapılmalıdır. Cerrahi ya da diğer invaziv tedavi yöntemlerinden birini seçmiş orta ve yüksek semptomlu hastalarda cerrahın en uygun teknik yaklaşımı belirlemede yardımcıdır. Sistopanendoskopide büyük bir median lob ile prostat büyüklüğü açık prostatektomi kararı verilmesinde etkili olacaktır (1).

## BPH'Lİ HASTALARDA TEDAVİ

1. Fitoterapi (Serenoa Repens, Hypoxis Rooperi, Pygeum Africanum)
2. Watchful Waiting “Aktif İzlem” yöntemi
3. BPH nin **Medikal Tedavisi**
  - a)  **$\alpha$  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, Zanoateron)
    - $5\alpha$ -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**
  - Prostat Stentleri
  - Transüretral Prostat İğne Ablasyonu (TUNA)
  - Transüretral Mikrodalga Tedavisi (TUMT)
  - Transüretral Lazer Prostatektomi (TULİP)
  - 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)

## 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. 1990 dan beri başta Fransa, Almanya ve Japonya olmak üzere birçok ülkede 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 aydınlatılamamıştır. Etki mekanizmaları üzerine birçok teori ileri sürülmüştür. Bunlardan bazıları; antiandrojenik etki, antiöstrojenik etki, antienflamatuar etki, apoptozis ve antiproliferatif etkidir. Fitoterapik maddelerin etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Litarütürde klinik etkinliği gösterilmiş iki ajan, Pygeum africanum ve Serenoa repens'tir (63-66). Bazı çalışmalarda etkinlikleri finasterid ve  $\alpha$ -blokerlerle eşit saptanırken, plasebo kontrollü bazı çalışmalarda da etkisinin plasebo etkisi ile sınırlı olduğu gösterilmiştir. BPH'nın klasik tedavi alternatifleri arasında önerebilmek için daha çok in vitro ve özellikle de in vivo çalışmalara gerek vardır (67).

**2. Watchful Waiting “aktif izlem” yöntemi:** AÜSS bulunan erkeklerin büyük çoğunluğu; semptomlarının güçlük vermemesi, uzun süreli yan etkisi bilinmeyen bir ilacı hergün almaya karşı isteksizlik ve tedavinin maliyeti sebebiyle medikal ya da cerrahi tedaviyi seçmeyeceklerdir. Semptomların kanser ya da ciddi genitoüriner patolojilerden gelişmediğinden emin olunması ya da tedavide gecikmenin irreversibl sonuçlara yol açmayacak olması durumunda izlem, mutlak cerrahi endikasyon yoksa hastaya önerilebilecek tedavi yöntemidir (1). Hollanda'da 39 üroloğa başvuran 670 BPH'linin %41'i “aktif izlem” yöntemini tercih etmişlerdir (68). İzlem, hiçbir zaman bir girişim yapılmayacağını ima etmez. Semptomların şiddet ve güçlüğü; özellikle yatmadan önce olmak üzere total sıvı alımının kısıtlanması, alkol alımının ve kafeinli ürünlerin azaltılması ve belirlenen zamanlarda işeme, çift işeme tekniğinin uygulanması ve kabızlıkla tedavi gibi basit yöntemlerle düzeltilebilir (43).

### 3. BPH'nın Medikal Tedavisi

**a)  $\alpha$ -Adrenerjik Reseptör Bloker Tedavileri:** Hiperplastik prostat dokusunun %40'ını düz kas dokusu oluşturur. BPH'ya bağlı obstrüksiyonun dinamik komponenti prostat kapsülü ve mesane boynunda bulunan düz kas tonusunun artmasına bağlıdır. Prostatik düz kas tonusunun  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörleri aracılığıyla adrenerjik sistemle oluşturulduğu gösterilmiştir (69, 70, 71). Bu sistemin  $\alpha$ -bloker ile blokajı düz adelede gevşemeye, üretral rezistansta azalmaya ve semptomatik iyileşmeye yol açar.

Günümüzde BPH medikal tedavisinde  $\alpha$ -bloker tedavisi ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. İlk defa  $\alpha$  adrenerjik reseptörlere özgül olmayan Fenoksibenzamin, BPH tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Etkinliği kanıtlanmasına rağmen yan etkilerinden dolayı kullanımı kısıtlanmıştır (72). Daha sonraları yapılan çalışmalarda  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  olmak üzere iki alt grup adrenerjik reseptör bulunmuştur (73). Prazosin ilk bulunan  $\alpha_1$  reseptör blokeri olup, BPH tedavisinde kullanılmıştır. Bu konudaki çalışmalarda etkinliğinin Fenoksibenzamine benzemesine karşın yan etkilerinin az olduğu görülmüştür. Prazosin'i 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).

Moleküler klonlama çalışmalarında  $\alpha_1$  reseptörlerin üç alt tipi tanımlanmıştır (74). İnsan prostatında  $\alpha_{1a}$  adrenerjik reseptörlerin dominant olarak bulunduğu ve prostat düz kas tonusunun  $\alpha_{1a}$  adrenerjik reseptörler aracılığıyla sağlandığı gösterilmiştir (75, 76). Tamsulosin,  $\alpha_{1a}$  alt tip selektif  $\alpha$ -blokerdir ve BPH tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Plasebo kontrollü çalışmalarda  $\alpha$ -bloker ajanlar semptom skorunda %30-40 düzelme ve maksimal idrar akım hızında %16-25 iyileşme sağlamıştır (42). Semptomatik düzelme ilk 48 saatte başlamasına karşın ilk iki-üç haftada daha belirgin olarak görülmektedir. Tedaviye başladıktan 2-3 ay geçmesine rağmen semptomatik düzelme olmaz ise diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Alfa bloker ajanların yan etkilerinin nedeni, kardiyovasküler ve serebral alandaki  $\alpha$  reseptörlerinin blokajı nedeniyledir. Hastaların %10-15 inde görülen en önemli yan etkiler; halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, nazal konjesyon ve retrograd ejakulasyondur. Postural hipotansiyon vakaların %2,5'inde görülür ve doz ayarlaması ve günlük dozun gece verilmesi ile minimize edilebilir (77).

**Terazosin**, BPH tedavisinde en çok araştırılan  $\alpha_1$ -blokerlerden biridir (78-81). Prostatik  $\alpha_1$  adrenerjik blokaj ile prostatik düz kas tonusunu azaltarak, üretral rezistansta azaltıp, BPH'ın dinamik komponenti üzerinden etki sağlar.

Terazosin hidroklorür, ortalama yarı ömrü 12 saat olan, başlangıçta antihipertansif olarak kullanılmakta iken BPH tedavisi için keşfedilen uzun etkili  $\alpha_1$ -blokerdir. Alfa adrenerjik blokaj yapan diğer ajanlar gibi tedavinin ilk dozlarını takiben kan basıncında düşüşe, özellikle postural hipotansiyon ve senkoba neden olabilir. Bu yüzden tedavi başlangıcında doz yatarken 1mg. dir ve ilk 3gün 1mg., 11gün 2mg., takip eden günler 5mg. verilerek basamak basamak doz artırılır. Gerekirse doz 10mg.'a çıkarılır. Klinik yanıt için genellikle 5-10mg'lık dozlar yeterli olmuştur. Yeterli klinik yanıt sağlanıp sağlanamadığını belirlemek için 4-6 haftalık bir süreye ihtiyaç vardır. Verilen dozun yaklaşık %40'ı idrarla, %60'ı feçesle atılır ve böbrek fonksiyon bozukluğu eliminasyonu önemli derecede etkilemez (79).

Lepor ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; semptomatik BPH'lı olduğu bilinen 285 hastaya plasebo ya da günde bir kez alacak şekilde 2mg, 5mg ya da 10 mg Terazosin verildi. Tüm Terazosin tedavi gruplarında başlangıçtaki obstruktif, irritatif ve total semptom skorlarında anlamlı derecede azalma görüldü. Total semptom skorunda % 30 dan daha fazla düzelme; plasebo grubunda ve 2-5-10 mg Terazosin gruplarında sırasıyla %40, %51, %57 ve %69 oldu. PFR'de %30 dan fazla artış plasebo grubunda ve 2-5-10 mg Terazosin gruplarında sırasıyla %26, %40, %35, %52 oldu. Semptom skorlarındaki düzelme seviyesi ve PFR'deki artış seviyesinin doza bağımlı olduğu görüldü (78). Buradan yola çıkılarak terazosin dozunun hastaya göre ayarlanması önerilmektedir. Yan etkinin gözlemlendiği zaman, dozun yan etkinin görülmediği dozda tedaviye devam kararı verilmelidir.

Dört tedavi grubundaki tüm yan etkiler minör ve geri dönüşümlü idi. Terazosin tedavi gruplarında halsizlik, flu like sendromu ve baş dönmesi daha fazla sıklıkla görülmesine rağmen, plasebo grubundan istatistiksel anlamlılıkta fark yoktu. 5 mg terazosin tedavi grubunda postural hipotansiyon plasebo grubuna göre anlamlı derecede fazlaydı. Tüm terazosin gruplarında senkop insidansı %0,5 ten azdı (78).

Plasebo kontrollü altı çalışma sonuçlarına göre plaseboya göre terazosin grubunda daha anlamlı derecede gözlenen yan etkiler terazosin ve plasebo gruplarında sırasıyla; asteni (%7,4-%3,3), postural hipotansiyon (%3,9-%0,8), baş dönmesi (%9,1-%4,2), somnolans (%3,6-%1,9), nasal konjesyon, rinit (%1,9-%0,0) ve impotans (%1,6 - %0,6) tır.

BPH'lı hastaların yaklaşık %30'nda hipertansiyon olduğu saptanmıştır (82). Alfa blokerlerin bu hasta grubunda fazladan fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. Nitekim Kirby; bir çalışmada BPH'lı 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 (1).

### **Doksazosin**

Doksazosin mezilat, yapısal ve farmakolojik özellikleri açısından terazosine benzer. Yarı ömrü 22 saat olup daha uzundur. Üretral rezistansta azalma sağlayarak bir hafta gibi erken dönemde rahatlatma sağlar. Baş dönmesi, halsizlik, ödem, nefes darlığı, hipotansiyon plaseboya göre anlamlı yüksek bulunan yan etkileridir. İlk doza bağlı senkop oluşum sıklığını azaltmak için, dozaj ilk hafta 1mg., ikici hafta 2mg. ve daha sonra 4mg. olmak üzere kademeli olarak arttırılır. BPH için önerilen doz etkinliğe bağlı olarak genellikle 2-4mg. dır (42).



### **Tamsulosin**

Tamsulosin hidroklorürün temel özelliği  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptörlerinden  $\alpha_{1a}$  alt tipine selektif  $\alpha$ -bloker olmasıdır. Bu özelliği sayesinde terazosin ve doksazosine kıyasla daha düşük oranda vazodilatör yan etkilere neden olur, tedaviye tam terapötik dozda başlanabilir, dozajın yavaş yavaş titre edilmesi gerekmez. Yapılan çalışmalarda baş dönmesi, postural hipotansiyon, senkop, asteni, anormal ejakulasyon, retrograd ejakulasyon gibi yan etkiler izlenmiştir (1).

### **Alfuzosin**

Alfuzosin IR (orta salınımlı), günde üç kez 2,5mg veya günde iki kez 5mg alınması kullanımını kısıtlamıştır. Alfuzosin SR (yavaş salınımlı) doz titrasyonu gerektirmeyen, günde bir kez almaya uygun yeni formudur. Diğer  $\alpha$  blokerlerle benzer etkinlik ve yan etki profiline sahiptir.

### **b)Androjen Baskılanması**

Androjen baskılanması tedavisinin mantığı; prostatın embriyojenik gelişiminin androjenlere bağımlı olduğu gerçeğine dayanır (83). Testosteron, 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi ile DHT'a dönüştürülür. BPH gelişimi de androjen bağımlı bir süreçtir (84). Kastrasyon, testosteron ve DHT sentez ya da fonksiyonunu baskılayan ajanların BPH'sı olan erkeklerde prostat büyüklüğünü azalttığı gösterilmiştir (85). Küçülen prostat volümü özellikle BPH'ya bağlı oluşan mesane boynu obstrüksiyonunda statik komponente azalmaya neden olmaktadır. Klinik BPH'nın patofizyolojisinin sadece prostat volümüne bağlı olmaması, bu tedavi seçeneğini sınırlayan en önemli nedendir.

Geçmişte androjen supresyonu amacıyla kastrasyon ve LHRH analogları kullanılmışken günümüzde en çok 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörleri kullanılmaktadır.

### **Finasterid**

Finasterid 5 $\alpha$ -redüktaz tip 2 izoenziminin inhibitörüdür. Finasterid DHT'nu serumda %70, prostatta %90 oranında baskılar. Kalan DHT, tip 1 5 $\alpha$ -redüktaz 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 (86, 89).

Büyük hacimli prostatlarda epitelyal elemanların sebep olduğu mekanik obstrüksiyonu gidermek için finasteridin daha etkili olacağı ileri sürülmüştür. Paris'te yapılan dördüncü uluslararası BPH konsültasyon toplantısında bu görüş teyit edilmiş ve 40 gr ve üzerindeki prostat hiperplazilerinde finasteridin çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (90).

Büyük prostatı olan ya da yüksek PSA'sı olan hastalarda akut üriner retansiyon gelişme ihtimali daha fazladır, bu hastalar finasterid tedavisinden en fazla yarar görecektir grubu oluşturur (91). Finasterid, BPH'lı hastalarda akut üriner retansiyon ve cerrahi ihtiyacı azaltır (92-94).

İlacın maksimum etkisi 6. ayda ortaya çıkmaktadır (95). Plasebo kontrollü çalışmalarda 5 yıl veya daha uzun süreli kullanımında iyi tolere edildiği ve etkinliğinin bu süre içerisinde devam ettiği gösterilmiştir (96).

BPH medikal tedavisinde  $\alpha$ -bloker ajanlara göre, finasterid kullanan hastalarda görülen en önemli yan etki seksüel fonksiyonlar üzerinedir. Finasterid dışındaki prostat hacmini küçülten cerrahi ve medikal tekniklerin (cerrahi kastrasyon, progestasyonel antiandrojenler, Flutamid, GnRH agonistleri) özellikle cinsel yaşam ile ilişkili olmak üzere önemli yan etkileri vardır. Finasterid, plazma ve prostatik DHT seviyelerini kastre düzeye 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 (97). PLESS (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study) çalışmasında finasterid alan hastalarda libidoda azalma (%6,4), empotans (%8,1), ejakulatta azalma (%3,7), memelerde büyüme ve hassasiyet (%1'den az) olarak saptanmıştır (98). Bu yan etkilerin tedavinin ilk yılında ortaya çıktığı, zamanla artmadığı ve tedaviyi kesecek kadar fazla olmadığı gösterilmiştir (98, 99).

Finasteridin prostatik epitelyal volümü azaltıcı etkisi nedeniyle, prostatik epitelyal hücrelerden salınan PSA'nın serum düzeyini düşürmesi beklenen bir sonuçtur. 6 ay boyunca günlük 5 mg finasterid kullanan hastalarda serum PSA

düzeşinin 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 düşme görülmeyen hastalarda prostat kanseri yönünden araştırma yapmakta yarar vardır (100, 101). Finasteridin serbest PSA üzerine olan etkisi ise tartışmalıdır. Bir çalışmada total ve serbest PSA'yı eşit olarak azalttığından serbest/total PSA oranında bir değişiklik olmadığı gösterilirken, diğer bir çalışmada serbest PSA değeri üzerine bir etkisinin olmadığı ileri sürülmüştür (102, 103).

### **Dutasterid**

Dutasterid, 5 $\alpha$ -redüktaz tip1 ve tip 2 izoenzimini inhibe etmekte ve bunun sonucunda da serum DHT düzeyinde %90 azalma meydana gelmektedir (104). Hastaların %58'inde %90'ın üzerinde azalma 1. ayda, hastaların %85'inde %90'ın üzerinde azalma 12. ayda ilan edilmiştir. Total prostat volümünü ve transizyonel zon volümünü 1 aydan itibaren plaseboya anlamlı fark yaratarak düşürmüştür. Altıncı ayda daha belirgin olan 3. ay gibi kısa bir dönemde de I-PSS de iyileşme sağladığı, iki yıllık plasebo kontrollü klinik çalışmalarda prostat volümünü yaklaşık %26 oranında azalttığı, semptomları düzelttiğı, idrar akım hızını ilerlettiğı, akut üriner retansiyon ve BPH ile ilişkili cerrahi insidansını azalttığı gözlemlenmiştir (105).

Plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda, plaseboya benzer bir güvenlik profiline sahiptir. Erkek semen hacminde bir azalmaya neden olmuş, yalnız semen parametrelerine 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 seksüel ilişkili yan etkiler izlenmiş bu yan etkiler, impotans, libido kaybı, ejakulasyon bozukluğu ve jinekomasti olmuştur (105).

### **Aromataz inhibitörleri**

BPH tedavisinde, androjenlerin aromatazasyonunu engellemek için aromataz inhibitörleri kullanılmıştır. Östrojenlerin BPH'nın patogeneğinde rol oynaması aromataz inhibitörlerinin tedavide kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Östrojenler stroma-epitelyal ilişkide aktif rol alarak BPH gelişiminde rol oynar. Östrojenler prostatik stromayı indükledikleri gibi prostat içinde androjenlerin etkilerini de artırır (106). Serumdaki östrojenlerin büyük bir kısmı periferde androjenlerin aromatazasyonu ile oluşmaktadır. Atamestane, 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 (107).

BPH tedavisinde cerrahi endikasyonlar ve medikal endikasyonlar aşağıda maddeler halinde sıralanmış olup, BPH'nın medikal tedavi algoritması Şekil 7'de gösterilmektedir.

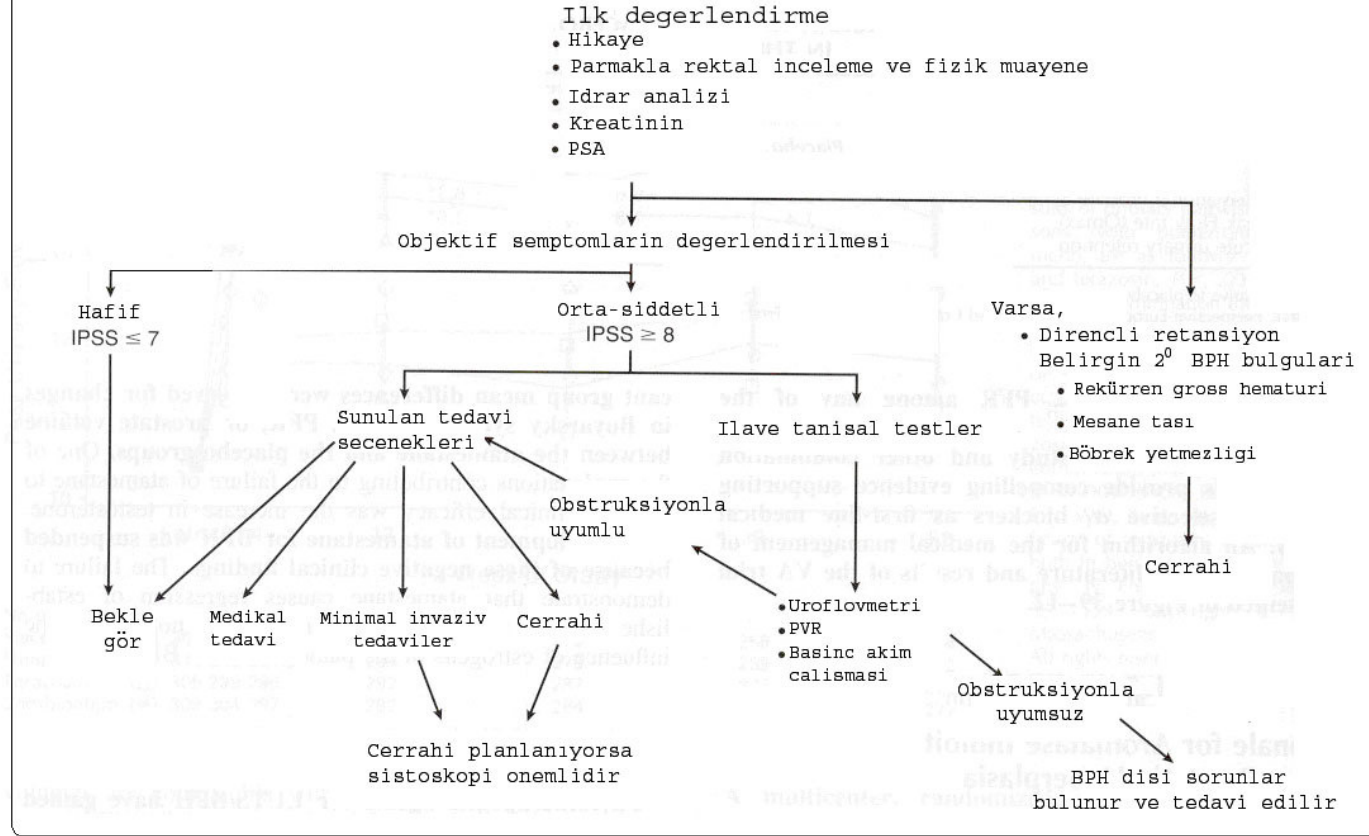
### **BPH'nın Tedavisinde Medikal Tedavi Endikasyonları :**

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

### **BPH'nın Tedavisinde Cerrahi Tedavi Endikasyonları :**

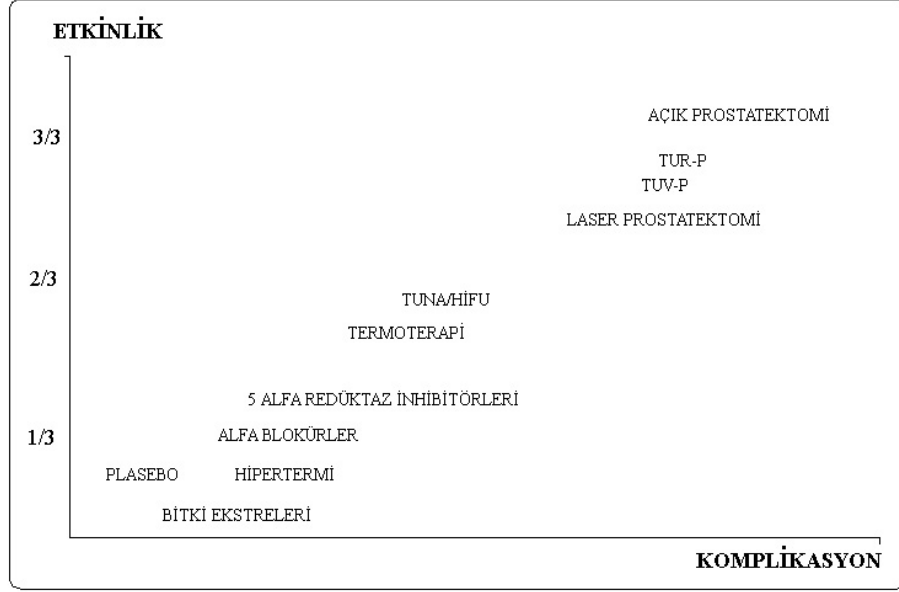
1. Refrakter üriner retansiyon
2. Rekürren üriner sistem enfeksiyonu
3. Rekürren gross hematüri
4. Mesane taşı ve büyük divertikül
5. BPH'ne sekonder hidronefroz ve renal hasar

## BPH'IN DEGERLENDIRILMESI VE MEDİKAL TEDAVİSİ



Şekil 7. BPH'in tedavi algoritması

BPH tedavisinde, bitki ekstreleri ve plasebo ile az etkinlik ve az komplikasyon varken; cerrahide en iyi tedavi etkinliği ve diğer tedavilere göre artmış komplikasyon riski bulunmaktadır (şekil 8).



şekil 8. BPH tedavilerinin etkinlik-komplikasyon eğrisi

## Yöntem ve Gereçler

Bu çalışma, Mart 2004 – Ocak 2006 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda BPH tespit edilen 35 vakada prospektif olarak yapılmıştır.

Bu çalışma kapsamında, BPH tanısı ile medikal tedavi verilen hastalar randomize olarak üç gruba ayrılarak medikal tedavilerin etkinliği incelendi. Tıp 1-2 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü (Dutasterid 0.5 mg) tedavisi alan gruba Grup A,  $\alpha$ -bloker (Terazosin 5 mg) tedavisi alan gruba Grup B, her iki ilacı kombine alan gruba Grup C denildi.

Çalışma için hazırlanan protokol, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Helsinki Bildirgesi (2000 Edinburgh versiyon, 2002 Washington, 2004 Tokyo eklemeleri ile) ve onaylanmış terapötik maddelere ilişkin yerel yasa ve kurallara göre uygulandı. Katılımcılar çalışmaya girmeden önce bilgilendirildi ve katılımcıların onayları alındı.

Hastalara tedavi öncesinde BPH hakkında bilgi verilip medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri anlatıldı. Cerrahi endikasyonu olmayan, medikal tedavi tercih eden hastalardan aşağıdaki belirtilen kriterlere sahip olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Olgu seçiminde gözönünde bulundurduğumuz kriterler şunlardır:

1. I-PPS den uyarlanan Türk prostat semptom skoru orta ve ciddi derecede semptomatik olan,
2. En az 150 ml miksiyonda maksimum akım hızı 15 ml/s.'nin altında olan,
3. Prostat hacmi 30 ml ve üzeri olan,
4. PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan,
5. Rezidüel idrarları 250 ml' nin altında olan,
6. Önceden prostat cerrahisi geçirmemiş olan,
7. Yaşamın herhangi bir döneminde prostatit tanısı almamış olan,
8. Son üç ay içerisinde akut üriner retansiyon (AUR) öyküsü olmayan,
9. Son bir ay içerisinde üriner kateterizasyon öyküsü olmayan,
10. Son bir ay içerisinde  $\alpha$ -bloker almayan,
11. Hiç 5 $\alpha$ -Redüktaz inhibitörü tedavisi almamış olan,
12. Hastanın hormonal durumunu etkileyecek testis cerrahisi yapılmamış olan ve herhangi bir antiandrojen tedavisi almamış olan,
13. 50 yaşından büyük olan olgular çalışma grubumuzu oluşturdu.

Tüm olgulardan tedavi öncesinde ayrıntılı ürolojik öykü alındı. AÜSS'nin şiddetini anlamak, I-PSS den uyarlanan Türk prostat semptom skorunu tespit etmek için olgulara mevcut 7 soru ayrı ayrı açıklanarak soruldu ve bu üriner semptomların yaşam kalitesine etkisi değerlendirildi (Şekil 6).

BPH medikal tedavisinde kullanılan ilaçların özellikle 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörlerinin libido kaybı, empotans gibi cinsel fonksiyonlar üzerine yan etkileri vardır. Bu nedenle tedavi öncesinde hastaların cinsel aktive durumunu öğrenmek ve tedavi sırasında medikal tedavilerin cinsel yaşamdaki etkisini anlamak için uluslararası ereksiyon değerlendirme formundan uyarlanan, Sexual Health Inventory of Men (SHIM) cinsel sağlık envanteri sorgulaması yapıldı (Şekil 9).



ERKEKLER İÇİN CİNSEL SAĞLIK ENVANTERİ (SHIM)					
Son altı ay içinde:					
1. Ereksiyon sağlama ve sürdürmedeki <u>güveninizi</u> nasıl değerlendiriyorsunuz?					
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek	
2. Cinsel uyarıyla ereksiyon olduğunda, ereksiyonlarınızın penetrasyon için yeterli sertlikte <u>olma sıklığı</u> ne kadardır?					
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Cinsel Aktivite Yok	Neredeyse hiç / hiçbir zaman	Nadiren (yarıdan çok daha az)	Bazen (yarısı kadar)	Çoğunlukla (yarıdan çok daha fazla)	Neredeyse her zaman / her zaman
3. Cinsel ilişki sırasında partnerinize penetre olduktan (duhul) sonra ereksiyonu <u>ne kadar sıklıkla</u> sürdürebiliyorsunuz?					
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
İlişkiye girmedim	Neredeyse hiç / hiçbir zaman	Nadiren (yarıdan çok daha az)	Bazen (yarısı kadar)	Çoğunlukla (yarıdan çok daha fazla)	Neredeyse her zaman / her zaman
4. Cinsel ilişki sırasında, ereksiyonu ilişkinin bitimine kadar <u>sürdürme gücünüz</u> ne kadardır?					
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
İlişkiye girmedim	Olağanüstü güç	Çok güç	Güç	Biraz güç	Güç değil
5. Cinsel ilişkiye girdiğinizde, bu ilişki sizin için ne kadar sıklıkla tatmin edici oluyor?					
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
İlişkiye girmedim	Neredeyse hiç / hiçbir zaman	Nadiren (yarıdan çok daha az)	Bazen (yarısı kadar)	Çoğunlukla (yarıdan çok daha fazla)	Neredeyse her zaman / her zaman

**Şekil 9.** Cinsel sağlık envanteri. (Uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF)'nden uyarlanarak)

Parmakla rektal inceleme ve nörolojik muayeneyi de kapsayan fizik muayene yapıldı. Tam idrar analizi, serum kreatinin düzeyi, serum PSA düzeyi, serum total testosteron ve serum serbest testosteron düzeyleri tedavi öncesinde çalışıldı. Serum PSA seviyesi, hastanın 3. ay, 6. ay, 12. ay kontrollerinde tekrar çalışılırken, serum total testosteron ve serbest testosteron seviyeleri; 6. ay ve 12. ay kontrollerinde tekrar çalışıldı.

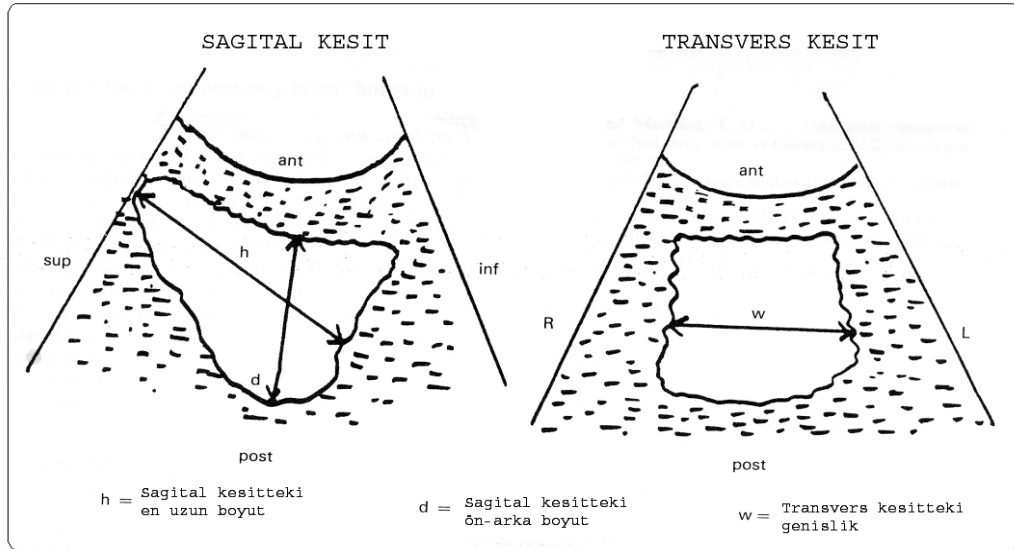
Tüm olgulara tedavi öncesinde ve tedavi sürecindeki 3., 6. ve 12. ay kontrollerinde üroflovetri, postvoiding pelvik ultrasonografi ve transrektal ultrasonografi (TRUS) yapıldı ve tedavi süresince ilaca bağlı oluşabilecek yan etkiler sorgulandı.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda PSA, Diagnostic Products Corporation (DPC) PSA kiti, Immulite 2000 cihazı ile kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. PSA ölçümleri, parmakla rektal muayene ve TRUS işlemlerinden önce yapıldı. Serum testosteron düzeyi, Roche E 170 cihazında kemilüminesans yöntemi ile, serum serbest testosteron düzeyi ise; Biosource kiti ile, RIA (Radyo Immun Assay) yöntemi çalışılıp gamma sayacı kullanılarak ölçümleri yapıldı.

Üroflovetrik inceleme, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğinde MMS Uroflow üroflovetri cihazı ile yapıldı.

Ultrasonografik ölçümler, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Taş Kırma Ünitesi'ndeki Toshiba Eccoccee ultrasonografi cihazında aynı kıdemli üroloji asistanı tarafından yapıldı.

Post-voiding rezidüel idrar volümünü hesaplariken, pubisin birkaç cm. üzerine yerleştirilen prob yardımıyla alınan transvers ve sagittal mesane görüntüleri kullanıldı. 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,  $0,65 \times h \times d \times w$  formülü kullanılarak hesaplandı (108), (Şekil 10).



Şekil 10. Postvoiding rezidüel idrar (PVR) hesaplanması ( $PVR = 0,65 \times h \times d \times w$ )

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 transvers görünümündeki maksimal genişliğin  $\pi/6$  ile çarpılmasıyla elde edildi (109, 110). Pratik olarak; **Prostat hacmi = Uzunluk x Genişlik x Yükseklik x 0,523** elipsoid formül kullanılarak hesaplandı. Prostatın transizyonel zon volümü, benzer şekilde prostatın elipsoid formülasyonu kullanılarak hesaplandı (111). Transizyonel zon indeksi (TZİ); transizyonel zon volümünün, total prostat volümüne oranlaması ile hesaplandı.

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

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences) ve Sigmastat 3.1 paket programları kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SD) olarak verildi. Normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik testlerden **tek yönlü** ve **iki yönlü varyans analizi** kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde parametrik olmayan testlerden **Friedman testi** ve **Kruskall Wallis testi** kullanıldı. İstatistiksel yönden **p < 0,05 değeri anlamlı** olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Her üç medikal tedavi alan grup, orta-ileri derecede semptomatik BPH'lı hastalardan oluşmaktaydı. Tüm grupların yaş ortalamaları birbirlerine yakındı ve aralarında istatistiksel anlamlılıkta fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). Hastaların yaş ortalaması  $64,63\pm 8,21$  (50-80) yaş idi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hasta grupları ve yaş ortalamaları

Hasta Grupları	n (hasta sayısı)	(%)	Yaş ortalaması $\pm$ SD
A (Dutasterid)	13	37,1	$65,46 \pm 6,70$
B (Terazosin)	12	34,3	$64,58 \pm 8,98$
C (Kombine)	10	28,6	$63,60 \pm 9,69$
<b>Toplam</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b><math>64,63 \pm 8,21</math></b>

Her üç gruptaki hastaların tedavi öncesindeki ortalama yaşam kalitesi değerlendirme skorları (Qol), maksimal idrar akım hızları (Qmax), rezidüel idrar miktarları (PVR), total prostat volümleri (TPV), transizyonel zon indeksleri (TZİ) ve prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri arasında fark izlenmedi ( $p>0,05$ ), (Tablo 3).

Her üç gruptaki hastaların tedavi öncesindeki total testosteron ve serbest testosteron değerleri ve tedavi sırasındaki testosteron değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.** Hasta gruplarının tedavi öncesindeki ortalama I-PSS, Qol, Qmax, PVR, TPV, TZİ ve PSA değerleri ve standart sapma değerleri (SD)

Tedavi öncesi	A (Dutasterid)	B (Terazosin)	C (Kombine)	Tümü
I-PSS	$14,2 \pm 3,5$	$17,3 \pm 5,5$	$15,6 \pm 4,6$	$15,7 \pm 4,6$
Qol	$4,2 \pm 1,1$	$4,4 \pm 0,8$	$3,9 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,9$
Qmax (ml/s)	$10,92 \pm 2,46$	$10,33 \pm 3,20$	$10,20 \pm 3,12$	$10,51 \pm 2,85$
PVR (ml)	$90 \pm 65$	$74 \pm 65$	$109 \pm 83$	$90 \pm 70$
TPV (ml)	$50,7 \pm 11,5$	$45,9 \pm 15,8$	$49,7 \pm 17,9$	$48,8 \pm 14,7$
TZİ	$0,34 \pm 0,08$	$0,36 \pm 0,09$	$0,34 \pm 0,08$	$0,35 \pm 0,08$
PSA (ng/ml)	$2,64 \pm 2,38$	$2,65 \pm 1,66$	$2,46 \pm 1,83$	$2,59 \pm 1,94$

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki değerlendirilen parametreleri aşağıdaki hasta veri tablolarında toplu olarak gösterilmiştir (Tablo 4a ve Tablo 4b).

**Tablo 4a.** Hasta veri tablosu

Ho	Grup	Yaş	IPSS				QoL				Qmax				TPV				TZI				PSA			
			Baş.	3.ay	6.ay	12.ay	Baş.	3.ay	6.ay	12.ay	Baş.	3.ay	6.ay	12.ay	Baş.	3.ay	6.ay	12.ay	Baş.	3.ay	6.ay	12.ay	Baş.	3.ay	6.ay	12.ay
1	A	71	12	8	6	3	5	2	2	1	5	10	12	10	42	39	25	21	0,35	0,31	0,18	0,15	0,67	0,39	0,38	0,37
2	A	63	12	5	5	4	4	2	2	2	11	14	12	32	42	38	40	26	0,34	0,22	0,30	0,34	0,94	0,61	0,55	0,52
7	A	59	13	10	9	6	6	2	2	2	10	7	8	11	54	53	45	43	0,46	0,24	0,33	0,25	4,45	3,45	2,57	2,39
9	A	72	10	7	7	6	3	2	2	2	13	14	17	18	36	34	22	22	0,25	0,28	0,26	0,28	2,30	2,20	1,20	1,10
10	A	59	13	9	7	5	4	2	2	2	10	8	15,4	11	77	45	45	38	0,32	0,26	0,31	0,28	1,91	1,56	0,78	0,74
11	A	66	12	7	6	5	4	2	2	1	9	16	20	20	63	45	31	20	0,25	0,15	0,40	0,4	2,96	1,76	1,49	1,50
12	A	58	15	19	15	15	5	3	3	2	9	14	12	11	40	37	30	20	0,32	0,21	0,20	0,32	1,06	0,79	0,52	0,47
14	A	74	9	4	4	4	4	3	2	1	14	14	19	20	54	38	26	33	0,37	0,27	0,46	0,22	1,46	0,51	0,44	0,42
16	A	77	22	10	8	7	6	5	3	1	13	12	17	12	44	43	26	22	0,48	0,37	0,30	0,36	2,17	0,91	0,77	0,39
20	A	61	15	12	9	8	4	3	2	2	13	14	16	18	60	56	32	29	0,46	0,42	0,38	0,28	9,57	8,90	4,80	4,60
26	A	64	9	6	5	4	2	2	2	2	10	14	20	18	55	42	39	36	0,31	0,30	0,37	0,35	3,68	2,02	1,72	1,70
30	A	57	9	9	13	7	4	4	2	2	13	14	17	18	41	42	25	24	0,24	0,25	0,21	0,22	0,70	0,60	0,37	0,35
32	A	70	8	6	6	6	4	2	2	2	12	12	20	18	51	58	49	38	0,32	0,30	0,27	0,32	2,49	2,10	0,74	0,72
4	B	76	16	10	10	8	4	2	2	2	13	16	18	22	37	37	37	36	0,39	0,38	0,38	0,38	5,06	5,01	5,20	5,10
5	B	51	14	11	10	6	5	2	2	2	5	12	16	11	35	37	34	34	0,23	0,27	0,23	0,24	0,38	0,30	0,30	0,19
15	B	50	27	8	28	19	6	2	5	2	13	9	5	6	37	40	40	38	0,40	0,24	0,25	0,25	1,15	1,10	1,20	1,20
19	B	58	16	15	12	10	4	2	2	2	12	18	20	15	46	51	46	48	0,52	0,52	0,54	0,41	1,80	1,13	0,77	0,99
21	B	70	14	6	6	5	5	1	1	1	5	7,2	10	12	35	36	32	32	0,38	0,30	0,30	0,3	1,63	1,62	1,71	1,70
22	B	71	25	18	12	12	5	2	2	2	10	14	16	16	62	62	60	64	0,35	0,38	0,36	0,38	2,45	2,44	2,60	2,40
24	B	66	20	4	4	4	5	1	1	1	10	15	17	18	42	40	40	40	0,33	0,32	33,00	0,32	0,92	1,20	0,88	0,92
25	B	72	12	10	8	6	4	2	2	2	12	16	16	18	34	35	36	32	0,22	0,24	0,24	0,24	1,64	1,60	1,70	1,64
28	B	60	12	11	8	6	4	2	2	2	13	15	18	17	31	32	31	32	0,23	0,24	0,22	0,22	3,34	3,56	4,16	4,10
29	B	62	25	11	8	6	4	2	2	2	12	16	18	18	86	82	82	82	0,42	0,38	0,40	0,42	4,52	5,55	5,40	5,50
33	B	62	14	12	10	8	3	2	2	2	13	15	16	16	53	52	52	52	0,40	0,38	0,38	0,35	5,01	5,10	4,39	4,90
34	B	77	13	11	8	6	4	3	2	2	6	9	14	14	53	52	52	52	0,40	0,35	0,35	0,35	3,90	4,50	4,60	4,50
3	C	57	8	6	3	2	2	2	1	2	14	17	14	21	31	30	30	21	0,28	0,30	0,20	0,28	1,62	1,83	2,13	2,10
6	C	56	18	12	10	6	4	2	2	0	8	11	15	14	37	34	25	19	0,24	0,18	0,24	0,27	3,06	1,13	1,82	1,17
8	C	59	15	4	2	5	5	2	2	2	14	28	27	15	38	35	30	28	0,34	0,26	0,22	0,19	0,89	0,85	0,86	0,48
13	C	61	23	10	12	10	4	2	1	2	9	13	10	16	46	32	26	24	0,27	0,21	0,18	0,16	0,90	0,51	0,37	0,32
17	C	66	18	16	14	12	4	3	3	2	12	13	14	16	54	45	42	32	0,46	0,52	0,45	0,38	2,14	1,90	1,39	1,30
18	C	57	21	18	16	12	4	3	2	2	13	14	16	14	54	53	48	43	0,38	0,34	0,32	0,38	6,75	3,61	3,52	3,49
23	C	75	12	5	6	6	3	3	2	3	7	8	16	12	50	51	32	30	0,34	0,29	0,25	0,26	2,49	1,85	1,81	2,91
27	C	80	12	11	7	6	4	2	2	2	6	8	8	12	90	80	60	56	0,50	0,50	0,40	0,35	4,15	3,80	2,76	2,72
31	C	51	12	9	12	8	5	4	3	2	12	11	26	29	65	34	32	27	0,36	0,34	0,26	0,31	1,06	0,48	0,42	0,39
35	C	74	17	14	10	8	4	3	2	2	7	6	9	12	32	28	26	24	0,28	0,28	0,28	0,29	1,51	1,10	0,82	0,74

IPSS: Uluslararası prostat semptom skoru, QoL: Yaşam kalitesi değerlendirilmesi, Qmax: Maksimal idrar akım hızı, TPV: Total prostat hacmi, TZI: Transizyonel zon indeksi, PSA: Prostat spesifik antijen

Tablo 4b. Hasta veri tablosunun devamı

No	Grup	Yaş	SHIM				T. Test.			S. Test.			PVR				Yan Etkiler
			Baş.	3.ay	6.ay	12.ay	Baş.	6.ay	12.ay	Baş.	6.ay	12.ay	Baş.	3.ay	6.ay	12.ay	
1	A	71	23	23	18	16	496	714	567	9,33	9,58	8,76	13,00	98,00	131,00	115,00	Tedaviyi kesmeye neden olmayacak düzeyde ED gelişti
2	A	63	15	18	19	18	284	537	542	6,03	12,41	11,1	44,00	36,00	44,00	22,00	Yan etki izlenmedi.
7	A	59	0	0	0	22	403	584	469	7,53	7,42	8,41	190,00	176,00	218,00	160,00	Yan etki izlenmedi. ED yok. Yeni eşi ile cinsel hayatı iyi.
9	A	72	23	23	23	23	325	362	382	4,89	6,24	4,44	41,00	30,00	20,00	20,00	Yan etki izlenmedi.
10	A	59	16	16	16	16	314	346	374	5,20	9,60	9,83	70,00	25,50	64,00	80,00	Yan etki izlenmedi. ED için tedavi istemedi.
11	A	66	24	24	24	24	503	459	485	11,20	9,96	10,8	180,00	142,00	161,00	14,00	Yan etki izlenmedi.
12	A	58	22	22	22	22	463	422	390	5,14	4,82	4,52	172,00	180,00	180,00	190,00	Yan etki izlenmedi.
14	A	74	21	21	21	21	658	654	896	11,29	11,40	11,2	116,00	171,00	59,00	40,00	Yan etki izlenmedi.
16	A	77	10	10	10	10	348	401	368	7,54	3,45	8,51	101,00	125,00	122,00	43,00	Meme uçlarında hassasiyet tarifledi.
20	A	61	21	21	21	21	312	309	312	7,25	6,82	7,82	27,00	42,00	32,00	44,00	Yan etki izlenmedi.
26	A	64	23	23	23	23	430	436	466	10,78	10,41	10,6	15,00	25,00	5,00	5,00	Yan etki izlenmedi.
30	A	57	25	25	25	20	421	391	396	8,80	3,78	4,28	52,00	44,00	22,00	24,00	Yan etki izlenmedi.
32	A	70	0	0	0	0	408	436	456	5,95	4,04	5,12	150,00	140,00	134,00	80,00	Yan etki izlenmedi. 18 yıl önce eşi vefat etmiş. Aktif cinsel hayat yok.
4	B	76	0	0	0	0	532	542	586	8,20	7,40	7,8	88,00	82,00	80,00	60,00	Yan etki izlenmedi. Cinsel ilişki yok.
5	B	51	6	17	8	8	283	342	374	8,04	7,08	6,64	19,00	87,00	20,00	5,00	Yan etki izlenmedi. Tedavi başlangıcında ED şikayeti azaldı.
15	B	50	25	25	25	25	717	712	782	18,53	17,60	10,8	160,00	105,00	136,00	42,00	Cinsel isteği ve gücü arttığını belirtiyor.
19	B	58	21	21	21	21	207	237	253	4,92	8,00	8,1	170,00	130,00	19,00	30,00	İlaç alımından 3 saat sonra bir saat süren baş ağrısı tarifledi.
21	B	70	21	21	21	21	489	449	371	5,14	5,28	6,2	75,00	55,00	20,00	22,00	Yan etki izlenmedi.
22	B	71	0	0	0	0	952	780	640	6,41	6,80	6,8	50,00	40,00	30,00	30,00	Yan etki izlenmedi. 2 yıl önce eşi vefat etmiş.
24	B	66	8	8	8	8	409	391	412	11,27	8,88	11,4	5,00	12,00	7,00	12,00	Yan etki izlenmedi. ED için tedavi istemedi.
25	B	72	21	21	21	21	582	598	604	11,81	9,54	12,4	42,00	22,00	18,00	24,00	Yan etki izlenmedi.
28	B	60	25	25	25	25	552	542	545	9,84	9,60	9,8	15,00	12,00	10,00	10,00	Yan etki izlenmedi.
29	B	62	22	22	22	22	671	628	668	15,23	12,04	14,3	22,00	57,00	42,00	52,00	Baş dönmesi
33	B	62	22	22	22	22	192	186	190	4,27	4,32	4,46	190,00	150,00	120,00	80,00	Yan etki izlenmedi.
34	B	77	16	16	16	16	315	328	324	6,15	7,40	6,42	46,00	50,00	34,00	42,00	Yan etki izlenmedi. ED için tedavi istemedi.
3	C	57	22	22	22	22	386	313	337	7,02	9,93	7,8	238,00	100,00	74,00	152,00	Yan etki izlenmedi.
6	C	56	25	23	23	23	398	595	408	4,44	10,16	7,97	145,00	134,00	120,00	32,00	Retrograd ejakülasyon gözlemlendi.
8	C	59	24	24	18	24	362	370	402	6,74	6,80	6,04	30,00	82,00	180,00	22,00	ED tarifledi ve zamanla ED şikayeti düzeldi.
13	C	61	23	18	18	18	474	649	512	3,71	6,44	5,38	152,00	126,00	142,00	102,00	Postural hipotansiyon gelişti. Terazosin yarı dozda iyitlere etti.
17	C	66	21	21	21	21	698	778	776	13,94	6,37	6,44	110,00	80,00	28,00	22,00	Postural hipotansiyon gelişti. Terazosin yarı dozda iyitlere etti.
18	C	57	21	21	21	20	753	802	919	6,62	6,80	11,2	80,00	82,00	60,00	44,00	Yan etki izlenmedi.
23	C	75	0	0	0	0	691	1007	1025	10,16	12,64	4,72	29,00	5,00	18,00	15,00	Yan etki izlenmedi. 10 yıl önce eşi vefat etmiş. Aktif cinsel hayat yok.
27	C	80	16	16	16	16	556	475	552	10,38	4,75	5,6	30,00	40,00	70,00	40,00	Yan etki izlenmedi.
31	C	51	23	23	23	23	585	822	706	11,99	10,97	11,3	240,00	63,00	40,00	25,00	Yan etki izlenmedi.
35	C	74	21	21	21	21	655	548	628	9,59	9,24	9,48	34,00	200,00	70,00	60,00	Yan etki izlenmedi.

SHIM: Sexual Health Inventory of Men (Cinsel Sağlık Envanteri), T.Test.: Total Testosteron, S.Test.: Serbest Testosteron, PVR: Post-voiding rezidü

Dutasterid tedavisi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama I-PSS değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda sorgulanan I-PSS değerleri arasında istatistiki olarak önemli fark bulundu ( $F = 31,40$  ;  $p < 0,001$ ). Bu farklılık 3. aydan itibaren gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). Tedavi süresince hastaların I-PSS değerlerinde progresif azalma izlendi. Tedavi öncesi ve 12. ay I-PSS değerleri arasında ileri düzeyde fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Tedavinin 12. ayına gelindiğinde tedavi öncesi duruma göre hastaların semptom skorlarında 8 puan (%56) azalma izlendi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Dutasterid alanlarda tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki I-PSS değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

DUTASTERİD & I-PSS	Ortalama $\pm$ SD	Tedavi öncesi	3. ay	6.ay	12.ay
Tedavi öncesi	14,2 $\pm$ 3,5		p<0,05	p<0,001	p<0,001
3.ay I-PSS	11,2 $\pm$ 3,3			p<0,01	p<0,001
6.ay I-PSS	7,8 $\pm$ 3,2				p>0,05
12.ay I-PSS	6,2 $\pm$ 3,0				

Terazosin tedavisi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama I-PSS değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda sorgulanan I-PSS değerleri arasında fark bulundu ( $F = 14,56$  ;  $p < 0,001$ ). Üçüncü aydan itibaren I-PSS değerlerinde dutasterid tedavi grubuna göre daha önemli düzeyde bir fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Onikinci ay ortalama I-PSS değeri ile tedavi öncesi ortalama I-PSS değeri arasında ileri düzeyde anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Tedavinin 12. ayına gelindiğinde tedavi öncesi duruma göre hastaların semptom skorlarında 9,3 puan (%54) azalma izlendi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Terazosin ( $\alpha$ -bloker) tedavisi alanlarda tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki I-PSS değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

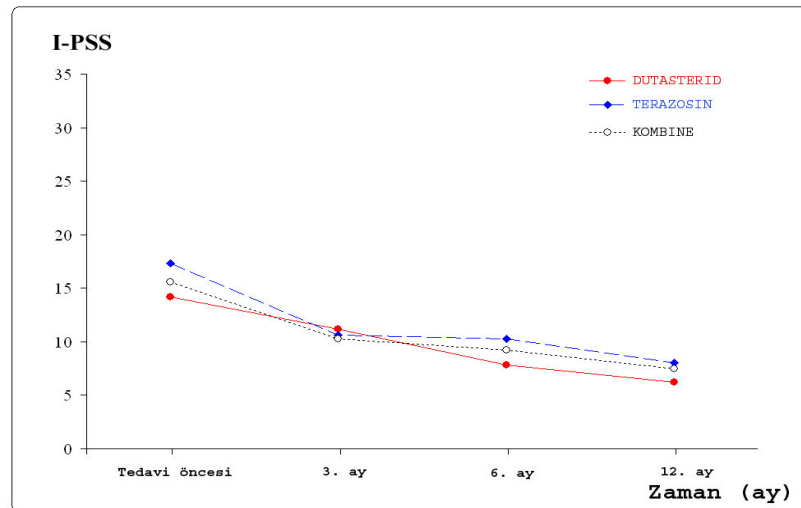
TERAZOSİN & I-PSS	Ortalama $\pm$ SD	Tedavi öncesi I-PSS	3. ay I-PSS	6.ay I-PSS	12.ay I-PSS
Tedavi öncesi I-PSS	17,3 $\pm$ 5,5		p<0,001	p<0,001	p<0,001
3.ay I-PSS	10,6 $\pm$ 3,7			p>0,05	p>0,05
6.ay I-PSS	10,3 $\pm$ 6,0				p>0,05
12.ay I-PSS	8,0 $\pm$ 4,1				

Kombine tedavi alanlarda, tedavi öncesi ortalama I-PSS değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda sorgulanan I-PSS değerleri arasında anlamlı fark bulundu ( $F = 26,18$  ;  $p < 0,001$ ). Üçüncü ay ortalama I-PSS değeri ile tedavi öncesi ortalama I-PSS değerleri arasında ileri düzeyde fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Tedavi boyunca ortalama I-PSS düzeylerinde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel anlamlı farklılık devam etti ( $p < 0,001$ ). Tedavinin 12.ayına gelindiğinde tedavi öncesi duruma göre hastaların semptom skorlarında 8,1 puan (%52) azalma izlendi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Kombine (Dutasterid+Terazosin) tedavi alanlarda tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki I-PSS değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

KOMBİNE & I-PSS	Ortalama $\pm$ SD	Tedavi öncesi I-PSS	3. ay I-PSS	6.ay I-PSS	12.ay I-PSS
Tedavi öncesi I-PSS	15,6 $\pm$ 4,6		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
3.ay I-PSS	10,3 $\pm$ 4,5			$p > 0,05$	$p < 0,001$
6.ay I-PSS	9,2 $\pm$ 4,6				$p > 0,05$
12.ay I-PSS	7,5 $\pm$ 3,2				

Tedavinin 3. ayında I-PSS’te azalma bakımından kombine tedavi grubunda ve terazosin grubunda ileri düzeyde fark ( $p < 0,001$ ) saptanırken, dutasterid grubunda ( $p < 0,05$ ) anlamlı fark saptandı. Onikinci aya gelindiğinde etkinlik bakımından her üç grup arasında önemli bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ), (Şekil 11).



**Şekil 11.** Dutasterid, Terazosin ve Kombine tedavi alanlarda tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki ortalama I-PSS değişimi



Dutasterid tedavisi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama Qol değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda sorgulanan Qol değerleri arasında anlamlı fark bulundu ( $F = 28,82$  ;  $p < 0,001$ ). Hastaların semptomlarındaki düzelmeler yaşam kalitesi değerlendirmelerine de yansımış; başlangıçta üriner semptomlara göre yaşam kalitesi sorgulamasında “Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar şikayetleriniz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissersiniz?” sorusuna hastalar: “Çoğunlukla kötü (Qol = 4)” hissederim, “Mutsuz olurum (Qol = 5)” yanıtlarını verirlerken, tedavinin 3. ayından itibaren başlayan “Çoğunlukla iyi (Qol = 2)” hissederim, “Memnun olurum (Qol = 1)” yanıtını vermişlerdir. Tedavi öncesi ortalama Qol değeri ile 3. ay ortalama Qol değeri arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Hatta, tedavinin 12. ayına gelindiğinde 3. ay Qol değerine göre bile anlamlı fark saptanması ( $p < 0,05$ ) olumlu etkinin artarak devam ettiğini gösterdi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Dutasterid alanlarda tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki üriner semptomlara göre yaşam kalitesi sorgulamasına alınan yanıtların (Qol) ortalama değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

<b>DUTASTERİD &amp; Qol</b>	<b>Ortalama ± SD</b>	<b>Tedavi öncesi Qol</b>	<b>3. ay Qol</b>	<b>6.ay Qol</b>	<b>12.ay Qol</b>
<b>Tedavi öncesi Qol</b>	<b>4,2 ± 1,1</b>		<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>P&lt;0,001</b>
<b>3.ay Qol</b>	<b>2,6 ± 1,0</b>			<b>p&gt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>6.ay Qol</b>	<b>2,2 ± 0,4</b>				<b>p&gt;0,05</b>
<b>12.ay Qol</b>	<b>1,7 ± 0,5</b>				

Terazosin alanlarda, tedavi öncesi ortalama Qol değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda sorgulanan Qol değerleri arasında anlamlı fark bulundu ( $F = 45,63$  ;  $p < 0,001$ ). Tedavi öncesinde üriner semptomlara göre yaşam kalitesi sorgulamasında “Çoğunlukla kötü (Qol = 4)” hissederim, “Mutsuz olurum (Qol = 5)” yanıtlarını veren hastalar, 3. aydan itibaren istatistiki anlamlılıkla “Çoğunlukla iyi (Qol = 2)” hissederim, “Memnun olurum (Qol = 1)” yanıtını vermişlerdir ( $p < 0,001$ ). Tedavi öncesi yaşam kalitesi değerlendirme skoru (Qol) ile 3. ay Qol arasındaki istatistiki anlamlı farklılık, tedavi süresince 6. ayda ve 12. ayda da devam ettiği görülmüştür ( $p < 0,001$ ), (Tablo 9).

**Tablo 9.** Terazosin alanlarda tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki üriner semptomlara göre yaşam kalitesi sorgulamasına alınan yanıtların (Qol) ortalama değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

TERAZOSİN & Qol	Ortalama ± SD	Tedavi öncesi Qol	3. ay Qol	6.ay Qol	12.ay Qol
Tedavi öncesi Qol	4,4 ± 0,8		p<0,001	p<0,001	p<0,001
3.ay Qol	1,9 ± 0,5			p>0,05	p>0,05
6.ay Qol	2,1 ± 1,0				p>0,05
12.ay Qol	1,8 ± 0,4				

Kombine (Dutasterid+Terazosin) tedavi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama Qol değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda sorgulanan Qol değerleri arasında anlamlı fark bulundu (F=20,59 ; p<0,001). Hastaların semptomlarındaki düzelmeler yaşam kalitesi değerlendirmelerine de yansımış; tedavi öncesinde üriner semptomlara göre yaşam kalitesi sorgulamasında “Çoğunlukla kötü (Qol = 4)” hissederim, “Mutsuz olurum (Qol = 5)” yanıtlarını veren hastalar, 3. ay kontrollerinde “Çoğunlukla iyi (Qol = 2)” hissederim, “Memnun olurum (Qol = 1)” yanıtını vermişlerdir (p<0,001). Tedavi öncesi yaşam kalitesi değerlendirme skoru (Qol) ile 3. ay Qol arasındaki istatistiki anlamlı farklılık, tedavi süresince 6. ayda ve 12. ayda da devam ettiği görülmüştür(p<0,001), (Tablo 10).

**Tablo 10.** Kombine tedavi alanlarda tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki üriner semptomlara göre yaşam kalitesi sorgulamasına alınan yanıtların (Qol) ortalama değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

KOMBİNE & Qol	Ortalama ± SD	Tedavi öncesi Qol	3. ay Qol	6.ay Qol	12.ay Qol
Tedavi öncesi Qol	3,9 ± 0,9		p<0,001	p<0,001	p<0,001
3.ay Qol	2,6 ± 0,7			p>0,05	p>0,05
6.ay Qol	2,0 ± 0,7				p>0,05
12.ay Qol	1,9 ± 0,7				

Her üç tedavinin tedavi öncesi ortalama Qol değerleri arasında fark yok iken tedavinin 3. ayındaki Qol değerleri arasında istatistiki anlamlı fark saptandı (p<0,01). Bu fark dutasterid alan hastalar ile terazosin alanlar arasında gözlemlendi.

Dutasterid tedavisi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama Qmax değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda saptanan Qmax değerleri arasında fark bulundu ( $F = 9,22$  ;  $p < 0,001$ ). Dutasterid tedavisi alan hasta grubunda tedavi öncesi maksimal idrar akım hızı (Qmax) ile tedavi sırasındaki 3. ay Qmax arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p > 0,05$ ), başlangıç Qmax-6.ay Qmax ve başlangıç Qmax-12. ay Qmax arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla;  $p < 0,01$  ;  $p < 0,001$ ). Dutasterid tedavisi alan hasta grubunda 12. ay sonunda, tedavi öncesi maksimal idrar akım hızına göre 5.78ml/s. (% 53) artış izlendi (Tablo 11).

**Tablo 11.** Dutasterid alanlarda tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki maksimal idrar akım hızları (Qmax) ve çoklu karşılaştırma tablosu

DUTASTERİD & Qmax	Ortalama ± SD	Tedavi öncesi Qmax	3.ay Qmax	6.ay Qmax	12.ay Qmax
Tedavi öncesi Qmax	10,92 ± 2,46 ml/s		p>0,05	p<0,01	p<0,001
3.ay Qmax	12,54 ± 2,66 ml/s			p>0,05	p<0,05
6.ay Qmax	15,80 ± 3,78 ml/s				p>0,05
12.ay Qmax	16,70 ± 5,98 ml/s				

Sadece terazosin alanlarda, tedavi öncesi ortalama Qmax değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda saptanan Qmax değerleri arasında önemli fark bulundu ( $F = 11,74$  ;  $p < 0,001$ ). Tedavi öncesi ortalama Qmax ile tedavi sırasındaki 3. ay Qmax arasında Dutasterid tedavisinden farklı olarak erken dönemde anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Tedavi öncesi ortalama Qmax ile tedavi sırasındaki 6. ay Qmax arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Terazosin tedavisi alan hasta grubunda 12. ay sonunda başlangıç maksimal idrar akım hızına göre 4.92ml/s. (%48) artış izlendi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Terazosin alanlarda tedavi öncesi ve tedavi süresindeki ortalama maksimal idrar akım hızları (Qmax) ve çoklu karşılaştırma tablosu

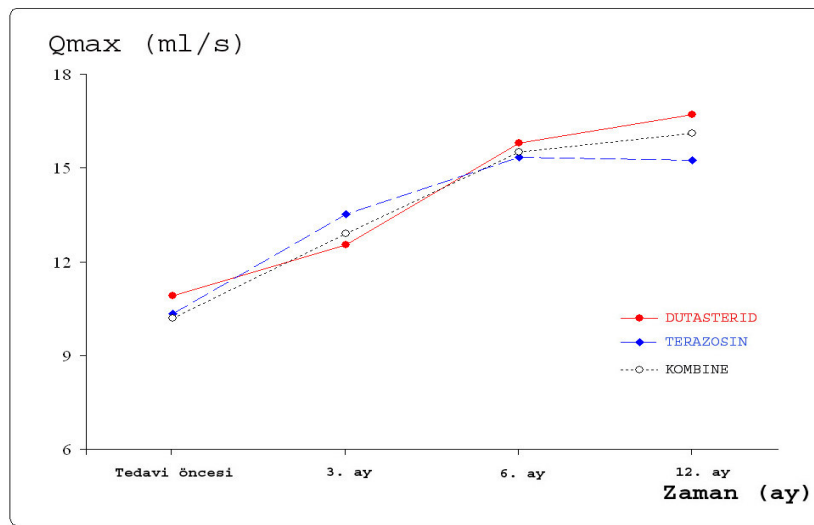
TERAZOSİN & Qmax	Ortalama ± SD	Tedavi öncesi Qmax	3. ay Qmax	6.ay Qmax	12.ay Qmax
Tedavi öncesi Qmax	10,33 ± 3,20 ml/s		p<0,05	p<0,001	P<0,001
3.ay Qmax	13,52 ± 3,42 ml/s			p>0,05	p>0,05
6.ay Qmax	15,33 ± 4,10 ml/s				p>0,05
12.ay Qmax	15,25 ± 4,14 ml/s				

Kombine (Dutasterid+Terazosin) tedavi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama Qmax değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda saptanan Qmax değerleri arasında önemli fark bulundu (F = 4,81 ; p<0,01), (Tablo 13). Terazosinin tek başına iken gözlediğimiz 3. aydaki anlamlı etkisinin kombine tedavi grubu içerisinde iken de sürmesi beklenirken kombine tedavi alan hasta grubunda tedavi öncesi ortalama maksimal idrar akım hızı (Qmax) ile tedavi sırasındaki 3. ay ortalama Qmax değeri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Tedavi öncesi ortalama Qmax-6. ay Qmax (p<0,05) ve tedavi öncesi Qmax-12. ay Qmax arasında (p<0,05) anlamlı farklar saptandı.

**Tablo 13.** Kombine tedavi alanlarda tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki maksimal idrar akım hızları ve çoklu karşılaştırma tablosu

KOMBİNE & Qmax	Ortalama ± SD	Tedavi öncesi Qmax	3.ay Qmax	6.ay Qmax	12.ay Qmax
Tedavi öncesi Qmax	10,20 ± 3,12 ml/s		p>0,05	p<0,05	p<0,05
3.ay Qmax	12,90 ± 6,23 ml/s			p>0,05	p>0,05
6.ay Qmax	15,50 ± 6,47 ml/s				p>0,05
12.ay Qmax	16,10 ± 5,28 ml/s				

Kombine tedavi alan hasta grubunda 12. ay sonunda tedavi öncesi maksimal idrar akım hızına göre 5.9ml/s. (%58) ile her üç gruptaki en yüksek artış izlendi (Şekil 12).



**Şekil 12.** Dutasterid, Terazosin ve Kombine tedavi alan hasta gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki ortalama maksimal idrar akım (Qmax) hızları

Dutasterid tedavisi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama TPV değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda ölçülen TPV değerleri arasında anlamlı fark bulundu ( $F = 34,61$  ;  $p < 0,001$ ), (Tablo 14). Dutasterid tedavisi alan hastalarda total prostat volümleri tedavilerinin 3. ayından itibaren anlamlı derecede azaldığı izlendi ( $p < 0,05$ ). Total prostat volümünde azalma tedavinin 12. ayına kadar azalan bir şekilde devam etti. Tedavi öncesi TPV ile 6. ay ve 12. ay TPV arasında ileri düzeyde fark saptandı ( $p < 0,001$ ). 3. ay TPV ile 6. ay TPV arasında anlamlı bir fark saptanırken ( $p < 0,05$ ), 6. ay TPV ile 12. ay TPV arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Sonuçta, Dutasterid tedavisindeki prostat hacmi, 3. ayda % 14, 6. ayda % 34, 12. ayda ise % 44 oranında azaldı.

**Tablo 14.** Dutasterid alanlarda total prostat volümünün (TPV) tedavi sırasındaki değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

DUTASTERİD & TPV	Ortalama $\pm$ SD	Tedavi öncesi TPV	3.ay TPV	6.ay TPV	12.ay TPV
Tedavi öncesi TPV	50,7 $\pm$ 11,5 ml		$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
3.ay TPV	43,8 $\pm$ 7,6 ml			$p < 0,05$	$p < 0,001$
6.ay TPV	33,4 $\pm$ 9,1 ml				$p > 0,05$
12.ay TPV	28,6 $\pm$ 8,1 ml				

Terazosin tedavisi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama TPV değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda ölçülen TPV değerleri arasında fark saptanmadı ( $F = 2,11$  ;  $p > 0,05$ ), (Tablo 15).

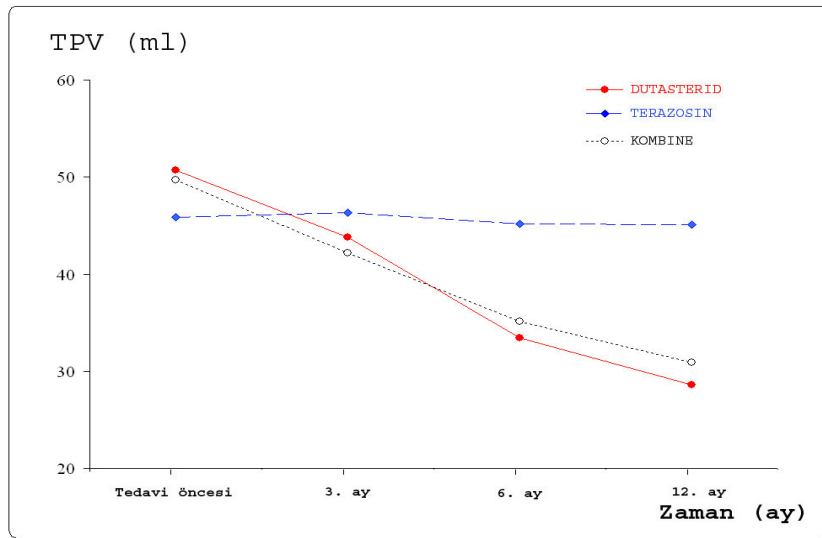
**Tablo 15.** Terazosin alanlarda total prostat volümünün (TPV) tedavi sırasındaki değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

TERAZOSİN & TPV	Ortalama $\pm$ SD	Tedavi öncesi TPV	3.ay TPV	6.ay TPV	12.ay TPV
Tedavi öncesi TPV	45,9 $\pm$ 15,8 ml		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
3.ay TPV	46,3 $\pm$ 14,5 ml			$p > 0,05$	$p > 0,05$
6.ay TPV	45,2 $\pm$ 14,7 ml				$p > 0,05$
12.ay TPV	45,1 $\pm$ 15,4 ml				

Kombine (Dutasterid + Terazosin) tedavi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama TPV değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda ölçülen TPV değerleri arasında fark bulundu ( $F=19,30$  ;  $p<0,001$ ), (Tablo 16). Kombine tedavi alan hastalarda ortalama total prostat volümleri tedavilerinin 3.ayından itibaren anlamlı derecede azaldığı izlendi ( $p<0,05$ ). Ortalama total prostat volümünde azalma tedavinin 12.ayına kadar azalan bir şekilde devam etti. 3.ay TPV ile 6.ay TPV arasında ve 6. ay TPV ile 12. ay TPV arasında anlamlı bir fark saptanmazken ( $p>0,05$ ), 3. ay TPV ile 12. ay TPV arasında anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,01$ ). Sonuçta, kombine tedavi alan hastalarda prostat hacmi yaklaşık olarak, 3.ayda % 15, 6.ayda % 31, 12.ayda ise % 38 oranında azaldı (Şekil 13).

**Tablo 16.** Kombine tedavi alanlarda total prostat volümünün (TPV) tedavi sırasındaki değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu.

KOMBİNE &TPV	Ortalama $\pm$ SD	Tedavi öncesi TPV	3.ay TPV	6.ay TPV	12.ay TPV
Tedavi öncesi TPV	49,7 $\pm$ 17,9 ml		$p<0,05$	$p<0,001$	$p<0,001$
3.ay TPV	42,2 $\pm$ 15,9 ml			$p>0,05$	$p<0,01$
6.ay TPV	35,1 $\pm$ 11,4 ml				$p>0,05$
12.ay TPV	30,9 $\pm$ 10,6 ml				



**Şekil 13.** Dutasterid, Terazosin ve Kombine tedavi alan hasta gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki ortalama total prostat volümleri (TPV)

Dutasterid alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama TZİ değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda hesaplanan TZİ değerleri arasında fark saptanmadı (F = 2,35 ; p>0,05), (Tablo 17).

**Tablo 17.** Dutasterid alanlarda transizyonel zon indeksinin (TZİ) tedavi sırasındaki değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

DUTASTERİD & TZİ	Ortalama ± SD	T. öncesi TZİ	3. ay TZİ	6. ay TZİ	12. ay TZİ
Tedavi öncesi TZİ	0,34 ± 0,08		p>0,05	p>0,05	p>0,05
3.ay TZİ	0,28 ± 0,07			p>0,05	p>0,05
6.ay TZİ	0,31 ± 0,08				p>0,05
12.ay TZİ	0,28 ± 0,07				

Terazosin tedavisi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama TZİ değerleri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda hesaplanan TZİ değerleri arasında fark saptanmadı (F = 2,47 ; p>0,05), (Tablo 18).

**Tablo 18.** Terazosin alanlarda transizyonel zon indeksinin (TZİ) tedavi sırasındaki değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

TERAZOSİN & TZİ	Ortalama ± SD	Tedavi öncesi TZİ	3.ay TZİ	6.ay TZİ	12.ay TZİ
Tedavi öncesi TZİ	0,36 ± 0,09		p>0,05	p>0,05	p>0,05
3.ay TZİ	0,33 ± 0,08			p>0,05	p>0,05
6.ay TZİ	0,33 ± 0,09				p>0,05
12.ay TZİ	0,32 ± 0,07				

Kombine (Dutasterid+Terazosin) tedavi alan hasta grubunda ortalama TZİ değeri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda hesaplanan TZİ değerleri arasında önemli fark saptandı (F= 5,81 ; p<0,01). Tedavi öncesi ortalama TZİ değeri ile 6. ay TZİ değeri arasında anlamlı fark saptandı ( p<0,01). Tedavi öncesi ortalama TZİ değeri ile 12. ay TZİ değeri arasında anlamlı fark saptandı ( p<0,05), (Tablo 19).

**Tablo 19.** Kombine tedavi alanlarda transizyonel zon indeksinin (TZİ) tedavi sırasındaki değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

KOMBİNE & TZİ	Ortalama ± SD	T. öncesi TZİ	3. ay TZİ	6. ay TZİ	12. ay TZİ
Tedavi öncesi TZİ	0,34 ± 0,08		p>0,05	p<0,01	p<0,05
3.ay TZİ	0,32 ± 0,11			p>0,05	p>0,05
6.ay TZİ	0,28 ± 0,09				p>0,05
12.ay TZİ	0,29 ± 0,07				

Dutasterid tedavisi alan hasta grubunda farklı zamanlarda ölçülen postvoiding rezidüel idrar miktarı açısından istatistiksel anlamlıkta değişiklik saptanmadı (F=2,27; p>0,05), (Tablo 20).

**Tablo 20.** Dutasterid alanlarda tedavi süresince postvoiding rezidüel idrar (PVR) miktarı değişimleri ve çoklu karşılaştırma tablosu

DUTASTERİD & PVR	Ortalama ± SD	Tedavi öncesi PVR	3. ay PVR	6. ay PVR	12.ay PVR
Tedavi öncesi PVR	90 ± 65 ml		p>0,05	p>0,05	p>0,05
3. ay PVR	95 ± 63ml			p>0,05	p>0,05
6. ay PVR	92 ± 70 ml		p>0,05		p>0,05
12.ay PVR	64 ± 58 ml		p>0,05	p>0,05	

Terazosin tedavisi alan hasta grubunda farklı zamanlarda ölçülen postvoiding rezidüel idrar miktarı açısından anlamlı fark bulundu (F = 5,06; p<0,01). Terazosin tedavisi alan hasta grubunda tedavi öncesi ortalama postvoiding rezidüel idrar miktarları ile tedavi sırasındaki 3. ay PVR ve 6. ay PVR arasında anlamlı bir fark izlenmezken (p>0,05); tedavi öncesi ortalama PVR ile 12. ay ortalama PVR değerleri arasında istatistiksel anlamlıkta fark izlendi (p<0,01), (Tablo 21).

**Tablo 21.** Terazosin alanlarda tedavi süresince postvoiding rezidüel idrar (PVR) miktarları değişimleri ve çoklu karşılaştırma tablosu

TERAZOSİN & PVR	Ortalama ± SD	Tedavi öncesi PVR	3.ay PVR	6.ay PVR	12.ay PVR
Tedavi öncesi PVR	74 ± 65 ml		p>0,05	p>0,05	P<0,01
3.ay PVR	67 ± 45 ml			p>0,05	P<0,05
6.ay PVR	45 ± 43 ml				p>0,05
12.ay PVR	34 ± 22 ml				

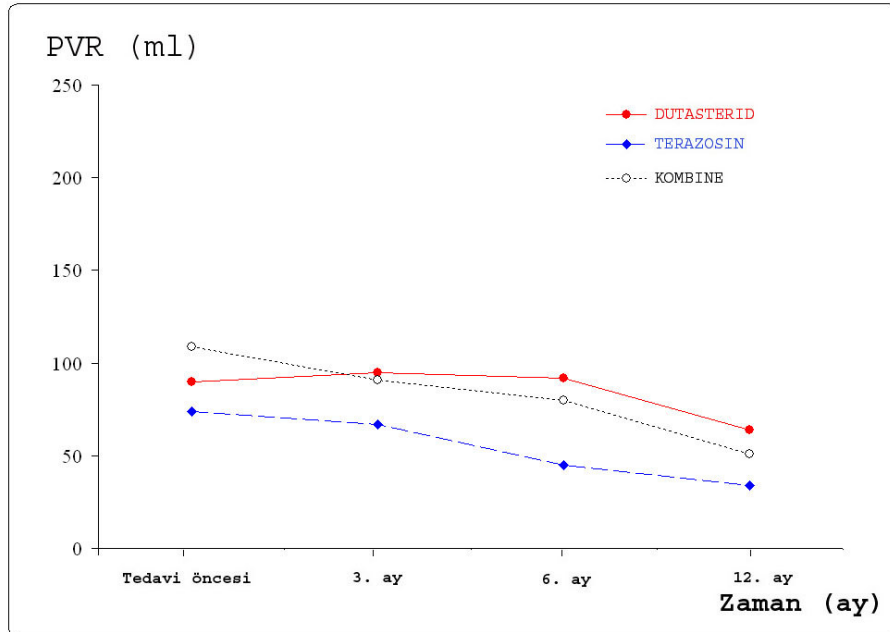


Kombine tedavi alan hasta grubunda farklı zamanlarda ölçülen postvoiding rezidüel idrar miktarı açısından istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı ( $F = 2,02$  ;  $p > 0,05$ ), (Tablo 22).

**Tablo 22.** Kombine tedavi alanlarda tedavi süresince postvoiding rezidüel idrar (PVR) miktarı değişimleri ve çoklu karşılaştırma tablosu

KOMBİNE & PVR	Ortalama $\pm$ SD	Tedavi öncesi PVR	3. ay PVR	6. ay PVR	12.ay PVR
Tedavi öncesi PVR	109 $\pm$ 83 ml		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
3. ay PVR	91 $\pm$ 54 ml			$P > 0,05$	$P > 0,05$
6. ay PVR	80 $\pm$ 52 ml				$p > 0,05$
12.ay PVR	51 $\pm$ 44 ml				

Tedavi sürecinde rezidüel idrar miktarlarındaki azalma dutasterid alanlarda %29, terazosin alanlarda %54, kombine tedavi alanlarda %53 oranında olmuş, yalnızca terazosin alan hastalarda istatistiksel anlamlı azalma belirlenmiştir (Şekil 14).



**Şekil 14.** Dutasterid, Terazosin ve Kombine tedavi alan hasta grubunda ortalama PVR düzeylerinin tedavi sırasındaki değişimleri

Dutasterid alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama PSA değeri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda ölçülen PSA değerleri arasında anlamlı fark bulundu ( $F=13,19$  ;  $p<0,001$ ), (Tablo 23). Dutasterid alan hastalarda tedavi öncesi PSA değeri ile 3. ay PSA değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Fakat; tedavi öncesi PSA değeri ile 6.ay ve 12.ay PSA değerleri arasında anlamlı derecede fark saptandı (sırasıyla,  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Hastaların PSA değeri başlangıç PSA değerlerine göre ortalama olarak tedavinin 3. ayında %25, 6. ayında %52 ve 12. ayda %56 azaldı.

**Tablo 23.** Dutasterid alanlarda PSA düzeylerinin tedavi sırasındaki değişimleri ve çoklu karşılaştırma tablosu

DUTASTERİD & PSA	Ortalama $\pm$ SD	Tedavi öncesi PSA	3. ay PSA	6. ay PSA	12. ay PSA
Tedavi öncesi PSA	2,64 $\pm$ 2,38 ng/ml		$p>0,05$	$p<0,001$	$p<0,001$
3. ay PSA	1,98 $\pm$ 2,26 ng/ml			$p<0,05$	$p<0,05$
6. ay PSA	1,26 $\pm$ 1,24 ng/ml				$p>0,05$
12. ay PSA	1,17 $\pm$ 1,21 ng/ml				

Terazosin tedavisi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama PSA değeri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda ölçülen PSA değerleri arasında fark saptanmadı ( $F = 0,46$  ;  $p>0,05$ ), (Tablo 24).

**Tablo 24.** Terazosin alanlarda kan prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerinin tedavi sırasındaki değişimi ve çoklu karşılaştırma tablosu

TERAZOSİN & PSA	Ortalama $\pm$ SD	Tedavi öncesi PSA	3. ay PSA	6. ay PSA	12. ay PSA
Tedavi öncesi PSA	2,65 $\pm$ 1,66 ng/ml		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
3. ay PSA	2,76 $\pm$ 1,87 ng/ml			$p>0,05$	$p>0,05$
6. ay PSA	2,74 $\pm$ 1,89 ng/ml				$p>0,05$
12. ay PSA	2,76 $\pm$ 1,92 ng/ml				

Kombine tedavi alan hasta grubunda, tedavi öncesi ortalama PSA değeri ile tedavi sırasındaki farklı zamanlarda ölçülen PSA değerleri arasında fark bulundu ( $F=5,45$  ;  $p<0,01$ ), (Tablo 25). Kombine tedavi alan hastalarda tedavi öncesi ortalama PSA değeri ile 3. ay ( $p<0,05$ ), 6.ay ( $p<0,05$ ) ve 12. ay ( $p<0,01$ ) PSA değerleri arasında istatistiksel anlamlılıkta fark izlendi. Hastaların PSA değeri başlangıç PSA değerlerine göre yaklaşık olarak tedavinin 3. ayında % 30, 6. ayında % 35 , 12. ayda % 37 azaldı.

**Tablo 25.** Kombine tedavi alanlarda PSA düzeylerinin tedavi sırasındaki değişimleri ve çoklu karşılaştırma tablosu

KOMBİNE & PSA	Ortalama $\pm$ SD	Tedavi öncesi PSA	3. ay PSA	6. ay PSA	12. ay PSA
Tedavi öncesi PSA	2,46 $\pm$ 1,83 ng/ml		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,01$
3. ay PSA	1,71 $\pm$ 1,18 ng/ml			$p>0,05$	$p<0,05$
6. ay PSA	1,59 $\pm$ 1,03 ng/ml				$p>0,05$
12. ay PSA	1,56 $\pm$ 1,16 ng/ml				

Dutasterid, terazosin tedavisi ve kombine tedavi alan hasta grubunda ortalama PSA düzeylerinin tedavi sırasındaki değişimleri Şekil 15'te verilmektedir.



**Şekil 15.** Dutasterid, terazosin tedavisi ve kombine tedavi alan hasta grubunda ortalama PSA düzeylerinin tedavi sırasındaki değişimleri

BPH nedeniyle medikal tedavi alan üç hasta grubunda tedavinin sonlandırılmasına yol açacak ilaçla ilişkili yan etki saptanmadı. Dutasterid tedavisi alan hasta grubunda bir hastada tedaviyi kesmeye neden olmayacak erektil disfonksiyon, bir hastada da meme uçlarında hassasiyet gelişti. Terazosin kullanan hasta grubunda bir hastada baş ağrısı, bir hastada baş dönmesi ( ilacı aldıktan üç-dört saat sonra tariflenen) izlendi. Bir hasta da başlangıç dozunda terazosin kullanma ile cinsel isteğinin arttığını, erektil disfonksiyon şikayetinin azaldığını belirtti. Kombine medikal tedavi alan hasta grubunda da bir hastada retrograd ejakulasyon gözlenirken, iki hastada ortostatik hipotansiyon gelişti. Ortostatik hipotansiyon gelişen hastalarda ilaç dozunu yarım olarak alması ile bu şikayetlerinin geçtiği gözlemlendi (Tablo 26).

**Tablo 26.** Tedavi sürecinde gözlemlenen yan etkiler

<b>Yan etkiler</b>	<b>Dutasterid</b>	<b>Terazosin</b>	<b>Kombine tedavi</b>
Baş ağrısı	%0,0	%8,3	%0,0
Baş dönmesi	%0,0	%8,3	%0,0
Halsizlik, yorgunluk	%0,0	%0,0	%0,0
Postural hipotansiyon	%0,0	%0,0	%20,0
Periferel ödem	%0,0	%0,0	%0,0
Eretil disfonksiyon	%7,7	%0,0	%0,0
Libido azalması	%0,0	%0,0	%0,0
Ejakulasyon bozuklukları	%0,0	%0,0	%0,0
Retrograd ejakulasyon	%0,0	%0,0	%10,0
Jinekomasti veya memelerde hassasiyet	%7,7	%0,0	%0,0

## TARTIŞMA

Tıptaki gelişmelere paralel olarak yaşlı nüfusun artması, ortalama yaşam süresinin uzaması, klinik BPH'nın prevalansını artırmıştır. Tedavi yöntemlerinin daha başarılı uygulanması ile bu hastalar yalnızca yaşamı idame ettirmek için değil, daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olmak için tedavi olmak istemektedirler. İlaçlarla semptomatik iyileşme sağlanamayan BPH'nın tedavisi cerrahidir. BPH tedavisinde altın standart tedavi transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) dir. Her hastaya cerrahi tedavi uygulanmaması veya cerrahi tedavi uygulanan bazı hastalarda istenen sonuçların elde edilememesi nedeniyle cerrahi tedaviye alternatif olabilecek medikal veya minimal invaziv tedaviler gündeme gelmiştir.

BPH tedavisinde; fitoterapi, konservatif izlem, medikal tedavi yanında, prostatik üretranın balonla dilatasyonu, prostatik üretral stentler, prostatın transüretal iğne ablasyonu (TUNA), transüretal mikrodalga tedavisi (TUMT), transüretal prostat vaporezasyonu (TUVP) ve transüretal lazer prostatektomi (TULİP) gibi minimal invaziv tedaviler de geliştirilmiştir.

BPH tedavisinde en etkin yöntem cerrahi tedavidir. Refrakter üriner retansiyon, tekrarlayan üriner enfeksiyon, makroskopik hematüri, mesane taşı, geniş mesane divertikülü, BPH'a sekonder hidronefroz ve obstrüktif azotemisi olan hastalarda cerrahi tedavi önerilir (112). Bu durumların dışında, hasta tercihi de göz önüne alınarak cerrahi dışı seçenekler de uygulanabilir.

BPH tedavisinin etkinliği, direkt ve indirekt sonuçlara göre değerlendirilir. İndirekt sonuçlar klinisyeni ilgilendirir ve objektif verilere dayanır. Bunlar, maksimum idrar akım hızında artış veya rezidüel idrar miktarında azalma gibi parametrelerdir. Fakat hasta açısından tedavinin başarısını değerlendirmede direkt sonuçlar daha önemlidir. Hastaya göre tedavinin direkt sonuçları semptomlarda düzelme, yan etkisi olup olmadığı, hastanın yaşam kalitesini etkileyip etkilemediği ve tedavinin maliyetidir.

BPH'ın medikal tedavisinde alfa bloker ve dual 5 alfa redüktaz inhibitörünün tek veya kombine kullanımlarını değerlendiren yurtdışında yapılmış sınırlı sayıda çalışma

olmasına rağmen ülkemizle ilgili veriler bulunmamaktadır (113). Biz bu çalışmada terazosin ve dutasteridin monoterapi veya kombine kullanımlarının BPH'lı hastaların subjektif ve objektif kriterlere göre tedavi yanıtlarını değerlendirmeyi amaçladık.

BPH'da  $\alpha$  bloker tedavisi kullanılmasının temeli, prostatik düz kaslardaki  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörler aracılığı ile oluşturulan mesane çıkım tıkanıklığı hipotezine dayanır (114). Terazosin ile tedavi öncesinde biopsi alınan 26 hastada, prostat düz kas yoğunluğu ile akım hızında saptanan değişim arasındaki direkt ilişki;  $\alpha_1$  adrenerjik reseptör blokajı ile mesane çıkım tıkanıklığının ortadan kaldırılmasına iyi bir kanıt olmuştur (115). Roehrborn ve arkadaşları 1 yıl süre ile prospektif, çift kör, plasebo kontrollü “the Hytrin Community Assesment Trial (HYCAT)” çalışmasında terazosinin emniyet ve etkinliğini incelemişlerdir. Terazosin kullanan hastalar ilk üç gün günde 1 mg., takip eden 25 gün içinde günde 2mg., daha sonra da 5mg. veya 10mg. dozda ilaçlarını almışlardır. 15 akademik medikal merkezde 55 yaş üzeri, American Urological Association (AUA) Semptom Skoru (AUA-SS) 13 ve üzerinde olan, maksimal idrar akım hızı 15ml/s. den düşük olan 2084 hasta üzerindeki verilerinin sonuçlarını yayınlamışlardır. AUA-SS tedavi öncesi ortalaması 20,1 puan iken; bir yıllık süre sonunda terazosin kullanan hastaların semptomlarında %37,8 azalma, plasebo alan hastaların semptomlarında da %18,4 azalma izlenmiştir. Tedavi öncesinde maksimal akım hızı ortalaması 9,6ml/s. iken; terazosin tedavisi alan grupta 2,2ml/s., plasebo grubunda 0,7ml/s. iyileşme gözlemlenmiştir. Terazosinin plasebodan farkı alınırsa AUA semptom skoruna net 3,9 puan ve maksimal akım hızına net 1,4ml/s. iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir. Tedavi ile ilişkili yan etkiler bakımından terazosin grubunda gözlenen yan etkiler %19,7; plasebo grubunda %15,2 olmuştur. Tedavi ile ilişkili başdönmesi, halsizlik ve periferik ödem sıklığı sırasıyla %5,9, %4,6 ve %3,1 olmuştur (116).

Bizim çalışmamızda da 12 ay boyunca  $\alpha$  bloker tedavi alan olguların, tedavi öncesindeki bazı değerleri IPSS:17,3; Qol:4,4; Qmax: 10,33ml/s.; PVR:74ml. iken; 12 aylık medikal tedavi sonrasında uluslararası prostat semptom skorlamasında 9,3 puan (%54) azalma, yaşam kalitesi değerlendirmesinde 2,6 puan azalma, maksimum idrar akım hızında 5,78ml/s. (%48) iyileşme, rezidüel idrar miktarında %54 azalma meydana gelmiştir. Tedavi ile ilişkili yan etkiler bakımından terazosin grubunda ve kombine

grupta tedavinin sonlandırılmasına yol açacak yan etki saptanmamıştır. Terazosin grubundaki bir hastada baş dönmesi, bir hastada baş ağrısı gözlemlenmiştir. Kombine medikal tedavi grubundaki iki hastada tedavinin birinci ayında ortostatik hipotansiyon gelişmiş, terazosin ilaç dozunun yarıya düşürülmesi ve dozun akşam saatlerinde alınması önerileri ile tedavinin devamında ortostatik hipotansiyon gelişmemiş, iyi tolere edildiği gözlemlenmiştir. Terazosin tedavisi alan grupta literatür sonuçlarına benzer etkinlik ve yan etki profili görülmüştür.

Terazosinin kan PSA düzeyini etkilememesi, prostat kanseri ayırıcı tanısında kolaylık sağlamıştır. Terazosin tedavisi alan grupta total prostat volümünde ve PSA’da anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Bu veriler literatür sonuçlarını desteklemektedir (102).

Testosteron, prostat büyümesinde etkin madde olan DHT’na  $5\alpha$  redüktaz enzimi aracılığıyla çevrildiğinden bu dönüşümü engelleyen bir enzim inhibitörünün prostat büyümesini durduracağı hatta küçültebileceği düşünülmüştür. Statik komponent olarak değerlendirilen prostat kitlesinin azalması, mesane çıkım direncini düşürerek daha rahat bir miksiyona neden olacağı düşünülmüştür (2). Bu amaçla ilk klinik  $5\alpha$ -redüktaz inhibitörü olan finasterid ile randomize klinik çalışmalar yapılmış, prostat volümünde azalma, semptom skorlarında iyileşme, artmış üriner akım hızı, akut üriner retansiyon ve BPH ile ilişkili cerrahi riskinde azalma izlenmiştir. Finasterid tedavisinde en sık rastlanan yan etkiler seksüel disfonksiyon üzerine olmuş, libido azalması (%5), ejakulatuvar disfonksiyon (%1), impotans (%7), jinekomasti (%1) gözlemlenmiştir. (117).

“The Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study” (PLESS) çalışmasında orta-şiddetli semptomatik 3040 BPH’lı hastada 4 yıl boyunca finasterid ya da plasebo verilmiştir. Çalışma sonucunda, finasterid alan grupta I-PSS skorunda 2 puan azalma, maksimal idrar akım hızında 1.7 ml/s artma, total prostat volümünde % 32 azalma görülmüştür. Bu çalışma, aynı zamanda akut üriner retansiyon ve BPH ile ilişkili cerrahi girişim sıklığıyla ilgili bilgiler sağlamıştır. Dört yılda akut üriner retansiyon kümülatif sıklığı finasterid grubunda %7, plasebo grubunda %3 olmuştur. 4 yılda BPH ile ilgili cerrahi gereksinimin kümülatif riski plasebo grubunda %10, finasterid grubunda %5

olmuştur. Sonuç olarak finasterid, plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde AÜR riskini %57, BPH ile ilgili cerrahi gereksinimi %55 azaltmıştır (94).

İlk dual 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü olan dutasterid, testosteronu aktif haline, dihidrotestosterona dönüşümünü engeller. Prostatın androjenik stimülasyonunu inhibe ederek, prostat hacminde küçülme sağlar. İki yıllık plasebo kontrollü klinik çalışmalarda prostat volümünü yaklaşık %26 oranında azalttığı, semptomları düzelttiği, idrar akım hızını ilerlettiği, akut üriner retansiyon ve BPH ile ilişkili cerrahi insidansını azalttığı gözlemlenmiştir (105).

Dutasterid tip 1 ve 2, 5 $\alpha$  redüktaz izoenzimlerinin potent bir inhibitörüdür ve 0,5 mg dutasteridin dolaşımdaki DHT'ü 1 haftada % 85 ve 24 ayda %94 oranında hızlı ve güvenli bir şekilde azalttığı faz 1 ve faz 2 çalışmalarla gösterilmiştir (118). Bir başka çalışmada da dutasterid kullanan hastaların %58'inde daha ilk ayda, %85'inde de 12. ayda %90'ın üzerinde DHT supresyonu yaptığı gözlemlenmiştir (119).

Klinik orta-şiddetli üriner semptomları olan, 15ml/sn ya da altında maksimal akım hızı, transrektal USG ile ölçülen 30ml. ya da üzeri prostat hacmi ve 1,5 ile 10ng/ml. değerleri arasında serum PSA düzeyi bulunan toplam 4325 (2951'i tamamlanan) BPH'lı hastanın 24 ay boyunca 0,5mg dutasterid ya da plasebo aldığı üç benzer klinik çift kör çalışmanın toplu sonuçları yayınlanmıştır. Dutasterid tedavisi alan grupta, 1. ayda başlayan hızlı DHT supresyonunu total prostat volümünde (TPV) hızlı bir azalma takip etmiştir. Plasebo alan grupta 24 ay içerisinde TPV'de %1,7 oranında artma izlenirken, dutasterid alan grupta %25,7'lik azalmaya neden olmuştur. Transizyonel zon volümlerinde (TZV) 24 ayda, plasebo grubunda %12,4 artış saptanırken, dutasterid grubunda %20,4 azalma tespit edilmiştir (119). Daha sonra Roehrborn ve arkadaşlarının 2802 kişi ile 4 yıllık uzun dönem sonuçlarını yayımladığı çalışmada TPV, plasebo kolunda %20,7 artarken, dutasterid kolunda %26,2 azalmıştır. Transizyonel zon volümü de plasebo kolunda %10,4 artarken, dutasterid kolunda %20 azalmıştır (120). Bizim çalışmamızda sadece dutasterid ve kombine tedavi alan gruplarda total prostat volümü ve transizyonel zon volümü etkilenmiştir. Dutasterid tedavisi alan grupta tedavi öncesi ortalama total prostat volümü 50,7ml iken, 3.ayda %14, 6.ayda %34 ve 12.ayda %44 azalma saptanmıştır. Kombine tedavi alan grupta da tedavi öncesi ortalama total prostat volümü 49,7ml iken, 3.ayda %15, 6.ayda %31 ve



12.ayda %38 azalma saptanmıştır. Dutasterid grubunda transizyonel zon volümünde 12 ay içerisinde %53, kombine tedavi grubunda ise %47 azalma izlenmiştir. Çalışmamızdaki bulgular dutasterid tedavisine bağlı literatürdeki total prostat volümündeki ve transizyonel zon volümündeki değişimlerden daha fazla gözlemlenmiştir. Bunu her prostatın yapısındaki epitelyal ve stromal doku yoğunluğunun farklı kompozisyonda ve yoğunlukta olması ve çalışmamızda az sayıdaki BPH'lı hastanın değerlendirilmesine bağlayabiliriz.

Çalışmamızda 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörlerinin tek ve kombine kullanımlarında total prostat volümü ve transizyonel zon volümlerindeki azaltıcı etkisi gözlenmiştir. Literatürde TZV/TPV oranının arttıkça obstrüksiyon lehine anlamlı olduğu ve yaşla birlikte TZV/TPV oranının arttığı gösterilmiştir (111). Literatürde, 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörlerinin TPV ve TZV'de azaltıcı etkisinden bahsedilmiş fakat bunların oranlarında (TZI) anlamlı bir değişikliğe neden olup olmadığına ait yorumda bulunulmamıştır. Bizim çalışmamızda bu volüm azaltıcı etkinin transizyonel zon indeksi üzerine etkisi değerlendirildiğinde dutasterid grubunda tedavi sürecinde değişim olmaz iken kombine tedavi grubunda TZI'nde tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlılıkta azalma gözlenmiştir. Bu konuda net yorum yapabilmek için daha geniş hasta serilerine ihtiyaç vardır.

Roehrborn ve arkadaşlarının yayımladıkları çalışmada semptom skoru 3. ay gibi erken bir dönemde iyileşmeye başlamıştır, 6. ayda anlamlı bir değere ulaşmıştır ( $p<0,001$ ) ve 24. ayda plasebo kolunda 2,3 puan , dutasterid kolunda ise 4,5 puan (%21,4) azalmıştır ( $p<0,001$ ). Net ilaç etkisi iki yılda 2,2 puan azalma ile net %13 semptom skorunda iyileşme gözlenmiştir (119). Roehrborn ve arkadaşlarının dört yıllık çalışma sonuçlarında da semptom skorunda azalma plasebo ve dutasterid kollarında sırasıyla 5,3 puan ve 6,1 puan olmuştur (120). Prostat volümünü azaltarak etki gösteren ilk 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörü olan finasteridin plasebo ile karşılaştırılan dört yıllık PLESS çalışmasında 1,3 ve 3,3 puan iyileşmeler ile net 2 puan (%13) olmuştur. Finasteridin benzer klinik sonuçları diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (81, 121). Bizim çalışmamızda da 3. aydan itibaren tedavi öncesi semptom skoruna göre anlamlı derecede azalma izlenmiştir ( $p<0,05$ ). Tedavi süresince hastaların I-PSS değerlerinde

progresif azalma görülmüştür. Tedavinin 12. ayına gelindiğinde tedavi öncesi duruma göre hastaların semptom skorlarında 8 puan (%56) azalma olmuştur (p<0,001).

Roehrborn ve arkadaşlarının yayımladıkları çalışmada maksimal akım hızında dutasterid 1. aydan itibaren plaseboya göre anlamlı iyileşme sağlamıştır (p<0,01). İki yılda plasebo grubunda 0,6ml/s. iyileşme saptanırken, dutasterid grubunda 2,2ml/s. iyileşme saptanmıştır (119). Dört yıllık plasebo kontrollü sonuçlarda plasebo kolunda 1,8ml/s. iyileşmeye karşın dutasterid kolunda 2,8ml/s. iyileşme saptanmıştır (120). PLESS çalışmasının, VA (the Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Studies Group) çalışmasının ve PREDICT (Prospective Randomized European Doxazosin and Combination Therapy) çalışmalarının finasterid kollarında Qmax iyileşmesi 1,6ml/s. ila 1,9ml/s. arasında olmuştur (81, 98, 121). Bizim çalışmamızda tedavi öncesinde ortalama Qmax 10,9ml/s. iken 12 aylık tedavi sonrasında 16,7ml/s.'ye yükselmiş ve Qmax'ta 5,8ml/s. iyileşme gözlenmiştir. Çalışmamızdaki iyileşme düzeyi literatür verilerine göre oldukça iyi düzeyde bulunmuştur.

Günümüzde  $\alpha_1$  adrenerjik blokerlerin PSA düzeyini etkilemedikleri kabul edilmektedir (102). PSA'nın 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörlerinin kullanımına bağlı azalması, prostat kanserinin ayırıcı tanısında PSA kriterlerimizi değerlendirme zorunluluğu doğurmuştur. Finasterid 6 aylık tedavi sonrasında hastaların serum PSA düzeylerini ortalama %50 oranında düşürmektedir (122). Bu nedenle finasterid tedavisi alanlarda gerçek PSA düzeyinin belirlenmesi için, saptanan serum değerinin iki ile çarpılmasıyla mümkün olacağı öne sürülmüştür (123). Roehrborn ve arkadaşlarının yayımladıkları plasebo kontrollü 24 aylık dutasterid çalışmasında da serum PSA düzeyi, plasebo grubunda %15,8 artmış, dutasterid grubunda %52,4 azalmıştır (119). Aynı çalışmanın 48.ay sonuçlarında dutasterid grubunda serum PSA düzeyi %57,5 azalmıştır (120). Serum free PSA ve total PSA oranı korunmuştur. Bu; prostat kanser taramasında PSA'nın sensitivite ve spesifitesini koruduğunu gösterir (105). Bizim çalışmamızda da prostat kanseri ayırıcı tanısı için dutasterid ve kombine tedavi alan hastaların PSA seviyeleri iki ile çarpılarak değerlendirilmeye alınmışlardır. Oniki aylık tedavi sonucunda serum PSA düzeyi dutasterid grubunda %56, kombine tedavi grubunda %37 azalmıştır. Elde olunan sonuçlar literatür sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

İki yıllık çift kör plasebo kontrollü yapılan bir dutasterid çalışmasında, ilk altı ayda dutasterid yan etkileri plasebo ile karşılaştırıldığında, impotans, libido azalması ve ejakulasyon bozuklukları istatistiksel olarak anlamlı farklılık içermekte ise de tedavini devamında (6. aydan sonra) dutasterid ve plasebo alan gruplar arasında istatistiksel anlamlılıkta fark izlenmemiştir. İlk altı ay içerisinde dutasterid ve plasebo alan grupta yan etkiler sırasıyla impotans %4,7'e %1,7; libido azalması %3'e %1,4; ejakulasyon bozuklukları %1,4'e %0,5; jinekomasti %0,5'e %0,2 oranında saptanmışken, 24. ayda karşılaştırmalı yan etkilere bakıldığında impotans %0,8'e %0,9; liboda azalması %0,3'e %0,0; ejakulasyon bozuklukları %1,4'e %0,5 ve jinekomasti veya göğüste hassasiyet %0,6'ya %0,1 gözlemlenmiştir (105). İlaç ilişkili yan etkiler bakımından dutasterid ile finasterid arasında fark izlenmemiş, dutasteridin güvenlilik profilinin finasteridden farklı olmadığı gösterilmiştir (105).

Çalışmamızda 12 aylık dutasterid ve kombine tedavi alan hastalarda, dutasterid tedavisi alan bir hastada tedavinin 6. ayında başlayan tedaviyi sonlandırmaya neden olmayacak düzeyde erektil disfonksiyon gelişti. Bu hastanın uluslararası değerlendirme formundan uyarlanan erektil fonksiyon sorgulamasına (SHIM) alınan yanıtı tedavi öncesi 23 puan iken 6. ayda 18 puana, 12. ayda 16 puana düştüğü gözlemlendi. Kombine tedavi alan bir hastada da tedavinin altıncı ayında başlayan erektil fonksiyon bozukluğunun 12. ayda ortadan kalktığı gözlemlendi. Dutasterid tedavisindeki bir hastada 6. aydan sonra memelerde hassasiyet gelişti. Çalışmamızda literatürdeki yan etkiler dışında yan etki izlenmedi. Yan etkiler nedeniyle çalışmayı terkedene hasta olmadı. Dutasterid alan hastalarda literatür ile benzer ilaç bağımlı yan etkiler gözlemlendi.

“Uzun süreli 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörleri kullanımı ile prostat adenom kitlesinde küçülme etkisi,  $\alpha$  blokerlerle elde edilen üretral direncin düşürülmesi ile kombine edilerek daha iyi sonuca ulaşılabilir mi?” düşüncesi ile kombine tedavi çalışmaları yapılmaktadır. Kombinasyon tedavisinin etkilerini karşılaştıran çalışma sayısı çok azdır. Literatürde, 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörleri ile  $\alpha_1$  blokerlerin birlikte kullanımını içeren ilk çok merkezli randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma Lepor tarafından yayınlanmıştır. Klinik BPH'sı olan 1229 A.B.D. ordu emeklisi (VA:Veterans Affairs) üzerinde gerçekleştirilmiş, 1007 hasta (%81,9) bir yıllık süre boyunca plasebo, finasterid, terazosin veya kombinasyon (finasterid+terazosin) tedavisi almıştır. AUA-SS tedavi

öncesi baz değerlerle 1. yıl sonu değerleri karşılaştırıldığında; plasebo, finasterid, terazosin ve kombinasyon tedavisi gruplarında sırasıyla 2,6, 3,2, 6,1 ve 6,2 puan azalmıştır. Üriner akım hızları tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında; plasebo, finasterid, terazosin ve kombine tedavi gruplarında sırasıyla 1,4, 1,6, 2,7, 3,2ml/s. idrar akım hızlarında iyileşme kaydedilmiştir. AUA-SS ve üriner akım hızlarında bir yıllık değişim açısından terazosin ve kombinasyon tedavi gruplarında, plasebo ve finasterid gruplarından istatistiki anlamlılıkta fark izlenmiştir ( $p<0,001$ ). Bu çalışmada, terazosinin finasterid ile kombine kullanımının, sadece terazosin tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir. Prostat volümü finasterid ve kombinasyon gruplarında %20 azalmıştır. Yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakan hasta sayıları finasterid, terazosin ve kombinasyon gruplarında benzer bulunmuştur (81).

Plasebo, doksazosin, finasterid ve kombinasyon tedavisini karşılaştıran çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir yıllık Prospektif Avrupa Doksazosin ve Kombinasyon Tedavisi (PREDICT) çalışması sonuçları yayımlanmıştır. Semptomatik 1007 BPH'lı hastanın tedavi yönelimli analizinde, doksazosin ve kombinasyon tedavisinin IPSS ve Qmax'ta plasebo ve tek başına finasteride göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde iyileşme sağladığını göstermiştir ( $p<0,05$ ). Toplam IPSS ve Qmax'ta iyileşme bakımından finasterid plasebodan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Genellikle bütün tedaviler iyi tolere edilmiştir (121).

Tasarımı VA ve PREDICT çalışmalarına benzeyen ve Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin desteklediği 5 yıllık Medikal Terapinin BPH'nın Klinik Progresyonu Üzerindeki Etkisi: MTOPS çalışmasında, semptomatik BPH insidansını azaltmak ve klinik progresyonu yavaşlatmak açısından kombinasyon tedavisinin iki monoterapi karşısında belirgin üstünlük taşıdığı saptanmıştır. Tüm tedavi gruplarında 4. yıldaki AUA semptom skorunda ortalama iyileşme, plasebo, doksazosin, finasterid ve kombinasyon tedavi gruplarında sırasıyla; 4, 6, 5, 7 puan ve 4. yıldaki Qmax değerlerindeki iyileşme sırasıyla; 1,4ml/s., 2,5ml/s., 2,2ml/s. ve 3,7 ml/s. sağlamıştır. AUA semptom skoru ve Qmax değerlerindeki düzelme açısından kombinasyon tedavisinin doksazosin ya da finasterid karşısında anlamlı üstünlük taşıdığı belirlenmiştir (124).

Literatürde VA, PREDICT ve MTOPS çalışmalarına benzeyen 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörü olarak dutasteridin kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. VA ve PREDICT çalışmalarında 5 $\alpha$  redüktaz enzim inhibitörlerinin kombine kullanılması  $\alpha$ -blokerlerin tek kullanımına üstünlük sağlamamış, ama MTOPS çalışmasında kombine medikal tedavinin  $\alpha$ -bloker ve 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörüne anlamlı üstünlük taşıdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kombine tedavi alan olgularda, uluslararası prostat semptom skorlamasında 8,1 puan (%52) azalma, yaşam kalitesi değerlendirmesinde 2 puan azalma, maksimum idrar akım hızında 5,9 puan (%58) artma, rezidüel idrar miktarında %53 azalma meydana gelmiştir. Kombine tedavi grubunun 12. aylık sonuçlarında terazosin ya da dutasterid karşısında I-PSS, Qol ve Qmax değerleri açısından anlamlı üstünlük taşımadığı görülmüştür. Kombinasyon tedavisi semptom skoru iyileşmesine, maksimum idrar akım hızında iyileşmeye ek bir yarar sağlamamıştır. Kombine tedavi alan hasta grubunda, ilaç ilişkili yan etkiler açısından terazosin ve dutasterid tedavisinde gözlenen benzer yan etki profili izlenmiştir. Literatürde de bahsedildiği gibi terazosin ve dutasterid arasında ilaç etkileşimi gözlenmemiştir (125).

Sonuç olarak, BPH nedenli AÜSS ları olan ve  $\alpha$ -bloker, 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörü veya kombinasyon tedavisi alan hastaların obstruktif yakınmalarında objektif ve subjektif olarak anlamlı iyileşme tespit edilmiştir. Barry ve arkadaşları, AUA-SS'nda 3 puanlık azalmanın hastalar tarafından "hafif" iyileşme, ortalama 8,8 puanlık azalmanın ise "belirgin" iyileşme olarak algılandığını göstermiştir (126). Çalışmamızda dutasterid, terazosin ve kombine tedavi alanlarda prostat semptom skorlarında sırasıyla 8 puan, 9,3 puan ve 8,1 puan azalma izlenmiştir. BPH'nin medikal tedavisi ile cerrahiden elde edilen semptom skoru iyileşmesine ve maksimal idrar akım hızlarına ulaşılması beklenilmemelidir. Her hastanın medikal tedaviye yanıt vermesi de beklenmemelidir. Medikal tedaviden yarar görecekt hastaların önceden tahmin edilebileceği invaziv ve non invaziv değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesi yararlı olacaktır (127). BPH'de medikal tedavinin, özellikle kombine medikal tedavinin semptomlara, yaşam kalitesi üzerine, akut üriner retansiyon ve cerrahi girişim riski üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

Mart 2004-Ocak 2006 tarihleri arasında Üroloji Polikliniği'ne başvuran uluslararası prostat semptom skoru (I-PSS) orta ve ciddi derecede semptomatik, maksimal idrar akım hızı (Qmax) 15 ml/s'nin altında, PSA değeri 10ng/ml'den az, total prostat hacmi (TPV) 30ml. ve üzerinde olan 35 hasta alınarak 3 tedavi grubuna randomize edildi. Dutasterid, terazosin ve kombine tedavi (dutasterid + terazosin) alan hasta gruplarının 3, 6 ve 12 aylık tedavi sonrasında tedavi etkinlikleri değerlendirildi. Ortaya çıkan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

**1.** Her üç gruptaki hastaların prostatizm semptomlarında anlamlı azalma olmuştur ( $p<0,001$ ). Üçüncü ayda dutasterid alanların prostatizm semptomlarında anlamlı azalma ( $p<0,05$ ) saptanırken, terazosin tedavisi ve kombine tedavi alanlarda ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ) fark saptanmıştır. Oniki aylık tedavi sonrasında her üç gruptaki hastalarda birbirinden istatistiki anlamlılıkta üstünlük olmaksızın prostatizm semptomlarında azalma olmuştur ( $p<0,001$ ).

**2.** Her üç gruptaki hastaların maksimal idrar akım hızlarında anlamlı iyileşme olmuştur. 12 aylık tedavi sonrasında tedavilerin birbirine anlamlı üstünlüğü gösterilememesine karşın kombine tedavi alan hasta grubunda 12. ay sonunda tedavi öncesi maksimal idrar akım hızına göre 5.9ml/s. (%58) ile her üç gruptaki en yüksek artış izlenmiştir.

**3.** Dutasterid ve kombine tedavi gruplarında prostat hacimlerinde ve serum PSA düzeylerinde anlamlı azalma görülürken, terazosin grubunda serum PSA ve prostat hacimlerinde değişiklik olmamıştır.

**4.** Her üç tedavi grubunda PVR miktarı tedavi öncesine göre 12 aylık tedavi sonunda dutasterid alanlarda %29, terazosin alanlarda %54 ve kombine tedavi alanlarda %53 oranında azalmıştır. Fakat sadece terazosin tedavisi alanlarda tedavi öncesine göre anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,01$ ).

**5.** Her 3 grubunda da I-PSS ve Qmax üzerine tedavi boyunca süren olumlu etkisi 12. aya gelindiğinde gruplar arasında anlamlı üstünlük göstermemiştir. Dutasterid ve terazosin tek başlarına ve kombine halde BPH'li hastalarda I-PSS ve Qmax üzerine benzer derecede etkilidir ve bu etkinlikleri kombine edilmeleri halinde artmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. WALSH, L., RETIK, A.B., VAUGHAN, E.D., WEIN, A.J.: Campell's Urology, Eighth Edition, Vol. 2, Saunders, (2002).
2. CARSON, C., RITTMASER, R. The Role of Dihydrotestosterone in Benign Prostatic Hyperplasia, Urology, 61 (Supplement 4A), 1-7, (2003).
3. WEIN, A.J., Assesing Treatment Results in Benign Prostatic Hyperplasia, (LEPOR H. ed.) The Urologic Clinics of North America, Vol. 22, 2, 345-355, W.B. Saunders Company and A Division of Harcourt Brace & Company, Philadelphia, (1995).
4. BORTH C.S., BEİKO D.T., NİCKEL J.C., Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: a decade of change. Urology, 57, 1082-1085, (2001).
5. WALSH, L., RETIK, A.B., VAUGHAN, E.D., WEIN, A.J.: Campell's Urology, Eighth Edition, Vol. 1, Saunders, (2002).
6. MYERS, R.P.: Radical Prostatectomy: Pertinent Surgical Anatomy, Atlas Url Clin North Am, 2, 1-18, (1994).
7. WALSH, P.C., LEPOR, H., EGGLESTON, J.C. Radical Prostatectomy with Preservation of Sexual Function: Anatomical and Pathological Considerations, Prostate, 4, 473-485, (1983).
8. McNEAL, J. Regional Morphology and Pathology of the Prostate. Am J Clin Pathol, 49, 347-357, (1968).
9. SNELL, R.S.: Klinik Anatomi, Beşinci Baskı, Yüce & Nobel, (1998).
10. CUNHA, C.R., CHUNG, L.W.K, SHANNON, J.M. Hormone-induced Morphogenesis and Growth: Role of Mesenchymal-epithelial Interactions, Recent Prog Hormone Res, 39, 559, (1983).
11. ISAACS, J., COFFEY, D.S., Etiology and Disease Process Of Benign Prostatic Hyperplasia, Prostate, Suppl. 2, 33-50, (1987).
12. BERRY, S.J., COFFCY, D.S., EWING, L.L. Effects of Aging on Prostate Growth in Beagles, Am J Physiol, 250, R1039-R1046, (1986).

13. WALSH, P.C., WILSON, J.D. The Induction of Prostatic Hypertrophy in the Dog with Androstanediol, *J Clin Invest*, 57, 1093-1097, (1976).
14. DeKLERK, D.P., COLTEY, D.C., EWING, L.L. Comparison of Spontaneous and Experimentally Induced Canin Prostatic Hyperplasia, *J Clin Invest*, 64, 842-849, (1979).
15. PETERS, C.A., WALSH, P.C., The Effect of Nafarelin Acetate, a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist on Benign Prostatic Hyperplasia, *N Eng J Med*, 317, 599-604, (1987).
16. MARCELLI, M., CUNNINGHAM, G.R. Hormonal Signaling in Prostatic Hyperplasia and Neoplasia (Review), *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 3463-3468, (1999).
17. McKEEHAN, W.L., ADAMS, P.S., ROSSER, M.P., Direct Mitogenic Effects of Insulin, Epidermal Growth Factor, Glucocorticoid, Cholera toxin, Unknown Pituitary Factors and Possibily Prolactin, but not Androgene, on Normal Rat Prostate Epithelial Cells in Serum-Free Primary Cell Culture, *Cancer Res*, 44, 1984, (1998).
18. ROEHRBORN, C.G., LANGE, J.L., GEORGE, F.W. Changes in the Amount and Intracelllar Distribution of Androgene Receptor in Human Foreskin as a Function of Age, *J Clin Invest*, 79, 44-47, (1987).
19. RENNIE, P.S., BRUCHOVSKY, N., GOLDENBERG, S.L. Relationship of Androgen Receptors to the Growth and Regression of the Prostate, *Am J Clin Oncol*, 11, S13-19, (1988).
20. BARRACK, E.R., BUJNOVSZKY, P, WALSH, P.C. Subcellular Distribution of Androgen Receptors in Human Normal, Bening Prostatic, and Malignant Prostatic Tissue: Characterization of Nuclear Salt-Resitant Receptors, *Cancer Res*, 43, 1107-1116, (1983).
21. WALSH, P.C., HUTCHINS, G.M., EWING, L.L. Tissue Content of Dihydrotestosterone in Human Prostatic Hyperplasia is nor Supernormal, *J Cin Invest*, 72, 1772-1777, (1983).
22. RUSSELL, D.W., WILSON, J.D. Steroid 5 alpha reductase: Two Genes / Two Enzymes, *Ann Rew Biochem*, 63, 25, (1994).



23. ANDRIOLE, G., BRUCHOVSKY, N., CHUNG, L.W.K., MATSUMOTO, A.M., RITTMASER, R., ROEHRBORN, C., RUSSELL, D., TINDALL, D. Dihydrotestosterone and the Prostate: The Scientific Rationale for 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *J Urol*, 172, 1399-1403, (2004).
24. BARRACK, E.R., BERRY, S.J. DNA Synthesis in the Canine Prostate: Effects of Androgen Induction and Estrogen Treatment, *Prostate*, 10, 45-56, (1987).
25. PARTIN, A.W., OESTERLING, J.E., EPSTEIN, J.I. Influence of Age and Endocrine Factors on the Volume of Benign Prostatic Hyperplasia, *J Urol*, 145, 405, (1991).
26. KERR, J.F.R., SEARLE, J. Deletion of Cells by Apoptosis During Castration Induced Involution in the Rat Prostate, *Virchows Arch B*, 13 (1973).
27. SILVER, R.L., WILEY, E.I., DAVIS, D.L. Expression and Regulation of Steroid 5-alpha-reductase 2 in Prostate Disease, *J Urol*, 152, 433-437, (1994).
28. STEINER, M.S. Review of Peptide Growth Factors in Benign Prostatic Hyperplasia and Urological Malignancy, Review, *J Urol*, 153, 1085-1096, (1995).
29. SANDA, M.G., BEATY, T.H., STUTZMAN, R.E. Genetic susceptibility of Benign Prostatic Hyperplasia, *J Urol*, 152, 115, (1994).
30. PARTIN, A.W., PAGE, W.F., LEE, B.R. Concordance Rates for Benign Prostatic Diseases Among Twins Suggest Hereditary Influence, *Urology*, 44, 646, (1994).
31. ANAFARTA, K., GÖĞÜŞ, O., BEDÜK, Y., ARIKAN, N.: Temel Üroloji, Güneş Kitabevi, (1998).
32. SCHWINN, D.A. The Role of  $\alpha_1$ -adrenergic Receptor Subtypes in Lower Urinary Tract Symptoms, *BJU International*, 88 (Suppl 2), 27-34, (2001).
33. HAMPEL C., DOLBER, P.C., SAVIC, S.L. Changes in  $\alpha_1$ -Adrenergic Receptor ( $\alpha_1$ ) Subtype Gene Expression During Bladder Outlet Obstruction of Rats (abstract). *J Urol*, 163, 228, (2000).
34. BARTSCH, G., FRICK, J., RUEGG, I., BUCHER, M., HOLLIGER, O., OBERHOLZER, M., ROHR, H.P. Electron Microscopic Stereological Analysis

- of the Normal Human Prostate and of Benign Prostatic Hyperplasia, *J Urol*, 122, 4, 481-486, (1979).
35. BERRY, S.J., COFFEY, D.S., WALSH, P.C., The Development of Human Prostatic Hypeplasia with Age, *J Urol*, 132, 474-479, (1984).
  36. JACOBSEN, S.J., JACOBSON, D.J., GIRMAN, C.J. Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia Among Community Dwelling Men: The Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status, *J Urol*, 162, 1301-1306, (1999).
  37. ABRAM, P., CARDOZO, L., FALL, M., GRIFFITHS, D., ROSIER, P., ULMSTEN, U., van KERREBROECK, P., VICTOR, A., WEIN, A. The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society, *Neurourol. Urodyn.*, 21, 167-178, (2002).
  38. LEPOR, H., STONER, H. Long Term Results of Medical Therapies for Bening Prostatic Hyperplasia, *Curr Opin Urol*, 5, 18, (1995).
  39. BARRY, M.J., FOWLER, F.J., Jr. O'LEARY, M.P., The American Urological Association Symptom Index for Bening Prostatic Hyperplasia, *J Urol*, 148, 1549-1557, (1992).
  40. ROEHRBORN, C.G., GIRMAN, C.J., RHODES, T., Correlation Between Prostate Size Estimated by Digital Rectal Examination and Measured by Transrectal Ultrasound, *Urology*, 49, 548-557, (1997).
  41. RAHMOUNI, A., YANG, A., TEMPANY C.M.C., FRENKLE T., LEISCHNER P., RÍCCÍ C., EPSTEIN J.I., WALSH P.C., ZERHOUNI E.A., Accuracy of in vivo Assessment of Prostatic Volume by MRI and Transrectal Ultrasound. *JCAT*, 16, 935-940, (1992).
  42. ROSETTE, J., ALIVIZATOS, G., MADERSBACHER, S., SANZ, C.R., NORDLING, J., EMBERTON, M.: Guidelines on Bening Prostatic Hyperplasia, European Association of Urology, (2002).
  43. GREENE, D.R., EGAWA, S., HELLERSTEIN, D.K. Sonographic Measurements of Transition Zone of Prostat in Men with and without Benign Prostatic Hyperplasia, *Urology*, 36, 293, (1990).

44. MYSCHEZKY, P.S., SUBURU, R.E., KELLY, B.S. Determination of Prostate Gland Volume by Transrectal Ultrasound: Correlations with Radical Prostatectomy Specimens, *Scand J Urol Nephrol*, 137 (Suppl.), 107, (1991).
45. DI MARE, Jr., FISH, S.R., HARPER, J.M., POLITANO, V.A. Residual Urine in Normal Male Subjects, *J Urol*, 96, 180-181, (1963).
46. DENIS, L., GRIFFITHS, K., KHOURY, S. Proceedings of the 4th International Consultation on BPH, Plymouth, United Kingdom, Health Publication, (1998).
47. ABRAMS, P.H. Prostatism And Prostatectomy: The Value Of Urine Flow Rate Measurement In The Preoperative Assessment For Operation, *J Urol*, 117, 70-71, 1977.
48. ABRAMS, P.H., GRIFFITHS, D.J. The Assessment Of Prostatic Obstruction From Urodynamic Measurements and from Residual Urine, *Br J Urol*, 51, 129-34, (1979).
49. TCHETGEN, M.B., SONG, J.T., STRAWDERMAN, M. Ejaculation Increases the Serum Prostate-Specific Antigen Concentration, *Urology*, 47, 511-516, (1996).
50. CHYBOWSKI, F.M., BERGSTRALH, E.J., OESTERLING, J.E., The Effect of Digital Rectal Examination on the Serum Prostate-Specific Antigen Concentration: Results of a Randomized Study, *J Urol*, 148, 83-86, (1992).
51. 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.*, 53, 186-190, (1994).
52. OESTERLING, J.E., RICE D.C., GLENSKI W.J., BERGSTRALH E.J. Effect of Cystoscopy, Prostate Biopsy, And Transurethral Resection of Prostate on Serum Prostate-Specific Antigen Concentration, *Urology*, 42, 276-282, (1993).
53. DALTON D.L., Elevated Serum Prostate-Specific Antigen Due To Acute Bacterial Prostatitis, *Urology*, 33, 465, (1989).
54. NADLER R.B., HUMPHREY P.A., SMITH D.S. Effect of Inflammation and Benign Prostatic Hyperplasia on Elevated Serum Prostate-Specific Antigen Levels, *J Urol*, 148, 83-86, (1992).

55. SEMJONOW A., ROTH S., HAMM M., RATHERT P. Re: Nontraumatic Elevation of Prostate-Specific Antigen Following Cardiac Surgery and Extracorporeal Cardiopulmonary Bypass, *J Urol*, 155, 295, (1995).
56. McCONNEL J.D., BARRY M.J., BRUSKEWITZ R.C., Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment. Clinical Practice Guideline. No. 8. (AHCPR Publication No. 94-0582) Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, (1994).
57. ÇAL, Ç., CÜREKLİBATUR, İ.: Prostat Kanserinde Tedavi, Birinci basım, Yelken Basım, İzmir, (2003).
58. MADERSBACHER S., KLINGLER C., DJAVAN B., STULNIG T., SCHATZL G., SCHMIDBAUER CP., MARBERGER M.: Is Obstruction Predictable by Clinical Evaluation In Patients with Lower Urinary Tract Symptoms, *Br J Urol*, 80, 72-77, (1997).
59. JENSEN K.M.E., ANDERSEN J.T., Urodynamic Implications of Benign Prostatic Hyperplasia, *Urology*, 29, 1-4, (1990).
60. COCKETT A.T.K., KHOURY S., ASO Y., Proceedings of the 2nd International Consultation on BPH, Channel Islands, United Kingdom, Scientific Communication International, (1993).
61. ABRAMS P.H., GRIFFITS D.J., The Assessment of Prostatic Obstruction From Urodynamic Measurements and From Residual Urine, *Br J Urol*, 51, 129-134, (1979).
62. KOCH W.F., EZZ el DIN K, de WILDT M.J., DEBRUYNE F.M., de la ROSETTE J.J., The Outcome of Renal Ultrasound in the Assessment of 556 Consecutive Patients with Benign Prostatic Hyperplasia, *J Urol.*, 155(1):190,(1996).
63. WILT, T., ISHANI A., Mac DONALD R., Pygeum Africanum Extracts Improve Symptoms And Urodynamics In Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia, *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD001044, (2002).
64. WILT T., ISHANI A., Mac DONALD R., Serenoa Repens for Benign Prostatic Hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.*, 3:CD001423, (2002).

65. FAGELMAN, E., LOWE F.C., Herbal Medication in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *Urol Clin North Am.*, 29(1), 23-29, (2002).
66. LOWE F.C., FAGELMAN E., Phytotherapy in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *Curr Opin Urol* 12(1), 15-18, (2002).
67. DEBRUYNE F., KOCH G., BOYLE P., Comparison of a Phytotherapeutic Agent (Permixon) with an Alpha-Blocker (Tamsulosin) in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A 1-Year Randomized International Study, *Eur Urol*, 41(5), 497-506, (2002).
68. STOEVELAAR, H.J., Van De BEEK, C., CASPARIE, A.F., Treatment Choice for Benign Prostatic Hyperplasia: A Matter of Urologist Preference? *J Urol*, 161, 133-138, (1999).
69. HIEBLE, J.P., CAINE, M., ZALAZNIK, E., Invitro Characterization of the Alpha-Adrenoreceptors in Human Prostate, *Eur J Farmacol*, 107, 111-7, (1985).
70. LEPOR, H., GUP, D.I., BAUMANN, M., Laboratory Assesment of Terazosin and Alpha-1 Adrenergic Receptor in Human Benign Prosatic Hyperplasia, *Urology*, 32, Suppl. 6, 21-26, (1988).
71. GUP, D.I., SHAPIRO, E., BAUMANN, M., The Contractile Properties of Human Prostate Adenomass and the Development of Infravesical Obstruction, *Prostate*, 15, 105-114, (1989).
72. CAINE, M., PFAU, A., PERLBERG, S., The Use of Alpha Adrenergic Blockers in Benign Prostatic Obstruction, *Br J Urol*, 48, 255-263, (1976).
73. BERTHELSON, S., PETTINGER, W.A., A Functional Basis for the Classification of Alpha Adrenergic Receptor, *Life Sci*, 21, 595-600, (1977).
74. ANDERSSON, K.E., LEPOR, H., WYLLIE, M.G., Prostatic  $\alpha_1$ -Adrenoceptors and Uroselectivity, *Prostate*, 30, 202-215, (1997).
75. PRICE, D.T., SCHWINN, D.A., LOMASNEY, J.W., Identification Quantification and Localizatin of m-RNA for Three Distinct Alpha-I Adrenergic Receptor Subtypes in Human Prostate, *J Urol*, 150, 546-551, (1993).
76. FORRAY, C., BARD, J.A., WETZEL, J.M., The Alpha-I Adrenergic Reseptor that Mediates Smooth Muscle Contraction in Human Prostate Has the Pharmacologic Properties of a Cloned Human Alpha-Ic Subtype, *Pharmacol*, 45, 703-708, (1994).

77. DJAVAN B, MARBERGER M., A Meta-Analysis on the Efficacy and Tolerability of Alpha 1-Adrenoceptor Antagonists in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*, 36, 1-13, (1999).
78. LEPOR, H., AUERBACH, S., PURAS-BAEZ, A., A Randomized Multicenter Placebo Controlled Study of The Efficacy and Safety of Terazosin In the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *J Urol*, 148, 1467-1474, (1992).
79. DISILVERIO, F., Use Of Terazosin In The Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: Experience In Italy, *Br J Urol*, 70 (Suppl.), 22-26, (1992).
80. BRAWER, M.K., ADAMS, G., EPSTEIN, H., Terazosin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *Arch Fam Med*, 2, 929-935, (1993).
81. LEPOR, H., WILLIFORD, W.O., BARRY, M.J., BRAWER, M.K., DIXON, C.M., GORMLEY, G., HAAKENSEN, C., MACHI, M., NARAYAN, P., PADLEY, R.J., For the Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group, The Efficacy of Terazosin, Finasteride, or Both in Benign Prostatic Hypertrophy, *N Eng J Med*, 335, 533-539, (1996).
82. BOYLE P., NAPALKOV P., The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Observations On Concomitant Hypertension., *Scand J Urol Nephrol (Suppl)*, 168, 7-12, (1995).
83. SHAPIRO, E, Embriologic development of the Prostate, *Urol Clin North Am*, 17, 487-493, (1990).
84. COFFEY, D.S., WALSH, P.C., Clinical and Experimental Studies of Benign Prostatic Hyperplasia, *Urol Clin North Am*, 17, 461-475, (1990).
85. McCONNEL, J.D., Medical Management of Benign Prostatic Hyperplasia with Androgen Supression, *Prostate*, 3 ((suppl.), 49-59, (1990).
86. ANDERSEN J.T., EKMAN P., WOLF H., BEISLAND H.O., JOHANSSON J.E., KONTTURI M., LEHTONEN T., TVETER K. Can Finasteride Reverse the Progress of Benign Prostatic Hyperplasia? A Two Year Placebocontrolled study. The Scandinavian BPH study group. *Urology*, 46, 631-637, (1995).
87. GORMLEY, G.J., STONER, E., BRUSKEWITZ, R.C., The Effect of Finasteride in men with Benign Prostatic Hyperplasia. *N Engl J Med*, 327, 1185-1191, (1992).

88. NICKEL J.C., FRADET Y., BOAKE R.C., Efficacy and Safety of Finasteride Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia: Results of a 2- Year Randomized Controlled Trial. *Can Med Assoc J*, 155:1251-1259, (1996).
89. VAUGHAN D., IMPERATO-McGINLEY J., McCONNELL J, Long-term (7 to 8-year) Experience with Finasteride in Men with Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology*, 60 (6), 1040-1044, (2002).
90. BOYLE P.,GOULD A.L., ROEHRBORN C.G., Prostate Volume Predicts the Outcome of Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia with Finasteride: Metaanalysis of Randomised Clinical Trials, *Urology*, 48, 398-405, (1996).
91. MARBERGER M.J., ANDERSEN J.T., NICKEL J.C., MALICE M.P., GABRIEL M., PAPPAS F., MEEHAN A., STONER E., WALDSTREICHER J., Prostate Volume and Serum Prostate-Specific Antigen as Predictors of Acute Urinary Retention. Combined Experience From Three Large Multinational Placebo-Controlled Trials, *Eur Urol.*, 38, 563-568, (2002).
92. ANDERSEN J.T., NICKEL, J.C., MARSHALL, V.R., SCHULMAN, C.C., BOYLE, P., Finasteride Significantly Reduces Acute Urinary Retention and Need For Surgery In Patients with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia, *Urology*, 49, 839-845, (1997).
93. McCONNELL J.D., BRUSKEWITZ R., WALSH P., The Effect of Finasteride on The Risk of Acute Urinary Retention and the Need For Surgical Treatment Among Men with Benign Prostatic Hyperplasia. *N Engl J Med.*, 338:557-563, (1998).
94. ROEHRBORN CG, BRUSKEWITZ R, NICKEL JC, et al: Urinary Retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes. The PLESS Study Group. *Eur Urol*, 37:528-536, (2000).
95. EKMAM P., Maximum Efficacy of Finasteride Is Obtained within 6 Months and Maintained over 6 Years, *Eur Urol*, 33: 312-317, (1998).
96. LAM, J.S., ROMAS, N.A., LOWE, F.C., Long-Term Treatment with Finasteride in Men With Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 10-Year Follow-Up, *Urology*, 61 (2), 354-358., (2003).

97. NORMAN, R.W., COAKES, K.E., WRIGHT, A.S., RITTMASER, R.S., Androgen Metabolism in Men Receiving Finasteride before Prostatectomy, *J Urol*, 150, 1736-1739, (1993).
98. BRUSKEWITZ R., GIRMAN C.J., FOWLER J., RIGBY O.F, SULLIVAN M., BRACKEN R.B., FUSILIER H.A, KOZLOWSKI D., KANTOR S.D, JOHNSON E.L., WANG D.Z., WALDSTREICHER J., 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*, 4, 670-678, (1999).
99. WESSELLS H., ROY J., BANNOW J., GRAYHACK J., MATSUMOTO A.M., TENOVER L., Incidence and Severity of Sexual Adverse Experiences in Finasteride and Placebo-Treated Men with Benign Prostatic Hyperplasia, *Urology*, 61, 579-584, (2003).
100. OESTERLING J.E., ROY J., AGHA A., SHOWN T., KRARUP T, JOHANSEN T., LAGERKVIST M., GORMLEY G., BACH M., WALDSTREICHER J., Biologic Variability Of Prostate Specific Antigen and Its Usefulness as a Marker For Prostate Cancer: Effects of Finasteride. The Finasteride PSA Study Group. *Urology*, 50, 13-18, (1997).
101. ANDRIOLE G.L., GUESS H.A., EPSTEIN J.I., WISE H., KADMON D., CRAWFORD E.D., HUDSON P., JACKSON C.L., ROMAS N.A., PATTERSON L., COOK T.J., WALDSTREICHER J., Treatment with Finasteride Preserves Usefulness of Prostate-Specific Antigen In The Detection of Prostate Cancer: Results of A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. PLESS Study Group. Proscar Long-Term Efficacy And Safety Study., *Urology* 52(2),195-201, (1998).
102. ROEHRBORN C.G., OESTERLING J.E., OLSON P.J.,et al, Hytrin Community Assesment Trial: Serial Prostate-Specific Antigen Measurements In Benign Prostatic Hyperplasia During A 12-Mounth Plasebo-Controlled Study With Terazosin, *Urology*, 50, 556-561, (1997).



103. PANNEK J., MARKS L.S., PEARSON J.D., Influence Of Finasteride of Free and Total Serum Prostate-Specific Antigen Levels In Men with Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol*, 159(2), 449-453, (1998).
104. BARTSCH G., RITTMASER R.S., KLOCKER H., Dihydrotestosterone and the Concept of 5Alpha-Reductase Inhibition in Human Benign Prostatic Hyperplasia. *World J Urol.*,19, 413-425, (2002).
105. ANDRIOLE G.L., KIRBY R., Safety and Tolerability of the Dual 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitor Dutasteride in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *Eur Urol*, 44, 82-88, (2003).
106. COFFEY D.S., WALSH P.C., Clinical and Experimental Studies of Benign Prostatic Hyperplasia, *Urol Clin North Am*, 17, 461-465, (1990).
107. GINGEL J.C., KNONAGEL H., KURTH K.H., Plasebo Controlled Double-Blind Study to Test the Efficacy of the Aromatase Inhibitor Atamestane in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia not Requiring Operation, *J Urol*, 154, 399-401, (1995).
108. BIRCH N.C., HURST G., DOYLE P.T., Serial Residual Volumes in Men with Prostatic Hypertropy, *Br J Urol*, 62, 571-575, (1988).
109. ÖNDER, A.U., YAYCIOĞLU, Ö., YENCİLEK, F., ÇETİNER, Ö., YALÇIN, V., SOLOK, V., Transrektal Ultrasonografi ile Saptanan Prostat ve Adenom Volümünün Piyes Volümü ile Korelasyonu: Eliptik Sferikal Formülün Karşılaştırılması, *Türk Üroloji Dergisi*, 26, 94-99, (2000).
110. TERRIS M.K., STAMEY T.A., Determination of Prostate Volume by Transrectal Ultrasound, *J Urol*, 145, 984-987, (1991).
111. KAPLAN, S.A., TE, A.E., PRESSLER L.B., OLSSON C.A., Transition Zone Index as a Method of Assessing Benign Prostatic Hyperplasia: Correlation with Symtoms, Urine Flow and Detrusor Pressure, 154, 1764-1769, (1995).
112. LEPOR H :Advances in Benign Prostatic Hyperplasia *The Urologic Clinics of North America*, Vol. 22, 2, W.B. Saunders Company and A Division of Harcourt Brace & Company, Philadelphia, (1995).

113. BARKIN, J., GUIMARAES, G., JACOBI, G., PUSHKAR, D., TAYLOR, S., TRIP, O.,B.,van V., Alpha-Blocker Therapy Can Be Withdrawn in the Majority of Men Following Initial Combination Therapy with the Dual 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitor Dutasteride, *Eur Urol*, 44, 461-466, (2003).
114. CAINE M, The Present Role of Alpha-Adrenergic Blockers In The Treatment of Benign Prostatic Hypertrophy, *J Urol*, 136, 1-4, (1986).
115. SHAPIRO E., HARTANO V., LEPOR H., The Response to Alpha Blockade In Benign Prostatic Hyperplasia Is Related To The Percent Area Density of Prostate Smooth Muscle, *Prostate*, 21, 297-307, (1992).
116. ROEHRBORN C.G., OESTERLING J.E., AUERBACH S., KAPLAN S.A., LLOYD L.K., MILAM D.E., PADLEY R.J., The Hytrin Community Assessment Trial Study: A One-Year Study of Terazosin Versus Placebo In The Treatment of Men With Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. HYCAT Investigator Group. *Urology*, 47,2,159-168, (1996).
117. GORMLEY G., The Effect of Finasteride in Men with Benign Prostatic Hyperplasia, *J Urol*, 167, 1102-1107, (2002).
118. CLARK R., HERMANN D., GABRIEL H., Effective Suppression of Dihydrotestosterone (DHT) by G198745, A Novel, Dual 5 Alpha Reductase Inhibitor, [Abstract] *J Urol* 161, Suppl 4, 268, (1999).
119. ROEHRBORN C.G., BOYLE P., NICKEL C., HOEFNER K., ANDRIOLE G., 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*, 60, 434-441, (2002).
120. ROEHRBORN C.G., MARKS L.S., FENTER T., FREEDMAN S., TUTLE J., GITTLEMAN M., MORRILL B., WOLFORD E.T., Efficacy and Safety of Dutasteride In The Four-Year Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *Urology*, 63, 709-715, (2004).
121. KIRBY R.S., ROEHRBORN C.G., BOYLE P., BARTSCH G., JARDIN A., CARY M.M., SWEENEY M., GROSSMAN E.B., Efficacy and Tolerability of Doxazosin and Finasterid, Alone Or In Combination, in Treatment of

- Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: The Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) Trial, *Urology*, 61, 119-126, (2003).
122. STENMAN U.H., ALFTHAN H., and Scandinavian BPH Study Group, Effect of Long Term Treatment with Finasteride on Free and Total PSA in Serum, *J Urol* 155,698A, abstract 1547, (1996)
  123. GORMLEY G.J., COOK T., STONER E, et al, Effect of Finasteride on Prostate-Specific Antigen Density, *Urology* 43, 53-58, (1994).
  124. McCONNEL J.D., ROEHRBORN C.G., BAUTISTA O.M. et al., The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, *N Eng J Med*, 349, 2387-2398, (2003).
  125. BROWN C.T., NUTTAL M.C., Dutasteride: A New 5-Alpha Reductase Inhibitor For Men With Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia, *Drug Focus*, 57, 8, (2003).
  126. BARY M.J., WILLIFORD W.O., CHANG Y., Benign Prostatic Hyperplasia Specific Health Status Measures in Clinical Research: How Much Change in the American Urological Association Symptom Index and Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index Is Perceptible to Patients? *J Urol*, 154, 1770-1774, (1995).
  127. DENNIS L.J., Future Implications for the Management of Benign Prostatic Hyperplasia, *Eur Urol*, 25(Suppl.1), 29-34, (1994).