



T.C.
BEZMİÂLEM
VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİMDALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Şinasi Yavuz ÖNOL

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ NEDENİYLE YAPILAN
TRANSVEZİKAL PROSTATEKTOMİ ve TRANSÜRETRAL
PROSTATEKTOMİ' NİN HASTALARIN PREOPERATİF ve
POSTOPERATİF PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN DÜZEYLERİNE
BAKILARAK CERRAHİ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emre Can POLAT
(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şinasi Yavuz ÖNOL

İSTANBUL-2011

T.C.
BEZMİALEM
VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİMDALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Şinasi Yavuz ÖNOL

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ NEDENİYLE YAPILAN
TRANSVEZİKAL PROSTATEKTOMİ ve TRANSÜRETRAL
PROSTATEKTOMİ' NİN HASTALARIN PREOPERATİF ve
POSTOPERATİF PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN DÜZEYLERİNE
BAKILARAK CERRAHİ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emre Can POLAT

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şinasi Yavuz ÖNOL

İSTANBUL-2011

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörü sayın Prof. Dr. Adnan YÜKSEL`e, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı sayın Prof. Dr. Ömer GÖKTEKİN`e, uzmanlık sınavını kazanmamda büyük rolü olan, en büyük cerrahi prosedürlerin uygulanabilirliğini görmemi sağlayan, ufkumuzun açılması için hiçbir fedakarlıktan çekinmeyen, şefkat ve hoşgörüsünü biz asistanlarından bir gün olsun esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ş. Yavuz ÖNOL`a, asistanlığımın yarısını yanında tamamladığım yaptığı araştırma ve çalışmalarla üroloji camiasına ışık tutan, kendimi hem bilimsel hem cerrahi açıdan geliştirmemde büyük emeği olan değerli hocam Doc. Dr. Emin ÖZBEK`e, asistanlığımın son yılında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, radikal cerrahi teknikleri uygulamamda bana güvenip fırsat veren, teknolojiyi yakalamada bana ve tüm asistan kardeşlerime olanak sağlayan tecrübesi, sabrıyla her türlü desteği ve birikimini bizlerden esirgemeyen değerli hocam sayın Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN`a, asistanlığımın son döneminde tanışıp, uzun yıllardır berabermişiz gibi hissetmemizi sağlayan, cerrahi tecrübemizin artmasında bize destek olan, bilimselliği ve ahlakı ile kendime her zaman örnek alacağım değerli ağabeyim Yard. Doc. Dr. Abdülkadir TEPELER`e, sayın Yard. Doc. Dr. Tolga AKMAN`a, eğitimimde büyük emekleri olan değerli ağabeylerim Op. Dr. Habib AKBULUT, Op. Dr. Alper ÖTÜNÇTEMUR, Op. Dr. Levent ÖZCAN ve Op. Dr. Osman KÖSE`ye saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca; asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım değerli dostum Dr. Ramazan TOPAKTAŞ` a, sevgili kardeşlerim Dr. Cevper Ersöz, Dr. Mehmet Remzi Erdem, Dr. İsmail Başbüyük ve Dr. Fatih Elbir`e, hemşire, personel ve sekreter bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim

Bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme ve desteğini her zaman hissettiğim biricik eşim Şeyda POLAT `a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre Can POLAT

İstanbul, 2011

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | ii |
| İÇİNDEKİLER | iii |
| RESİMLER LİSTESİ..... | iv |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | v |
| TABLolar LİSTESİ..... | vii |
| KISALTMALAR LİSTESİ..... | viii |
| ÖZET..... | ix |
| ABSTRACT..... | xi |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1. ANATOMİ..... | 2 |
| 2.2. PSA' NIN BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLER..... | 4 |
| 2.3. SERUM PSA DÜZEYİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER..... | 11 |
| 2.4. BPH' NIN İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİSİ..... | 12 |
| 2.5. BPH' DA TEDAVİ SEÇENEKLERİ..... | 15 |
| 2.5.1. MİNİMAL İNVAZİV TEDAVİ..... | 17 |
| 2.5.2. İNVAZİV TEDAVİLER..... | 28 |
| 3. BİREYLER VE YÖNTEM..... | 40 |
| 3.1. KATILIMCILAR..... | 40 |
| 3.2. PRE/POSTOPERATİF DEĞERLENDİRME..... | 40 |
| 3.3. YÖNTEM..... | 41 |
| 3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME VE ETİK KURUL..... | 41 |
| 4. BULGULAR..... | 42 |
| 5. TARTIŞMA..... | 48 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 53 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 55 |

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Prostatın transizyonel zonunu tedavi eden Prostatron anteni.

(Courtesy of Urologix, Inc., Minneapolis, Minn.)

Resim 2: TUNA radiofrequency iğneleri. (Courtesy of Neo Vitalis, Southport, UK.)

Resim 3: Sıcak su termoterapisi (WIT).

Resim 4: Transrektal yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU).

Resim 5: Prostat'ın fotoselektif vaporizasyonu.

Resim 6: B-TURP ACMI

Resim 7: TURP sonrası radikal prostatektomi piyesi.

Resim 8: TURP sonrası RRP materyalinin coronal kesiti; rezidü adenom dokularının ve transizyonel zonun görüntülenmesi.

Resim 9,10,11: Farklı hastalardaki TURP sonrası RRP piyesleri.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Prostatın zonal anatomisi

Şekil 2: A, Holmium lazerle bilateral mesane boynu insizyonları. B, Holmium lazerle orta lobun kazınması. C, Holmium lazerle orta lobun serbestleştirilmesi (Yeni Zelenda' dan Peter Gilling, Tauranga dizaynı)

Şekil 3: A-C ; Prostat rezeksiyonunun 1. basamağı: rezeksiyon saat 12 pozisyonunda başlatılır, mesane boynu ve bununla birlikte bulunan adenom kadranlar halinde rezeke edilir. (MayoFoundation)

Şekil 4: A, Prostatın orta kısmı saat 12 istikametinde başlayıp, aşağı doğru saat 9 istikametinde ilerleyerek çıkartılır. B ve C, sagittal ve koronal kesitler (Mayo Foundation)

Şekil 5: A, Rezeksiyon saat 12 pozisyonunda başlatılır ve hastanın prostatının midfossadaki sol kenarı saat 3 pozisyonuna doğru rezeke edilir. B ve C sagittal ve koronal kesitler (Mayo Foundation)

Şekil 6: A, Prostatın orta kısmı, daha aşağıda saat 9 istikametinden saat 6 istikametine doğru rezeke edilir (Mayo Foundation)

Şekil 7: Rezidüel doku hastanın sağ yanından dikkatlice temizlenir (Mayo Foundation)

Şekil 8: Verumontanumdan mesane içine kadar obstrüksiyonun ortadan kalktığını gösteren görüntü elde edilerek kalan rezidüel doku hastanın sol tarafından temizlenir (Mayo Foundation)

Şekil 9: Transüretral prostat insizyonu (Mebust WK ' dan alınmıştır)

Şekil 10: A, Göbekten simfizis pubise orta hat kesisi yapılır. B, Prevesikal alan ortaya çıkınca, elektrokoter ile küçük longitudinal bir mesane kesisi yapılır. (Courtesy of Juan R. Garcia, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)

Şekil 11: A, Mesane boynunda posterior olarak başlanarak prostat adenomu ile kapsül arasında klivaj oluşturulur. B, önden görünüş. (Courtesy of Juan R. Garcia, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)

Şekil 12: A, İşaret parmağı ile adenom dokusu prostatik fossadan enükle edilir. B, önden görünüş. (Courtesy of Juan R. Garcia, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)

Şekil 13: Prostatın enükleasyonundan sonra, prostatın arteryel kan damarlarını güvenceye almak için prostat ile mesane bileşkesinde saat 5 ve 7 hizalarından prostatik fossa içerisinde mesane mukozasını ilerletmek amacıyla 0 numara krome sütürle iki adet 8 şeklinde dikiş atılır. (Courtesy of Juan R. Garcia, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)

Şekil 14: Üretral kateter ve Malecot suprapubik tüp yerleştirildikten sonra, mesane kesisi 2-0 vikril ile iki tabaka halinde kontinü kapatılır. Kapalı bir dren mesanenin bir tarafına yerleştirilir ve ciltten ayrı bir kesiden çıkarılır. (Courtesy of Juan R. Garcia, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)

Şekil 15: Retzius alanı açılmış ve periprostatik yağ dokusu dorsal ven kompleksinin yüzeysel dalından serbestleştirilmiş. Endopelvik fasya iki taraflı olarak insize edilir ve puboprostatik ligamanlar iki taraflı olarak kesilir (72)

Şekil 16: A, Dorsal venöz kompleksin bağlanması. B, Nörovasküler demet korunarak prostatın ana arteriyel kan akımının kontrol edilmesi (72)

Şekil 17: Kapsülotomi sonrası prostat adenomunun serbestleştirilmesi, anterior komissürün ikiye ayrılması, verumontanum seviyesinde üretral mukozanın işaret parmağı ile kopartılması (73)

Şekil 18: Tüm prostat adenomu enükle edildikten sonra prostatik üretranın görünümü. Üretral kateter ve gerekirse sistostomi yerleştirildikten sonra transvers kapsül kesisi su geçirmez şekilde kapatılır (73)

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: TUMT ve TURP komplikasyonlarının karşılaştırılması (AUA Update series, 2007)

Tablo 2: HoLEP ve TURP Komplikasyonlarının karşılaştırılması (64)

Tablo 3: PVP vs TURP karşılaştırılması (65)

Tablo 4: Operasyon öncesi TVP ve TURP uygulanan hastaların karakteristik özellikleri

Tablo 5: Preoperatif prostat volümleri ve PSA düzeyleri

Tablo 6: TVP ve TURP uygulanan hastaların operatif ve postoperatif değişkenlerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Rezeke edilen doku oranları, PSA düşüş miktarları ve postoperatif 3. ay PSA düzeyleri

Tablo 8: TURP hastalarında rezeke edilen doku ile PSA düzeyindeki azalma arasında Spearman'ın Rho korelasyon katsayıları (r)

Tablo 9: TVP hastalarında enükle edilen doku ile PSA düzeyindeki azalma arasında Spearman'ın Rho korelasyon katsayıları (r)

KISALTMALAR

| | |
|--------------|---|
| AÜSS | Alt Üriner Sistem Semptomları |
| BPH | Benign Prostat Hiperplazisi |
| BPO | Benign Prostat Obstruksiyonu |
| ED | Eretil Disfonksiyon |
| HIFU | Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason |
| HoLEP | Holmium Lazer Prostat Enükleasyonu |
| HoLRP | Holmium Lazer Prostat Rezeksiyonu |
| IPSS | Uluslararası Prostat Semptom Skoruması |
| PCa | Prostat Kanseri |
| PRM | Parmakla Rektal Muayene |
| PSA | Prostat Spesifik Antijen |
| PVP | Fotoselektif prostat vaporezasyonu |
| Qmax | Maksimum idrar akım hızı |
| QoL | Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi |
| RRP | Radikal Retropubik Prostatektomi |
| TEAP | Prostat'ın Transüretal Etanol Enjeksiyonu ile Ablasyonu |
| TRUS | Transrektal Ultrasonografi |
| TUIP | Transüretal Prostat İnsizyonu |
| TUMT | Transüretal Mikrodalga Termoterapisi |
| TUNA | Transüretal İğne Ablasyonu |
| TURP | Transüretal Prostatektomi |
| TVP | Transvezikal Prostatektomi |
| WIT | Sıcak Su Termoterapisi |

ÖZET

Amaç: Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) nedeniyle yapılan transvezikal prostatektomi (TVP) ve transüretral prostatektomi (TURP)' de çıkartılan doku miktarlarıyla PSA düzeylerindeki düşüş arasındaki ilişkinin incelenmesi ve sonraki prostat kanseri taramaları için bazal bir PSA değerinin saptanmasını amaçladık.

Bireyler ve yöntem: Mayıs 2008 ile Nisan 2011 tarihleri arasında patoloji sonuçları adenomyomatöz hiperplazi gelen TVP yapılan 79, TURP yapılan 135 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı TVP grubunda 68.2 (dağılım 50-86), TURP grubunda 65.7 (50-79) idi. Tüm hastalara operasyon öncesi parmakla rektal muayene, serumda total ve serbest PSA ölçümü, transrektal ultrasonografi (TRUS), üroflovmetre ve Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması yapıldı. Postoperatif 3. ayda PSA tekrar ölçüldü ve total ve serbest PSA değerlerindeki azalma ile rezeke edilen doku miktarı arasındaki korelasyon araştırıldı.

Bulgular: Operasyon öncesi TRUS ile ölçülen prostat ağırlığı TVP grubunda 86.3 ± 50.7 gr, TURP grubunda 44.8 ± 15.4 gr idi ($p < 0.001$). TVP grubunda ortalama total PSA 7.3 ± 6.1 ng/ml, serbest PSA 1.4 ± 1.3 ng/ml; TURP grubunda ortalama total PSA 2.9 ± 2.1 ng/ml, serbest PSA 0.7 ± 0.4 ng/ml olarak ölçüldü. TVP ile enükle edilen prostat ağırlığı ortalama 70.6 ± 33.3 gr, TURP ile rezeke edilen prostat ağırlığı 23.2 ± 8.8 gr idi. Operasyon sonrası 3. ayda TVP grubunda ortalama serum total PSA düzeyi 1.6 ± 1.4 ng/ml, serbest PSA düzeyi 0.4 ± 0.3 ng/ml; TURP grubunda ise total PSA düzeyi 1.4 ± 1.1 ng/ml, serbest PSA düzeyi 0.3 ± 0.2 ng/ml olmuştur. TVP ve TURP ile çıkarılan doku miktarları ile operasyon öncesi ve sonrası, total ve serbest PSA değişimleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. TVP de prostat dokusunun % 81.4' ü çıkarılarak total PSA da % 79, serbest PSA da %58 düşüş saptanırken; TURP grubunda prostat dokusunun %52' si çıkarılarak total PSA da %47, serbest PSA da %42'lik bir düşüş izlenmiştir ($p < 0.001$). Rezeke edilen 1 gr prostat kütesine karşılık TVP grubunda total PSA' da 0.145 ng/ml, serbest PSA' da 0.03 ng/ml azalma; TURP grubunda total PSA' da 0.103 ng/ml, serbest PSA' da 0.013 ng/ml azalma bulundu.

Sonuç: BPH nedeniyle TVP ve TURP yapılan hastalarda çıkartılan doku miktarına paralel olarak total ve serbest PSA değerlerinde azalma olmaktadır. TVP grubunda istatistiksel olarak daha yüksek miktarlarda adenom dokusunun çıkartılması ve gram adenom dokusu başına PSA düşüşünün daha fazla olması; radikal rezeksiyon kavramının gerçekçi olmadığını, TVP grubunda TURP grubundan farklı olarak transizyonel zonun tamamının çıkarılabildiğinin göstergesidir.

Bizde literatürle uyumlu olarak TURP sonrası prostat adenokanseri açısından PSA cut-off değerinin 2 ng/ml olarak alınabileceğini ve TVP sonrasında ise çok daha düşük düzeylerde bile dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: BPH, PSA, TVP, TURP

ABSTRACT

Objective: To investigate the correlation between extracted tissue amount and prostate specific antigen (PSA) decline in benign prostatic hyperplasia (BPH) patients treated with transvesical prostatectomy (TVP) and transurethral resection of prostate (TURP) and also to determine baseline PSA levels for prostate cancer screening whom underwent these procedures for benign diseases.

Materials and methods: Between May 2008 and April 2011, a total of 214 patients who underwent TVP (n:79) and TURP (n:135) with histopathologically, diagnosis of BPH was confirmed were enrolled to the study. The mean age of patients was 68.2 years (50-86) in TVP group and 65.7 years (50-79) in TURP group. All patients had rectal examination, serum total and free PSA levels measurement, transrectal ultrasonography (TRUS), uroflowmeter, and International Prostate Symptom Scoring before the operation. In the postoperative 3rd month, the PSA measurement was repeated, and the correlation between the decrease in total and free PSA levels and the amount of tissue resected during the procedure was investigated.

Results: Before the procedure the prostate weight measured with TRUS was 86.3 ± 50.7 g in TVP group and 44.8 ± 15.4 g in TURP group ($p < 0.001$). The mean total PSA was 7.3 ± 6.1 ng/ml, free PSA was 1.4 ± 1.3 ng/ml in TVP group and the mean total PSA was 2.9 ± 2.1 ng/ml, free PSA was 0.7 ± 0.4 ng/ml in TURP group. The mean weight of prostate enucleated with TVP was 70.6 ± 33.3 g and the mean weight of prostate resected with TURP was 23.2 ± 8.8 g ($p < 0.001$). In the postoperative 3rd month, the mean total PSA level was 1.6 ± 1.4 ng/ml, the free PSA level was 0.4 ± 0.3 ng/ml in TVP group and the mean total PSA level was 1.4 ± 1.1 ng/ml, the free PSA level was 0.3 ± 0.2 ng/ml in TURP group. In both TVP and TURP group a positive correlation between the amount of tissue extracted and the total-free PSA levels before and after the procedure was detected. In TVP group mean enucleated prostate volume was 81.4%. The decrease in total and free PSA levels was 79% and 58%, respectively. In TURP group mean resected prostate volume was 52%. The decrease in total and free PSA levels was 47% and 42%, respectively. For 1 g of prostate mass enucleated in TVP group, the total and free PSA levels decreased 0,145 ng/ml and 0,03 ng/ml, respectively. In TURP group for 1 g of prostate mass resected, the total and free PSA levels decreased 0,103 ng/ml and 0,013 ng/ml, respectively.

Conclusion: Total-free PSA levels decrease with the amount of tissue extracted during TVP and TURP in BPH patients. More adenoma tissue was significantly extracted in TVP group

and the decrease of PSA per gram of tissue after TVP was more than TURP group. This is the indication of that radical resection concept is not realistic and transitional zone can only be enucleated completely in TVP group.

In line with the literature in terms of post-TURP prostate adenocarcinoma PSA cut-off value of 2 ng/ml might be taken and we should be careful at the much lower levels of PSA after TVP.

Keywords: Benign prostatic hiperplasia; prostate specific antigen; transvesical prostatectomy; transurethral resection of prostate.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Benign Prostat hiperplazisi (BPH) son yıllarda yükselen yaş ortalaması nedeniyle sıklığında önemli bir artış kaydedilen, prostatın en sık görülen patolojisidir. Prostat boyutları, alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve obstruksiyon ile direkt ilişkili değildir; prostat büyümesi her zaman klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açmamaktadır.

Prostatın transüretral rezeksiyonu (TURP) en sık uygulanan ve altın standart kabul edilen cerrahi tedavidir. Açık prostatektomi belirli endikasyonlarda; tüm yeni tedavi modalitelerinin yanında günümüzde halen klavuzlarda ve günlük pratikte önemli yer tutmaktadır.

Prostatik epitelyal hücrelerden salgılanan ve kallikreine benzer serin proteaz olan prostat spesifik antijen (PSA), klinikte prostat kanserinin (PCa) erken tanı ve takibinde kullanılan güvenilir bir tümör belirleyicisidir (1). Prostat kanseri için spesifik olmayıp, BPH, prostatit gibi durumlar ile sistoskopi, prostat biyopsisi ve parmakla rektal inceleme (PRI) gibi ürolojik işlemlere bağlı olarak da arttığı belirtilmektedir (2). Prostata yönelik işlemlerin ve prostat operasyonlarının serum PSA düzeyleri üzerindeki erken ve uzun dönem etkilerini araştıran klinik çalışmalar mevcuttur.

BPH tedavilerinde endoskopik yöntemle veya açık prostatektomiyle sadece transizyonel zon çıkarılmaktadır. Kalan periferel zondan kanser gelişim riski devam etmektedir. Bugün prostat kanseri tanısında kullanılan PSA cut-off değerlerinin bu tedaviler sonrasında kullanılamaması, bu alanda tanı gücünü ortaya koymaktadır. Radikal prostatektomi sonrası PSA eşik değeri 0.2 ng/ml kabul edilirken, TVP ve TURP sonrası kalan prostat dokusunun ürettiği PSA konusunda literatürde yeterli bilgi yoktur.

Bizde BPH nedeniyle yapılan TVP ve TURP operasyonlarının hastaların IPSS, tekrar operasyon oranları, maksimum akım hızı (Qmax) gibi çeşitli parametrelerle birlikte preoperatif prostat volümleri, PSA düzeyleri ve çıkarılan doku miktarları ile postoperatif PSA düzeylerine bakarak cerrahi etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda TVP ve TURP' de prostatik adenom dokusunun ne kadarının çıkarılabildiği; gram BPH dokusu başına her iki yöntemdeki total, serbest PSA düşüşleri ve pre-postoperatif s/t PSA oranındaki değişimler incelendi.

Bu geniş hasta grubunda bu kadar sık uygulanan cerrahi yöntemler sonrası prostat kanseri yönünden takip ve tarama çalışmaları açısından ameliyat sonrası bazal serbest, total PSA değerlerinin ve s/t PSA oranlarının saptanması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

Prostat, erişkinlerde fibromüsküler bir stroma içinde 30-50 adet tübüloalveoler gland içeren 2.5×2.5×3.5 cm. boyutlarında 18-20 gr. ağırlığında sekretuar bir organdır. 16-32 adet kanal ile veru-montanum seviyesinde prostatik üretraya açılır. Prostat bezi şekil olarak sıkıştırılmış, ters yüz edilmiş konik bir yapı olarak erkek üretrasını sarar ve mesane boynu ile devam eder. Prostat apeksi inferiorudadır ve ürogenital diyaframın süperior fasyasının üstünde uzanır. Prostat bezi, anterior, posterior ve iki inferolateral olmak üzere dört yüze sahiptir.

Posterior yüzeyi rektum ampullasından kendi kapsülü ve Denonvilliers fasyası ile ayrılmıştır. Apekte puboprostatik ligament ile pubik kemiğe tutunur. Üretra, prostat cismini önden arkaya delerek geçer ve prostat apeksinin anterosuperiorundan çıkar.

Prostatın yaklaşık %30'u müsküler doku, kalanı glandüler epitelyumden oluşur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Prostatik duktuslar prostatik üretranın posterioruna açılırlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromüsküler yapıdadır. McNeal glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transisyonel zon olarak üç, non-glandüler yapıları ise fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır.

Anterior fibromüsküler stroma

Fibröz ve müsküler dokudan oluşur, glandüler yapılar içermez. Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturur. Detrüsor kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar.

Preprostatik sfinkter

Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler elemanlar içermez ve retrograd ejakulasyonu önlemekle görevlidir.

Santral zon

Glandüler yapılardan oluşur, veru montanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir.

Transisyonel zon

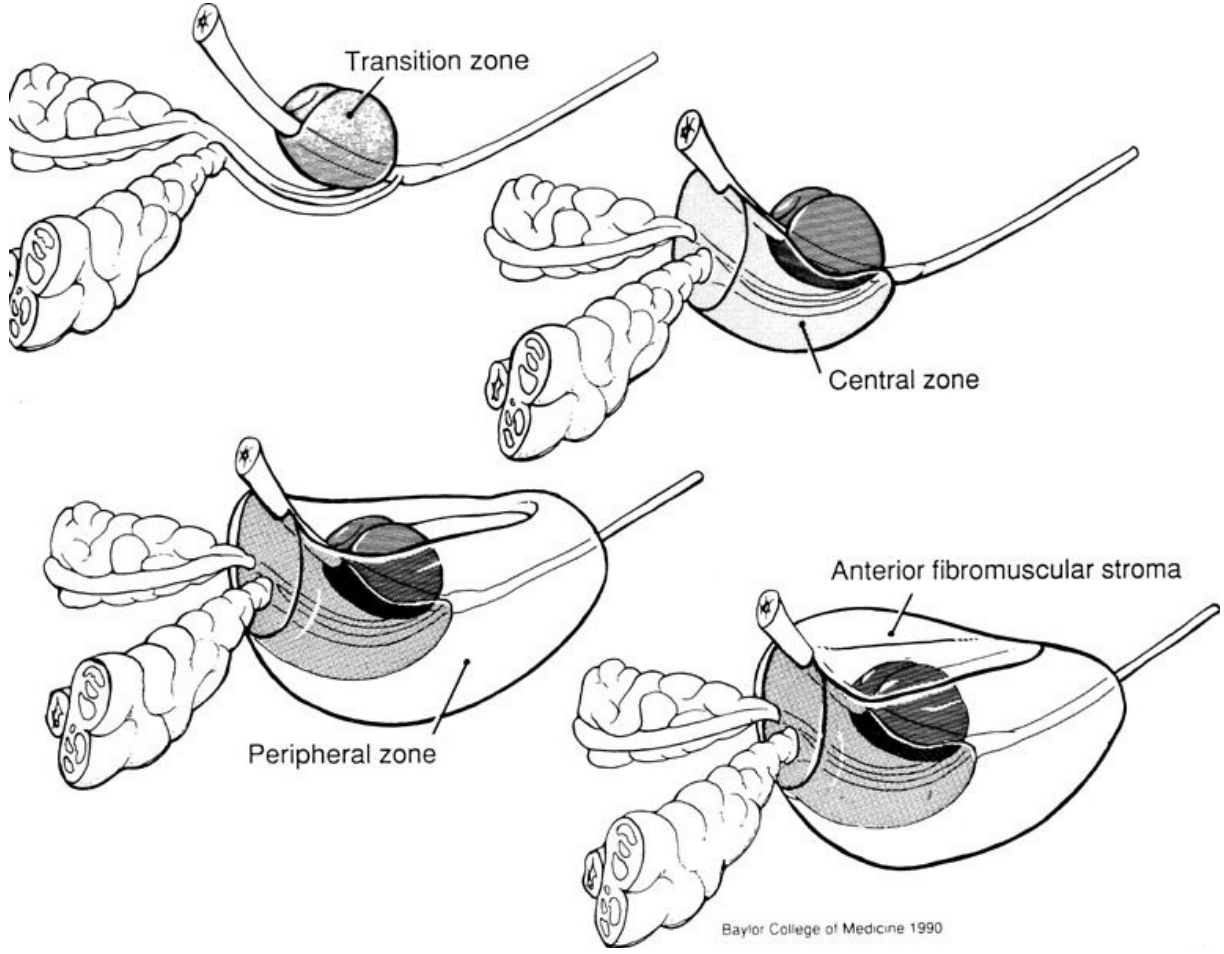
Tüm prostatın %5'inden azını oluşturmasına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler elemandan oluşmuştur. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır.

Periferik zon

Glandüler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür. Prostat karsinomunun sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir.

Vasküler ve lenfatik yapı

Prostatın temel kan akımı hipogastrik arterin anterior dalının bir parçası olan inferior vezikal arterden sağlanır. Arteria pudenda interna ile arteria rectalis media da prostatın arteriyel beslenmesine katkıda bulunur. Venöz drenajı ise derin dorsal venle birleşerek internal iliak venlere olur. Prostatın primer lenfatik akımı, obturator, internal ve eksternal iliak gruplara doğru olur.



Şekil 1: Prostatın zonal anatomisi.

2.2. PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİN BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ

Prostat Spesifik Antijen (PSA), %7'si karbonhidrat olan tek zincirli bir glikoproteindir. İlk olarak 1986 yılında yapısı ortaya konmuş olup 237 aminoasit ve 45 asparajin, 69 serin, 70 treonin ve 71 serin aminoasit kalıntılarına bağlı 4 karbonhidrat yan zincirlerinden oluşmaktadır (3). Moleküler ağırlığı 28.430 kD'dır.

Diğer prostat kanser belirteci olan human glandüler kallikrein 2 (hK-2) ile homolog yapı gösterir. Bundan başka PSA, primer olarak pankreas ve böbrek dokusunda bulunan human glandüler kallikrein 1 (hK-1) ile %73-84 oranında homolog yapı göstermektedir.

PSA,kallikrein ailesindeki proteazlar ile homolog olduğundan human glandüler kallikrein -3 (hK-3) olarak da ifade edilmektedir (4).

İlk olarak 1960 yılında, Flocks'un (5) prostat dokusunda antijenik yapı olduğunu göstermesinden sonra prostatta presipitasyon antijenlerinin varlığı Ablin tarafından belirlenmiştir (6). Japonya' dan Hara semende gama seminoprotein olduğunu 1971 yılında saptamıştır (7). 1979 yılında Wang prostatta dokuya spesifik PSA olduğunu bildirmiştir (8). 1980 yılında Papsidero ve arkadaşları tarafından PSA 'nın seminal sıvı ve prostat dokusu hariç prostat kanserli hastaların serumlarında da arttığını gösterilmesinden (9) sonra günümüzde sık olarak kullanılan PSA düzeyinin ölçümü ilk kez 1980 yılında Kuriyama ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (10). 1991 yılında Catalonia ve arkadaşları PSA ya dayalı çalışmalarını yayımlamışlardır. Takip eden yıllarda PSA ile ilgili çok sayıda çalışma bildirilmiş olup öte yandan farklı PSA inceleme teknikleri ve izoformları araştırılmıştır (11). Buna bağlı olarak benson ve arkadaşları PSA dansitesini (12), Carter ve arkadaşları PSA hızını (13), Christensson ve arkadaşları serbest/total PSA'nın tanısıl kullanımını (14), Oesterling ve arkadaşları yaşa özgü PSA' yı (15) ve Brawer ve arkadaşları kompleks PSA'yı (16) PSA'nın özgüllüğünü arttırmak için kullandıklarını bildirmişlerdir. 2003 yılında Catalonia ve arkadaşları proPSA ve BPSA (benign PSA) ile ilgili çalışma sonuçlarını yayınlamışlardır.

PSA, seminal sıvıda yüksek (0,5-1,5 mg/ml), serumda ise düşük konsantrasyonlarda (0-4 mg/ml) bulunmaktadır. PSA dolaşımında iki şekilde bulunur. PSA'nın büyük kısmı %70 proteaz inhibitörü alfa-1 antikimotripsin veya alfa 2 makroglobulin ile kompleks halinde bulunurken küçük bir kısımda (%30) serbest PSA' dır (3,17).

PSA'nın metabolik klerensi serbest ve total PSA için ilk yarı ömür olarak 1. 2 ve 0.75 saat ve izleyen yarı ömür olarak 22 ve 33 saat olmak üzere iki kompartmanlı bir modeli izler. Bu uzun yarı ömür nedeniyle transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsi (TRUS), transrektal prostat rezeksiyonu (TUR-P) ve radikal prostatektomi gibi operasyonlar ve işlemlerden sonrasında serum PSA düzeylerinin bazal seviyeye inmesi için 2-3 hafta geçmesi gerekebilir.

Nötral serin proteaz olan PSA, prostat bezinin asini ve duktuslarını döşeyen kolumnar epitel hücreleri tarafından yaygın olarak sentezlendikten sonra prostatik duktusların lümenine ekzositler aracılığıyla verilir ve seminal sıvının komponenti haline gelir (18). Yani PSA primer olarak prostat epitel hücrelerinde ve seminal sıvıda bulunur. PSA'nın primer işlevi, seminal sıvının pıhtılaşmasını sağlamaktır (18). Günümüzde en çok kabul edilen PSA fizyolojisini 1988 yılında Lilja açıklamıştır (19). PSA, yeni ejakülatta, vezikül proteinlerinden semenogelin I ve II' yi hidrolize edip düşük molekül ağırlıklı proteinlere parçalayarak

semenin likefaksiyonuna yardımcı olmaktadır. Bu işlem sperm motilitesini artırarak fertilitede rol oynamaktadır. Ek olarak PSA, fibronektin ve insülin benzeri büyüme faktörüne bağlanan proteinide parçalamaktadır. PSA' nın büyüme faktörü ve hücre matriks proteinleri üzerine etki ettiği, serin proteaz aktivitesi nedeniyle de osteoblast benzeri hücreleri etkilediği ve osteoblast farklılaşması üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak PSA'nın osteoprotegerin üretimini stimule ettiği ve osteoblastların nükleer faktör kappa B ligand salınımını inhibe ederek osteoklastlar tarafından kemik yıkımını inhibe ettiği anlaşılmıştır. Böylece PSA' nın prostat kanserindeki kemik metastazlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (20). Ayrıca PSA lokal olarak IGF-1'in salınımına neden olarak prostat kanserinin invazyonunda rol oynamaktadır.

PSA'yı kodlayan gen 19.kromozomda (19q13.4) lokalize olup androjen ile düzenlenen gen ekspresyonu mevcuttur.

PSA'nın normal serum düzeyi 4 ng/ml olarak kabul edilmesine rağmen normal seviyeler ile ilgili tartışmalar halen sürmektedir. PSA sınır değeri 4 ng/ml alındığında sensitivitesi % 67,5 ile % 80 arasında değişmektedir. Bu durumda hastaların yaklaşık %20-30' unda prostat kanseri tanısı atlanmaktadır. Catalona ve arkadaşlarının çalışmasında PSA değeri 2,6-4 ng/ml olan bireylerin % 22'sinde prostat kanseri gösterilmiştir. Bu grupta radikal prostatektomi yapılan hastaların % 81'inde hastalık organa sınırlı iken sadece % 17' sinde klinik önemsiz prostat kanseri gözlenmiştir (21). PSA değerlerinin BPH ve prostat kanserli hastalarda önemli oranlarda kesişmesi, prostat kanserinde PSA' nın spesifite ve sensitivitesinin yetersizliği araştırmacıları, prostat kanserinin erken tanı, evreleme ve izleminde kullanılmak üzere PSA bazlı farklı türevler geliştirmeye itmiştir. PSA'nın klinik uygulamadaki etkinliğini arttırmak amacıyla türetilen parametreler: PSA dansitesi (PSAD), PSA hızı (PSA velocity-PSAV), (22) yaşa özgü PSA referans aralığı (23) ve serbest PSA' nın total PSA' ya oranı (s/tPSA) (24). Ancak unutulmaması gereken nokta PSA' nın spesifitesi arttırılırken kanser kaçırma riski, sensitivitesi attırılırken de gereksiz biyopsi sayısı artmaktadır.

PSA Dansitesi (PSAD)

PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda biyopsi ile kanser yakalanma oranı yaklaşık % 25-30' dur. Diğerlerinde PSA yüksekliğinin en olası nedeni BPH' ye bağlı prostat hacmindeki artıştır (25). PSA dansitesi Benson ve ark. tarafından BPH' yi prostat kanserinden ayırmak için geliştirilmiştir (26). PSAD, PSA'nın TRUS ile belirlenen prostat hacmine bölünmesi ile bulunur. Benson ve ark. larının 61 hasta ile yaptıkları çalışmada PSAD'nin BPH'yi klinik

lokalize prostat kanserinden ayırmada yardımcı olduğu öne sürülmüştür. PSAD değeri 0.15' in altında olan hastalardan biopsi alınmadığı ve bu nedenle de düşük PSAD ile prostat kanserinin oranı (yanlış negatiflik) bilinmediği için bu çalışmanın sonuçları tartışmalıdır. Seaman ve ark. 3294 erkekte PSAD ile PSA, rektal muayene ve TRUSG sonuçlarını karşılaştırmışlar ve PSAD'nin değerinin ilk PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan erkeklerde duyarlılığı arttırdığı sonucuna varmışlardır. Buna göre rektal muayenesi normal PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda TRUSG ile prostat hacminin ve ekojenik paterninin değerlendirilmesini ve eğer PSAD 0.15' den büyükse biyopsi alınmasını önermişlerdir (27). Richie ve ark. ise, PSA ve PSAD' yi rektal muayene ve TRUSG eşliğinde erken tanı amacıyla 5000 erkekte değerlendirmişler, PSA değeri 4.1-9.9 ng/ml olan erkeklerde sınır değer 0.15 olarak alınırsa prostat kanserli hastaların %50' sinin atlanacağını ortaya koymuşlar ve bu durumdaki kişilerde PSAD değerinden çok PSA' nın göz önünde tutularak biyopsi alınmasını önermişlerdir (28). PSAD ile amaçlanan rektal muayenesi normal olan ve PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan erkeklerde BPH' nın prostat kanserinden ayırt edilebilmesidir. Ancak PSAD bu gruptaki organa sınırlı kanserlerin tümünü tanımlamayabilir.

PSAD' nin sensitivite ve spesifitesini birkaç faktör sınırlandırmaktadır. Bunlar (1) TRUSG ile prostat hacminin belirlenmesinde yaklaşık %10 hata payı olması (genellikle düşük değer), (2) prostat konfigürasyonundaki bilinen farklılıklar nedeniyle kullanılan formüllerin hacim belirlemede sınırlı kalmaları, (3) yaşla birlikte PSAD değerinde görülen oynamalar, (4) yaşla birlikte prostat epitelinden salınan PSA'nın azalması, (5) prostatın stroma/epitel oranında görülen değişiklikler (29).

PSAD' nin prostat kanseri araştırılmasındaki yeri bugün için inandırıcı olmaktan uzaktır. Kalish ve ark. TRUSG ile transition zonun hacmini ölçerek PSAD' nin yararlılığının artacağını ileri sürmüşler ve PSA/TZ (TZ=transition zon hacmi) formülünü ortaya atmıştır. PSA/TZ değeri 0.35 ng/ml'nin üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur (30). Prospektif bir çalışmada prostat kanseri riski nedeniyle tekrar biyopsi yapılan, PSA değerleri 4-10 ng/ml arasında, yaşları 44-77 arasında olan 820 erkek araştırılmıştır. Araştırmacılar bu çalışmada PSADTZ için eşik değeri 0.26 ng/ml olarak alındığında, klasik PSAD' den daha yüksek oranda kanser saptadıklarını belirtmişlerdir (31). Sonuç olarak prostat kanserini saptamada PSAD ve PSADTZ 'nin serum total PSA' dan daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir.

PSA Hızı (PSA velocity = PSAV)

PSAV, birim zaman içinde PSA düzeyinde görülen artış olarak ifade edilir. İlk defa Carter ve ark. tarafından ortaya atılmıştır. 54 hasta 7-25 yıl izlenmiş ve PSAV' nin BPH ile prostat kanserinin ayırıcı tanısında önemli olduğu ortaya konmuştur. Serum PSA değeri BPH ve prostat kanserinde önemli derecede farklı olmadığı zamanda, prostat kanseri tanısı konmadan 9 yıl öncesine kadar BPH ve kanser hastalarının PSAV değerleri belirgin farklı olabilmektedir. Carter ve ark. PSAV 0.75 ng/ml/yıl olmasını prostat kanseri lehine değerlendirmiştir. PSAV>0.75 ng/ml olan hastalarda kanser çıkma oranı %47 bulunurken bu oran PSAV<0.75 olan hastalarda sadece %11 olarak bulunmuştur (22,32). Brawer ve ark. bir yılda ilk PSA değerinin % 20 ve üstü artış olmasının prostat kanseri düşündürmesi ve bu nedenle ileri tetkik yapılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (33). Bir başka çalışmada PSAV için 0,8 ng/ml sınır değerinin BPH ile prostat kanseri ayırımında önemli olduğu bulunmuştur. Catalona ve ark. da PSAV için sensitivite ve spesifiteyi % 69 olarak bulmuşlardır. Ortalama PSAV değerini ise BPH için 0.48 ng/ml/yıl, kanser içinse 2.18 ng/ml/yıl olarak belirlemişlerdir (25). PSA değeri 4 ng/ml' nin altında olan hastalar için güvenli bir PSAV değeri henüz yoktur. Carter ve ark. en az 3 ölçüm yapılması gerektiğini belirtmiştir (32). Altı aydan fazla, bir yıldan az zaman aralığı PSAV belirlemek için optimal süre gibi görünmektedir.

PSAV ile ilgili öteki önemli sorunlar şunlardır; (1) PSAV için hangi yaşlarda ölçümlere başlanmalıdır ve hangi yaştan sonra yararsızdır?, (2) Carter' in araştırmalarında PSA değerleri hep 10 ng/ml altındadır. Bu değerden yüksek PSA düzeylerinde bu yöntem uygulanabilir mi? (3) Yaş ile meydana gelen hormonal değişiklikler PSAV' yi ne ölçüde etkiler. (4) PSA'da zaman içinde gözlenen oynamalar ve laboratuara göre gözlenen değişimler sonucu etkileyebilir. (5) Çok uzun bekleme süresi hastalığın seyrini ve hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir.

Özet olarak, PSAV değeri prostat kanserli hastalarda BPH' ye göre daha yüksektir. En az 6 ay aralarla alınan 3 kan örneğine göre PSAV 0.75 ng/ml/yıl ise prostat kanseri düşünülmeli ve ileri tetkik yapılmalıdır.

Yaşa Özgü PSA Referans Aralığı

PSA' nın yaşa bağımlı olarak gösterdiği değişiklikler göz önünde bulundurulursa normal olarak belirlenen 0-4 ng/ml PSA aralığının prostat kanseri için önemli bir risk oluşturduğu ortaya çıkar. Oesterling ve ark. tarafından yaşa özgü PSA referans aralığı hipotezi geliştirilirken amaç radikal tedaviye uygun genç hasta grubunda, hastalığı erken evrede, organa sınırlıyken daha fazla yakalamak ve aynı zamanda klinik olarak önemsiz tümörlerle,10

yıldan az yaşam beklentisi olan ve radikal tedaviden yarar görmeyecek olan yaşlı hasta grubunda daha az biyopsi yapmaktı (34). Buna göre PSA: 5,5 ng/ml ve rektal muayenesi normal olan 75 yaşındaki hasta ile 51 yaşındaki hasta farklı değerlendirilmelidir.

İrklara göre önerilen yaşa özgü PSA aralıkları aşağıda görülmektedir. Beyaz ırkta PSA aralığı 0-4 ng/ml olarak alınırsa genç erkek populasyonunun sadece %1' i, yaşlı erkeklerin ise %15' i normal sınırların üzerinde değerlendirilir. Yaşa özgü PSA referans aralığına göre erkekler değerlendirildiğinde ise genç erkeklerin %3' ü, yaşlıların ise sadece %9' u normal sınırlar üzerinde PSA değerine sahiptir. Bu yöntemle 60 yaşın altındaki kür şansı olan genç hastalarda, daha düşük evrelerde, daha çok tanı konabilmekte, tedavinin gerekmediği yaşlı hastalarda ise daha az tanı konmaktadır.

Referans Aralığı (ng/ml)

| Yaş aralığı | Beyaz | Siyah | Sarı |
|-------------|-------|-------|-------|
| 50-59 | 0-3.5 | 0-4.0 | 0-3.0 |
| 60-69 | 0-4.5 | 0-4.5 | 0-4.0 |
| >70 | 0-6.5 | 0-5.5 | 0-5.0 |

Standart PSA aralığı yaşla ve prostat hacmi ile birlikte görülen PSA değerindeki oynamaları göz önünde bulundurmaz. Yaşa özgü PSA referans aralığı PSA' yı 60 yaş altındaki erkekler için daha sensitif, 60 yaş üzerindeki içinse daha spesifik bir tümör belirleyicisi haline getirmeyi amaçlar. Ancak PSA değeri 2,6 ng/ml'nin üzerinde, 3,5 ve 4,5 ng/ml'nin altında olan 50-59 ve 60-69 yaş aralığında tanı koyulmamış prostat kanserli hastaların yaşam beklentileri uzun hastaların tedavisiz kalması bu yöntemin en önemli açığıdır.

Serbest/total PSA Oranı

PSA' nın prostat kanserindeki yeri tartışmasız çok önemli olmasına karşın BPH' lı hastaların % 25' inde PSA' nın yüksek; organa sınırlı prostat kanserli vakaların % 38-48' inde PSA normal sınırlardadır. PSA' nın bağlı olan formunun serbest PSA' ya oranının BPH' lı hastalarda kanserli hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Christensoon, serbest PSA' nın total PSA' ya oranının kanserlilerde BPH' lı olan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalar PSA' nın moleküler formlarının ayrı ayrı ölçülmesinin kanser erken tanısında yardımcı ek bir parametre olabileceğini gündeme getirmektedir. Yapılan diğer geniş kapsamlı toplum çalışmasında bu moleküler formların yaş ile değiştiği ancak oranların yaşa bağlı olmadığını ortaya koymuştur. Bu moleküler formların tek başına PSA değerine ne kadar katkıda bulunduğu da ayrıca incelenmiş ve PSA 4-20 ng/ml

arasındaki hasta grubunda serbest/total oranının (S/T) % 18 sınır olarak alındığında özgüllüğün % 95' e duyarlılığında % 71' e çıkabileceği gösterilmiştir. Catalonia ve arkadaşları serum PSA değeri 4-10 arasında olan olgularda serbest PSA oranını % 25 aldıkların zaman kanserli olguların %95' i tanımlanırken, gereksiz biyopsilerin % 20 kadar azaltılabildiğini göstermiştir. Catalonia ve ark.' larının bir çalışmasında PSA 2.6-4.0 ng/ml arasında olan 332 gönüllü bireyden biyopsi alınmış, % 22 prostat kanseri tanısı konmuştur. Serbest PSA oranı % 27 ve altı olan hastalarda biyopsi alındığında kanserli olguların % 90' ı tanımlanırken, % 18 hasta gereksiz biyopsiden korunabilmiştir. Serbet PSA oranının, pozitif öngörü değeri (PPD) % 24 olarak bulunmuştur (21).

Serbest PSA oranı yaş, prostat hacmi ve kullanılan laboratuvar yöntemden etkilenmektedir. Bir çalışmada serbest PSA kesim noktası % 25 olarak alındığında hem beyaz ırk, hem siyah ırkta prostat kanserli olguların % 95' i tanımlanabilmiş, serbest PSA oranında ırksal farklılık olmadığı sonucuna varılmıştır (35). Total PSA' yı etkileyen finasterid serbest PSA' yı da etkilemekte, ancak serbest PSA' nın total PSA' ya oranını değiştirmemektedir (36).

ProPSA

Literatürde prostat kanserli olguların serumlarında bulunan serbest PSA' nın yaklaşık %30' unun ProPSA tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir. Serbest PSA, total PSA' nın küçük bir formu olup benign PSA (BPSA) ve ProPSA gibi farklı moleküler formlar içermektedir. BPSA, BPH ile ilişkili iken ProPSA prostat kanseri ile ilişkilidir (37). ProPSA özellikle serum total PSA değerinin 2-4 ng/ml arasında olan prostat kanserli hastaların belirlenmesinde oldukça spesifik olduğu bildirilmektedir (38-42).

Kompleks (bağlı) PSA (cPSA)

PSA' nın önemli bir bölümü serumda alfa 1 antikimotripsine bağlı bulunmaktadır ve cPSA olarak adlandırılmaktadır.

cPSA 'nın kullanımı prostat kanserinin erken saptanma olasılığını artırmaktadır (43,44). Klinik kullanımda cPSA' nın 3 ng/ml eşik değeri olduğu bildirilmiştir. Retrospektif bir çalışmada Brawer ve arkadaşları, tüm PSA aralıklarında cPSA' nın total PSA' dan daha yüksek oranda kanseri saptadığını bildirmişlerdir (45). Partin ve arkadaşları bir çalışmalarında cPSA' nın total PSA ya göre kanser tanınmasının arttırdığını göstermişlerdir (46).

Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA)

PMSA, moleküler ağırlığı 100000 kD olan bir tip II membran glikoproteini olup prostat tümörü dahil tüm prostat dokularında bulunmaktadır (47).

PSMA' nın epitelyal yüzeylerde olduğu buna karşın bazal ve stromal hücrelerde olmadığı belirtilmektedir. PSMA normal ve malign prostat dokusunda olmasına rağmen normal endotelial hücrelerde bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalarda, PSMA nın gleason skoru ve hastalık evresiyle korelasyon gösterdiği, bu nedenle de tedavi sonrası progresyonun izlenmesi için uygun olduğu bildirilmiştir (48,49).

PSMA ekspresyonunun androjen ekspresyonunun tümör derecesi, evre ile ilişkili olduğu görülmektedir. PSMA ekspresyonunun çoklu değişken analizlerde biyokimyasal nükste bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Diagnostik ve prognostik bir serum belirteci olmasının yanı sıra, PMSA aynı zamanda prostat kanserinin radyolojik görüntülenmesinde kullanılmaktadır (49).

Benign PSA (BPSA)

PSA aslında bağlı ve serbest olarak iki kısma ayrılmaktadır. Serbest PSA ise proPSA ve BPSA olarak iki kısma ayrılabilir.

BPSA, prostatın transizyonel zonunda yükselmekte olup patolojik BPH ile ilişkilidir. Mikolajczyk ve arkadaşları BPSA' nın kanser dokusunda düşük oranlarda olduğunu göstermişlerdir (50).

BPSA' nın spesifik bir fonksiyonunu olup olmadığı net değildir. Ancak BPSA' nın benign-malign ayrımı yapmada tek başına yetersiz olduğu mutlaka diğer formlarla birlikte değerlendirilmesi gerektiği bilinmektedir (51). Bununla ilişkili olarak BPSA ve proPSA' nın birlikte kullanılmasının spesifitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca Nicked PSA (fPSA-N) olarak adlandırılan izoformun serbest PSA' dan tek zincir çıkarılması ile elde edildiği ve bu yapının BPSA gibi prostat volümü ile körele olduğu bildirilmektedir. Nicked PSA' nın BPH tanısında BPSA ile birlikte diğer izoformlara göre daha duyarlı olduğu bildirilmektedir.

2.3. SERUM PSA DÜZEYİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Serum PSA düzeyinin arttığı durumlar

A. Prostat hastalıkları

Kanser, BPH, prostatitler, prostatik iskemi, akut idrar retansiyonu, radikal prostatektomi sonrası nüks, prostat kanseri nedeniyle uygulanan radyoterapi, brakiterapi ve hormonoterapi sonrası nüks.

B. Manipülasyonlar

Prostatik masaj, sistoskopi, iğne biyopsisi, transüretal rezeksiyon, parmakla rektal muayene, radyasyon tedavisi, uzun süreli üretral kateter, ağır bisiklet egzersizi, Treadmil stres test, ilaçlar (testosteron), fizyolojik dalgalanmalar.

C. Analitik faktörler

Farklı analizler farklı sonuçlar verebilir, antikor çapraz reaksiyonu, yüksek titrelerde heterofil antikor.

D. Diğer hastalıklar

Diğer kanserler (ter ve tükrük bezleri, meme, kolon, akciğer, over), kadın üretrasındaki Skene bezleri, termde plesenta, akut böbrek yetmezliği, akut myokard infarktüsü.

Serum PSA düzeyinin azaldığı durumlar

24-48 saat içinde ejakülasyon, vazektomi, antiandrojen ilaç kullanımı, radyasyon tedavisi, radikal prostatektomi, yapay (doğru örnek alınamaması, çok yüksek başlangıç PSA değerleri), hemodiyaliz.

2.4. BPH' NİN İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİSİ

BPH üriner disfonksiyon nedeni olarak yüzyıllardır bilinmektedir. Milattan önce 1500 yıllarından kalma Mısır papirüslerinde bahsedilmiş olup, 1000 yıl sonra Hipokrat tarafından tartışılmıştır (52). Doğuştan puberteye kadar prostatın büyüklüğünde çok az değişiklik olur. Pubertede, prostatın büyüklüğünde meydana gelen hızlı artış üçüncü on yılın sonrasına kadar devam eder. Bundan sonra 31-90 yaşları arasındaki erkeklerde normal prostat dokusu büyüklüğündeki yıllık ortalama artış 0.4 gr' dır (53). Erkeklerde otopside BPH' nin patolojik olarak teşhis edilme oranı dördüncü on yıldan sonra her yıl artar. BPH 51-60 yaşları arasında % 50 dokuzuncu on yılda ise % 90 oranında görülür. 55 yaşındaki erkeklerin yaklaşık % 25' inin idrar akım gücü azalmıştır. 75 yaşında bu oran % 50 dir (54).

BPH' nin mikroskobik insidansı hem Batı' da hem de gelişmekte olan ülkelerde oldukça sabittir. Bu da BPH' nin başlamasının çevresel veya genetik olarak etkilenmediğini

düşündürmektedir. Veriler aynı zamanda mikroskobik BPH prevalansının erkek popülasyonunda yaşla arttığını ve eğer uzun süre yaşarlarsa tüm erkeklerde BPH gelişeceğini göstermektedir (54).

Etyoloji

Etyoloji kesin açık olmayıp histolojik, hormonal ve yaşa bağlı değişikliklere dayanan birçok hipotez ortaya atılmıştır. Hipotezlerden bir tanesi ürogenital sinüs mezenkiminin yeniden uyanarak veya yeniden indüklenerek proliferasyonu ve prostatik doku oluşumu sonucu BPH gelişimidir. Bu gözlemler BPH' daki erken değişikliklerin prostatın orjinal olarak geliştiği verumontanum bölgesindeki glandlarda ve periüretral stromada görülmesi ve gerek hayvan, gerekse insan modellerinden alınan embriyonik ve ürogenital sinüs mezenkiminin androjen içeren çevreye yerleştirildiğinde BPH' ye benzeyen doku gelişmesidir. İkinci hipotez BPH'nın hormonal ortamın değişmesi sonucu gelişmesidir. Erişkin erkek yaşlandıkça serum testosteron düzeyi azalırken nispi östrojen düzeyi artmaktadır. Bu da hem testosteron yapımındaki azalma sonucu mutlak düşüşle, hem de serum testosteronunun periferik adipöz dokuda östrojene dönüşümü ile ilişkilidir.

Aynı zamanda köpek deneyimlerine dayanarak östrojenlerin stromal hiperplazi gelişimindeki rolleri bilinmektedir. Androjen ve östrojenlerin BPH gelişimindeki nispi rolleri komplekstir ve tamamen anlaşılabilir değildir. Puberteden önce yapılacak kastrasyonun kişiyi BPH' dan koruduğu bilinmektedir. Androjen fonksiyonları ile ilgili genetik hastalığı bulunanlarda da prostat büyümesi zayıftır. Prostatik dokudaki dihidrotestosteron düzeyi prostatik büyümede epey önemli görülmektedir. Ancak tespit edilmiş BPH' lı hastalarda kastrasyon benzer şekilde prostatik atrofi ile sonuçlanmaz. Bunun uygun açıklaması da androjenlere belki de BPH gelişiminin başlangıcında ihtiyaç duyulması, ancak gelişiminin devamında androjene bağımlılığın ortadan kalkmasıdır. Belki de östrojenlerin rolü stromal hiperplaziyi başlatmak ve böylece sırası ile epitelyal hiperplaziyi indüklemektedir.

Aynı zamanda testosteron ve östrojenlerin nispi konsantrasyonlarının BPH' dan sorumlu diğer büyüme faktörlerinin üretimi ve kuvvetlenmesinden sorumlu olduğu da muhtemeldir. Bu büyüme faktörleri "keratinosit büyüme faktörü" (KGF), "epidermal büyüme faktörü" (EGF) ve "insülin benzeri büyüme faktörü I ve II" (IGF I ve II) gibi peptid büyüme faktörleridir ki bunların kültür ortamında prostat epitel hücrelerinde proliferasyonu sağladıkları gösterilmiştir (52).

BPH'nın gelişimi 3 bağımsız prosesle ilgilidir. Bunlar ;

1. Nodul gelişimi

2. Transizyonel zonun diffüz genişlemesi

3. Nodul genişlemesi

McNeal 50-70 yaşları arasındaki erkeklerde, transizyonel zon volümünün iki katma çıkmasına rağmen, nodüllerin; transizyonel zon kitlesinin sadece % 14' ünü oluşturduğunu bildirmiştir. Böylece 70 yaşından, daha genç erkeklerde transizyonel zonun diffüz genişlemesi, prostat hacminin artışının ana nedenidir. Yedinci on yılın başında ve sekizinci on yılda nodulun kitlesinde dramatik bir artış olur. Bu incelemelere dayanarak, McNeal BPH' nin gelişiminde 2 faz olduğunu öne sürmüştür. Birinci fazda transizyonel zonda nodulun gelişimi, ikinci fazda BPH gelişiminde endokrin olayların etkili olabileceğini ortaya koymuştur (55).

BPH' nin en erken değişiklikleri verumontanum çevresindeki periüretral glandlarda olmaktadır. Hiperplastik değişiklikler stromal (fibromusküler), asiner (epitelyal) veya miks fibroadenomatöz nodüler şekilde sonuçlanmaktadır. Stromal nodüller değişen miktarlarda fibröz ve düz kas hücreleri içermekte ve lenfositler tarafından infiltre edilmiş olabilmektedir. Fibroadenomatöz nodüller ise değişen miktarlarda fibröz doku ile karışık glandüler hiperplazi içermektedir. Glandüler hiperplazi çoğunlukla asiner nodüller veya stromal hiperplazi ile karışık şekilde oluşabilmektedir. Glandlar sıklıkla yüksek kolumnar hücrelerden oluşan asinilerin girintileri ile birlikte büyük olarak izlenirler. Glandların çekirdekleri maligniteye ait hiçbir değişiklik göstermezler. Asiner hiperplazide görülen epitelyal değişiklikler, distal obstrüksiyona sekonder kistik değişiklikleri, küboidal hücrelerle döşenmiş küçük asinüsleri ve transizyonel epitelyal değişiklikleri içermektedir.

Normal prostatın kesitinde lobüler yapı yoktur. Bununla birlikte, transizyonel zonun glandları geliştikçe ve genişledikçe prostatın dış zonunu sıkıştırır ve cerrahi bir kapsül oluşur. Mikroskopik muayenede hiperplazi karakteristik olarak nodülerdir. BPH süreci kronik ve uzamış bir periyotta gelişmesi dolayısıyla, üriner sistemdeki değişiklikler de aynı ölçüde yavaş ve sinsidir. BPH'nın patofizyolojik etkileri, prostatik üretranın rezistansı (BPH'nın spastik ve mekanik etkisine bağlı olarak) ile işeme esnasında oluşan intravezikal basınç, detrüsrün kompensatuar kabiliyeti ve fiziksel durumu, nörolojik sistemin fonksiyonel durumu ve hastanın genel fiziksel sağlığı (diabet, alkolizm v.s.) arasındaki kompleks etkileşim sonucunda oluşmaktadır. Artmış direnci kompanse etmek için detrüsr kası önce hipertrofiye olur. Ardından dekompanse olarak tonüsü azalır ve sonuçta divertiküller oluşur. ilerleyen dönemde zayıf intramusküler fonksiyon ve rezidüel idrara bağlı artan volüm hidroüreteronefroz ve üst üriner sistem disfonksiyonu ile sonuçlanır (52).

2.5. BPH' DA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

İNVAZİV OLMAYAN TEDAVİLER

- İzlem
- Medikal tedavi
 - Alfa blokör
 - 5-ARI
 - Alfa blokör+5-ARI
 - Alfa blokör+muskarinik reseptör antagonisti
 - Fitoterapi

AUA Guidelines, 2003.

EAU Guidelines, 2010.

MİNİMAL İNVAZİV TEDAVİLER

- Transüretral mikrodalga termoterapisi (TUMT)
- Transüretral iğne ablasyonu (TUNA)
- Sıcak su termoterapisi (WIT)
- Transrektal yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU)
- Prostat'ın transüretral etanol enjeksiyonu ile ablasyonu (TEAP)
- Transüretral Botulinum-A toksin enjeksiyonu
- Prostat'ın Holmiyum lazer ile enükleasyonu (HoLEP)
- Prostat'ın fotoselektif vaporezasyonu (PVP)
- Bipolar transüretral prostat rezeksiyonu (Bipolar TURP)
- Laparoskopik basit prostatektomi

AUA Guidelines, 2003.

EAU Guidelines, 2004.

İNVAZİV TEDAVİLER

- Transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) (altın standart)
- Transüretral prostat insizyonu (TUİP)
- Açık prostatektomi

AUA Guidelines, 2003.

EAU Guidelines, 2004.

EAU 2011 non-nörojenik erkek AÜSS tedavi klavuzunda minimal invaziv tedavi bölümü kaldırılarak, bu yöntemlere prostatın cerrahi tedavisi bölümünde değinilmiş, HIFU ve WIT günümüzde yaygın olarak uygulanmasına rağmen ilgili bölümden çıkartılmıştır. HIFU' ya yalnızca prostat kanseri deneysel tedavi modülünde değinilmiştir.

NON-NÖROJENİK ERKEK ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI TEDAVİ KLAVUZU

AÜSS KONSERVATİF TEDAVİSİ

MEDİKAL TEDAVİ

- Alfa blokörler
- 5-ARI (5 α -redüktaz inhibitörleri)
- Muskuronik reseptör antagonistleri
- Bitki ekstreleri – fitoterapi
- Vasopressin analogları – desmopressin
- Kombinasyon tedavileri
Alfa blokör + 5-ARI
Alfa blokör + Muskuronik reseptör antagonistleri
- Yeni gelişmekte olan ilaçlar
Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri + Alfa blokör

- Diğer yeni ilaçlar

EAU Guidelines, 2011.

CERRAHİ TEDAVİ

- Transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) ve Transüretral prostat insizyonu (TUİP)
Bipolar transüretral prostat rezeksiyonu (Bipolar TURP)
- Açık prostatektomi
- Transüretral mikrodalga termoterapisi (TUMT)
- Transüretral iğne ablasyonu (TUNA)
- Prostat'ın lazer tedavileri
Prostat'ın Holmiyum lazer ile enükleasyonu (HoLEP)
Prostat'ın Holmiyum lazer ile rezeksiyonu (HoLRP)
Prostat'ın fotoselektif vaporezasyonu (PVP)
- Prostatik stentler
- Gelişmekte olan operasyonlar
Prostat'ın transüretral etanol enjeksiyonu ile ablasyonu (TEAP)
Transüretral Botulinum-A toksin enjeksiyonu

EAU Guidelines, 2011.

2.5.1. MİNİMAL İNVAZİV TEDAVİLER

Minimal invaziv tedaviler; TURP' nin az oranda da olsa hala görülen erken dönem morbiditeleri (kanama, TURP sendromu gibi), TURP' nin geç komplikasyonları (özellikle cinsel fonksiyon bozukluğu), anesteziye duyulan ihtiyacın azaltılması ve hospitalizasyon süresinin kısaltılması gibi nedenlerle gündemdedirler.

Medikal tedaviyi kabul etmeyen hastalar, medikal tedaviden yarar görmeyen hastalar, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalar, cerrahi tedavi için uygun aday olmayan hastalar, cinsel olarak aktif hastalar minimal invaziv tedaviler için uygun adaylardır (56).

UYGULANAN ISI DÜZEYİNE GÖRE TERMİNOLOJİ

Hipertermi (42-44⁰C)

Bu ısı aralığı malign tümörlerde hücre ölümüne yol açmasına karşın normal hücrelerde kalıcı hücre hasarına neden olmamaktadır (57). Etkinliğin hücre fonksiyonlarını geçici olarak değiştirmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Günümüzde önerilmemektedir.

Termoterapi (45-60⁰C)

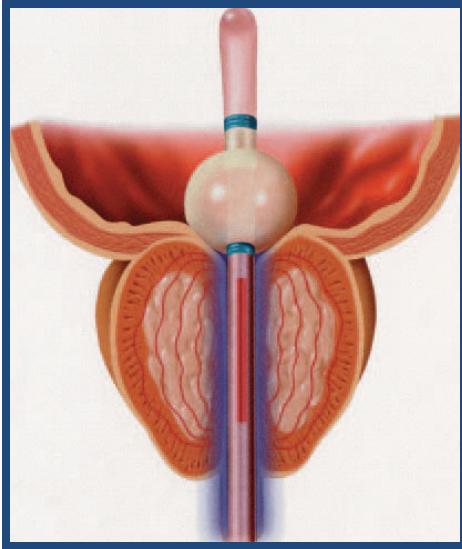
45-50⁰C : Maruziyet süresine bağlı olarak nekroz olmaktadır. Bu ısı aralığında düz kas hücreleri epitel hücrelerine göre ısıya daha fazla duyarlıdırlar.

50-60⁰C: Farklı hücrelerin ısı duyarlılıklarında farklılık yoktur ve tüm hücrelerde hemen protein denatürasyonu ve koagülasyon nekrozu olmaktadır (57).

Termoablasyon

60⁰C üzerindeki ısılarda meydana gelen termal doku yıkımıdır (58).

TUMT



Resim 1: Prostatın transizyonel zonunu tedavi eden Prostatron anteni. (Courtesy of Urologix, Inc., Minneapolis, Minn.)

Özel bir üretral kateter ile prostat'a uygulanan mikrodalga enerjisi (915-1296 Mhz) ısı oluşturarak (45-80⁰C) dokuda koagülasyon nekrozuna yol açar. Kateter etrafındaki soğutma kanalları, üretranın ısıdan zarar görmesini engeller. Topikal anestezi ile 1 saatten kısa sürede uygulanabilir.

Düşük enerjili TUMT (45-60⁰C)

Derin doku penetrasyonu ve daha geniş lezyon oluşumu vardır.

Yüksek enerjili TUMT (75-80⁰C)

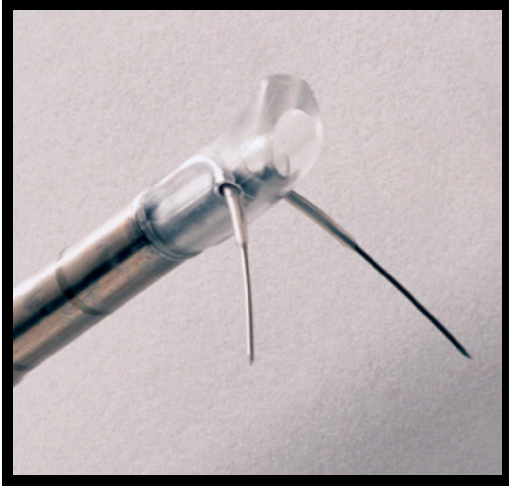
Etki yüzeyledir ve termoablasyon olur (59).

İleri yaştaki hastalar, hafif-orta derece semptomatik hastalar, prostat hacmi 30-100 ml. arasındaki hastalar, spinal/genel anestezi alamayacak olan hastalar (ASA 3/4), cinsel olarak aktif hastalar, kanama bozukluğu olan hastalar TUMT için uygundur (59). Pace-makerı olanlarda, nörolojik hastalık varlığında, penil/üriner sfinkter varlığında, pelvis ve kalça protezi varlığında, üretra darlığında, prostat operasyon öyküsü olanlarda, periferal arter hastalığında, prostat/mesane kanseri olanlarda, büyük orta lob varlığında ve üretra uzunluğu 3.5 cm den kısa olan hastalarda TUMT kontrendikedir (58). Yüksek enerjili TUMT, subjektif ve objektif düzelme sağlar. Durabilitesi uzun dönemde daha iyidir ancak düşük enerjiliye göre morbiditesi daha fazladır. TUMT' un esas morbiditesi idrar retansiyonuna bağlı gelişen kateterizasyon gerekliliğidir.

| Komplikasyon | TUMT | TURP |
|------------------------------------|-------------|---------------|
| Retansiyon | %2-40 | %6.5-13 |
| Hematüri | %0-24 | %100 |
| Enfeksiyon | %0-45 | %2-10 |
| Eretil disfonksiyon | %0-5 | %11 |
| Ejakülasyon bozukluğu | %0-17 | %20-98 |
| Üretra darlığı | %0 | %0-12 |
| İnkontinans | %0-6 | %13 |
| Transfüzyon | %0 | %4 |
| Postoperatif kateterizasyon süresi | 0-6 hafta | 3 gün-2 hafta |
| İnvaziv re-tedavi | %66 (5 yıl) | %5 (5 yıl) |

Tablo 1: TUMT ve TURP komplikasyonlarının karşılaştırılması. (AUA Update series, 2007)

TUNA



Resim 2: TUNA radiofrequency iğneleri. (Courtesy of Neo Vitalis, Southport, UK.)

Prostat içerisine batırılan iğnelerin radyodalga enerjisi (490 kHz) yayması sonucunda prostat dokusunun yaklaşık olarak 90-100⁰C'ye ısıtılması ile adenom dokusunda ablasyon esasına dayanan bir yöntemdir. Uygulanan alanda ısı 90-100⁰C iken periferde ise 50⁰C civarında kalır . Lokal anestezi ile ayaktan uygulanabilir. 1 günlük kateterizasyon gerekir. İrritatif semptomlar yaklaşık 4-6 hafta devam eder (59).

3. saatte iğne yolu boyunca sınırları çok net olmayan hafif enflamasyon ve ödemli bir lezyon olur. Daha sonra koagülasyon nekrozu başlar ve 7. günde nekroz maksimuma ulaşır. Lezyonun sınırları tam olarak belirgindir. Makroskopik olarak görülen lezyon sınırlarının 1-3 mm ötesine kadar mikroskopik lezyon bulguları vardır (60).

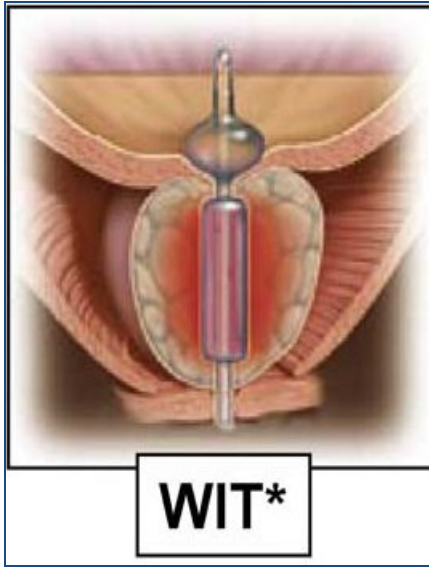
Mesane boynunun 0.5-1 cm. distalinden başlanarak 1cm. ara ile her iki lateral loba sırası ile iğneler batırılarak termoablasyon gerçekleştirilir. Kapsül-iğne ucu arası güvenlik sınırı olarak yaklaşık 6 mm' lik mesafe bırakılır [(TZ çapı/2)-6].

Prostat hacmi 20-70 ml. olan hastalarda, şiddetli derecede AÜSS olan ancak düşük derecede mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda, spinal/genel anestezi açısından yüksek riskli hastalarda (ASA 3/4), cinsel olarak aktif hastalarda ve kanama bozukluğu olan hastalarda TUNA uygulanabilir (61). Büyük orta lob varlığı, 70 ml.den büyük prostat hacmi, izole mesane boynu darlığı, metal kalça protez varlığı, pace maker varlığı durumlarında TUNA kontrendikedir (61). TUNA ile tedavi gören hastalarda hiçbir seksüel disfonksiyon

gözlenmezken; % 13-% 43 oranlarında idrar retansiyonu, erken dönem 4-6 hafta arası artmış irritatif semptomlar, hematüri ve % 19 oranlarında tekrar tedavi gereksinimi olduğu gözlenmiştir (61).

Tüm klavuzlarda TUNA medikal tedaviden etkin görünmekte ve TURP' a alternatif olarak kullanımı önerilmektedir.

WIT



Resim 3: Sıcak su termoterapisi (WIT)

Özel olarak tasarlanmış bir kateter (18 Fr) içinde 60⁰C sıcaklığa kadar ısıtılmış suyun 45 dakika süre ile sürekli dolaşımı ile sağlanan termal enerjinin hiperplastik prostat dokusunda koagülasyon nekrozu ve doku ablasyonu oluşturması esasına dayanır. Ayaktan, 45 dakikada topikal analjezik jel ile uygulanabilir. Yaklaşık olarak 1 hafta kateterizasyon gerekir. Yayınlarında ileri yaştaki hastalarda, küçük prostat hacmi olan hastalarda, hafif-orta derecede mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastalarda, cerrahi tedavi için uygun olmayan ya da cerrahi tedaviyi reddeden hastalarda ve cinsel olarak aktif hastalarda uygulanabileceği gösterilmiştir (62). AUA ve EAU kılavuzlarında WIT tedavisine değinilmemiştir. 6th Int. Consultation on Prostate Cancer and Prostate Diseases (2006) toplantısında deneysel bir tedavi olduğu bildirilmiştir.

HIFU



Resim 4: Transrektal yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU).

Piezoseramik transduserden 2.5-4 cm' lik bir mesafede ultrasonik enerjinin odaklanması ile termoablasyon meydana gelir. Odaklanan dokuda 80-200⁰C derece arasında bir ısı düzeyine ulaşılır. Yaklaşık 30 dakika içerisinde 10-30 mm boyutlarında keskin sınırlı, elipsoid bir lezyon meydana gelir. Üretra ve rektum mukozası etkilenmez. Genellikle spinal/genel anestezi alma gereksinimi vardır.

Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda, ileri yaştaki hastalarda, anestezi riski az olan hastalarda (ASA 2/3), cinsel olarak aktif hastalarda, kanama bozukluğu olan hastalarda uygulanabilir (63). 75 ml' den büyük prostat hacminde, büyük orta lob varlığında, şiddetli derecede mesane çıkış obstrüksiyonu olanlarda ve prostat kalsifikasyonu olanlarda kontrendikedir. Üç yıllık takiplerde % 45 oranında TURP gereksinimi bildirilmiştir (59). En sık komplikasyonu idrar retansiyonu iken erektil disfonksiyon ve ejakulasyon bozuklukları minimal düzeylerde görülmekte, hematospermi nadiren görülmektedir (59).

AUA ve EAU kılavuzlarında deneysel bir yöntem olarak yer almaktadır ve tedavi amacı ile kullanılması önerilmemektedir. 6th Int. Consultation on Prostate Cancer and Prostate Diseases (2006) toplantısında ise tedavi yöntemi olarak önerilmemektedir.

TEAP

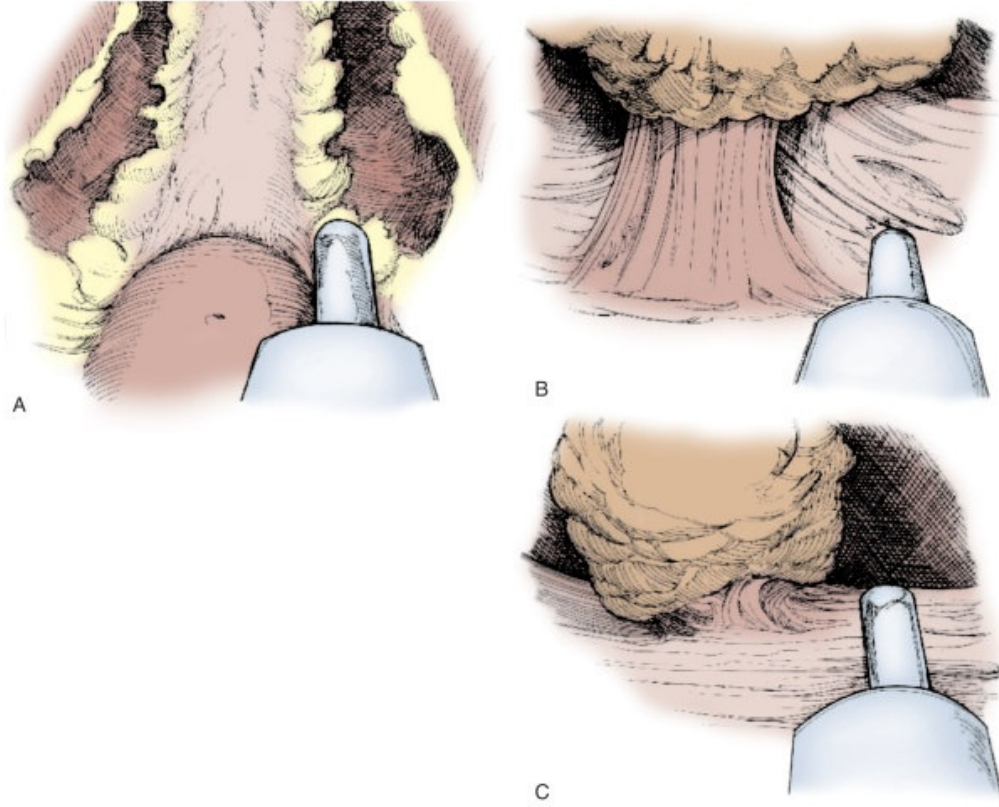
TEAP, temel olarak nörolizis ve nekrotizan etki gösterir. İleri yaştaki hastalarda, kanama bozukluğu olan hastalarda uygulanabilmektedir (64). EAU kılavuzu TEAP tedavisine değinmemiştir. AUA kılavuzu ve 6th Int. Consultation on Prostate Cancer and Prostate Diseases (2006) toplantısında ise bu yöntem deneysel olarak değlendirmiştir.

BOTOKS ENJEKSİYONU

Clostridium botulinum ekzotoksininin denervasyon atrofisi, apoptozis indüksiyonu, alfa-1 reseptörlerin down regülasyonu ile etki gösterdiği düşünölmektedir (59). AUA ve EAU kılavuzları ile 6th Int. Consultation on Prostate Cancer and Prostate Diseases (2006) toplantısında bu yönteme değinilmemiştir.

HoLEP

Ho:YAG lazer tekniğı ile lazer probunun ucu, dokuda derin koagölasyon nekrozu oluşturmadan (1 mm.) adenomu enöklö edebilmektedir. Prostat hacmi büyük olan hastalarda, kanama bozukluğu olan hastalarda uygulanabilir (63). Bir meta-analizde, semptomları gidermede TURP kadar etkili olduğı, kan kaybı, postoperatif mesane irrigasyon süresi, kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresinin TURP' den daha iyi olduğı bildirilmiştir (65).



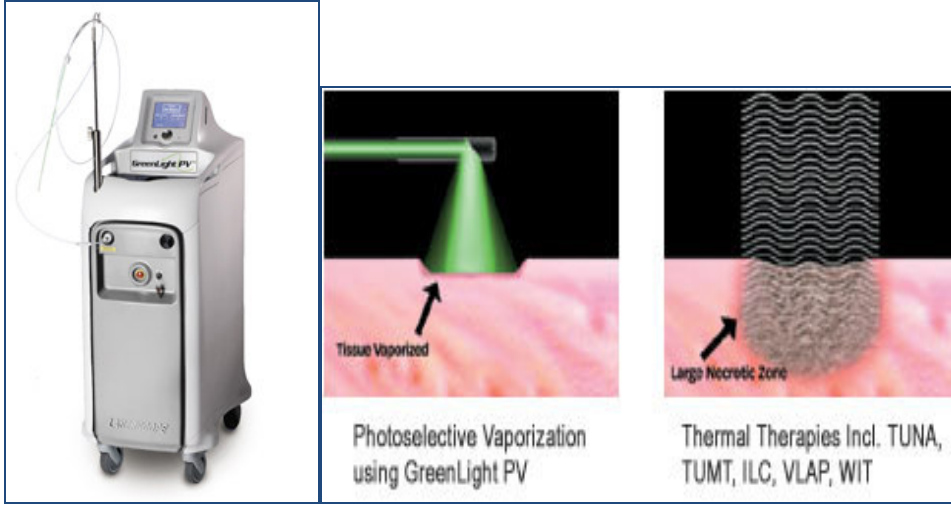
Şekil 2: A, Holmium lazerle bilateral mesane boynu insizyonları. B, Holmium lazerle orta lobun kazınması. C, Holmium lazerle orta lobun serbestleştirilmesi (Yeni Zelenda’ dan Peter Gilling, Tauranga dizaynı).

| Komplikasyon | HoLEP | TURP |
|-----------------------|--------------|-------------|
| Üretra darlığı | %2.6 | %4.4 |
| Transfüzyon | %0 | %2.2 |
| TUR sendromu | %0 | %2.1 |
| Retrograd ejakülasyon | %74 | %70.3 |
| Re-tedavi | %4.3 | %8.8 |

Tablo 2: HoLEP ve TURP Komplikasyonlarının karşılaştırılması (66).

AUA, EAU kılavuzlarında ve 6th Int. Consultation on Prostate Cancer and Prostate Diseases (2006) toplantısında bu yöntemin TURP' ye alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılması önerilmiştir.

PVP



Resim 5: Prostat'ın fotoselektif vaporizasyonu.

KTP lazer, hemoglobin tarafından emilen ve yüksek enerji yoğunluğu ile vaporizasyona neden olan bir lazer çeşididir. Büyük prostat hacmi olan hastalar ve kanama bozukluğu olan hastalarda uygulanabilmektedir (63)

| Parametre | PVP (n=39) | TURP (n=37) |
|--------------------------------|---------------|----------------|
| Prostat hacmi (ml) | 88 | 86 |
| Operasyon süresi (dk) | 87 | 51 |
| Transfüzyon (%) | 0 | 8 |
| Kateterizasyon süresi (gün) | 1.7 | 3.9 |
| IPSS (6. ay) | 13.1 | 6.4 |
| Qmax (ml/sn) (6.ay) | 13.3 | 20.7 |
| Re-tedavi (%) (6. ay) | 18 | 0 |

Tablo 3: PVP vs TURP karşılaştırılması (67).

2011 EAU klavuzunda; antikoagülan kullanan ve yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda 532 nm lazer vaporezasyonun intraoperatif güvenilirlik açısından TURP' den daha üstün olduğu bildirilmiştir.

BİPOLAR TURP



Resim 6: B-TURP ACMI

TURP' deki en önemli son gelişmelerden biri plazmakinetik bipolar (B-TURP) teknolojisidir. Şuan için 5 tip bipolar rezeksiyon aleti mevcuttur. Bunlar; ACMI (Vista) (Southborough, MA, USA), Gyrus-ACMI (Maple Grove, MN, USA), Olympus (TURis) (Hamburg, Germany), Storz (Tuttlingen, Germany) ve Wolf (Knittlingen, Germany)' tür (68).

Üretilen elektrik enerjisi alet üzerinden geri dönmektedir. Operasyon sırasında PK Sisteminin oluşturduğu ' Plazma Corona ' dokuya temas ettiği anda rezeksiyon ve vaporizasyon işlemlerini gerçekleştirir. İşlem esnasında serum fizyolojik kullanılmaktadır. Enerji hasta vücudunda dolaşmayıp sadece ürünün ucunda stabildir. Çalışmalarda, Qmax, IPSS üzerine etkisinin TURP ile benzer olduğu bildirilmiştir (69). En önemli avantajı; kanama miktarı, postoperatif pıhtı retansiyonu ve transfüzyon oranının az olmasıdır. TUR sendromu gözlenmez. Postoperatif kateterizasyon süresi, hastanede kalış süresi, irritatif semptomlar bipolar TURP' da standart TURP' ye göre daha azdır (69).

2.5.2. İNVAZİV TEDAVİLER

Transüretal prostat rezeksiyonu (TURP)

TURP ilk olarak 1932 yılında uygulanmıştır. İlk uygulamalara göre materyellerde değişiklik olsada temel prensip aynı kalmıştır. AÜSS azaltılması ve benign prostatik obstruksiyonun giderilmesi için transizyonel zondan doku rezeksiyonu temeline dayanır. Halen BPO tedavisinde 30-80 ml prostat hacimlerinde altın standart tedavi olarak uygulanmaktadır.

BPH için Cerrahi Endikasyonlar

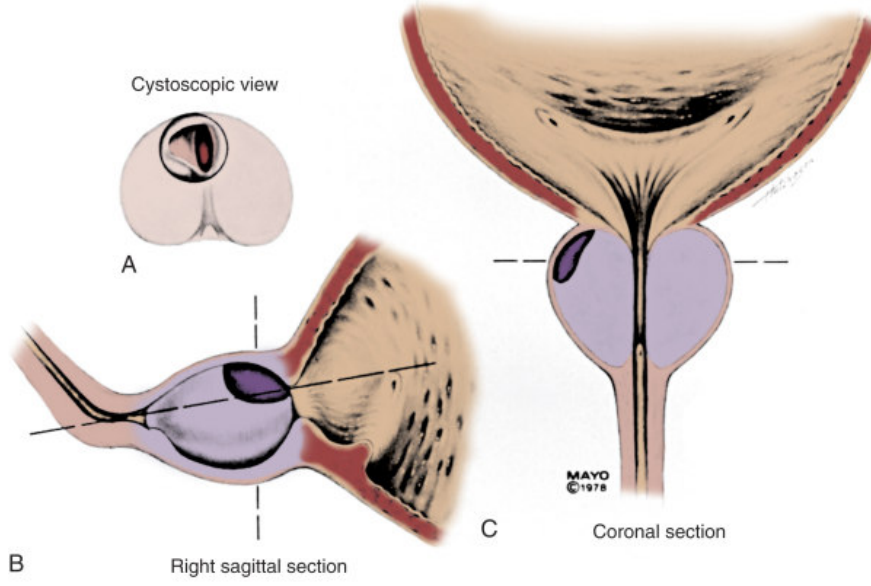
- Medikal tedavi yanıtınlığı
- Tekrarlayan üriner retansiyon
- 5 alfa redüktaz inhibitörü tedavisine rağmen devam eden inatçı gross hematüri
- Mesane taşı
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu
- Böbrek yetmezliği

TUR-P endikasyonları

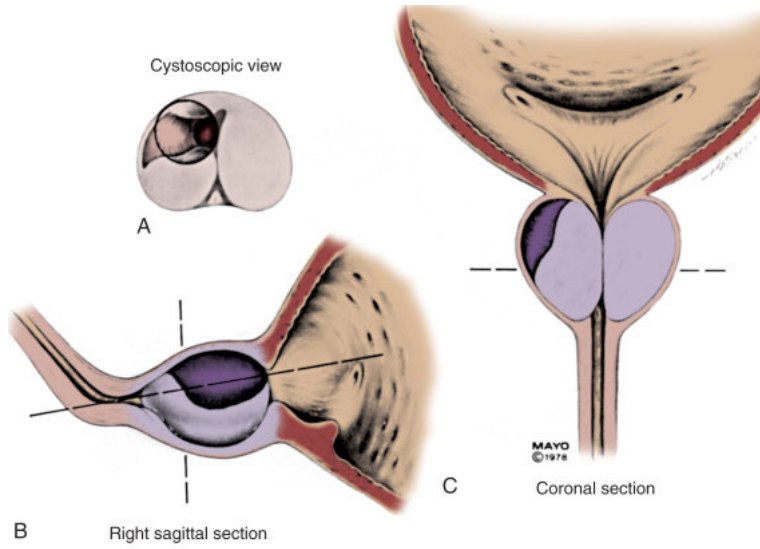
- Prostat volümü ≥ 20 ml
- Kapatan median veya lateral lob varlığı
- Prostat volümü tercihen ≤ 100 ml

Cerrahi teknik

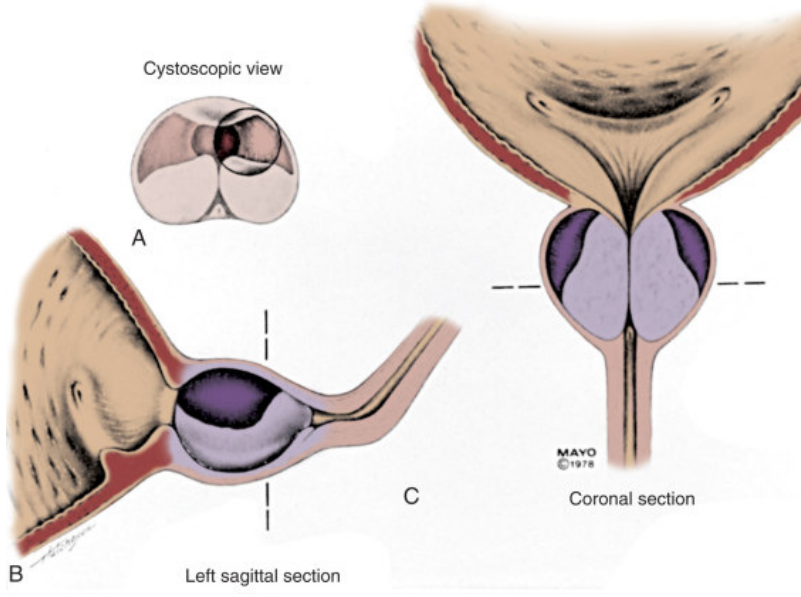
Standart teknik 1943 yılında Nesbit tarafından tanımlanmıştır. Hasta litotomi pozisyonuna alınır. Lokal temizlik yapılır. Üretra (mea) buji dilatatör ile genişletilir. Gerekirse Otis bıçağı ile tüm üretra genişletilir. 24-28 Fr rezektoskop ile üretradan giriş yapılır. Tanısal sistoskopi yapılır. Orifislerin konumu ve prostata olan uzaklığı gözlemlenir. Mesane non-hemolitik yıkama solüsyonu ile ortalama olarak 150 cc ile doldurulur. Rezeksiyona mesane boynu saat 12 hizasından başlanır ve saat 9 yönünde ilerlenir daha sonra 12 hizasından 3 hizasına doğru ilerlenir (Şekil 3). Mesane boynunun sirküler lifleri görünene kadar rezeksiyon yapılır. Aşırı rezeksiyon ve koterizasyon mesane boynu darlığına neden olabilir. Mesane boynu rezeksiyonu tamamlanmasına rağmen hala obstrükte görünümde ise mesane boynu kontraktürünü engellemek için Collins bıçağı ile saat 6 hizası insize edilebilir. Bundan sonraki aşama çöken lateral lobların temizlenmesidir. Veru montanumun önüne geçilerek saat 3 veya 9 hizasından başlanarak 6 hizasına doğru rezeksiyon yapılır ve prostatik kapsüle kadar inilir (Şekil 4-5-6). Prostat apeksi konkavdır. Bu nedenle rezeksiyon esnasında apekse yaklaşıırken rezektoskop dikleştirilerek daha efektif rezeksiyon yapılabilir. Bu aşamada tabana rezeksiyon yapılırken rektal tuşe yardımı ile rest doku kalması engellenebilir. Son aşamada veru montanumun bilateral oluklarının obstrükte edip etmediği incelenmelidir. Bu bölgenin rezeksiyonunda inkontinans açısından dikkatli olunmalı, veru montanumun distaline geçilmemeli ve halka şeklinde adenom dokusu bırakılmalıdır (Şekil 7-8).



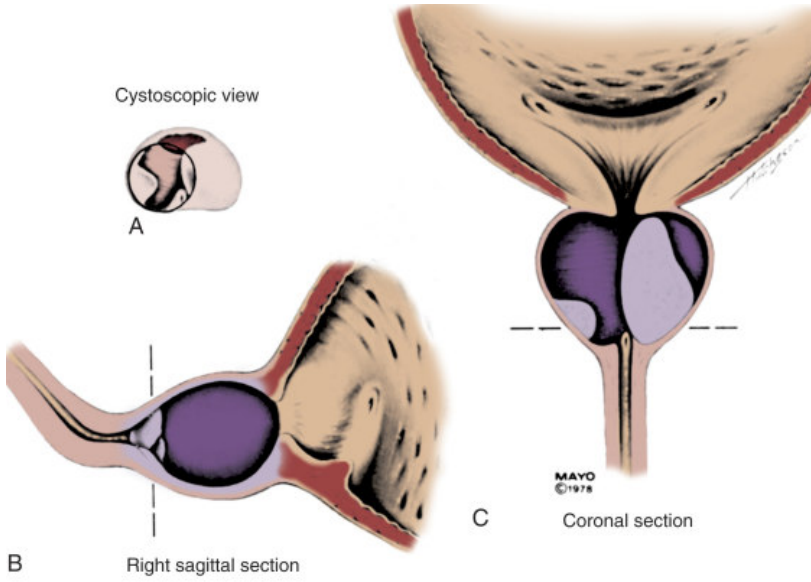
Şekil 3: A-C ; Prostat rezeksiyonunun 1. basamağı: rezeksiyon saat 12 pozisyonunda başlatılır, mesane boynu ve bununla birlikte bulunan adenom kadranlar halinde rezeke edilir. (MayoFoundation)



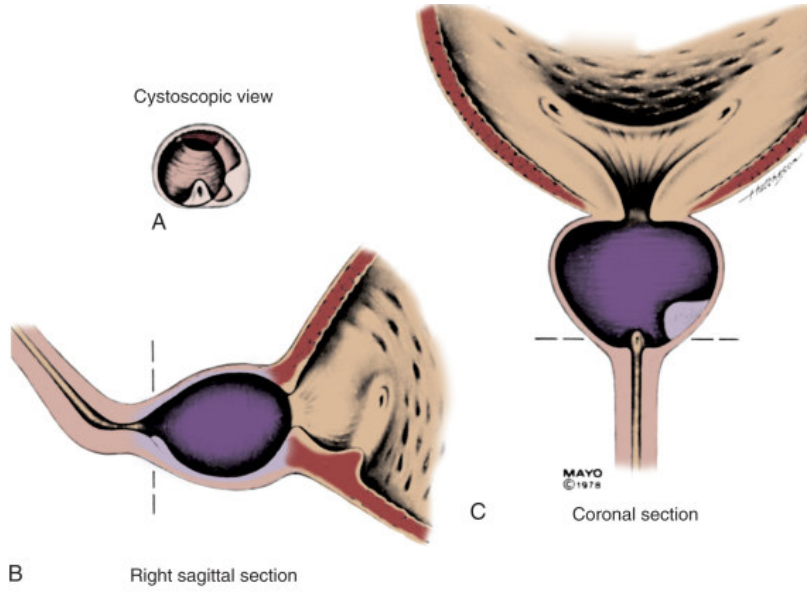
Şekil 4: A, Prostatın orta kısmı saat 12 istikametinde başlayıp, aşağı doğru saat 9 istikametinde ilerleyerek çıkartılır. B ve C, sagittal ve koronal kesitler (Mayo Foundation)



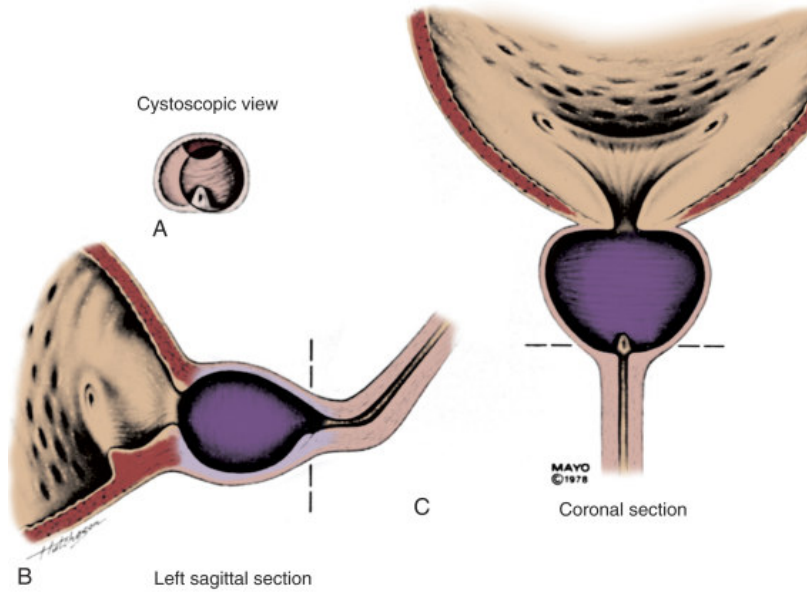
Şekil 5: A, Rezeksiyon saat 12 pozisyonunda başlatılır ve hastanın prostatının midfossadaki sol kenarı saat 3 pozisyonuna doğru rezeke edilir. B ve C sagittal ve koronal kesitler (Mayo Foundation).



Şekil 6: A, Prostatın orta kısmı, daha aşağıda saat 9 istikametinden saat 6 istikametine doğru rezeke edilir (Mayo Foundation).



Şekil 7: Rezidüel doku hastanın sağ yanından dikkatlice temizlenir (Mayo Foundation).



Şekil 8: Verumontanumdan mesane içine kadar obstrüksiyonun ortadan kalktığını gösteren görüntü elde edilerek kalan rezidüel doku hastanın sol tarafından temizlenir (Mayo Foundation).

Komplikasyonlar

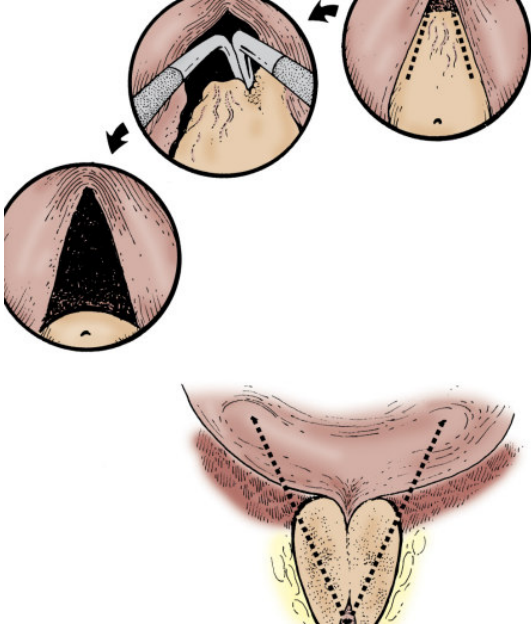
- İntraoperatif komplikasyonlar
TUR sendromu % 2.5
Ekstravazasyon % 2
Piriapizm
- Erken postoperatif komplikasyonlar
İdrar yapamama % 6.5
Kanama % 4
Üriner enfeksiyon, epididimit % 3
- Geç komplikasyonlar
Üretral darlık % 4
Stress inkontinans % 2.2
ED % 6.5
Retrograd ejakülasyon % 70
Reoperasyon %10

10.564 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada TURP sonrası perioperatif mortalite (ilk 30 gün içinde) oranı % 0,1 bulunmuştur (70). Postoperatif TUR sendromu son yıllarda azalmıştır ve % 1,1' den az görülmektedir (71). TUR sendromu ile ilişkili risk faktörleri venöz sinüs açılması, uzamış operasyon zamanı, büyük prostat ve nikotin kullanımı olarak bildirilmiştir (72).

Transüretral prostat insizyonu (TUIP)

TUIP ilk olarak 1969 yılında Orandi tarafından tanımlanmıştır. TUIP ile doku rezeksiyonu yapılmaksızın mesane boynu insize edilerek BPO tedavi edilmektedir. Prostat hacmi 30 ml den küçük, orta lobu olmayan seçilmiş hastalarda başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.

TUIP de cerrahi teknik basittir. Collins bıçağı kullanılarak ureter orifisi hemen distalinden başlanılarak saat 5 ve 7 hizalarından verumontanumun önüne kadar ya da orta hattan tek bir insizyon yapılarak gerçekleştirilir (Şekil 9). İnsizyon derinliği prostat kapsülünün lifleri görülene kadar yapılmalıdır.



Şekil 9: Transüretal prostat insizyonu (Mebust WK ‘ dan alınmıştır).

TUİP; 2011 EAU klavuzunda 30 ml’ den küçük, orta lobu olmayan hastalarda halen geçerliliğini koruyan cerrahi seçeneğidir. Bu gruptaki hastalardaki avantajı kısa operasyon süresi, azalmış kanama oranları, kısa irrigasyon gerekliliği, TUR sendromu oluşmaması, düşük retrograd ejakülasyon riski ve kısa hospitalizasyon süreleridir (73).

Açık prostatektomi

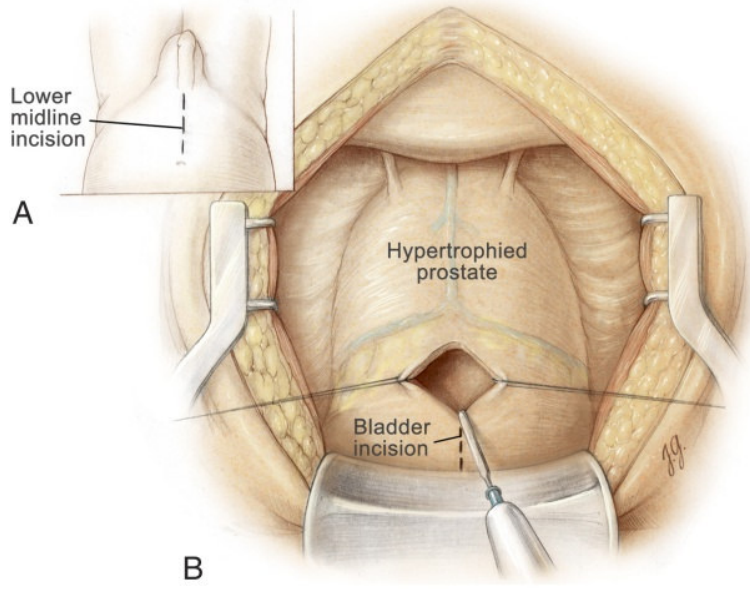
Açık prostatektomi endikasyonları

- Büyük prostat volümü (> 75-80 cc)
- Büyük mesane divertikülü ve/veya taşları
- Dorsal litotomi pozisyonunun ortopedik olarak mümkün olmaması
- Ciddi üretra darlığı ya da geçirilmiş hipospadiyas cerrahisi
- İnguinal herni varlığı

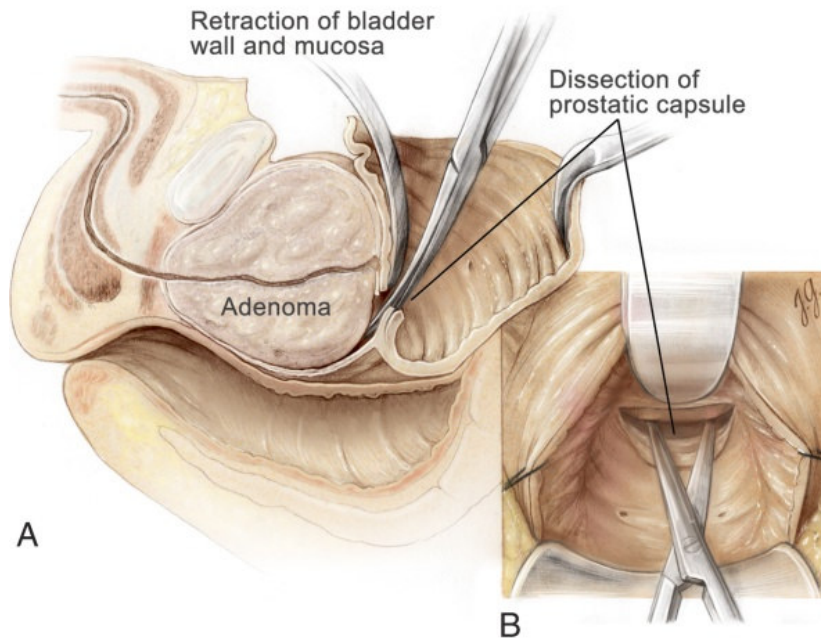
Suprapubik transvezikal prostatektomi (Freyer)

Alt abdominal duvarın ekstraparitoneal insizyonla mesane açılarak prostatın enükle edilmesidir. Mesane içine büyümüş büyük orta lob, büyük mesane divertikülü ve taşlarında

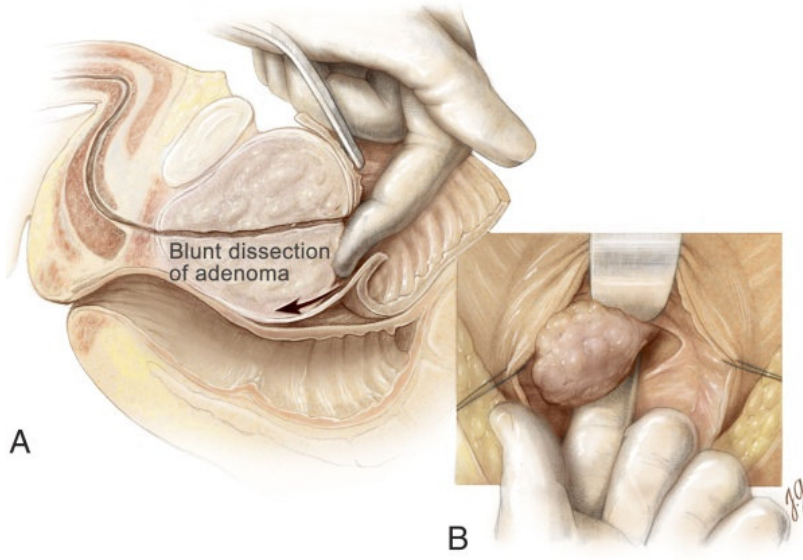
avantaj sağlarken apikal prostat enükleasyonun kör yapılması ve kanama kontrolü sorunları olabilir.



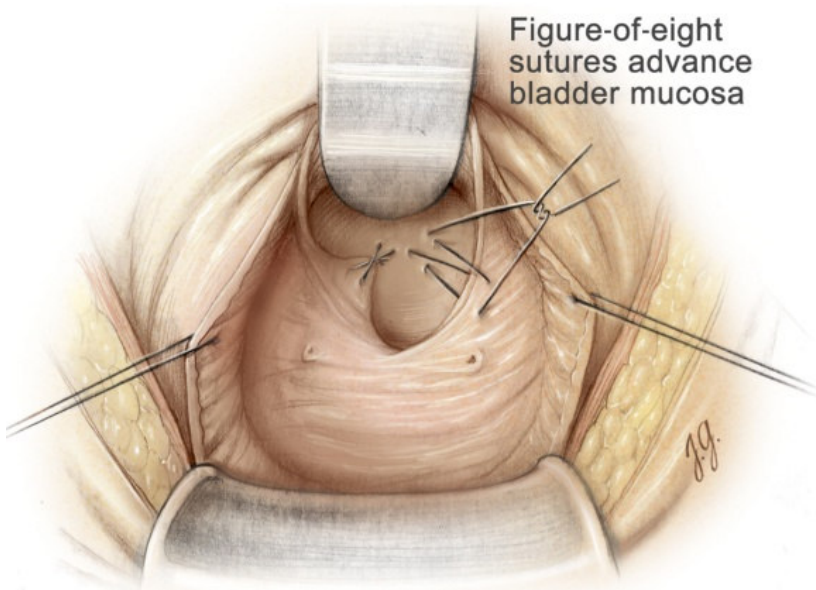
Şekil 10: A, Göbekten simfizis pubise orta hat kesisi yapılır. B, Prevesikal alan ortaya çıkınca, elektrokoter ile küçük longitudinal bir mesane kesisi yapılır (Courtesy of Juan R. Garcia, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.).



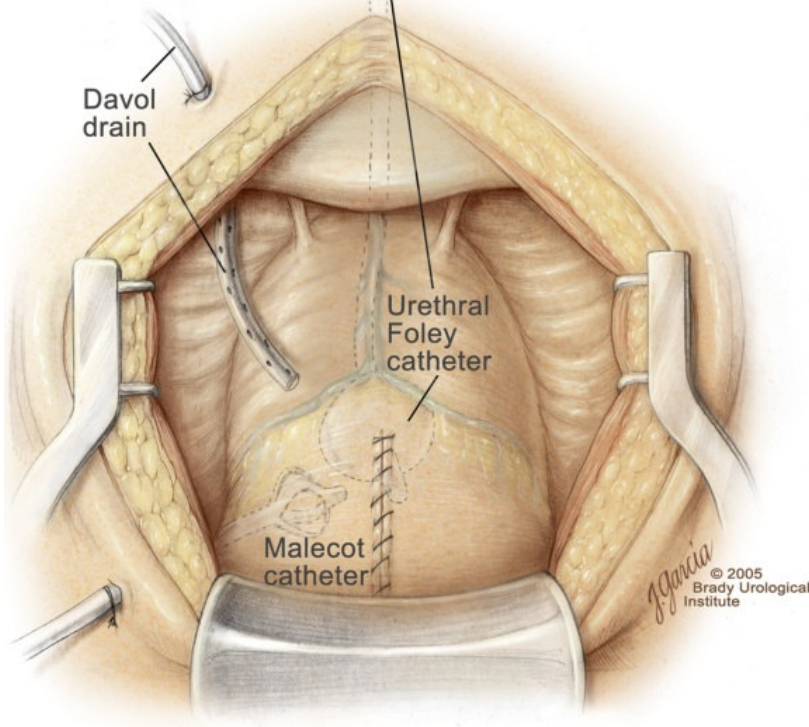
Şekil 11: A, Mesane boynunda posterior olarak başlanarak prostat adenomu ile kapsül arasında klivaj oluşturulur. B, önden görünüş (Courtesy of Juan R. Garcia, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.).



Şekil 12: A, İşaret parmağı ile adenom dokusu prostatik fossadan enükle edilir. B, önden görünüş (Courtesy of Juan R. Garcia, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.).



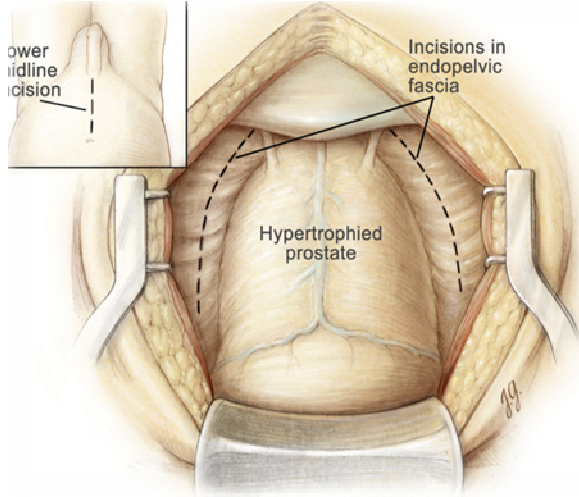
Şekil 13: Prostatın enükleasyonundan sonra, prostatın arteryel kan damarlarını güvenceye almak için prostat ile mesane bileşkesinde saat 5 ve 7 hizalarından prostatik fossa içerisine mesane mukozasını ilerletmek amacıyla 0 numara krome sütürle iki adet 8 şeklinde dikiş atılır (Courtesy of Juan R. Garcia, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.).



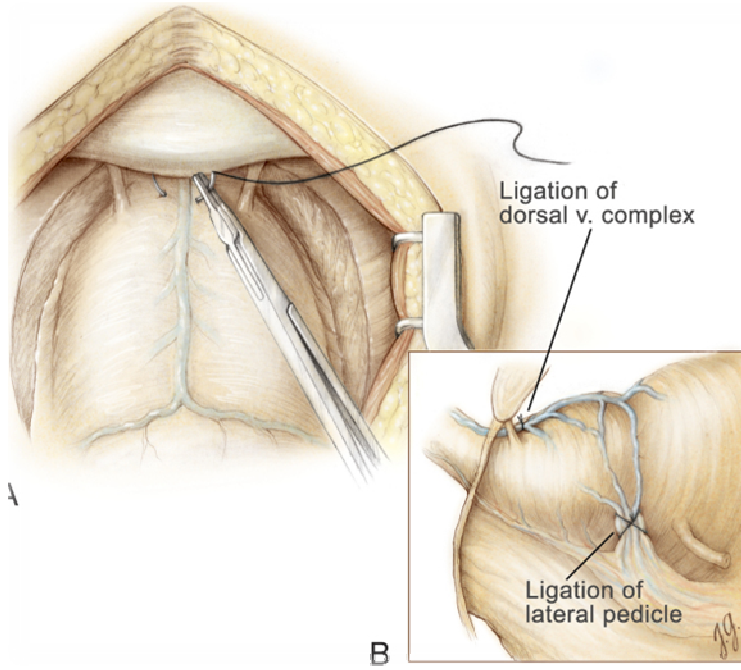
Şekil 14: Üretral kateter ve Malecot suprapubik tüp yerleştirildikten sonra, mesane kesisi 2-0 vikril ile iki tabaka halinde kontinü kapatılır. Kapalı bir dren mesanenin bir tarafına yerleştirilir ve ciltten ayrı bir kesiden çıkarılır (Courtesy of Juan R. Garcia, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.).

Retropubik prostatektomi (Millin)

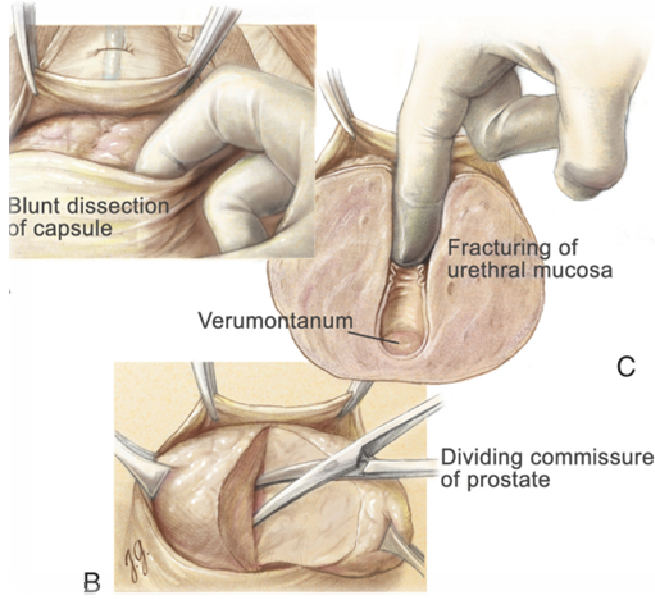
Alt abdominal duvarın ekstrapitoneal insizyonla prostat kapsülünün açılarak prostatın enükle edilmesidir. Prostat hakimiyeti mükemmeldir. Adenomlar tama yakın çıkarılır. Üretra iyi korunur, etkin kanama kontrolü sağlanır. Büyük mesane divertikülü, taşlarında ve büyük intravezikal orta lob varlığında iyi bir seçenek değildir.



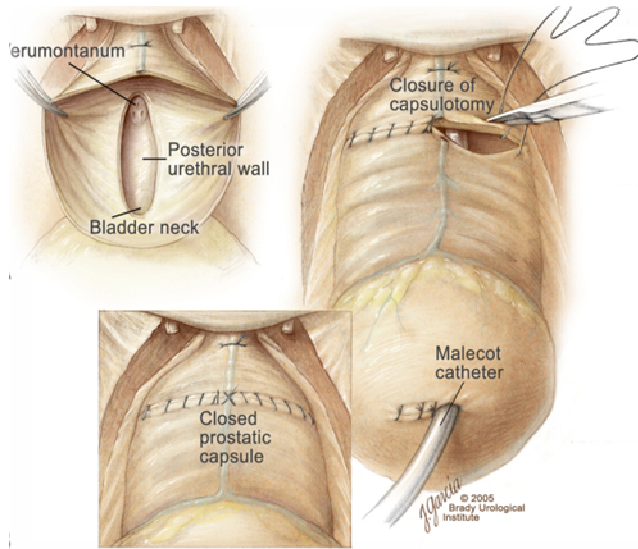
Şekil 15: Retzius alanı açılmış ve periprostatik yağ dokusu dorsal ven kompleksinin yüzeyel dalından serbestleştirilmiş. Endopelvik fasya iki taraflı olarak insize edilir ve puboprostatik ligamanlar iki taraflı olarak kesilir (74).



Şekil 16: A, Dorsal venöz kompleksin bağlanması. B, Nörovasküler demet korunarak prostatın ana arteriyel kan akımının kontrol edilmesi. (74)



Şekil 17: Kapsülotomi sonrası prostat adenomunun serbestleştirilmesi, anterior komissürün ikiye ayrılması, verumontanum seviyesinde üretral mukozanın işaret parmağı ile kopartılması (75).



Şekil 18: Tüm prostat adenomu enükle edildikten sonra prostatik üretranın görünümü. Üretral kateter ve gerekirse sistostomi yerleştirildikten sonra transvers kapsül kesisi su geçirmez şekilde kapatılır (75).

Komplikasyonlar

- Kanama
- İdrar ekstravazasyonu (kapsülotomi ya da sistotomiden - kateter drenajına devam)
- Sıkışma tipi idrar kaçırma (birkaç aya kadar sürebilir – antikolinerjik)
- Stress tip idrar kaçırma – egzersiz
- Total idrar kaçırma (çok ender) - TU kollajen enj. / art. sfinkter impl.
- Akut epididimit (enfekte idrar reflusuna bağlı)
- ED (% 3-5) yaşlı hastalarda daha fazla
- Retrograd ejakülasyon (% 80-90)
- Mesane boynu darlığı (% 2-5) saat 6 hizasına wedge rezeksiyon
- DVT, akciğer embolisi, MI ve CVA (% 1' in altında)

2011 EAU klavuzunda; açık prostatektomi BPH' ya bağlı tedaviye dirençli erkek AÜSS' de, benign prostat obstruksiyonunda ve prostat volümü 80-100 mL' den büyük olan hastalarda Holmium lazer bulunmaması durumunda ilk cerrahi tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Katılımcılar

Mayıs 2008 – Nisan 2011 arasında 391 hastaya BPH ön tanısıyla TVP veya TURP yapıldı. TVP yapılan 152 hastanın 12 (% 7,9)' sinde değişik Gleason skorlarında prostat adenokarsinomu (PCa), 2' sinde değişik derecelerde prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), 2' sinde atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), 1' inde malignite potansiyeli belirsiz prostatik stromal tümör (STUMP), 56 (% 36,8)' sında değişik derecelerde prostatit ve 79 (% 52)' unda adenomyomatoz hiperplazi saptandı. TURP yapılan 239 hastanın 16 (% 6,7)' sında PCa, 8' inde PIN, 1' inde ASAP, 79 (% 33)' unda birinde nekrotizan granülamatoz tüberküloz olmak üzere değişik derecelerde prostatit ve 135 (% 56,5)' inde adenomyomatoz hiperplazi saptandı.

Patoloji sonuçları adenomyomatoz hiperplazi gelen TVP yapılan 79 ve TURP yapılan 135 hasta çalışmaya dahil edildi. Akut retansiyonla gelen hastalarda, PSA' ya sistostomi açılmasından 3 hafta sonra bakıldı. Son 6 hafta içinde akut bakteriyel prostatit tanısıyla tedavi edilen hastalar, BPH ön tanısıyla Finasterid veya Dutasterid tedavisi alanlar ve bir ay öncesine kadar prostata yönelik herhangi bir invaziv girişim geçiren hastalar ve genel bilgiler

bölümünde anlatılan PSA düzeyini etkileyen durumların mevcut olduğu hastalar çalışmaya alınmadı. Preoperatif PSA düzeyleri 4 ng/ml üzerinde olan hastalarda 12 kadran biyopsisinde BPH tespit edilen ve operasyon sonrası patoloji sonuçları adenomyomatoz hiperplazi saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2 Pre/Postoperatif Değerlendirme

Tüm hastaların operasyon öncesi yaşları, vücut kitle indeksleri, parmakla rektal muayenesi (PRM), serumda total ve serbest PSA düzeyleri, üriner USG, üroflowmetre sonuçları, uluslararası prostat semptom skorlaması (IPSS), inkontinans durumları, cerrahi endikasyon nedenleri, rezidüel idrar hacimleri ve yaşam kalitesi değerlendirmeleri (QoL) yapıldı. Prostat hacmi ve morfolojisini belirlemek için transrektal ultrasonografi (TRUS) yapıldı. (Logiq 200 Proseries; GE Medical Systems, Milwaukee, USA). Prostat hacmi hesaplamasında elipsoid formülü, [(uzunluk × genişlik × yükseklik) × $\Pi/6$] kullanıldı. TURP ve TVP sonrası çıkan doku hassas tartı ile tartıldı. Peroperatif transfüzyon durumları, rezeke edilen doku miktarları, kateter çekilme süreleri; postoperatif 3. ayda serum PSA değerleri ve sonrasında tekrar operasyon, inkontinans, retrograd ejakulasyon durumları, IPSS ve QoL skorları değerlendirildi.

3.3 Yöntem

Açık prostatektomi hastaların tümünde transvesikal olarak yapıldı (74). Operasyonların büyük kısmında Freyer' in tarif ettiği yöntemden farklı olarak suprapubik sistostomi kullanılmadı, bazı hastalarda göbek altı medyan insizyon yerine phannensteil insizyonla katlar geçildi. Hastalara postoperatif 22 Fr. 3 yollu foley sonda takılarak irrigasyona alındı. idrar renklerine göre genellikle 4. günde sondaları alındı.

TURP uygulanan hastaların hepsinde cerrahi kapsül görünene kadar tüm adenom dokularının rezeksiyonunu içeren standart yöntem uygulandı. Operasyonda devamlı akımlı 26 Fr. Rezektoskop ve irrigasyon solüsyonu olarak %5 mannitol içeren rezektisol kullanıldı. Operasyon bitiminde hastalara 22 Fr. üç yollu foley üretral kateter takılarak irrigasyona alındı. Kateter idrar rengi açılana kadar, yaklaşık 3 gün tutuldu.

3.4 İstatistiksel değerlendirme ve Etik Kurul

İstatistiksel işlemler için SPSS for indows 15.0 paket program kullanıldı. Karşılaştırmalarda χ^2 testi, Paired-Samples T Test, Independent-Samples T Test, Willcoxon

testi, Mann-Whitney-U testi, ve Sperman rank korelasyon analizi yöntemleri kullanıldı, p \square 0.05 değeri anlamlı kabul edildi. Tez çalışması 14.10.2009 tarih 10/2 karar numaralı etik kurul onayı ile sürdürüldü.

4. BULGULAR

Opere edilen hastaların yaş ortalaması TVP grubunda $68,2 \pm 6,9$ (50-86), TURP grubunda $65,7 \pm 7,2$ (50-79) yıl idi. TVP uygulanan grupta hastaların vücut kitle indeksleri (BMI) hafif yüksek olmasına rağmen istatistiksel farklılık yoktu. Hastalarda hangi cerrahi yöntemin uygulanacağına değerlendirilmesinde preoperatif prostat volümleri (PV), PRM ile birlikte en önemli karakteristik veriler olarak kullanıldı. TVP grubunda PV, $86,3 \pm 50,7$ iken, TURP grubunda, $44,8 \pm 15,4$ idi (p < 0.001). Hastaların IPSS skorları her iki grupta da normal popülasyona göre anlamlı olarak yüksekti ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Hastaların üroflowmetrik parametrelerinden Qmax değerleri TVP grubunda ortalama 7 mL/dk iken TURP grubunda 8.1 mL/dk ve iki grup arasında bu parametre açısından anlamlı farklılık yoktu. Akut idrar retansiyonu olup sistofiks takılan hastalarda PSA düzeylerine 3 hafta sonra tekrar bakıldı. Preoperatif inkontinans durumları ve PMR düzeyleri bakımından gruplar arası istatistiksel farklılık yoktu. Cerrahi endikasyon nedenlerini TVP grubunda % 54, TURP grubunda % 58 oranlarıyla en fazla medikal tedavi sonrası başarısızlık oluştururken ikinci en sık nedenin sırasıyla % 35, % 30 değerleriyle idrar retansiyonu olduğu görüldü. Bunları sırasıyla sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, infravezikal obstruksiyon (kreatinin yükselmesi) ve hematüri takip ediyordu. TVP grubunda preoperatif total ve serbest PSA düzeyleri sırasıyla $7,3 \pm 6,1$ ng/ml ve $1,4 \pm 1,3$ ng/ml bulunurken, TURP grubunda $2,9 \pm 2,1$ ng/ml ve $0,7 \pm 0,4$ ng/ml saptandı. Total ve serbest PSA düzeyleri TVP grubunda anlamlı olarak yüksek izlendi. s / t PSA oranları açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Hastaların karakteristik özellikleri, preoperatif PSA karşılaştırılması istatistiksel sonuçlarıyla Tablo 4 ve Tablo 5' de gösterilmiştir.

Tablo 4: Operasyon öncesi TVP ve TURP uygulanan hastaların karakteristik özellikleri.

| Değişken | TVP hastaları (N = 79) | TURP hastaları (N = 135) | P |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------|--------|
| Yaş, yıl | 68.2 ± 6,9 | 65,7 ± 7,2 | > 0.05 |
| BMI | 25.2 ± 3.4 | 24.4 ± 3.1 | > 0.05 |
| IPSS | 26.1 ± 7.1 | 27.2 ± 7.6 | > 0.05 |
| Qmax, mL/dk | 7.0 (0 - 9.4) | 8.1 (2.8 - 10.4) | > 0.05 |
| İnkontinans | 12 (%15.2) | 21 (%15,5) | > 0.05 |
| Cerrahi endikasyon | | | |
| Medikal tedavi başarısızlığı | 43 (%54) | 78 (%58) | |
| Retansiyon | 28 (%35) | 41 (%30) | |
| Sık tekrarlayan İYE | 4 | 9 | |
| Hematüri | 1 | 2 | |
| Kreatinin yükselmesi | 3 | 5 | |
| Postmiksiyonel rezidü(PMR) , mL | 62 (25 - 110) | 47 (19 - 93) | > 0.05 |

Tablo 5: Preopereatif prostat volümleri ve PSA düzeyleri.

| Değişken | TVP hastaları (N = 79) | TURP hastaları (N = 135) | P |
|------------------------------|------------------------|--------------------------|---------|
| TRUS' daki prostat volümü, g | 86.3 ± 50.7 | 44.8 ± 15.4 | < 0.001 |
| PSA, ng/ml | 7.3 ± 6.1 | 2,9 ± 2,1 | < 0.001 |
| s PSA, ng/ml | 1.4 ± 1,3 | 0,7 ± 0,4 | < 0.001 |
| s / t PSA oranı | 0.22 ± 0.8 | 0,26 ± 0,1 | > 0.05 |

Operatif ve postoperatif bulgular Tablo 6 ve Tablo 7' de verilmiştir. Operasyon sonrası TVP grubunda total ve serbest PSA' da istatistiksel olarak daha yüksek düzeylerde düşüş saptanmıştır. Postoperatif total ve serbest PSA değerleri sırasıyla TVP grubunda $1,6 \pm 1,4$ ng/ml ve $0,4 \pm 0,3$ ng/ml iken; TURP grubunda $1,4 \pm 1,1$ ng/ml ve $0,3 \pm 0,2$ ng/ml bulunmuştur. TVP grubunda ortalama 70.6 ± 33.3 gr doku enükle edilmiş, çıkarılmış prostat adenomunun gramı başına total PSA' da $0,145$ ng/ml, serbest PSA' da $0,03$ ng/ml düşüş gözlenmiştir. TURP grubunda ortalama $23,2 \pm 8,8$ gr doku çıkarılmış, rezeke prostat adenomunun gramı başına total PSA' da $0,103$ ng/ml, serbest PSA' da $0,013$ ng/ml azalma tespit edilmiştir. Yani TVP' de prostat dokusunun % 81,4' ü çıkarılarak total PSA' da % 79, serbest PSA' da % 58 düşüş saptanırken; TURP grubunda prostat dokusunun % 52' si çıkarılarak total PSA' da % 47, serbest PSA' da % 42' lik bir düşüş izlenmiştir. TVP ve TURP ile çıkarılan doku miktarları ile operasyon öncesi ve sonrası total ve serbest PSA değerindeki değişimler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Tablo 8 ve Tablo 9' da çıkarılan doku miktarları ve PSA düşüşleri arasında istatistiksel anlamlı düzeyde Rho korelasyon katsayıları görülmektedir.

Tablo 6. TVP ve TURP uygulanan hastaların operatif ve postoperatif değişkenlerinin karşılaştırılması.

| Değişken | TVP hastaları (N = 79) | TURP hastaları (N = 135) | P |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|---------|
| Transfüzyon | 7 | 3 | > 0.05 |
| Kateter çekilme süresi, gün | 4 (3 –11) | 3 (2 – 7) | > 0.05 |
| Günlük hayata dönüş süreleri, gün | 14 (14 – 28) | 14 (9 – 23) | > 0.05 |
| Tekrar operasyon | 3 | 23 | = 0.008 |
| İnkontinans | 3 | 3 | > 0.05 |
| Retrograt ejakülasyon | 31 (%39) | 55 (%41) | > 0.05 |
| IPSS' deki düzelme | 22.3 ± 7.4 | 20.4 ± 8.3 | > 0.05 |
| Qmax' daki düzelme, mL/dk | 11.1 (7.6 - 14.2) | 8.0 (2.2 - 12.6) | = 0.03 |
| PMR' deki azalma , ml | 60 (25 - 110) | 47 (19 - 90) | > 0.05 |
| 6 ve 12. aylar arası QoL skoru | 2.5 ± 1.0 | 2.8 ± 1.4 | > 0.05 |

Tablo 7: Rezeke edilen doku oranları, PSA düşüş miktarları ve postoperatif 3. ay PSA düzeyleri.

| Değişken | TVP hastaları (N = 79) | TURP hastaları (N = 135) | P |
|--|------------------------|--------------------------|---------|
| Rezeke edilen doku miktarı, g | 70.6 ± 33.3 | 23.2 ± 8.8 | < 0.001 |
| Ortalama rezeke edilen prostat dokusu, % | % 80 | % 52 | < 0.001 |
| PSA, ng/mL | 1.6 ± 1.4 | 1.4 ± 1.1 | > 0.05 |
| s PSA, ng/mL | 0.4 ± 0.3 | 0,3 ± 0,2 | > 0.05 |
| s / t PSA oranı | 0.23 ± 0.1 | 0,26 ± 0,1 | > 0.05 |
| PSA düşüş miktarı, ng/mL | 10.2 ± 7.2 | 2.4 ± 1.5 | < 0.001 |
| s PSA düşüş miktarı, ng/mL | 2.2 ± 1.5 | 0,32 ± 0,25 | < 0.001 |

Tablo 8: TURP hastalarında rezeke edilen doku ile PSA düzeyindeki azalma arasında Spearman'ın Rho korelasyon katsayıları (r).

| | Rezeke doku | Azalma total PSA | Azalma serbest PSA |
|---------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Rezeke doku | | | |
| R | 1.000 | 0.459* | 0.243 |
| p değeri (çift-yönlü) | - | .000 | 0.076 |
| N | 135 | 135 | 135 |
| Azalma total PSA | | | |
| R | 0.459* | 1.000 | 0.734* |
| p değeri (çift-yönlü) | .000 | - | .000 |
| N | 135 | 135 | 135 |
| Azalma serbest PSA | | | |
| R | 0.243 | 0.734* | 1.000 |
| p değeri (çift-yönlü) | 0.076 | .000 | - |
| N | 135 | 135 | 135 |

*. Korelasyon $p < 0.01$ düzeyinde (çift-yönlü) anlamlı.

Tablo 9: TVP hastalarında enükle edilen doku ile PSA düzeyindeki azalma arasında Spearman'ın Rho korelasyon katsayıları (r)

| | Rezeke doku | Azalma total PSA | Azalma serbest PSA |
|---------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Rezeke doku | | | |
| R | 1.000 | 0.486* | 0.346* |
| p değeri (çift-yönlü) | - | .000 | 0.010 |
| N | 79 | 79 | 79 |
| Azalma total PSA | | | |
| R | 0.486* | 1.000 | 0.880* |
| p değeri (çift-yönlü) | .000 | - | .000 |
| N | 79 | 79 | 79 |
| Azalma serbest PSA | | | |
| R | 0.346* | 0.880* | 1.000 |
| p değeri (çift-yönlü) | 0.010 | .000 | - |
| N | 79 | 79 | 79 |

*. Korelasyon $p < 0.01$ düzeyinde (çift-yönlü) anlamlı.

5. TARTIŞMA

PSA, prostatik glandüler epitelyal bazal membranın özel yapısı ve bir bariyer gibi davranması nedeniyle duktal ve glandüler lümende yüksek konsantrasyonlarda bulunurken çok düşük oranda plazmaya geçmekte ve normal bir kişide ortalama serum PSA seviyesi 4 ng/mL' yi geçmemektedir. Cerrahi işlemler sırasında söz konusu bazal membranın bütünlüğü bozulmakta ve plazma PSA düzeylerinde artış meydana gelmektedir (77). Çalışmalara göre değişkenlik gözlenmekle birlikte TVP ve TURP sonrası PSA düzeyi kademeli olarak düşerek 3-6 ay sonra stabil düzeye ulaşır (78). Stamey ve ark. BPH nedeniyle adenomektomi sonrası 3 haftalık intervalden sonunda PSA değerinin ortalama 0.3 ng/ml azaldığını (79), Lloyd ve ark.

ise 1 gr BPH dokusunun çıkarılmasının PSA' yı ortalama 0,1 ng/ml azalttığını gözlemlemişlerdir (80). Marks ve ark. ise 82 hastalık serilerinde prostata yönelik operasyonun uzun dönem sonuçlarını irdelemişler ve sonuçta çıkarılan gram doku adenomu başına 0,11 ng/ml azalma bildirmişlerdir (81). Bizde çalışmamızda literatürle benzer şekilde histopatolojik sonuçları adenomyomatoz hiperplazi olan hastalarda prostatektomi sonrasında gram adenom dokusu başına TVP grubunda; total PSA' da 0,145 ng/ml, serbest PSA' da 0,03 ng/ml, TURP grubunda total PSA' da 0,103 ng/ml, serbest PSA' da 0,013 ng/ml düşüş olduğunu saptadık. TVP grubunda total, serbest PSA düşüşü ve rezeke edilen adenom dokusu miktarı istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Hernekadar bunun sebebinin preoperatif PSA düzeylerinin ve prostat volümlerinin TVP grubunda daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülse, gram başına TVP grubunda PSA düşüşünün yüksek olması aslında TVP grubunda TURP grubundan farklı olarak transizyonel zonun tamamının çıkarılabildiğinin göstergesidir.

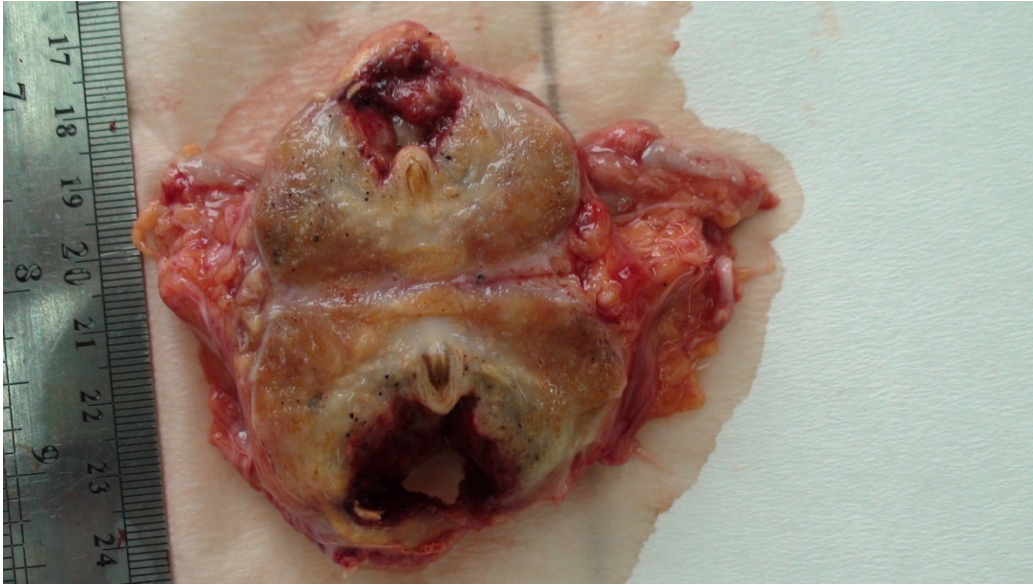
TRUS ile prostat volümünün tayini en güvenilir olarak planimetrik metotla yapılabilir ancak bu yöntem zaman alıcı ve pahalı olduğundan klinik pratikte kullanılması zordur (82,83). Biz çalışmamızda radikal prostatektomi operasyonu geçiren hastalarda denenmiş ve spesmen ağırlığıyla ölçülen volümün iyi korele olduğu elipsoid formülü kullandık (83,84).

Normalde prostat volümünün yaklaşık % 5' ini meydana getiren transizyonel zon BPH' lı hastalarda yapılan çalışmalarda total prostat volümünün % 48-57' si olarak saptanmıştır (85,86). Transizyonel zon adenomatöz gelişmenin en önemli kaynağı olmakla birlikte anterior fibromusküler stromanın zaman zaman ciddi adenom dokusu içerdiği bilinmektedir.

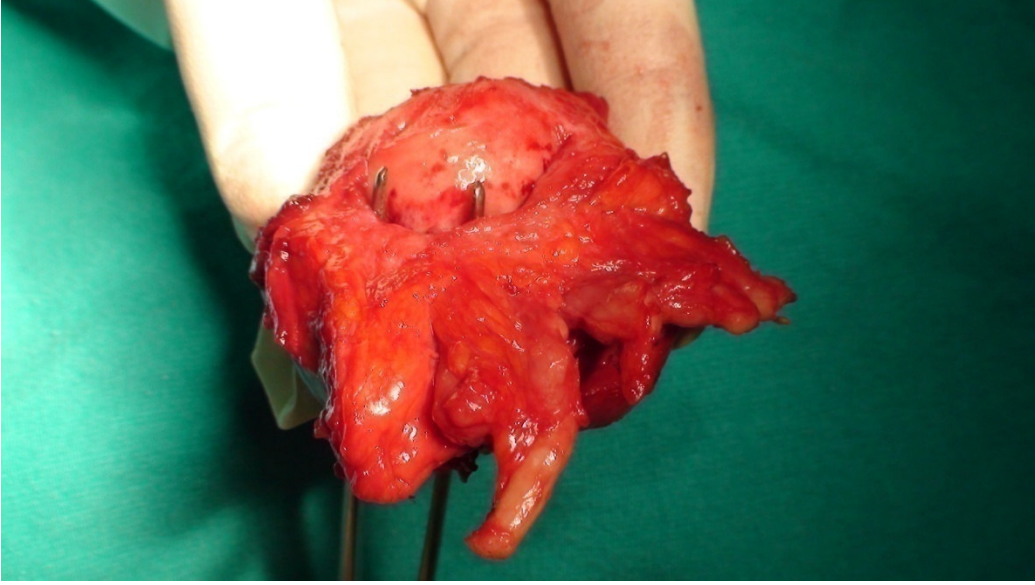
Bizde TVP grubunda çıkarılan dokuyu toplam prostat ağırlığının % 81,4' ü, TURP grubunda ise %52 ' si olarak saptadık. Bizim çalışmamıza benzer olarak Aus ve ark. TURP uygulanan 159 BPH ' lı hastada postoperative kalan dokuyu total prostat volümünün % 41' i olarak bulmuşlardır (82). Yine TURP operasyonu uygulanan 432 hastada yapılan bir çalışmada gland volümünün % 50' sinden daha fazlasının rezeke edilemediği saptanmıştır (87). Böylelikle çalışmamız, radikal rezeksiyon kavramının gerçekçi olmadığını ve TURP' da sadece transizyonel zondaki adenomun çıkarılabildiği görüşlerini doğrulamaktadır (82,88). Çalışmamızla korele olarak farklı kliniklerde opere edilmiş ve TURP sonrası değişik Gleason skorlarında prostat ca saptanan, radikal retropubik prostatektomi operasyonu uyguladığımız olgularda radikal rezeksiyon kavramının nederece gerçekçi olduğunu makroskopik olarak da gözlemledik (Resim 7,8,9,10,11).



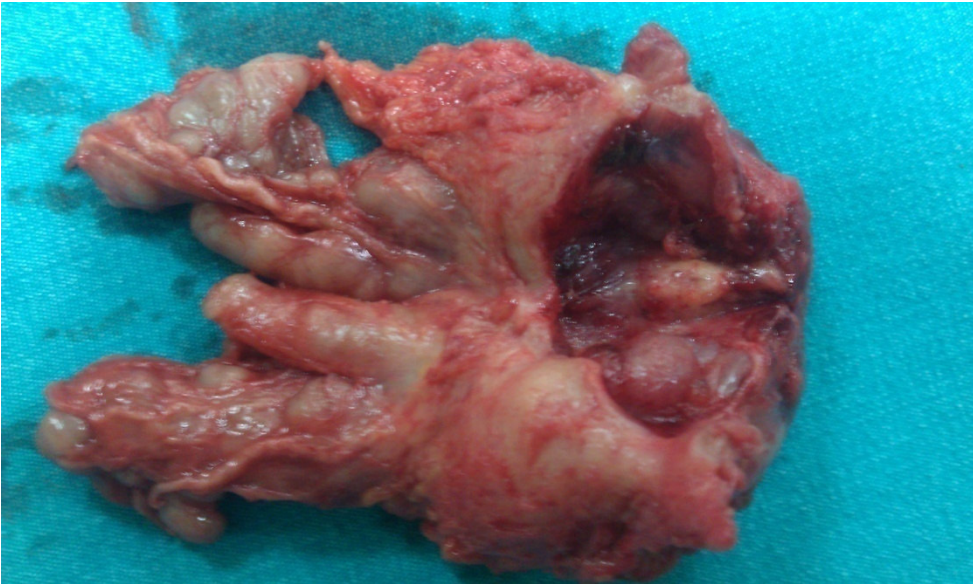
Resim 7: TURP sonrası radikal prostatektomi piyesi.



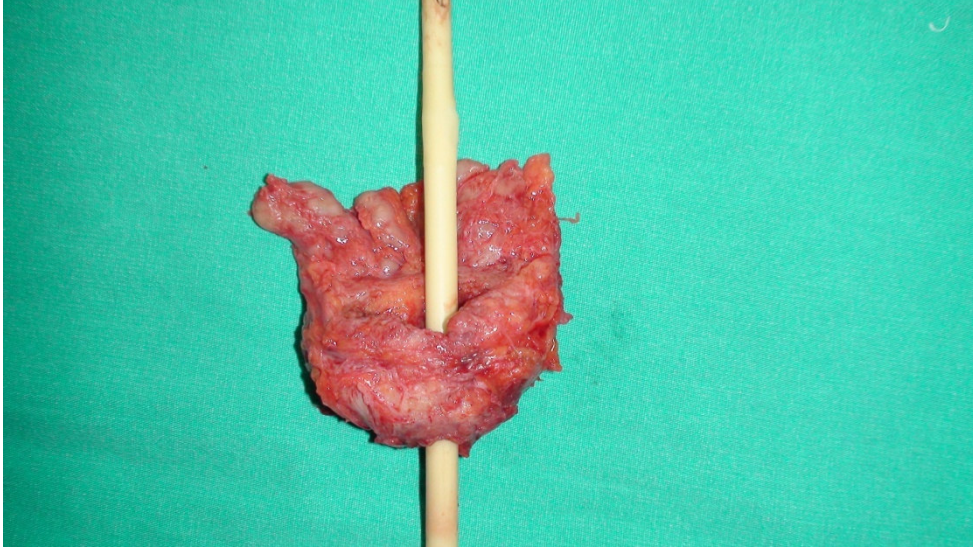
Resim 8: TURP sonrası RRP materyalinin coronal kesiti; rezidü adenom dokularının ve transizyonel zonun görüntülenmesi.



Resim 9: TURP sonrası RRP piyesi.



Resim 10: TURP sonrası RRP piyesi.



Resim 11: TURP sonrası RRP piyesi.

Alberto ve ark. tarafından yapılan çalışmada prostatın % 30' undan azı rezeke edilen BPH olgularında anlamlı PSA düzey değişikliği saptanmazken, % 50' den fazla rezeke edildiğinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (89). Çalışmamızda TURP grubunda prostat dokusunun yaklaşık % 52' sini çıkardık ve total PSA' da % 47 ve serbest PSA' da % 43 oranında düşüş saptadık.

BPH' da total PSA transizyonel zondan salgılanırken, serbest PSA hem transizyonel hem de periferel zondan salınmaktadır (90). TVP ve TURP cerrahisinde transizyonel zon rezeksiyonu yapıldığı için total PSA düzeylerinde anlamlı ölçüde değişiklik beklenirken, bu değişimin serbest PSA düzeylerinde saptanmayacağı düşünülse; TVP grubunda serbest PSA düşüşünü TURP grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık ($p < 0.001$). TVP grubunda Qmax' daki düzelmeyi, TURP grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamamıza ($p = 0.03$) ve TURP operasyonu ile adenomun tümünün çıkarılamamış olmasına rağmen, 6 ve 12. aylar arası QoL skoru, IPSS' deki düzelmeye, günlük hayata dönüş süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda da kalan doku ile semptomlar arasında tam bir korelasyon gözlenmemiştir (91). Hastaların üç yıllık takiplerinde üretra darlığı, gerilemeyen AÜSS, rezidü adenom gibi çeşitli nedenlerde TVP grubunda hastaların %4' ü tekrar opere edilirken, bu oran TURP grubunda %17 olarak saptanmıştır ($p = 0.008$). Literatürle uyumlu olarak transfüzyon oranları, kateter çekilme süreleri gibi parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadık.

Aus ve ark. 190 hastada TURP sonrası 3. ayda PSA ölçümleri yapmışlar ve hastaların % 90' ında PSA düzeylerini 4 ng/ml' nin, % 98' inde 10 ng/ml' nin altında saptamışlardır (78). Marks ve ark. TURP sonrası 5 yıllık takiplerinde 6 hastada prostat kanseri saptadılar ve bu hastaların tümünde PSA, normal referans değerlerin altında idi (ortalama 1.4 ng/ml) (81).

Yine Wolff ve ark. TURP sonrası prostat kanseri gelişen hastaları araştıran retrospektif çalışmalarında, TURP sonrası PSA düzeyinin 2 ng/ml olduğunu, PSA düzeyi 2 ng/ml üzerinde olan ya da erken yükselen olguların prostat kanseri açısından kontrol edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (92). Çalışmamızda patoloji sonuçları adenomyomatoz hiperplazi gelen TVP grubundaki 79 hastanın yaşlarından bağımsız olarak postoperatif 3. ayda PSA düzeylerini ortalama 1.6 ng/ml ve TURP grubundaki 135 hastanın PSA düzeylerini ortalama 1.4 ng/ml saptadık. Bizde literatürle uyumlu olarak TURP sonrası prostat adenokanseri açısından PSA cut-off değerinin 2 ng/ml olarak alınabileceğini ve TVP sonrasında ise çok daha düşük düzeylerde bile dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak TVP de prostat dokusunun % 81.4' ü çıkarılarak total PSA' da % 79, serbest PSA' da % 58 düşüş saptanırken; TURP grubunda prostat dokusunun % 52' si çıkarılarak total PSA' da % 47, serbest PSA' da % 42' lik bir düşüş izlenmiş, postoperatif total PSA ve serbest PSA değerleri sırasıyla TVP grubunda $1,6 \pm 1,4$ ng/ml ve $0,4 \pm 0,3$ ng/ml; TURP grubunda ise $1,4 \pm 1,1$ ng/ml ve $0,3 \pm 0,2$ ng/ml bulunmuştur. TVP grubunda daha fazla miktarda adenom dokusu çıkarılmasına rağmen gram başına TURP grubuna göre daha fazla PSA düşüşü saptanması ve bu düşüşün daha yüksek Rho katsayıları ile istatistiksel olarak gösterilmesinin tekrar operasyon oranlarındaki düşüklük gibi TVP lehine bulgular olduğunu düşünmekteyiz. BPH cerrahi tedavisinde altın standart olan TURP' nin günlük pratikte klavuzlara göre açık prostatektomi endikasyonu olan yüksek volümlü hastalara da uygulanmasının doğru olmadığını düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

BPH tedavisinde ilaç tedavisi ve minimal invaziv girişimlerdeki tüm gelişmelere rağmen TVP ve TURP günümüzde yaygın olarak uygulanmaktadır. Genellikle uzun yaşam beklentisi olan bu hastalarda sonradan ortaya çıkabilecek tedavi aşamasındaki, organa sınırlı kanserli olguları yakalamak büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamızın sadece PSA düzeyleri ile ilişkili olarak uygun hasta gruplarında TVP' nin üstünlüğünü göstermekle kalmayıp; TURP ve TVP sonrasında bazal PSA seviyelerinin belirlenmesine de yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda her iki grup içinde

preoperatif ve postoperatif PSA düzeylerinin karşılaştırılması sadece TURP ve TVP' nin kendi içinde PSA düzeylerini karşılaştıran çalışmalara göre bir üstünlük gibi gözükmemektedir.

PSA düzeylerinin TRUS eşliğinde hesaplanmış transizyonel zon volümü ile değil; TRUS eşliğinde hesaplanmış total prostat volümleri ve çıkarılan doku miktarları ile karşılaştırılması çalışmamızın eksik yönü gibi gözükse de bu şekilde yapılan ölçümlerin poliklinik şartları dışında sınırlı hasta sayıları ile gerçekleştirilebileceği su götürmez bir gerçektir.

Biz BPH nedeniyle TVP yapılan 152 hastadan patoloji sonucu adenomyomatöz hiperplazi olan 79' unun ve TURP yapılan 239 hastadan patoloji sonucu adenomyomatöz hiperplazi olan 135' inin PSA düzeylerini değerlendirdik. Görüldüğü gibi bu hastalar opere edilen hastaların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Prostatitler, PIN, ASAP gibi patoloji sonuçları olan hasta gruplarında kendi içlerinde değişik parametrelerle birlikte PSA düzeylerinin incelenerek yeni çalışmalar yapılmasının faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Atan A, Horn T, Hansen F, et al: Prostate Specific Antigen and Benign Prostatic Hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol.*, 30: 299-302, 1996.
2. Dew T, Coker C, Saadeh F, et al: Influence of investigative and operative procedures on serum prostate-specific antigen. *Ann Clin Biochem.*, 36: 340-6, 1999.
3. Hernandez J, Thompson IM. Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer.* 101: 894-904, 2004.
4. Becker C, Noldus J, Diamandis E, Lilja H. The role of molecular forms of prostate-specific antigen (PSA or hK3) and of human glandular kallikrein 2 (hK2) in the diagnosis and monitoring of prostate cancer and extra-prostatic disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 38: 357-399, 2001.
5. Flocks RH, Urich VC, Patel CA, Optiz JM. Studies on the antigenic properties of prostatic tissue. *J Urol* 84: 134-143, 1960.
6. Ablin RJ, Soanes WA, Bronsan P, Witebsky E: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Repro Fertil.* 22: 573-574, 1970.
7. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T. Some physico-chemical characteristics of "seminoprotein," an antigenic component specific for human seminal plasma: forensic immunological study of body fluids and secretion. *Nippon Hoigaku Zasshi.* 25: 322-324, 1971.
8. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 17: 159-163, 1979.
9. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 40: 2428-2432, 1980.
10. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res.* 1980;40: 4658-4662.
11. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 324: 1156-1161, 1991.
12. Benson MC, Whang IS, Olsson CA. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol.* 147: 817-821, 1992.
13. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer: formulation of guidelines. *Urology.* 54: 780-786, 1999.

14. Christensson A, Bjork T, Nilson O. Serum PSA complexed to alpha 1 antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 150: 100-105, 1993.
15. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Gu-ess HA, Lieber MM: Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am.* 20: 671-680, 1993.
16. Brawer MK. Clinical usefulness of assays for complexed prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am.* 2: 193-203, 2002.
17. Nuhoglu B. Prostat kanserinde tümör markırları. Üroonkoloji kitabı. Editör: Dinçel Ç. İzmir, 2007; 32-44.
18. Partin AW, Coffey DS. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. *Campbell's urology.* Seventh edition. Editors; Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. WB Saunders company. 1381-1428, 1998.
19. Lilja H. Structure and function of prostatic and seminal vesicle-secreted proteins involved in the gelation and liquefaction of human semen. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 191: 13-20, 1988.
20. Yonou H, Horiguchi Y, Ohho Y, Namiki K, Yoshioka K, Ohori M, Hanato T, Tachibana M. Prostate-specific antigen stimulates osteoprotegerin production and inhibits receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression by human osteoblasts. *Prostate.* 67: 840-848, 2007.
21. Catalona, W. J., Smith, D. S., Ornstein, D. K.: Prostate cancer detection in men
 - a. with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination.
 - b. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama,* 277: 1452, 1997.
22. Carter, H. B., Morrell, C. H., Pearson, J. D. et al.: Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res,* 52: 3323, 1992.
23. Collins, G. N., Lee, R. J., McKelvie, G. B. et al.: Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol,* 71: 445, 1993.
24. Lilja, H.: Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha 1-antichymotrypsin. *Urol Clin North Am,* 20: 681, 1993.

25. Catalona, W. J., Richie, J. P., deKernion, J. B. et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*, 152: 2031, 1994.
26. Benson, M. C., Olsson, C. A.: Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer*, 74: 1667, 1994.
27. Seaman, E., Whang, M., Olsson, C. A. et al.: PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am*, 20: 653, 1993.
28. Richie, J. P., Catalona, W. J., Ahmann, F. R. et al.: Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 42: 365, 1993.
29. Uzzo, R. G., Wei, J. T., Waldbaum, R. S. et al.: The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*, 46: 831, 1995.
30. Kalish, J., Cooner, W. H., Graham, S. D., Jr.: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 43: 601, 1994.
31. Djavan B, Zlotta AR, Bytтеbier G. PSA density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol*. 160: 411-418, 1998.
32. Carter, H. B., Pearson, J. D.: Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*, 24: 333, 1997.
33. Brawer, M. K.: Prostate-specific antigen: current status. *CA Cancer J Clin*, 49: 264, 1999.
34. Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Chute, C. G. et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of agespecific reference ranges. *Jama*, 270: 860, 1993.
35. Catalona, W. J., Ramos, C. G., Carvalhal, G. F. et al.: Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology*, 55: 791, 2000.
36. Keetch, D. W., Andriole, G. L., Ratliff, T. L. et al.: Comparison of percent free prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia treated with finasteride, terazosin, or watchful waiting. *Urology*, 50: 901, 1997.
37. Stephan C, Meyer HA, Paul EM, Kristiansen G, Loening SA, Lein M, Junk K. Serum (-5, -7) proPSA for distinguishing stage and grade of prostate cancer. *Anticancer Res*. 27: 1833-1836, 2007.
38. Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Sokoll LJ, Chan DW, Veltri RW. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate

- cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10 ng/ml. *J Urol.* 170: 723-726, 2003.
39. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. ProPSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 52: 86-91, 2003.
 40. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, Linton HJ, Millar LS, Marker KM, Katir D, Amirkhan A, Rittenhouse HG. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve detection of prostate cancer. *Clin Chem.* 50: 1017-1025, 2004.
 41. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol.* 170: 2181-2185, 2003.
 42. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, Wheeler TM, Slawin KM. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res.* 60: 756-759, 2000.
 43. Tello FL, Prats CH, Gonzalez MD. Free and complexed prostate-specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med.* 39: 116-120, 2001.
 44. Horninger W, Chelli CD, Babaian RJ, Fritsche HA, Lepor H, Taneja SS, Childs S, Stamey TA, Sokoll LJ, Chan DW, Brawer MK, Partin AW, Bartsch G. Complexed prostate-specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 ng/ml. *Urology.* 60: 31-35, 2002.
 45. Brawer MK, Chelli CD, Neaman IE, Goldblatt J, Smith C, Schwartz MK, Bruzek DJ, Morris DL, Sokoll LJ, Chan DW, Yeung KK, Partin AW, Allard WJ. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostat specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol.* 163: 1476-1480, 2002.
 46. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, Babaian RJ, Childs SJ, Stamey T, Fritsche HA, Sokoll L, Chan DW, Thiel RP, Chelli CD. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol.* 170: 1787-1791, 2003.

47. Marchal C, Redondo M, Padilla M. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histol Histopathol.* 19: 715-718, 2004.
48. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 91: 528-539, 2004.
49. Mincheff M, Zoubak S, Makogonenko Y. Immune responses against PSMA after gene-based vaccination for immunotherapy-A: results from immunizations in animals. *Cancer Gene Ther.* 13: 436-444, 2006.
50. Linton HJ, Marks LS, Millar LS, Knott CL, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD. Benign prostate-specific antigen (BPSA) in serum is increased in benign prostate disease. *Clin Chem.* 49: 253-259, 2006.
51. Canto AI, Singh H, Shariat SF, Lamb DJ, Mikolajczyk SD, Linton HJ, Rittenhouse HG, Kadmon D, Miles BJ, Slawin KM. Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. *Urology.* 63: 905-910, 2004.
52. Shapiro, E., Becih, M.J., Nartonto, V.: The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 147: 1293, 1992.
53. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age specific reference ranges. *JAMA.* 270: 860-864, 1993.
54. Berry, S.J., Coffey, D.S., Walsh, P.C., Ewing, L.L.: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 132: 474-479, 1984.
55. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol.* 151: 1283-1290, 1994.
56. Zani EL, Netto NR Jr. Is the minimally invasive treatment as good as transurethral resection for benign prostatic hyperplasia? *Int Urol Nephrol.* 39:161, 2007.
57. Tubaro A, Paradiso Galatisto G, Trucchi A, Begani A. Transurethral microwave thermotherapy in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 23(2): 285-91, 1993.
58. Herrmann TR, Gross AJ, Schultheiss D, Kaufmann PM, Jonas U, Burchardt M. Transurethral microwave thermotherapy for the treatment of BPH: still a challenger? *World J Urol.* 2006 Sep;24(4):389-96. Epub 2006 Jun 3.

59. d'Ancona FC. Nonablative minimally invasive thermal therapies in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2008 Jan;18(1): 21-7.
60. Rasor JS, Zlotta AR, Edwards SD, Schulman CC. Transurethral needle ablation (TUNA): thermal gradient mapping and comparison of lesion size in a tissue model and in patients with benign prostatic hyperplasia. Rasor JS, Zlotta AR, Edwards SD, Schulman CC. *Eur Urol.* 1993;24(3): 411-4.
61. Tubaro A, De Nunzio C, Miano R. Transurethral needle ablation of the prostate. *Curr Opin Urol.* 2007 Jan;17(1): 7-11.
62. de la Rosette JJ, Gravas S, Fitzpatrick JM. Minimally invasive treatment of male lower urinary tract symptoms. *Urol Clin North Am.* 2008 Aug;35(3): 505-18, ix.
63. Zlotta AR, Djavan B. Minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia in the new millennium: long-term data. *Curr Opin Urol.* 2002 Jan;12(1): 7-14.
64. Naspro R, Salonia A, Colombo R, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. Update of the minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2005 Jan;15(1): 49-53.
65. Tooher R, Sutherland P, Costello A, Gilling P, Rees G, Maddern G. A systematic review of holmium laser prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004 May;171(5): 1773-81.
66. Tan A, Liao C, Mo Z, Cao Y. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *Br J Surg.* 2007 Oct;94(10): 1201-8.
67. Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanriverdi O, Sarica K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology.* 2008 Feb;71(2): 247-51.
68. Rassweiler J, Schlze M, Stock C, et al. Bipolar transurethral resection of the prostate – technical modifications and early clinical experience. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007;16(1): 11-21.
69. Ho HS, Cheng CW. Bipolar transurethral resection of prostate: a new reference standard? *Curr Opin Urol.* 2008 Jan;18(1): 50-5.
70. Hahn RG. Smoking increases the risk of large scale fluid absorption during transurethral prostatic resection. *J Urol.* 2001 Jul;166(1): 162-5.

71. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, et al. Complications of Transurethral Resection of the Prostate (TURP- Incidence, Management, and Prevention). *Eur Urol* 2006 Nov;50(5): 969-79.
72. Hahn RG. Smoking increases the risk of large scale fluid absorption during transurethral prostatic resection. *J Urol* 2001 Jul;166(1): 162-5.
73. Tkocz M, Prajsner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurourol Urody* 2002;21(2): 112-6.
74. Walsh PC, Oesterling JE. Improved hemostasis during simple retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1990 Jun;143(6): 1203-4.
75. WB Saunders. *Operative Urology*. Philadelphia, 1991, pp 264-289.
76. Freyer PJ: A new method of performing prosta-tectomy. *Lancet*, 1: 774-775, 1900.
77. Coker CB, Coptcoat MJ, Mulvin A, et al: The release of free prostate specific antigen into the circulation during transurethral resection of the prostate: Kinetics and interaction with serum pro-tease inhibitors. *Br J Urol.*, 81: 105-8, 1998.
78. Aus G, Bergdahl S, Frosing R, Lodding P, Pileblad E, Hugosson J. Reference range of prostate-specific antigen after transurethral resection of the prostate. *Urology* 1996;47: 529-31.
79. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocar-cinoma of the prostate. *New Engl J Med*, 317: 909-916, 1987.
80. Lloyd SN, Collins GN, McKelvie GB, et al: Predicted and actual change in serum PSA follo-wing prostatectomy for BPH. *Urology*, 43: 472-479, 1994.
81. Marks LS, Dorey FJ, Rhodes T, et al: Serum prostate specific antigen levels after transurethral resection of prostate: A longitudinal characteriza-tion in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.*, 156: 1035-9, 1996.
82. Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, et al: Volume determinations of the whole prostate and of ade-nomas by transrectal ultrasound in patients with clinically benign prostatic hyperplasia: Correlati-on of resected weight, blood loss and duration of operation. *Br J Urol.*, 73: 659-63, 1994.
83. Wolff JM, Boeckman W, Mattelaer P, et al: Determination of prostate volume by transrectal ultrasound: Correlation with radical prostatecto-my specimens. *Eur Urol.*, 28: 10-12, 1995.

84. Littrup PJ, Williams CR, Egglin TK, et al.: Determination of prostate volume with transrectal US for cancer screening. Part II: accuracy of an invitro and in vivo techniques. *Radiology*, 179: 49-53, 1991.
85. Terris MK, Afzal N, Kabalin JN: Correlation of transrectal ultrasound measurements of prosta-te and transition zone size with symptom score, urinary flow rate and post-void residual volume. *Urology*, 52: 462-6, 1998.
86. Lepor H, Nieder A, Feser J, et al: Total prostate and transition zone volumes and transition zone index are poorly correlated with objective measu-res of clinical benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 158: 85-88, 1997.
87. Green JSA, Bose DP, Thomas DP, et al: How complete is a transurethral resection of the prosta-te? *Br J Urol.*, 77: 398-400, 1996.
88. Collins GN, Lee RJ, Russel EB, et al: Ultraso-nically determined patterns of enlargement in be-nign prostatic hyperplasia. *Br J Urol.*, 71: 451-6, 1993.
89. Antunes AA, Srougi M, Coelho RF, Leite KR, Freire Gde C. Transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: how much should be resected? *Int Braz J Urol* 2009;35:683-91.
90. Scattoni V, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, BrausiM, Calori G, et al. Percent of free serum prostatespecific antigen and histological findings in patients undergoing open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1999;36:621-30.
91. Chen SS, Hong JG, Hsiao YJ, et al: The corre-lation between clinical outcome and residual prostatic weight ratio after transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.*, 85: 79-82. 2000.
92. Wolff JM, Boekels O, Borchers H, Jakse G, Rohde D. Altered prostate specific antigen reference range after transurethral resection of the prostate. *Anticancer Res* 2000;20: 4977-80.

