

T. C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL OLARAK FINASTERİD VE
DUTASTERİD'İN PROSTAT
VASKÜLARİTESİNE ETKİSİNİN
ARASTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. ENGİN DOĞANTEKİN

AFYONKARAHİSAR 2007

T. C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OLARAK FİNASTERİD VE
DUTASTERİD'İN PROSTAT
VASKÜLARİTESİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ENGİN DOĞANTEKİN

TEZ DANIŞMANI: YRD.DOÇ.DR. EMRE TÜZEL

AFYONKARAHİSAR 2007

T. C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Deneysel olarak Finasterid ve Dutasterid'in prostat vaskülaritesine etkisinin araştırılması

Tezi Hazırlayan : Dr. Engin Doğantekin

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Emre Tüzel

İşbu çalışma jürimiz tarafından ÜROLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ÜYE

DEKAN

Teşekkür...

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan başta değerli anabilim dalı başkanımız, tez danışmanım, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum hocam sayın Yrd.Doç.Dr. Emre Tüzel'e, çalışmanın planlanmasındaki katkılarından dolayı hocam Yrd.Doç. Dr. B. Akdoğan'a, değerli hocam Doç.Dr. Cem Güler'e, Doç.Dr. Murat Şamlı'ya, Doç.Dr. Murat Demirbaş'a, tezin oluşumunda büyük katkıları olan değerli hocam Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Fatma Aktepe'ye, manevi desteğini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, anlayışları ve destekleri için sevgili aileme, çalışmalarım süresince bana destek olan sevgili kardeşim Vakkas Doğantekin'e teşekkür ederim.

Dr. Engin Doğantekin
AFYONKARAHİSAR 2007

İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ.....	2
2.2. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ'NDE TANI.....	9
2.3. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ'NDE TEDAVİ.....	10
2.4. FİNASTERİD VE DUTASTERİD'İN ETKİLERİ.....	11
III- GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
IV- BULGULAR.....	23
V- TARTIŞMA.....	31
VI- ÖZET.....	40
VII- SUMMARY.....	41
VIII- KAYNAKLAR.....	42

TABLolar ÇİZELGESİ

- Tablo-I: Avrupa Üroloji Birliđi tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz
- Tablo-II: Finasterid grubu, dutasterid grubu ve kontrol grubu ratların deney öncesi vücut ağırlıklarının (DÖVA) karşılaştırılması.
- Tablo-III: Finasterid grubu, dutasterid grubu ve kontrol grubu ratların deney sonrası vücut ağırlıklarının (DSVA) karşılaştırılması.
- Tablo-IV: Kontrol grubu, Finasterid grubu ve Dutasterid grubu ratların deney sonrası prostat ağırlıklarının karşılaştırılması.
- Tablo-V: Kontrol grubu, Finasterid grubu ve Dutasterid grubu ratların deney sonrası testis ağırlıklarının karşılaştırılması.
- Tablo-VI: Kontrol grubu, Finasterid grubu ve Dutasterid grubu ratların deney sonrası seminal vezikül ağırlıklarının karşılaştırılması.
- Tablo-VII: Kontrol grubu, Finasterid Grubu ve Dutasterid grubundaki her bir rata ait MDY, PMDY, DAL, DÇEV değerleri.
- Tablo-VIII: Kontrol, Finasterid ve Dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama mikrodamar yoğunluğu (MDY) değerleri.
- Tablo-IX: Kontrol, Finasterid ve Dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama PMDY (PMDY) değerleri.
- Tablo-X: Kontrol, Finasterid ve Dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama damar alanı (DAL: mikrometrekare)
- Tablo-XI: Kontrol, Finasterid ve Dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama damar çevresi uzunluğu (DÇEV: mikrometre)

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

- Şekil-1: Normal insan prostatının anatomik yapısı ve yerleşimi.
- Şekil-2: İnsan prostatının arteriyel beslenmesi.
- Şekil-3: İnsan prostatındaki zonlar.
- Şekil-4: İnsan prostatındaki zonların genel görünümü
- Şekil-5: Testesteronun Dihidrotestesteron'a dönüşümü
- Şekil-6: Rat prostatının anatomik yerleşimi
- Şekil-7: Ratlara orogastrik yolla inasterid ve Dutasterid verilmesinde kullanılan gavaj enjektörü
- Şekil-8: Orogastrik gavaj enjektörü ile dutasterid grubuna ait bir rata Dutasterid uygulaması.
- Şekil-9: Orogastrik gavaj enjektörü ile Finasterid grubuna ait bir rata Finasterid uygulaması
- Şekil-10: Deney grubundan bir rata ait olan insizyonun ve iç organların görünümü.
- Şekil-11: Deney grubundan bir rata ait olan prostat, veziküla seminalis, mesane, testislerin görünümü.
- Şekil-12: Kontrol grubundan bir ratın prostat, veziküla seminalis, mesane ve testislerinin görünümü.
- Şekil-13: Finasterid grubundan bir ratın prostat, vesicula seminalis, mesane ve testislerinin görünümü.
- Şekil-14: Dutasterid grubundan bir ratın prostat, vesicula seminalis, mesane ve testislerinin görünümü.
- Şekil-15: Her üç gruba ait ratlara ait olan prostat, veziküla seminalis, mesane ve testislerin karşılaştırmalı görüntüsü.
- Şekil-16: Kontrol grubunda prostat dokusunda az sayıda kırmızı renkte boyanmış damar yapısı (CD31, X200)
- Şekil-17: Dutasterid grubu prostat dokusunda glandlar arasındaki stromada kırmızı renkte boyalı damar yapıları (CD31, X200)
- Şekil-18: Finasterid grubu prostat dokusunda glandlar arasında kırmızı renkte boyalı damar yapıları (CD31, X200)

KISALTMALAR

- BPH : Benign prostat hiperplazisi
DHT : Dihidrotestesteron
B-FGF : Basic fibroblast growth factor
TGF- β : Transforming growth factor beta
EGF : Epidermal growth factor
IPSS : Uluslararası prostat semptom skoru
PSA : Prostat spesifik antijen
VEGF : Vasküler endotelial büyüme faktörü
DÖVA : Ratların deney öncesi vücut ağırlıkları
DSVA : Ratların deney sonrası vücut ağırlıkları
MDY : Ortalama mikrodamar yoğunluğu
PMDY : Ratların prostatındaki birim alana düşen maksimum damar sayısı
DAL : Ratların prostatındaki ortalama damar alanı
DÇEV : Ratların prostatındaki ortalama damar çevresi uzunluğu

I- GİRİŞ

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), özellikle 50 yaş ve üzerindeki erkek popülasyonunda çok sık karşımıza çıkan bir sağlık problemidir. Uzun süre yaşayan hemen her erkekte (90 yaşına giren erkeklerin %90'ında) mevcut olan histolojik bir tanıdır (1). Alt üriner sistem semptomlarının prevalansını ölçen bir çalışma, 40-79 yaş arası hastalığın başladığı ve ilerlediğini ortaya koymuştur (2). Buna göre 40-49 yaş arası erkeklerin %13'ünde ve 70 yaş üstü erkeklerin %28'inde BPH'ya bağlı orta-ciddi işeme zorluklarının olduğu görülmüştür (3).

Morbiditenin daha az oluşu nedeni ile, özellikle son yıllarda BPH'nın medikal tedavisi ile ilgili önemli gelişmeler ve yenilikler olmuştur. Beş alfa-redüktaz inhibitörü olan "finasterid" ve "dutasterid" bu amaçla kullanılan ilaçlardandır (4). Testosteron dihidrotestosterona (DHT), iki izoenzimi olan 5 α -redüktaz enzimi ile çevrilir. DHT, BPH gelişimi ile ilgilidir ve 5 α -redüktaz enzimi inhibisyonu yolu ile DHT düzeyindeki azalma BPH ile ilgili semptomları iyileştirerek prostat cerrahisi ve akut üriner retansiyon riskini azaltır (5). Son on yılda 5 α -redüktaz Tip II izoenzimi üzerinden 5 α -redüktaz inhibisyonunun sadece finasteridle sağlandığı bilinmektedir. Hem 5 α -redüktaz tip I, hemde 5 α -redüktaz tip II üzerinden enzim inhibisyonu yapan ilaç ise dutasteriddir. Araştırmacılar DHT supresyonunu daha hızlı ve daha fazla miktarda yaptığını göstermişler. Bununla birlikte Tip I izoenziminin inhibisyonunun net faydaları her iki ilaç kıyaslanmadığı sürece bilinmeyecektir. Finasteridin BPH ile ilişkili hematüriyi azalttığı ve kontrol altına aldığı gösterilmiştir (6). Finasterid tedavisi ile prostatik anjiyogenezin inhibisyonu, prostatik mikrovasküler damar dansitesini anlamlı ölçüde azaltır. Bu ardışık ilişki finasteridin prostatik üretral kanamayı azalttığı mekanizmaya histokimyasal bir bakış açısı sağlar (7).

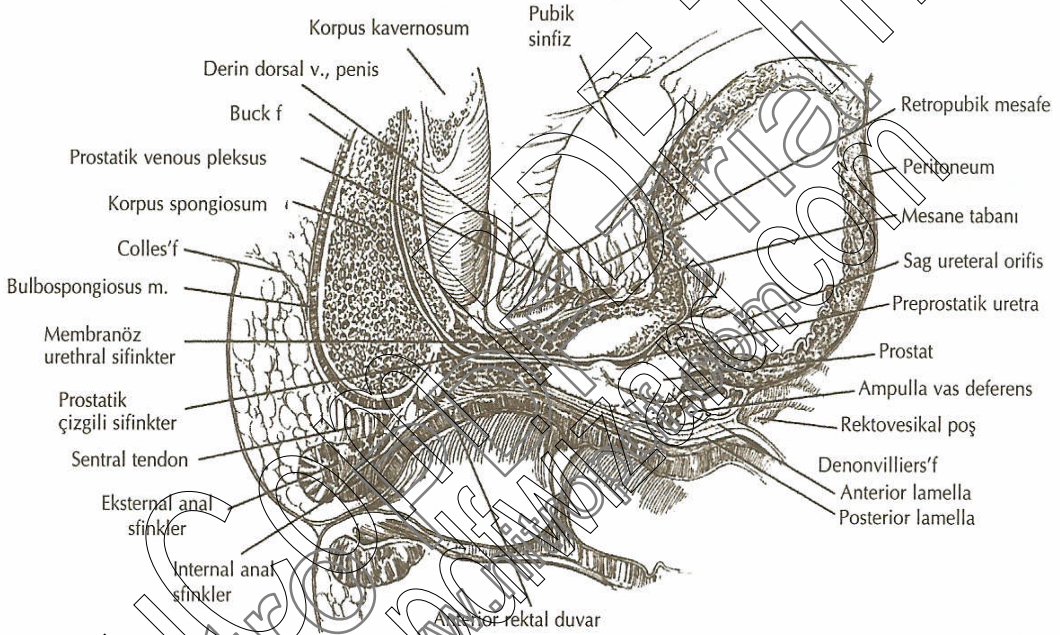
Bu çalışmada deneysel olarak finasterid ve dutasterid verilen ratların prostatlarında oluşan özellikle vaskülarite üzerindeki histopatolojik değişiklikler araştırılmıştır.

II- GENEL BİLGİLER

2.1. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

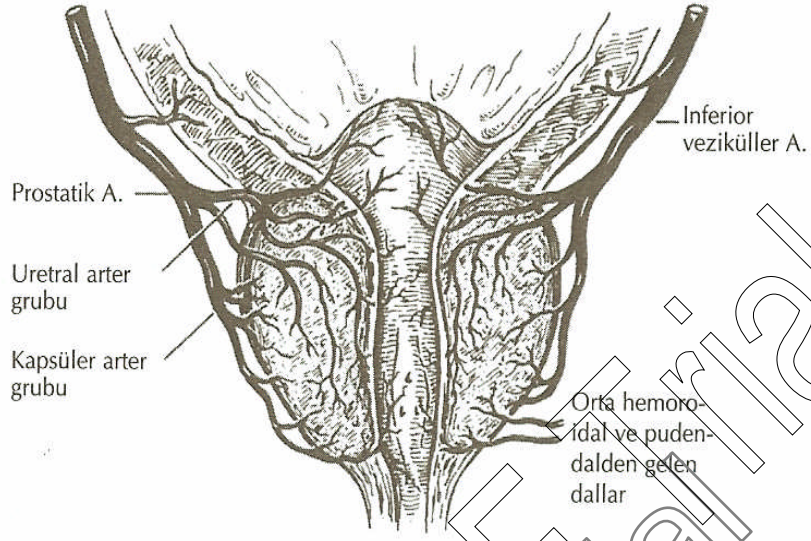
Normal İnsan Prostatının Anatomik ve Histolojik Yapısı

Normal prostat, 18 gr ağırlığında, 3 cm uzunluğunda 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığındadır. İçerisinden prostatik üretra geçer ve prostatik üretra çevresinde yerleşmiştir (Şekil 1) (8).



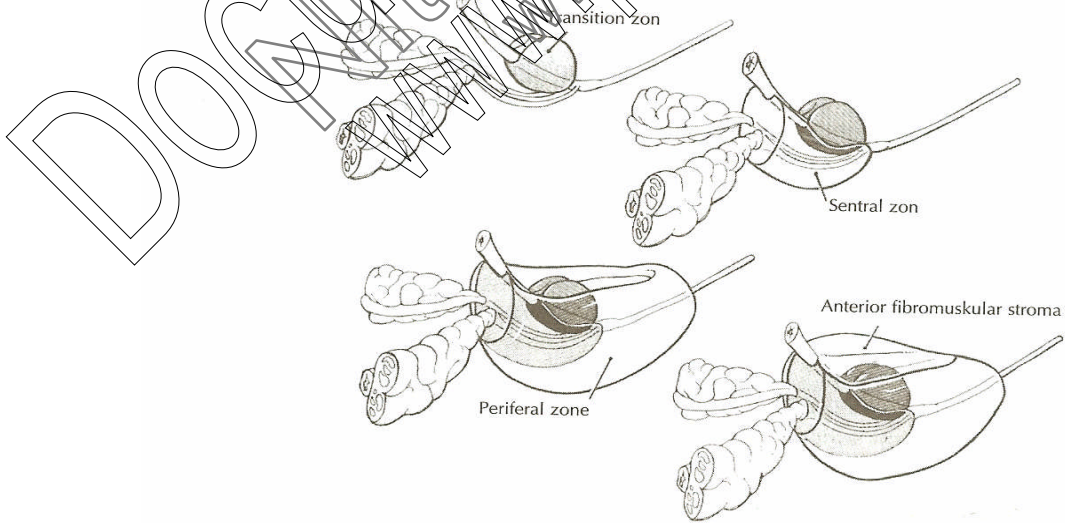
Şekil 1. Normal insan prostatının anatomik yapısı ve yerleşimi.

İnsanda prostatın %70'ini glandüler elemanlar, %30'unu ise fibromusküler stroma oluşturur. Prostatın alveoler yapısı tübülo-alveoler yapıdadır ve küboid ya da silindirik hücreler tarafından oluşturulur. Prostatın arteryel beslenmesi sıklıkla inferior vezikal arterdendir. Beze yaklaşıldıkça bu arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler prostatovezikal bileşkeyi posterolateralden penetre eder ve üretraya paralel olarak içe doğru seyrederek. Prostatın temel kan akımını sağlayan inferior vezikal arter ve dalları şekilde gösterilmiştir (Şekil 2) (9).

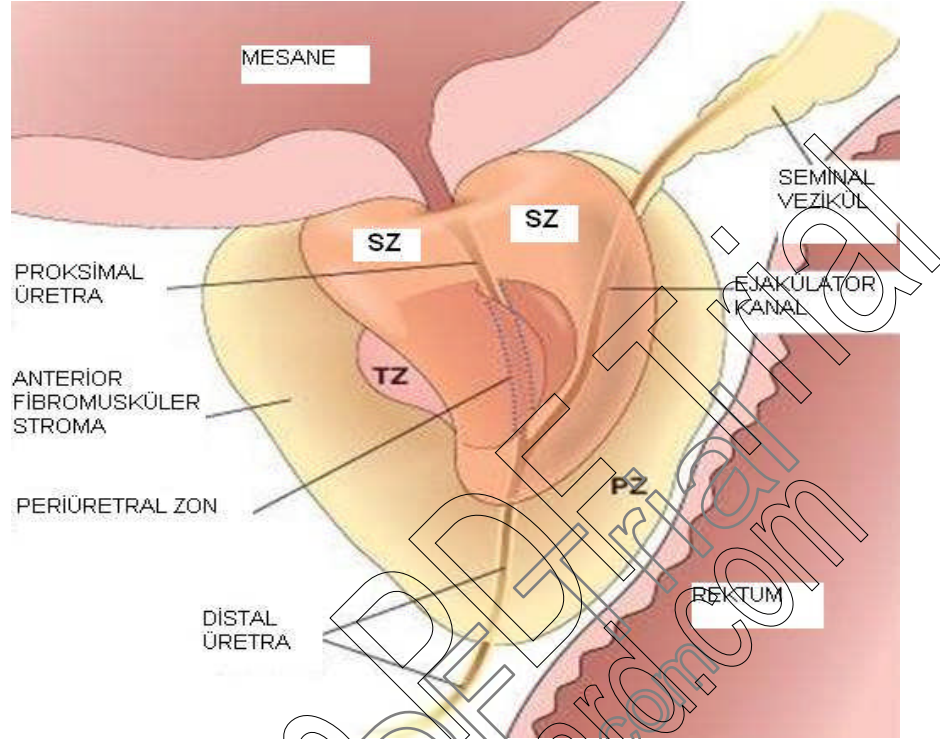


Şekil 2. İnsan prostatının arteriyel beslenmesi.

Prostatın glandüler elemanları; üretradaki kanallarının farklı lokalizasyonları, farklı patolojik lezyonlara yor açmaları ve farklı embriyolojik orjinleri ile farklı zonlara ayrılmıştır. İnsanda prostat anatomik, fonksiyonel ve patolojik öneme sahip olan zonlara ayrılmıştır (Şekil 3) (10). BPH, transizyonel zondan gelişmektedir. Şekil 4’te insan prostatındaki zonların genel görünümü izlenmektedir (11).



Şekil 3. İnsan prostatındaki zonlar.



Şekil 4. İnsan prostatındaki zonların genel görünümü (SZ: Santral zon, PZ: Periferik zon, TZ: Transizyonel zon).

Benign Prostat Hiperplazisi Epidemiyolojisi

BPH, yaşlanan erkeklerde en sık görülen hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 80 yaşındaki 4 erkekten birinin semptomatik BPH nedeni ile tedavi göreceği bildirilmektedir (12). Histopatolojik olarak otuzlu yaşlarda saptanabilir. Yaşın ilerlemesi ve androjenlerin etkisi ile, mikroskobik BPH'nın %50'si palpe edilebilir büyük bir prostat şekline dönüşmekte ve büyümüş prostatı olan olguların da %50'sinde klinik olarak tedavi gerekmektedir (13).

BPH, en sık Afrika kökenli Amerikalılarda ve en az sıklıkta ise yerli Japon erkeklerinde görülmektedir. Batıya göç edip yerleşen Japon ve Çin'lilerde, çevresel etkenler ve diyetle bağlı olası nedenlerden dolayı görülme sıklığı artmaktadır (14). Otopsi bulguları, mikroskobik ya da anatomik BPH'nın 5., 6., 7., 8. ve 9. dekadlarda sırasıyla %20, %40, %55, %80 ve %90 oranlarında

görüldüğünü göstermektedir . Özellikle 5. dekadadan sonra insidansın yaşla birlikte giderek arttığı bildirilmiştir (1).

Benign Prostat Hiperplazisi Etiyolojisi

BPH histopatolojik olarak, prostatın periüretral bölgesinde stromal ve epitelyal hücrelerin sayıca artması olarak ifade edilir. Etiyolojisinde, androjenler, östrojenler, stromalepitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler birlikte veya tek başına rol alabilir. Bununla beraber iki faktörün BPH etyolojisinde kesin gerekliliği ortaya konmuştur. Bunlar yaşlanma ve fonksiyonel testislerin varlığıdır (15,16).

Yaşın ilerlemesi ile birlikte androjen düzeyinin düşmesi ve BPH gelişimi arasındaki paradoks konusunda, testislerden salgılanan birtakım maddelerin prostatik hücrelerin androjenlerin etkisine karşı duyarlıklarını arttırdığı düşünülmektedir (17). Başka bir teoriye göre ise BPH; hormonal faktörler, büyüme faktörleri ve onkogenler tarafından kontrol edilen prostat hücrelerinin replikasyonu ve ölümü arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşmaktadır (18). Yaş, ırk, etnik yapı, aile öyküsü, sigara içimi ile birlikte hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet, gibi kronik hastalıklar da potansiyel risk faktörleri olarak bildirilmiştir (13). Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diyabet sıklığı, BPH'dan bağımsız olarak yaş ile birlikte artmaktadır. Bu nedenle, BPH'nın bu hastalıklarla birlikte gözlenmesinin koincidental bir bulgu olduğu düşünülmektedir.

Stromal ve glandüler komponentleri olan BPH çoğunlukla tranzisyonel ve periüretral zonları etkilemektedir. Periferel zonda ise daha çok prostat kanseri gelişmektedir.

Androjenlerin Rolü

Puberte öncesi kastrasyon yapılan hastalarda veya androjen üretimini bozan genetik hastalığı olanlarda BPH gelişmez. Yaşlanma ile testosteronun periferik seviyeleri azalmasına rağmen dihidrotestosteronun (DHT) prostatik seviyeleri ve androjen reseptör sayısı yüksek kalır. Testosteron beyinde, iskelet kasında ve seminifer epitelde androjen bağımlı değişikliklerin gerçekleşmesini doğrudan uyarır.

Prostatta, nükleer membrana bağlı bir enzim olan steroid 5 α -redüktaz, testosteronu bu dokuda temel androjen olan dihidrotestosterona çevirir (15,16,19). Total prostatik androjenlerin %90'ı, esas olarak testiküler androjenlerden türeyen DHT şeklindedir. Spermatik vendeki testosteron düzeyi periferik venöz plazmadakinden 75 kat daha fazladır. Sürrenallerin androjen üretimine katkısı ise %10 kadardır. Hücre içerisinde hem testosteron hem de DHT, androjen reseptör proteinine bağlanır. DHT, androjen reseptörü için daha yüksek afiniteye sahip olduğundan testosterondan daha etkili bir androjendir. DHT-reseptör kompleksi testosteron-reseptör kompleksinden daha stabildir. Hormon-reseptör kompleksi, androjene bağlı genlerde transkripsiyonu artıran ve protein sentezini uyaran nükleustaki spesifik DNA bağlanma yerlerine bağlanır. Tersine, androjen duyarlı dokulardan androjen geri çekimi protein sentezinin ve doku involüsyonunun azalmasına sebep olur. Anahtar androjen bağımlı genlerin inaktivasyonunun yanında, androjen geri çekilmesi programlanmış hücre ölümünde (apoptozis) yer alan spesifik genlerin aktivasyonuna yol açar.

Hiperplastik dokuda nükleer androjen seviyelerinin normal kontrollerdekine kıyasla daha yüksek olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur (20). Prostatta normal DHT seviyelerine ve periferik dolaşımdaki azalmış androjen seviyelerine rağmen, yaşa bağlı östrojen artışı ve diğer faktörler yaşlı prostatta androjen reseptör ekspresyonunu artırabilir, daha fazla büyümeye yol açabilir ya da hücre ölümünü azaltır (15).

Dihidrotestosteron (DHT) ve 5 α - redüktaz

Benign prostat hiperplazisinde intraprostatik DHT konsantrasyonları korunmuştur, fakat yüksek değildir. Yaşla plazma testosteron düzeyi düştüğü halde intraprostatik DHT ve androjen reseptör düzeyleri düşmez. Böylece androjene bağımlı hücre büyüme mekanizması korunur (15,21). Her biri ayrı genlerle kodlanan, iki ayrı steroid 5 α -redüktaz enzimi keşfedilmiştir (22,23). Tip I 5 α -redüktaz, deri ve karaciğer gibi ekstraprostatik dokularda baskın enzimdir ve finasteride ile zayıfça inhibe edilir. Tip II 5 α -redüktaz, ekstraprostatik dokularda da bulunmasına rağmen prostatik dokuda baskın enzimdir. Finasterid tarafından inhibisyona oldukça duyarlıdır. Yeni bir 5 α -redüktaz inhibitörü olan dutasterid hem tip I hem de tip II enzime kompetitif olarak bağlanarak, iki enzimi de inhibe

eder (24,25). Tip II 5 α -redüktaz enzimi, normal prostat gelişiminde ve yaş ilerledikçe hiperplazik büyümede kritik öneme sahiptir. Tip II 5 α -redüktaza spesifik antikorlarla yapılan immunohistokimyasal çalışmalar, enzimin primer olarak stromal hücre lokalizasyonunu gösterir. Bu data gösteriyor ki, stromal hücreler androjen bağımlı prostatik büyümede merkezi rol oynamaktadır.

Östrojenlerin rolü

Hayvan modellerinde BPH patogenezinde östrojenlerin de rol oynadıkları gösterilmiştir. Köpeklerde deneysel BPH oluşturmak için yapılan çalışmalarda; östrojenlerin androjenlerle birlikte sinerjistik olarak rol aldığı ve androjen reseptörlerini artırdığı görülmüştür (26).

Büyüme faktörleri

Büyüme faktörleri, hücre bölünme ve farklılaşma proseslerini uyararak veya bazı durumlarda inhibe eden küçük peptid moleküllerdir. Büyüme faktörleri ve steroid hormonları arasındaki etkileşimler, BPH oluşturan ve hücre ölümüne karşılık hücre proliferasyonunu uyararak dengeyi değiştirebilir. Büyüme faktörlerinin bir kısmı normal, hiperplazik, neoplazik prostatik dokularda karakterize edilmiştir. Bunlar; β -FGF (*basic fibroblast growth factor*), TGF- β (*transforming growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*) ve diğer heparin bağlayıcı büyüme faktörleridir (α -EGF gibi). TGF- β birçok dokuda normal epitel hücre proliferasyonunun potansiyel inhibitörüdür. Prostatik kanser modellerinde, malign hücrelerin TGF- β 'nın büyüme-inhibe edici etkisinden kaçtığını gösteren kanıtlar mevcuttur (27). Benzer mekanizmalar benign prostat hiperplazisinde de etkili olabilir. Johns Hopkins Üniversitesinden bildirilen çalışmada; erken yaşta fazla miktarda doku (>37gr) rezeksiyonu yapılan BPH hastalarının birinci derece akrabalarında prostat ameliyatı olma riski, kontrol grubuna göre 4.2 kat yüksek bulunmuştur (28). Bununla birlikte, hastalık fizyopatolojisinde büyüme faktörlerinin rolünü daha net olarak ortaya koyabilmek için ileri araştırmalar gereklidir (15).

Genetik ve ailesel faktörler

Johns Hopkins Üniversitesi'nde yapılan çalışmada; erken yaşta fazla miktarda doku (>37 gr.) rezeksiyonu yapılan hastaların birinci derece akrabalarında prostat ameliyatı olma riski kontrol grubuna göre 4.2 kat yüksek

bulunmuştur. Benign prostat hiperplazisi için aile öyküsünün önemli bir risk faktörü olduğu ve muhtemelen otozomal dominant geçişin söz konusu olduğu düşünülmektedir (15).

Sonuç olarak BPH'nın, ilerleyen yaşla birlikte androjenlerin fizyopatolojide anahtar rol oynadığı, bunun yanında peptid hormonlar ve proto-onkojenler aracılığı ile stromadaki embriyonik büyüme potansiyelinin reaktivasyonu neticesinde oluştuğu söylenebilir (15).

Benign Prostat Hiperplazisinde Patofizyoloji

Prostatın mesane boynu çıkımında yerleşerek üretrayı çevrelemesi ve hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynamasına karşın, obstrüktif semptomların düzeyi prostatın boyutu ile doğrudan ilişkili değildir. Mesane çıkım obstrüksiyonuna neden olarak, alt üriner sistem semptomlarına yol açan statik ve dinamik olmak üzere iki komponent vardır:

1. *Statik komponent:* Prostatik doku kitlesinin artışına bağlıdır. Progresif nodüler proliferasyon sonucu prostatik hacim artmakta ve mesane çıkım obstrüksiyonu oluşmaktadır. Bunun sonucunda semptomatik BPH ortaya çıkmakta ve idrar yapma ile ilgili güçlüklerle yol açarak yaşam kalitesini etkilemektedir.
2. *Dinamik komponent:* Prostatik stromadaki düz kas tonusuna bağlı olarak gelişir (29).

Böylece, insanlarda benign prostat hiperplazisinin klinik semptomları sadece prostatik boyuttaki yaşa bağlı artışa değil aynı zamanda insan glandının anatomik yapısına da bağlı olabilir. Kapsülün klinik önemi; prostatik kapsülün insizyonunu takiben, prostat hacmi aynı kalmasına rağmen, belirgin derecede idrar akım hızı iyileşmesinin elde edilmesi ile açıkça saptanmıştır.

BPH gerçek bir hiperplazik süreçtir. Histolojik çalışmalar, hücre sayısında artışı gösterir (30). BPH gelişiminin ilk 20 yılı sırasında hastalık, her yeni nodül büyümesinin yavaş olduğu artmış nodül sayısı ile karakterize olabilir. Sonra, büyük nodüllerin belirgin olarak arttığı gelişimin ikinci fazı başlar. İlk fazda, glandüler nodüller stromal nodüllerden daha büyük olma eğilimindedir. İkinci fazda ise glandüler nodül boyutları, açıkça baskın hale gelir (30).

Obstrüksiyona mesane cevabı

Mesane obstrüksiyona bağlı ortaya çıkan değişiklikler iki basit tiptedir. İlk olarak, detrüsor instabilitesine veya azalmış kompliyansa yol açan değişiklikler; klinikte pollaküri ve sıkışma (*urgency*) semptomları ile beraberdir. İkinci olarak da bozulmuş detrüsor kontraktilesi ile beraber olan değişiklikler; klinikte üriner akım gücünde kötüleşme, kesik kesik ve aralıklı işeme, artmış rezidüel idrar ve çok az vakada detrüsor yetmezliği ile beraberdir (31).

Benign Prostat Hiperplazisi Komplikasyonları

Prostat cerrahisi geçiren erkeklerin %20-50'sinde üriner retansiyon öyküsü vardır (32). Benign prostat hiperplazili hastalar arasında kronik renal yetmezlik ve obstrüktif üropatinin kümülatif riski hakkında halen çok az şey bilinmektedir (32). Hangi hastaların sıkıntı verici semptomları olmadan, ciddi BPH komplikasyonları geliştireceğini öngörmeye yararlı olabilecek klinik bir belirleyici tanımlamak zordur (15). Yaşlı bir erkekte, böbrek fonksiyonlarında bozulma söz konusu ise benign prostat hiperplazisine bağlı olarak gelişen infravezikal obstrüksiyon ayırıcı tanıda ilk sırada olmalıdır (15,16). BPH nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda mesane taşı prevalansı yaklaşık %1-2'dir. Mesane taşları; mesane çıkış obstrüksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, yabancı cisim ve diyet faktörleri sebebiyle oluşabilir (32). Semptomatik benign prostat hiperplazisi olan erkeklerde zamanla mesane taşı gelişme insidansı bilinmemektedir (15). 50 ülkede, benign prostat hiperplazisine bağlı ölüm oranlarını saptamak için yapılan bir çalışmada, ülkeler arasında belirgin farklılıklar saptanmıştır. 45 yaş üzerindeki her 100.000 erkek için bu oran; Doęu Almanya'da %29.7, Singapur'da %0.5, Amerika'da %1.8 olarak bulunmuştur (14).

2.2. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE TANI

Tanıda ayrıntılı bir öykü, fizik bakı, parmakla rektal muayene (PRM), uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) ile değerlendirme ve idrar analizi, böbrek fonksiyon testleri, serum prostat spesifik antijen düzeyi ölçümü gibi laboratuvar incelemelerinden yararlanır. Üroflovetri (UF), işeme sonrası ölçülen idrar miktarı (PVR) da tanıda önemlidir. Gerekli durumlarda basınç-akım çalışması yapılabilir.

Tabloda Avrupa Üroloji Birliđi tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz görölmektedir (33).

Tablo I. Avrupa Üroloji Birliđi tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz (33).

Tetkik	Tercih
Parmakla rektal muayene	Zorunlu
IPSS	Önerilir
Kreatinin ölçümü (ya da renal ultrasonografi)	Önerilir
Üroflowmetri	Önerilir
Post miksiyonel rezidüel idrar volümü	Önerilir
Prostat spesifik antijen ölçümü	Opsiyonel
Renal ultrasonografi (US)	Opsiyonel
Mesane US	Opsiyonel
Transrektal US	Opsiyonel
İşeme takip kartı	Opsiyonel
Ürodinami	Opsiyonel
Endoskopi	Opsiyonel

2.3. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE TEDAVİ

Benign prostatik obstrüksiyon, yalnızca prostatik büyüme sonucu oluşan “statik” bir obstrüksiyon değildir. Aynı zamanda prostatik stromadaki sempatik sinir sistemi kontrolündeki düz kasların oluşturduğu “dinamik” bir obstrüksiyon da söz konusudur. Geleneksel olarak semptomatik BPH’nın cerrahi tedavisi prostatın peri-üretral bölgesinin çıkarılması ile yapılmaktadır. Semptomatik BPH’da işeme kalitesinde en fazla düzelme cerrahi girişimle elde edilmekle birlikte, eksizyonel prostat cerrahisinin invazif bir işlem olması ve morbiditesi, alternatif medikal uygulamalar için araştırmalar yapılmasına yol açmaktadır. Bunlara örnek olarak fitoterapi (bitkisel ajanlar), 5-alfa-redüktaz inhibitörleri ve alfa-adrenoreseptör antagonistleri verilebilir (34). Seçilecek tedavi yöntemi hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilememelidir. Medikal tedavi

seçeneklerinde ise, her farmakolojik ajana bağlı oluşabilecek olası çeşitli yan etkiler de dikkate alınmalıdır (34).

BPH tedavisi için kullanılan fitoterapötik ajanlar bitkisel kökenlidir. Etki mekanizmaları ve içerdikleri aktif maddeler tam olarak bilinmemekle birlikte BPH'da etkili olabilecekleri öne sürülmüştür. Yan etki profilleri oldukça sınırlıdır, ancak etkinliklerini ortaya koyacak randomize, plasebo kontrollü yeterli sayıda bilimsel çalışma yoktur. Plaseboya göre etkili olduğu bildirilen tek ajan şu an için beta-sitosterol'dür (35). Ancak yapılacak başka plasebo kontrollü çalışmalar tarafından da desteklenmelidir.

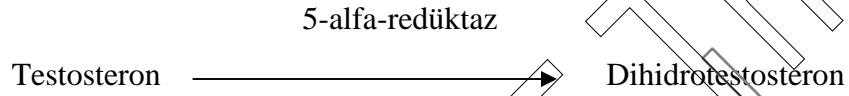
5-alfa-redüktaz inhibitörleri ve alfa₁-adrenoreseptör antagonistleri, Uluslararası BPH Toplantısında (1995) semptomatik BPH'lı olguların tedavisinde önerilmişlerdir (36). Alfa₁-adrenoreseptör antagonistleri, benign prostatik obstrüksiyonun dinamik komponentini üzerinde etkilidirler. Bu ajanlar hiperplastik prostat dokusunun düz kas liflerindeki alfa adrenerjik reseptörleri bloke ederek adrenerjik tonusu azaltır ve sonuçta BPH'ya bağlı semptomları giderirler. Ancak bunlar gelişen hiperplastik prostat dokusunu etkilemezler ve hastalığın doğal seyrini değiştirmezler (37). Alfa₁-adrenoreseptörlerinin de alt gruplarının olduğu anlaşılmıştır. Klinik olarak alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin ve terazosin, gibi bütün aktif alfa₁-adrenoreseptör antagonistlerinin etkinlik profilleri benzerdir. İdrar akım hızını %20-30 oranında artırırken, semptomları da %30-40 oranında azaltırlar (38). Fark, yan etki profillerindedir.

2.4. FINASTERİD VE DUTASTERİD'İN ETKİLERİ

Testosteron dihidrotestosterona (DHT) iki izoenzimi olan 5 α -redüktaz enzimi ile çevrilir. DHT, BPH gelişimi ile ilgilidir ve 5 α -redüktaz enzimi inhibisyonu yolu ile DHT düzeyindeki azalma BPH ile ilgili semptomları iyileştirerek prostat cerrahisi ve akut üriner retansiyon riskini azaltır (5). Son on yılda 5 α -redüktaz Tip II izoenzimi üzerinden 5 α -redüktaz inhibisyonunun sadece finasteridle sağlandığı bilinmektedir. Hem 5 α -Redüktaz Tip I, hemde 5 α -redüktaz Tip II üzerinden enzim inhibisyonu yapan ilaç dutasteriddir. Araştırmacılar DHT supresyonunu daha hızlı ve daha fazla miktarda yaptığını göstermiştir. Bu nedenle BPH ile ilişkili cerrahi tedavi gereksinimini ve akut üriner retansiyon riskini

azaltacak ve semptomları iyileştirme anlamında faydalı olacak gibi görünmektedir.

Serbest plazma testosteronu prostatik hücelere girer ve burada %90'ı 5-alfa-redüktaz enzimi ile geri dönüşümsüz olarak DHT'ye dönüştürülür (Şekil 5). Daha sonra DHT çekirdekdeki reseptörlerine bağlanır. Bu mekanizmanın anlaşılması sonucu, BPH tedavisinde 5-alfa-redüktaz inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır (29).



Şekil 5. Testosteronun dihidrotestosterona dönüşümü.

Klinik uygulamaya sunulan ilk 5- α -redüktaz inhibitörü olan finasterid, BPH'daki statik komponenti azaltarak, yani prostat hacminin %20-30 oranında azalmasını sağlayarak etki eder. Bu terapötik etki, testosteronun prostat büyümesinden sorumlu olduğu düşünülen aktif şekline, yani dihidrotestosterona dönüşmesinin engellenmesiyle sağlanmaktadır (39).

Bu etki mekanizmasına uygun olarak finasteridin etkinliği, büyük prostatı (>40 gr) olan hastalarda sınırlı gözükmektedir (40). Bu nedenle de "International Consultation on BPH" bu ilacı yalnızca, prostatın klinik olarak büyüdüğü, ciddi alt idrar yolu semptomları bulunan hastalarda önermektedir (41). Semptomların en üst düzeyde gerilemesi için tedavinin 6 ay kadar devam etmesine ihtiyaç olduğu, ayrıca da finasteridin, prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerini yarı yarıya azalttığı, gerek doktorların gerekse hastaların bilmesi gereken gerçeklerdir (42). Dutasterid 5- α redüktaz dual inhibitörü olup serum DHT seviyesini önemli oranda düşürür. Roehborn ve arkadaşları serum DHT seviyesini %92 oranında düşürdüğünü rapor etmişlerdir. Plasebo ile karşılaştırıldığında dutasteridin BPH ile ilişkili cerrahi riskini %48, akut üriner retansiyon riskini %57 oranında azalttığı gösterilmiştir (100). Dutasterid, BPH'nın gelişmesinden sorumlu dihidrotestosteronun (aktif testosteron) sentezinde rol alan tip I ve tipII 5- α redüktaz enzimlerini inhibe eder (43). Dutasterid verilen hastalarda 3 ay gibi kısa

bir sürede IPSS ve maksimum işeme hızı (Qmax) değerlerinde plaseboya göre anlamlı iyileşme gözlenmektedir (44). Yine bu çalışmada ilacın üriner semptomları azaltmadaki en önemli etki mekanizması prostat hacmini azaltmasından gelmektedir. Bir meta-analizde hastaların yaşam kalitesini 6. aydan itibaren iyileştirdiği ortaya konmuştur (45). Ayrıca 24 aylık dönemde dutasteridin akut üriner retansiyon ve cerrahi riskini, plaseboya göre anlamlı derecede düşürdüğü de bildirilmiştir (24).

Alfa-blokerlerle kıyaslandığında, dutasterid cerrahi geçirme ya da retansiyon gibi oluşabilecek komplikasyonlar açısından birçok alfa-blokere göre daha başarılıdır (46). Beş α -redüktaz inhibitörlerinin etkinliklerini tartışan Bartsch ve arkadaşları, hem tip I hem de tip II'yi inhibe eden dutasteridin, sadece tip I'i inhibe eden finasteride göre BPH tedavisinde daha faydalı olabileceğini söylemişlerdir (25). İlaç etkileşimlerine bakılacak olursa ketakonazol, simetidin, siprofloksasin, diltizem ve verapamil ile birlikte verildiğinde serum konsantrasyonunun artabileceği söylenmiş ama, yine de normalde günde 0.5 mg verilen dutasteridin, 40 mg'a çıkarılan dozlarında bile güvenli olduğu eklenmiştir (43). Yan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, hafifçe yükselen empotans insidansı (%4.7), libido azalması (%3), ejakulasyon bozuklukları (%1.4) ve jinekomastiden (%0.5) de bahsedilmiştir (47).

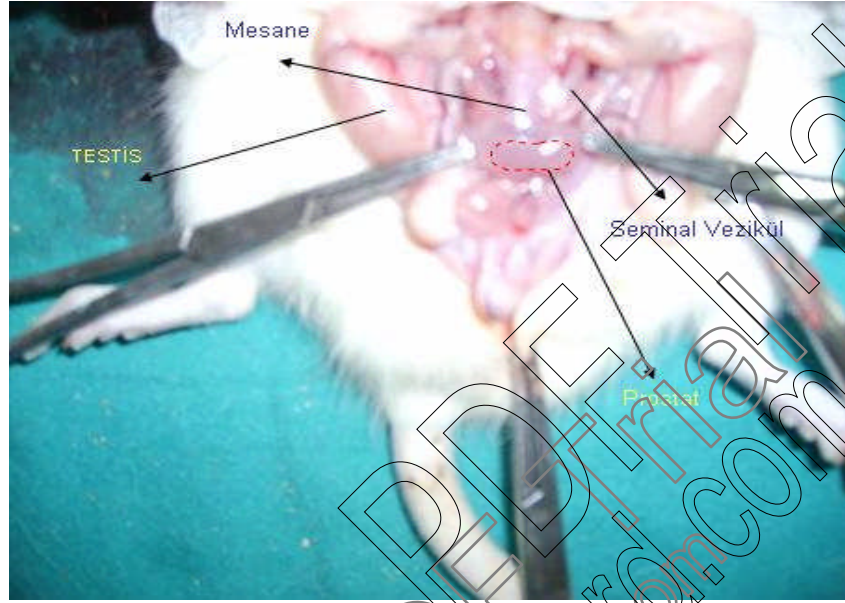
Androjenler, özellikle DHT, prostatın boyutu ve fonksiyonunun sağlanması için gereklidir ve BPH patogenezinde temel rol oynar (48). Dihidrotestosteron oluşumu prostat, seminal veziküller, epididim ve penisin normal postnatal gelişimi için önemlidir (49). Prostatın büyümesi için testosteronun 5 alfa-redüktaz enzimi tarafından DHT'ye dönüştürülmesi gerekir (50). 5 alfa-redüktaz enzimi, testosteronun en potent androjen olan DHT'ye dönüşümünü katalize eder (51). İnsan prostatındaki predominant olan 5 alfa-redüktaz enzimi tip II, derideki ise tip I izoenzimidir. Finasterid [*17-beta-(N-t-butyl) carbomoyl-4-aza-5-alfa--androst-1-en-3-one*], bir 4-azasteroid testosterondur (52,53). Etkisi selektiftir ve androjenlere göre, ne androjen reseptörleri için yarışır ne de testosteronun etkisini antagonize eder (53). Sonuçta finasterid DHT oluşumunu bloke ederek prostat doku proliferasyonunu azaltmaktadır (54,55). Prostat içinde 5-alfa-redüktaz enzimi (Tip 2), temel olarak transizyonel zonda ve stromada yerleşmiştir (56,57).

Finasterid, 5-alfa-redüktaz enzimini inhibe ederek, temel androjen olan DHT düzeyini düşürür ve BPH'nın doğal gidişini değiştirir (58). Gerek kastrasyon, gerekse 5-alfa-redüktaz inhibisyonununun ratların prostatında hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (59). Finasterid testiküler ve adrenal öncülerinden DHT oluşumunu inhibe ettiği için, prostatik DHT konsantrasyonu kastrasyondan çok daha düşük düzeyde olmaktadır (60). İnsan prostatındaki epitelyal ve stromal hücrelerdeki 5 alfa-redüktaz enzim aktivitelerinde belirgin farklılık vardır (61). Bu da enzimlerin V_{max} ve K_m değerlerindeki farklılıktan ötürüdür. V_{max} , 5 alfa-redüktaz enzimi aktivitesinin miktarı; K_m ise bu enzimin substrat afinitesi olarak tanımlanmaktadır (62-64). Prostat epitelinde, stroma ile karşılaştırıldığında, 5 alfa-redüktaz enziminin substratı olan testosterona olan afinitesi belirgin olarak fazladır (düşük K_m). Finasterid, BPH dokusundaki epitel ve stromal hücrelerinde testosteronun DHT'ye dönüşümünü inhibe eder. Finasteridin epitelyal 5 alfa-redüktaz enzimine karşı BPH dokusundaki inhibitör etkisinin insanda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (65). Sonuçta, finasteridin 5-alfa-redüktaz enzimi için inhibitör etkisi epitelyal komponentte, stromal komponente göre çok daha güçlüdür. Bu nedenle finasterid uygulanması sonucu oluşan BPH dokusu boyutlarındaki azalmaya, primer olarak BPH epitelindeki regresyondan olduğu bildirilmiştir (65).

Çeşitli çalışmalarda, uzun süreli finasterid verilmesinin rat, köpek ve insan prostatında küçülmeye yol açtığı izlenmiştir (66,67). Finasterid verilmesinin prostatın hem glandüler, hem de stromal yapılarında azalmaya ve atrofiye yol açtığı gösterilmiştir (68,69). Finasteridin prostat üzerindeki involusyon yapıcı etkisi, prostat hücrelerinin atrofi yanı sıra, prostat hücrelerinin programlanmış hücre ölümü (apoptozis) yolu ile de olmaktadır (70,71).

Köpeklere oral finasterid verilmesinin prostatta atrofi oluşturduğu ve kantitatif analiz ile prostatın tüm kompartmanlarının belirgin azaldığı gözlenmiştir. Yani prostattaki küçülme epitel atrofi dışında, tüm prostatik kompartmanların etkilenmesi sonucudur. Epitelde atrofi ile birlikte, fibromusküler stromada da azalma saptanmıştır (72). 5 alfa-redüktaz inhibitörlerinin prostatik stromaya etki göstermesi, stromada da androjen reseptörleri ve 5 alfa-redüktaz aktivitesi

bulunması nedeniyle beklenen bir bulgudur (73). Şekil 6'da rat prostatının anatomik yerleşimi gösterilmektedir.



Şekil 6. Rat prostatının anatomik yerleşimi

Ratlarda yapılan finasterid çalışmalarında, ventral prostat lobunun ağırlığında anlamlı düşüş olduğu görülmüş, ayrıca prostatik glandüler ve stromal kompartmanlarda anlamlı azalmanın olduğu saptanmıştır (66). İnsanda prostat kanseri sıklığı yaşın ilerlemesine paralel olarak artar ve primer olarak prostatın periferel zonundan köken alır. Bu da ratlardaki prostatın dorsolateral lobları ile homologdur. Ratların ventral lobları ile insan prostatındaki herhangi bir zon karşılaştırılabilir değildir (74). Finasterid verilen ratların prostatları küçülür ve ağırlıkları kontrollere göre %50 azalır. Prostatın stromal ve glandüler kompartmanlarının mutlak hacminde anlamlı azalma oluşur. Prostattaki küçülme glandüler ve stromal kompartmanlardaki involusyona ve gland başına düşen mutlak hücre sayısındaki azalmaya bağlıdır. Örneğin, ratlarda 6 haftalık 160 mg/kg/gün dozunda Finasterid uygulanması ile prostatta yüksek finasterid konsantrasyonuna ulaşıldığı belirlenmiştir (66).

Gormley ve arkadaşları yaptıkları çalışmada finasteridin, testosteronun DHT'ye dönüşümünü inhibe ederek prostatik büyümeyi önlediği ve prostat hacmini %18-30 oranında azalttığını göstermişlerdir (61). Örneğin, 4 yıllık PLESS (*Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study*) çalışması da finasteridin işeme yakınmalarını düzelttiğini, prostat hacmini ufalttığını, PSA'yı düşürdüğünü; idrar akım hızını arttırdığını; cerrahi girişim gerektirme riskini %55 ve akut üriner retansiyon gelişme riskini de %57 azalttığını göstermiştir (75). Erkeklerde finasterid ile yapılan bir klinik çalışmada, tüm prostat hacmi ve transizyonel zon ortalama hacminin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (76). Finasteridin prostatın glandüler komponentini, stromal ve luminal komponentine göre daha çok etkilediği gösterilmiştir. Bu etkinin daha çok transizyonel zonda olduğu bildirilmiştir (76). Finasteride bağlı en sık görülen yan etkiler ise; ejakülasyon bozukluğu (%2.7), impotans (%9.6) ve libidoda azalma bulgularıdır (%3.7) (77).

Tümör hücrelerinden salınan bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyogenik maddelerin endotel hücrelerinden ekstraselüler matriksi eritebilme yeteneği olan proteaz, plazminojen aktivatörleri ve kollejenazların yapımını arttırdığı gösterilmiştir (78). VEGF, asidik ve bazik FGF en önemli anjiyogenik maddelerdir. Diğerleri ise platelet türevli büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü alfa ve beta, anjiotropin, anjiyogenin ve tümör nekroze edici faktör alfa'dır. Buna karşılık interferonlar, platelet faktör 4, anjiostatin ve endostatin anjiyogenez inhibitörleridir (79). Yüksek mikrodamar dantitesi, yüzey alanını arttırarak hücrelerin dolaşıma girmesini kolaylaştırır. Bu nedenle anjiyogenezin şiddeti belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu konuda kullanılan yöntemler, vasküler yüzey yoğunluğu, mikrodamar sayısı, anjiyogenik faktörlerin kan ve idrarda ölçülmesi, anjiyogenik faktörlerin doku düzeylerinin saptanmasıdır.

Finasterid prostat bezinde glandüler ve stromal kompartmanları etkileyerek involüsyona yol açması nedeni ile BPH'nın medikal tedavisinde önemli gelişmelere yol açmıştır. Bu çalışmada amaç, deneysel olarak finasterid ve dutasterid verilen ratların prostatında oluşan özellikle vaskülarite olmak üzere histopatolojik değişiklikleri araştırmaktır.

III- GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 4 Aralık 2006 tarih ve 25-06 karar numaralı onayı ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar ve Hayvan Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışma hayvan deneyi olarak planlandı ve çalışma grubu için Wistar Albino suşu ratlar kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm ratlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar ve Hayvan Laboratuvarı'ndan sağlandı ve deney süresi boyunca (15 gün) kalacakları ve laboratuvar sorumlusunun gösterdiği alana, kafesler içinde olacak biçimde yerleştirildi ve sağlıklı olarak yaşatıldılar. Tümü de eşit çevre koşullarını paylaştı ve aynı tip yiyeceklerle beslendiler. Tüm hayvanlar düzenli olarak tartıldılar ve günlük olarak genel sağlık durumları açısından kontrol edildiler.

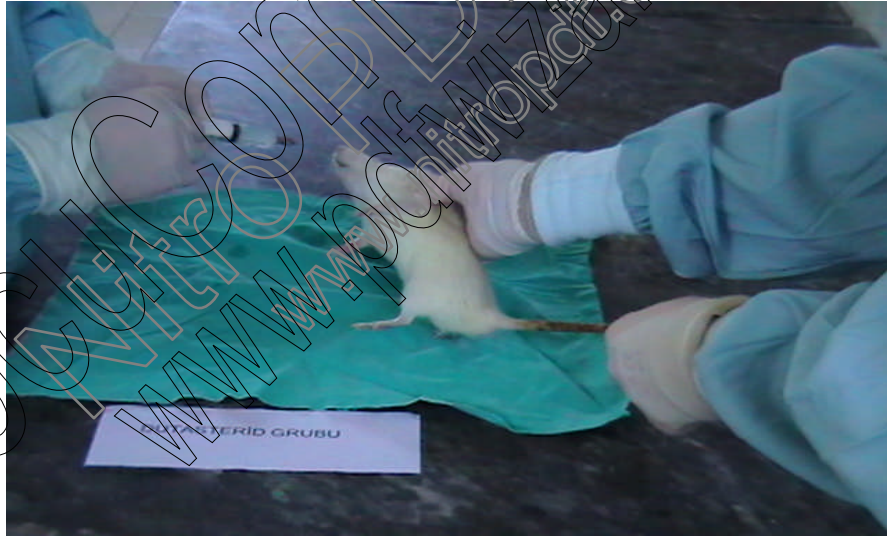
Deney süresi bitiminde, finasterid, dutasterid ve kontrol grubu anestezi madde olarak sodyum pentotal kullanılarak (150 mg/kg) intraperitoneal enjeksiyon ile eksitus edildi.

Çalışma Grubunun Oluşturulması

Deney hayvanları çalışmanın amacına yönelik olarak 3 gruba ayrıldı. 10 adet finasterid verilecek, 10 adet dutasterid verilecek ve 6 adet kontrol grubunu oluşturacak toplam 26 adet vücut ağırlıkları 219 - 302 gr arasında değişen Wistar Albino suşu rat kullanıldı. Tüm hayvanların beslenmeleri 15 günlük deney süresince "ad libitum" (istedikleri kadar yiyecek ve su ile beslenebilecekleri şekilde) olarak yapıldı. Deney grubundaki ratlara 80 mg/kg/gün finasterid 15 gün süreli olarak, dutasterid 16 mg/kg/gün 15 gün süreli olarak ratların vücut ağırlıklarına göre hesaplanarak, günlük olarak hazırlanan suda eritilmiş süspansiyon biçiminde, orogastrik gavaj enjektörü ile hergün aynı saatte verildi. Kontrol grubunun beslenmesi de "ad libitum" olarak yapıldı. Deney süresi bitiminde, deney ve kontrol grubundaki ratlar anestezi ile eksitus olduktan sonra, batın orta hat vertikal insizyon ile açılarak testisler, vezikula seminalisler ve prostat ortaya kondu. Bu organlar eksize edildi, ağırlıkları ölçüldü ve %10'luk formol solüsyonu içinde histopatolojik inceleme yapılmak üzere Patoloji Anabilim Dalına ulaştırıldı. Şekil 6-11'de deneye ait uygulamalar gösterilmiştir.



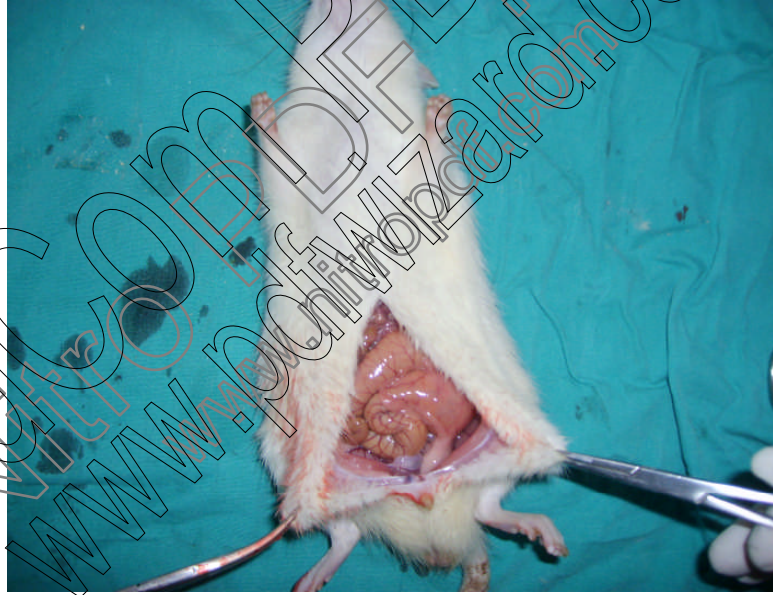
Şekil-7. Ratlara orogastrik yolla finasterid ve dutasterid verilmesinde kullanılan gavaj enjektörü.



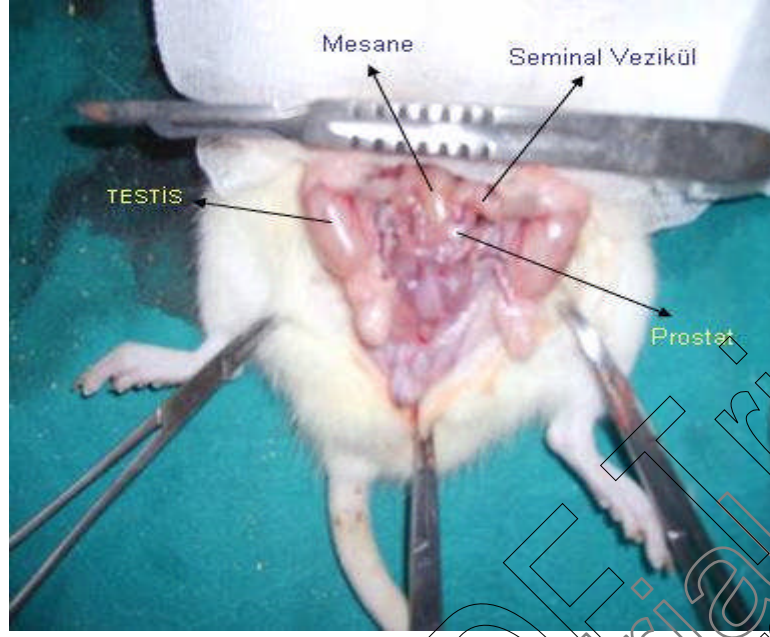
Şekil-8. Orogastrik gavaj enjektörü ile bir rata dutasterid uygulaması.



Şekil-9. Orogastrik gavaj enjektörü ile bir rata finasterid uygulaması



Şekil 10. Deney grubundan bir rata ait olan insizyonun ve iç organların görünümü.



Şekil 11. Deney grubundan bir rata ait olan prostat, vezikula seminalis, mesane, testislerin görünümü.

Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Ratlara ait prostat dokularından hazırlanan kesitler, %10'luk formaldehit ile tespit edildikten sonra rutin takibe alındı ve hematoksilin-eozin ile boyanarak histopatolojik olarak incelendi.

İmmünohistokimyasal boyama

Prostat dokusundan poly-L-lisinli lamlara alınan 2 mikronluk kesitlerde, endotele karşı CD31 antikoru kullanılarak immünohistokimyasal boyama yapıldı. Doku kesitlerine immünohistokimyasal boyama şu şekilde uygulandı: Dokular deparafinizasyon ve dehidratasyon aşamasından geçirildi. "Citrat buffer" (pH 6.0) içerisinde mikrodalga fırında 90 watt güçte 20 dakika kaynatıldı. Distile su ile yıkandı. Endojen peroksit aktivitesini gidermek için %0.1'lik H₂O₂ ile 10 dakika inkübe edildi. Distile su ile yıkandı. Üç ayrı tris yıkama solüsyonunda 5'er dakika yıkandı. Beş dakika Ultra V blok solüsyonu (LabVision, USA) ile muamele edildi. CD31 antikoru (1:100 dilüsyon, Neomarkers, USA) ile 1 gece inkübe edildi. Tris yıkama solüsyonu ile 5'er dakika yıkandı. Biotinlenmiş horseradish peroksidaz (LabVision, USA) solüsyonunda 20 dakika inkübe edildi. Tris yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kromojen olarak 3-amino-9-ethylcarbazole solüsyonunda

boyanma yoğunluğu kontrol edilerek 5-15 dakika bekletildi. Distile sudan geçirildi. Zıt boyama olarak Mayers hematoksilen (10 dakika) uygulandı. Distile suda yıkandı. Kurutularak montajlandı. Boyanan preparatlar ışık mikroskobu altında incelendi.

İmmunohistokimyasal değerlendirme

Kontrol, finasterid ve dutasterid grubuna ait ratların prostat materyallerinden hazırlanan doku kesitlerine immunohistokimyasal boyama yöntemi ile CD31 antikoruna uygulandı. Bu antikor ile pozitif endotelin işaretlenmesi hedeflendi. Ortalama mikrodamar yoğunluğunu, ortalama proliferatif mikrodamar yoğunluğunu, ortalama damar alanını ve ortalama damar çevresi uzunluğunu belirlenebilmesinde dijital görüntüleme sistemi kullanıldı. Bu amaçla immunohistokimyasal olarak CD31 antikoruna ile boyanmış doku kesitlerindeki görüntüler Nikon Eclipse E-600 mikroskoba monte edilmiş Olympus DP70 kamera sistemi ile bilgisayara aktarıldı. Görüntü analizinin gerçekleştirilmesinde BAB görüntüleme analiz sistemi (BAB A.Ş., Türkiye) kullanıldı.

Ortalama mikrodamar yoğunluğu, ortalama proliferatif mikrodamar yoğunluğu, ortalama damar alanı ve ortalama damar çevresi uzunluğunu değerlendirmek için X200 büyütmede 3 farklı alanda sayım ve ölçüm yapıldı. Ortalama mikrodamar yoğunluğu ve ortalama proliferatif mikrodamar yoğunluğunu değerlendirmek için önce küçük büyütme ile (X40) damarlanmanın en yoğun olduğu alanlar saptandı. Daha sonra X200 büyütme ile 3 farklı alandaki damarlar sayılarak ortalaması alındı. Böylece her bir rata ait prostat dokusu için mikrodamar yoğunluğu ortalaması bulundu. Bu ortalamalar toplanarak grup mikrodamar yoğunluğu ortalamaları elde edilmiş oldu. Mikrodamar yoğunluğunun belirlendiği aynı görüntülerde tek bir endotel hücresinin boyanması bile pozitif kabul edilerek sayıldı ve mikrodamar yoğunluğu sayısına eklenerek proliferatif mikrodamar yoğunluğu bulundu.

Damar alanlarının ve damar çevresi uzunluklarının hesaplanmasında da aynı görüntüler kullanıldı. Her bir olgu için 3 farklı X200 büyütme alanında saptanan damar alanı ve damar çevresi uzunlukları ortalamaları ve daha sonra bunların toplanması ile grup ortalamaları elde edilmiş oldu.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızda elde edilen veriler ortalama (ort) \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Finasterid verilen, dutasterid verilen ve kontrol grubuna ait sonuçlar istatistiksel olarak tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ve bağımsız değişkenler t-testi ile değerlendirildi. $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildi.

IV- BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen bulgular tablo II-XI'de gösterilmiştir.

Tablo II. Finasterid grubu, dutasterid grubu ve kontrol grubu ratların deney öncesi vücut ağırlıklarının (DÖVA) karşılaştırılması.

Gruplar	Deney öncesi vücut ağırlığı	P*
Kontrol Grubu (n=6)	265,16±17,55	0.70
Finasterid Grubu (n=10)	254,60±26,41	
Dutasterid Grubu (n=10)	255,00±30,20	

*: Oneway Anova

Finasterid grubu, dutasterid grubu ve kontrol grubu ratların deney öncesi vücut ağırlıkları arasında anlamlı fark yoktu (p=0.70).

Tablo III. Finasterid grubu, dutasterid grubu ve kontrol grubu ratların deney sonrası vücut ağırlıklarının (DSVA) karşılaştırılması.

Gruplar	Deney sonrası vücut ağırlığı	P*
Kontrol Grubu (n=6)	274,83±17,91	0.55
Finasterid Grubu (n=10)	262,80±25,40	
Dutasterid Grubu (n=10)	260,80±29,50	

*: Oneway Anova

Finasterid, dutasterid verilen rat grubu ve kontrol grubunun deney sonrasında ölçülen vücut ağırlıkları arasında anlamlı fark yoktu (p=0.55).

Tablo IV. Kontrol grubu, finasterid grubu ve dutasterid grubu ratların deney sonrası prostat ağırlıklarının karşılaştırılması.

Gruplar	Deney sonrası prostat ağırlığı	P*
Kontrol Grubu (n=6)	0.47±0.02	0.006
Finasterid Grubu (n=10)	0.28±0.02	
Dutasterid Grubu (n=10)	0.19±0.02	

*: Oneway Anova

Dutasterid grubunda kontrol grubuna ve finasterid grubuna göre deney sonrası prostat ağırlığında anlamlı azalma mevcuttu ($p=0.006$).

Tablo V. Kontrol grubu, finasterid grubu ve dutasterid grubu ratların deney sonrası testis ağırlıklarının karşılaştırılması.

Gruplar	Deney sonrası testis ağırlığı	P*
Kontrol Grubu (n=6)	4,45±0,69	0.44
Finasterid Grubu (n=10)	4,26±0,42	
Dutasterid Grubu (n=10)	4,09±0,55	

*: Oneway Anova

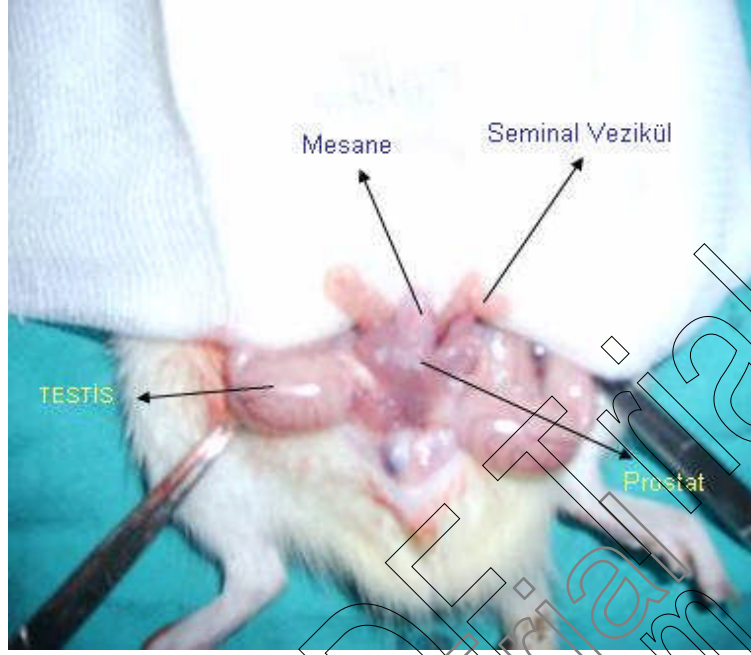
Finasterid, dutasterid verilen rat grubu ve kontrol grubunun deney sonrasında ölçülen testis ağırlıkları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.44$).

Tablo VI. Kontrol grubu, finasterid grubu ve dutasterid grubu ratların deney sonrası seminal vezikül ağırlıklarının karşılaştırılması.

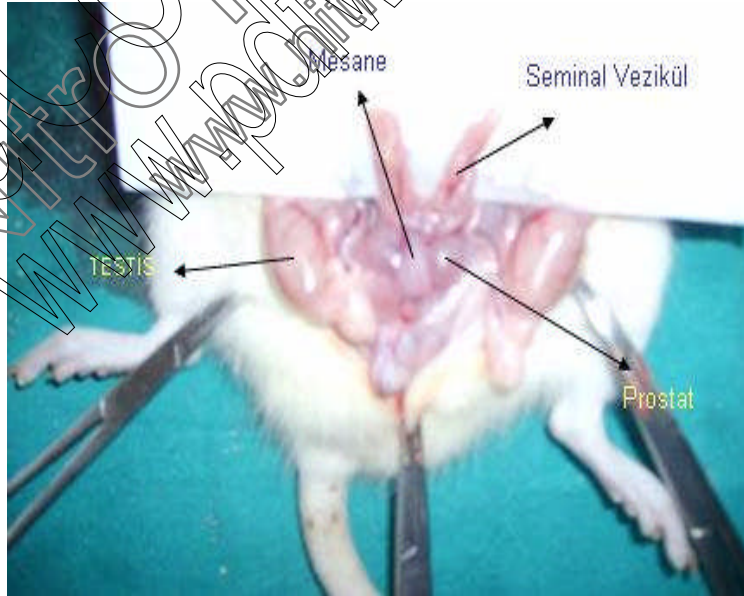
Gruplar	Deney sonrası seminal vezikül ağırlığı	P*
Kontrol Grubu (n=6)	0,48±0,02	0.001
Finasterid Grubu (n=10)	0,25±0,02	
Dutasterid Grubu (n=10)	0,24±0,02	

*: Oneway Anova

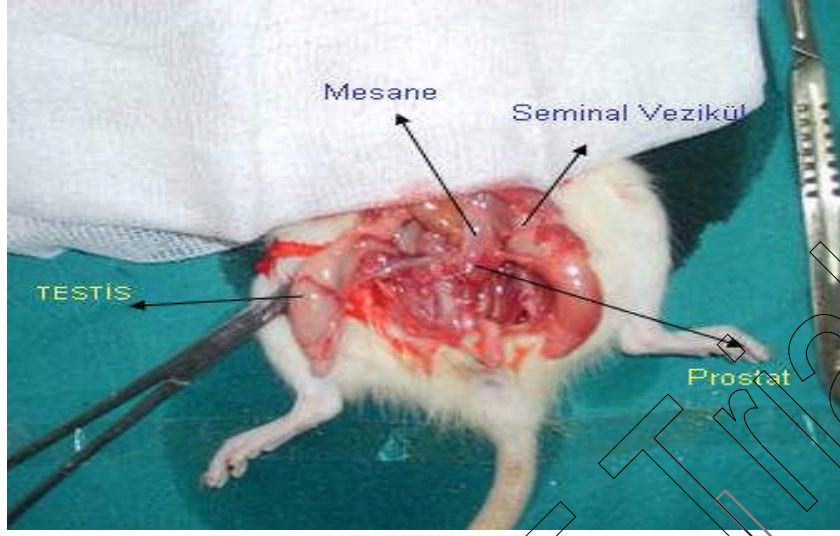
Finasterid grubu ve dutasterid grubu ratların deney sonrası seminal vezikül ağırlıkları arasında anlamlı fark yokken ($p=0.001$), her iki grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p=0.001$).



Şekil-12. Kontrol grubundan bir ratın prostat, vezikula seminalis, mesane ve testislerinin görünümü.



Şekil-13. Finasterid grubundan bir ratın prostat, vesicula seminalis, mesane ve testislerinin görünümü.



Şekil-14. Dutasterid grubundan bir ratın prostat, vezikula seminalis, mesane ve testislerinin görünümü.



Kontrol Grubu

Finasterid Grubu

Dutasterid Grubu

Şekil 15. Her üç gruba ait ratlara ait olan prostat, vezikula seminalis, mesane ve testislerin karşılaştırmalı görüntüsü. Özellikle prostat dokusunda finasterid ve dutasterid grubunda kontrol grubuna göre makroskopik küçülme dikkat çekmekte.

Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki her bir rata ait MDY, PMDY, DAL, DÇEV değerleri Tablo VII' de gösterilmiştir.

Tablo VII. Ratlarda ait MDY (mikrodamar toğunluğu), PMDY (proliferatif mikrodamar toğunluğu), DAL (ortalama damar alanı), DÇEV (damar çevresi uzunluğu ortalaması) verileri.

		MDY	PMDY	DAL	DÇEV
Kontrol Grubu (n=6)	1	6.33	8.33	205.77	56.34
	2	5.67	7.33	280.2	65.06
	3	4.00	4.67	616.61	109.09
	4	5.00	5.67	1340.06	103.95
	5	4.33	6.00	2781.31	186.53
	6	5.67	6.00	393.91	90.77
Finasterid Grubu (n=10)	1	14.00	19.67	486.32	84.36
	2	13.00	17.33	447.82	79.45
	3	13.67	17.67	1002.75	106.65
	4	10.00	12.33	807.88	122.22
	5	12.00	15.33	800.52	111.67
	6	9.67	15.00	687.5	106.66
	7	11.33	15.67	498.55	76.54
	8	11.67	13.67	2153.64	201.34
	9	9.33	12.00	470.21	99.13
	10	12.00	13.67	791.94	105.32
Dutasterid Grubu (n=10)	1	6.67	9.00	163.37	48.5
	2	9.00	11.67	816.22	103.61
	3	17.00	20.67	305.61	72.01
	4	11.67	14.67	268.92	65.09
	5	10.87	19.33	139.65	50.9
	6	11.00	18.67	258.87	67.77
	7	8.33	14.67	142.08	48.63
	8	6.67	14.00	616.91	102.07
	9	13.33	20.67	508.13	80.4
	10	8.33	11.00	197.38	56.16

Tablo VIII'de Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama mikrodamar yoğunluğu (MDY) değerleri gösterilmiştir

Tablo VIII. Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama mikrodamar yoğunluğu (MDY) değerleri.

Gruplar	N	MDY	P*
Kontrol	6	5.16	P=0.001
Finasterid	10	11.66	
Dutasterid	10	10.28	

*: Oneway Anova

MDY: mikrodamar yoğunluğu

Finasterid grubuyla dutasterid grubu arasında MDY açısından anlamlı fark saptanmazken, kontrol grubunda MDY, finasterid ve dutasterid gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük idi ($p < 0.001$).

Finasterid verilen, dutasterid verilen ve kontrol grubundaki ratların prostatındaki birim alana düşen maksimum damar sayısı (PMDY) değerleri Tablo IX'da gösterilmiştir.

Tablo IX. Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama PMDY değerleri.

Gruplar	N	PMDY	P
Kontrol	6	6.33	P=0.001
Finasterid	10	15.23	
Dutasterid	10	15.43	

*: Oneway Anova

PMDY: proliferatif mikrodamar yoğunluğu

Finasterid grubuyla dutasterid grubu arasında PMDY açısından anlamlı fark saptanmazken, kontrol grubunda PMDY, finasterid ve dutasterid gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük idi.

Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama damar alanı (DAL: mikrometrekare) Tablo X'da gösterilmiştir.

Tablo X. Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama damar alanı (DAL: mikrometrekare).

Gruplar	N	DAL	P*
Kontrol	6	936.31	P=0.10
Finasterid	10	814.71	
Dutasterid	10	341.71	

*: Oneway Anova

DAL: ortalama damar alanı

Kontrol grubuyla finasterid grubu arasında DAL açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.74$). Kontrol grubuyla dutasterid grubu arasında DAL açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.08$). Dutasterid grubunda DAL finasterid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.019$).

Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama damar çevresi uzunluğu (DÇEV: mikrometre) Tablo XI'de gösterilmiştir.

Tablo XI. Kontrol, finasterid ve dutasterid grubundaki ratların prostatındaki ortalama damar çevresi uzunluğu (DÇEV: mikrometre)

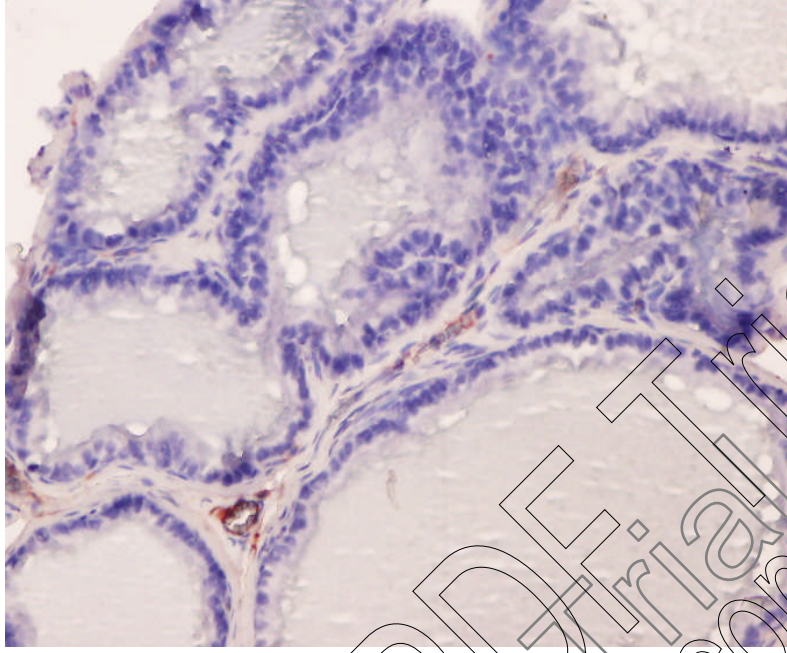
Gruplar	n	DÇEV	P*
Kontrol	6	101.95	P=0.03
Finasterid	10	109.34	
Dutasterid	10	69.51	

*: Oneway Anova

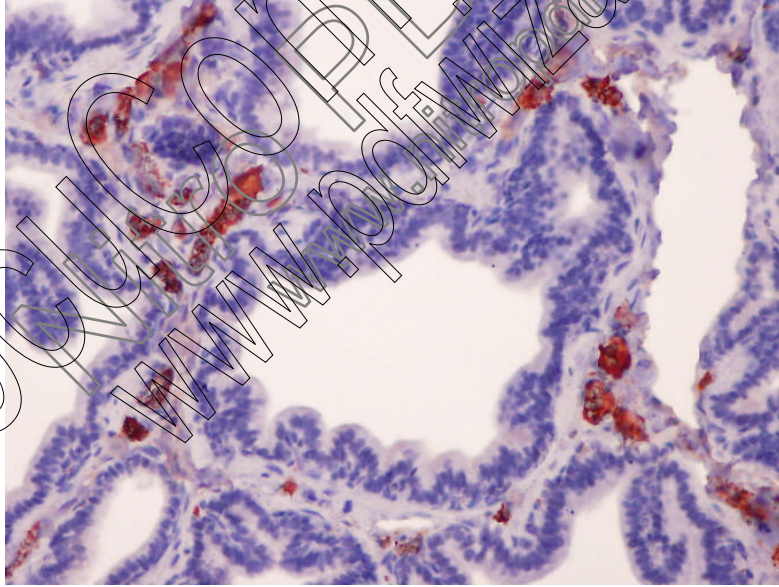
DÇEV: ortalama damar çevresi uzunluğu

Kontrol grubuyla Finasterid grubu arasında DÇEV açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.72$). Kontrol grubuyla dutasterid grubu arasında DÇEV açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.07$). Dutasterid grubunda DÇEV finasterid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p=0.007$).

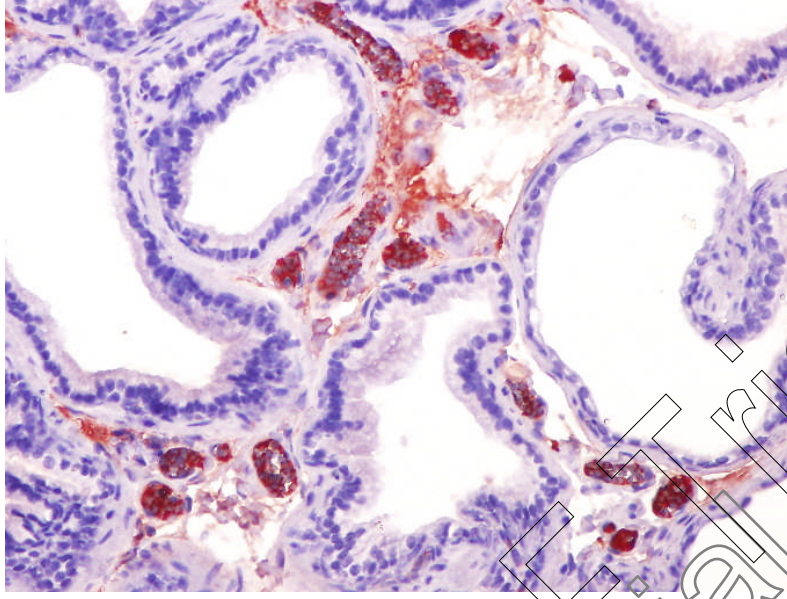
Kontrol grubu, finasterid grubu ve dutasterid grubuna ait ratların CD31 ile immunohistokimyasal boyama ile elde edilen prostat kesitlerine ait mikroskopik görüntüler Şekil 16, 17, 18'de gösterilmiştir.



Şekil-16. Kontrol grubunda prostat dokusunda az sayıda kırmızı renkte boyanmış damar yapısı (CD31, X200).



Şekil 17. Dutasterid grubu prostat dokusunda glandlar arasındaki stromada kırmızı renkte boyalı damar yapıları (CD31, X200).



Şekil 18. Finasterid grubu prostat dokusunda glandlar arasında kırmızı renkte boyalı damar yapıları (CD31, X200).

V- TARTIŞMA

Finasterid DHT seviyesini düşürerek ve endotelial büyüme faktörleri ile etkileşerek anjiyogenezi azaltır ve kanamayı önler (80). Dutasterid tedavisinin serum DHT'yi 2-4 hafta içerisinde %86-89 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (81). Androjenler prostat dokusunda hücre proliferasyonunu stimüle ederler ve programlanmış hücre ölümünü (apoptozis) baskırlarlar (70).

Ratlarda androjen deprivasyonunun programlanmış hücre ölümüne (apoptosis) yol açtığı gösterilmiştir (69). Köpek prostat epitelinin büyümesi, bazal membran ve stromal hücreler arasındaki etkileşim ile düzenlenebilmektedir (82). Köpek prostat epitel hücre fonksiyonu belirleyici olarak kullanılarak, plastik üzerinde büyüyen epitel hücrelerin, çok çabuk bu proteini salgıfama yeteneğini kaybettiği gösterilmiştir. Buna ek olarak, hücreler hızla büyümeye başlar ve sitoskeletal boyanma paternleri değişir. Aksine, eğer hücreler prostatik kollajen üzerinde büyürlerse, normal sekretuar kapasitelerini, sitoskeletal boyanma paternlerini korurlar ve çok hızlı büyümeyezler. Bu bir sınıf stromal hücre ekskretuar proteininin epitel hücre farklılaşmasını kısmen regüle ettiğinin güçlü bir kanıtıdır (15). Böylece BPH gelişimi, hücre proliferasyonunda normal engelleme mekanizmasının kaybıyla sonuçlanan ve hücre proliferasyonunu normalde inhibe eden stromal komponentteki defekt ile ilgili olabilir. Bu anormallik, otokrin şekilde de olabilir ve stromal hücrelerin proliferasyonuna yol açabilir. Hiperplastik prostatta yeni gland oluşumu, altta yatan prostatik stromanın epitelial hücre gelişimini etkilediği embriyonik sürecin yeniden uyanışını düşündürür (30,83).

Yapılan bir çalışmada, rat ventral prostatında, kastrasyon sonrası prostat kan akımında ilk 24 saatte %45'den çok azalma saptanmıştır. Kan akımındaki bu azalmanın, prostatın epitelial hücrelerindeki kayıptan daha önce oluştuğu gösterilmiştir. Kan akımındaki azalmaya bağlı prostatta iskemik bir ortam oluştuğu ve bunun sonucunda apoptozis ve dokuda atrofi geliştiği belirtilmiştir. Çalışmalarda, kastrasyonun prostat kan akımını azalttığı gösterilmiştir (84). Daha önce, prostatın endotel hücrelerinin, androjen reseptörleri eksprese etmediği bildirilmiştir (85). Eğer prostatın endotel hücreleri gerçekten androjen reseptörleri

eksprese etmiyorsa, kastrasyonun prostatın vasküler sistemine olan etkisinin, prostatta androjen reseptörü içeren, epitelyal hücreler, düz kas hücreleri, bazı fibroblastlar gibi diğer elemanlar tarafından salgılanan faktörler ile olabileceği öne sürülmüştür (86).

Hem kastrasyonun, hem de 5-alfa-redüktaz inhibisyonunun ratlarda prostat hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (59). Sonuçta finasterid DHT oluşumunu bloke ederek prostat doku proliferasyonunu azaltmaktadır (54,55). İnsan prostatında, tip 2 5-alfa-redüktaz enzimi transizyonel zonda ve stromada yerleşmiştir (56,57).

Finasterid, 5-alfa-redüktaz enzimini inhibe ederek, majör androjen olan DHT düzeyini düşürmekte, bundan ötürü de BPH'nin doğal gelişimini önlemektedir (58).

Testosteronun, endotel hücreleri için mitojen olan çeşitli anjiyogenik faktörlerin ya da vazodilatatör maddelerin salgılanmasına yol açtığı öne sürülmüş, ancak bu faktörlerin ne olduğunun tam olarak bilinmediği belirtilmiştir. Ratlarda yapılan deneysel bir başka çalışmada, kastrasyondan 7 gün sonra ventral prostatta VEGF için mRNA ekspresyonunun anlamlı oranda azaldığı, daha sonra testosteron verilmesi sonucu, anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir (87). Testosterona bağlı stimule olan VEGF sentezi sonucu endotel hücre proliferasyonunun arttığı ve sonuçta kan akımının arttığı belirtilmiştir (88,89). Prostatta yapılan başka bir çalışmada da, immunreaktif VEGF'in testosteron verilmesi ile uyarıldığı, androjen deprivasyonu ile ise baskılandığı bildirilmiştir (59). İntraprostatik testosteron düzeyinin artması ve buna bağlı olarak VEGF sentezinin uyarılması sonucu vaskülaritenin azalmamış olabileceği düşünülebilir.

Rat ventral prostatında VEGF dışında, bazik fibroblast büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü beta-1, hepatosit büyüme faktörü gibi diğer anjiyogenik bir takım faktörlerin kastrasyon ile uyarıldığı, testosteron ile baskılandığı gösterilmiştir. Bu bulgu ise bu faktörlerin salınımının testosteron artışı ile artmadığını göstermektedir (90). Finasteridin, ratların ventral prostatında IGF-I ve IGF-I reseptör geninin ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiş ve bunun da finasteridin antiproliferatif etkisinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (91). Finasterid ile tedavi edilen olgularda bFGF ekspresyonunun belirgin olarak

azaldığı saptanmıştır. Finasteridin bFGF ekspresyonu için negatif düzenleyici rol oynadığı öne sürülmüştür (92).

Finasteridin, testosteronun DHT'ye dönüşümü inhibe ederek, androjenler ile kontrol edilen anjiyogenezden sorumlu büyüme faktörlerinin salınımını azalttığı ve sonuçta prostatik kanamayı azalttığı öne sürülmüştür (93). Marshall ve Narayan anjiyogenezin BPH'da önemli olduğunu ve androjen baskılanması anjiyogenezini baskılayabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu bilim adamları, prostatta androjen baskılanmasına yol açabilen herhangi bir yöntemin, prostatik asiner hücrelerde apoptoza ve anjiyogenezin baskılanmasına yol açtığını öne sürmüşlerdir (94).

Finasterid verilmesi prostatta DHT düzeyini azaltırken, testosteron düzeyini yaklaşık 10 kat arttırdığı bildirilmiştir (69). Bu durum kastrasyondan farklılık göstermektedir, çünkü kastrasyonda hem testosteron hem de DHT düzeyi birlikte azalmaktadır. Prostattaki vaskülarite üzerine etki eden çeşitli büyüme faktörlerinin bir kısmı, testosteron düzeyinden olumlu yönde etkilenirken, bir kısmı da olumsuz yönde etkilenmektedir. Tüm bunlar prostattaki vaskülarite üzerine birçok faktörün etki ettiğini göstermektedir. Sonuçta, tüm bu faktörlerin net etkisi olarak vaskülaritede azalma ya da artma oluşacaktır.

Yapılan bir deneysel çalışmada ratlara 40 mg/kg/gün finasterid 1, 3, 7 gün süre ile verilmiştir ve çalışmanın 7. gününde ventral prostat ağırlığının %28, prostat kan akımının ise %51 oranında azaldığı görülmüştür. Finasterid verilen ratlarda ventral ve dorsal prostatlara olan kan akımında, kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu sonuçların da, prostata olan kan akımının androjenik kontrol altında olduğunu gösterdiği öne sürülmüştür (95).

Androjenlerin hangi mekanizma ile prostat vaskülaritesini etkiledikleri tam bilinmemektedir. Androjen reseptörlerinin, olasılıkla prostatın vasküler yapılarında yerleşmiş olabileceği belirtilmiştir (88). Bu da androjenlerin etkilerini, androjen reseptörleri içeren stromal ve epitelyal hücrelerde DHT'ye bağlı vazoaktif maddelerin salınımından sağladığı öne sürülmüştür (95).

Büyük prostatı olup da TUR-P yapılan (>30 gramdan çok doku rezeksiyonu yapılan) olgulardan, TUR-P öncesi 2-4 ay süreli Finasterid verimesinin,

perioperatif kanamayı azalttığı bildirilmiştir (96). Yine bu çalışmada Finasteridin, testosteronun DHT'ye dönüşümünü önleyerek, anjiogenezisten sorumlu androjenler ile kontrol edilen büyüme faktörlerinin salınımının azalması sonucu, prostatik kanamanın azalmış olabileceği belirtilmiştir (96). Yapılan bir çalışmada klinik BPH'ı olan ve gros hematüri nedeniyle BPH ile ilişkili cerrahi geçiren 22 hasta değerlendirilmiştir. 10 hasta finasterid tedavisi almıştır, 12'si herhangi bir tedavi almamıştır. Mikrodamar dansitesinin belirlenmesi için CD34 antikorları kullanılmıştır. Finasterid tedavisi alan BPH'lı hastalarda prostatik mikrodamar dansitesinin belirgin derecede azaldığı saptanmıştır (97).

Altı hafta süre ile 160 mg/kg/gün dozunda finasterid verilmesi ile prostatta yüksek finasterid konsantrasyonuna ulaşıldığı gözlenmiştir (66).

Kendi çalışmamızda intraprostatik finasterid ve dutasterid düzeyi ölçümü yapılsa da, 15 gün süre ile 80 mg/kg/gün finasterid ve 16 mg/kg/gün dutasterid verilmiştir. Prostat ağırlıklarındaki anlamlı azalma olması ve oluşan atrofik bulgularla belirli histopatolojik değişiklikler düşünüldüğünde, intraprostatik olarak yeterli finasterid ve dutasterid düzeyinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Rat, köpek gibi deney hayvanlarında yapılan deneysel çalışmalarda, uzun süreli oral finasterid verilmesinin, prostatın glandüler, fibromusküler doku komponentinde ve vaskülaritesinde de azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (66,72).

Örneğin, Laroque ve arkadaşları finasterid verilen köpeklerde, prostatik stromada vaskülaritenin azaldığını, bunun yerine gevşek olarak kollejen lifleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinin yerleştiğini göstermiştir (72). Prahalada ve arkadaşları finasterid verilen ratlarda, fibrovasküler içerikte %50 azalma olduğunu göstermişlerdir (66). Bu çalışmada 1 yıl süre ile 20, 40 ve 80 mg/kg/gün finasterid verilen ratların prostatlarında stromal ve glandüler kompartmanlarının mutlak volümünde anlamlı azalma saptanmıştır. Prostatik epitelyal ve stromal hücre yoğunluklarına bakıldığında ise (bir gram ağırlığındaki prostattaki hücrelerin sayısı), finasterid verilen grupta stromal hücre yoğunluğunda anlamlı bir artışın olduğu, buna karşın epitelyal hücre sayısında anlamlı bir değişikliğin olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte finasterid verilen grupta, kontrol grubuna oranla prostat bezine düşen epitelyal ve stromal hücrelerin total sayısında anlamlı bir azalma saptanmıştır. Prostattaki küçülmenin

hem glandüler hem de stromal kompartmanlardaki azalmaya ve gland başına düşen mutlak hücre sayısındaki azalmaya bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada da finasterid verilmesine bağlı prostat ağırlığının anlamlı olarak azaldığı, prostattaki hem stromal hem de glandüler komponentlerin azaldığı, prostat bezi başına düşen epitelyal ve stromal hücre sayısının anlamlı olarak azaldığı, epitelyal hücre yoğunluğunun değişmediği, buna karşın stromal hücre yoğunluğunun anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir. Hacim fraksiyonlarına bakıldığında ise, glandüler kompartmanın azaldığı, buna karşın stromal kompartmanın arttığı gözlenmiştir. Kendi çalışmamızda finasterid ve dutasterid verilen ratlarda kontrol grubuna göre prostat ağırlıklarında anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Finasterid verilmesinin prostatın hem glandüler hem de stromal yapılarında azalmaya ve atrofiye yol açtığı gösterilmiştir (68). BPH'lı erkeklere 6 ay süre ile finasterid verilmesi ile yapılan bu klinik çalışmada prostatların histopatolojik incelenmesi sonucunda epitelyal volümün azaldığı gösterilmiştir. Mutlak stromal volüm azalmasına karşın tüm prostat volümü içindeki yüzdesi artmıştır.

Finasterid ile yapılan bir klinik çalışmada, total prostat ortalama hacminin ve ortalama transizyonel zon hacminin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Finasteridin asıl etkisinin prostatın glandüler komponentinde olduğu, buna karşın stromal komponentinde çok az etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu etkinin daha çok transizyonel zonda olduğu bildirilmiştir (76).

Vasküler yapıyı değerlendirmede CD31 immunhistokimyasal boyama dışında F8 ve CD34 de kullanılmaktadır. Bunlar içinde en spesifik boyayan CD31'dir (98).

Klinik bir çalışmada hematürisi olan ve TUR-P öncesi 12 ay süre ile 5 mg/gün finasterid verilen ve verilmeyen olguların prostat dokularının immunohistokimyasal incelenmesinde FVIII/CD34 boyanması sonucu mikrovasküler yoğunluk (MVD) hesaplanmış, finasterid alan grupta 32 ± 9.4 SD (standart sapma), almayan grupta ise 63.9 ± 29 SD ($p < 0.05$) olarak saptanmıştır. Sonuçta finasterid verilmesine bağlı MVD'nin %50-70 azaldığı saptanmıştır. Finasteridin vasküler büyüme faktörlerinin ekspresyonunu azaltmış olabileceği ve diğer büyüme faktörlerinin (epitelyal büyüme faktörleri ve reseptörleri) de ekspresyonunu azaltmış olabileceği öne sürülmüştür (98).

Sieber ve arkadaşları (99) yaptıkları bir çalışmada BPH'ya sekonder gros hematürinin finasteridle tedavisini değerlendirmişlerdir. 42 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 28'inin gros hematüri tedavisi için en az altı ay finasterid tedavisi aldığı saptanmış ve 28 hastanın 25'inde (%91) finasterid tedavisi sonrası hematürinin tedavi edildiği saptanmıştır. Sonuç olarak finasteridin prostatik kanamaya sekonder olan gros hematürinin tedavisinde etkili bir ajan olduğu saptanmıştır.

Haggstrom ve arkadaşları (101) yaptıkları çalışmada üç aylık finasterid tedavisinin ratlarda MVD üzerine azaltıcı etkisi olduğunu gösterememiştir. Bu durum ilaç tedavisi ile glandın küçülmesine ve total kan damarlarının sayısının azalmasına bağlı olabilir ve bu nedenle MVD'yi etkilememesi olabilir.

Robert ve arkadaşları (102) yaptıkları çift kör çalışmada; 52-85 yaşları arasında, prostat volümü 30 ml'nin üstünde olan 214 hastayı randomize olarak üç gruba ayırmıştır. 1. grup TUR-P'den 4 hafta önce ve 2 hafta sonrasına kadar plasebo, 2. grup TUR-P'den önce ve sonra 2 hafta 0.5 mg/gün dutasterid, 3. grup TUR-P'den önce 4 hafta ve sonrasında 2 hafta boyunca 0.5 mg/gün dutasterid almıştır. Gruplar arasında perioperatif kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p < 0.004$). Dutasterid tedavisi prostatik üretra veya nodüler hiperplazi alanlarındaki MVD'yi değiştirmedir.

Finasterid insanda BPH dokusundaki epitel ve stromal hücrelerinde testosteronun DHT'ye dönüşümünü inhibe etmektedir. Bu inhibisyonun belirgin olarak epitelde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni, epitel ve stromada 2 ayrı 5-alfa-redüktaz izoenziminin olduğu ve bunların K_i değerlerinin birbirinden değişik olmasıdır (62). K_i , inhibisyon katsayısıdır. Ortalama inhibisyon katsayısı olan K_i epitelde, stromaya göre anlamlı olarak daha düşüktür. Bu da finasteridin epitelyal komponentte, stromaya göre anlamlı olarak daha güçlü inhibisyon yaptığını göstermektedir (62). Vücut dokularında ve prostatta vasküler yapılar stromada yer almaktadır. İnsan prostatındaki epitelyal ve stromal hücrelerdeki 5-alfa-redüktaz enzim aktivitelerinde belirgin ayırım olduğu belirtilmiştir (63). Bu da enzimlerin V_{max} ve K_m değerlerindeki farklılıktan ötürüdür (64). Sonuç olarak çalışmamızda da finasterid ve dutasterid alan ratların prostatlarında makroskopik olarak izlenebilen anlamlı küçülme gözlenmiştir. Bu,

finasteridin ve dutasteridin prostat ağırlığını belirgin olarak azalttığını göstermektedir. Özellikle dutasterid grubunda finasterid grubuna göre prostat ağırlığındaki azalma daha belirgin olup dikkat çekicidir.

Sonuç olarak çalışmamızda finasterid ve dutasterid verilen ratlarda MDY açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0.001$), kontrol grubunda MDY her iki gruba göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p=0.001$). Finasterid ve dutasterid grubu arasında PMDY açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak kontrol grubunda her iki gruba göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p=0.001$) Damar alanı ortalaması (DAL) açısından incelendiğinde kontrol grubuyla dutasterid ve finasterid grubu arasında anlamlı fark saptanmazken, dutasterid grubunda finasterid grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.019$). Damar çevresi uzunluğu ortalamasının (DÇEV) dutasterid grubunda finasterid grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p=0.007$).

VI- SONUÇLAR

- 1) Finasterid grubu, dutasterid grubu ve kontrol grubu ratların deney öncesi ölçülen ortalama vücut ağırlıkları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.70$).
- 2) Finasterid, dutasterid verilen rat grubu ve kontrol grubunun deney sonrasında ölçülen vücut ağırlıkları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.55$).
- 3) Dutasterid grubunda kontrol grubuna ve finasterid grubuna göre deney sonrası prostat ağırlığında anlamlı azalma saptandı ($p=0.0006$).
- 4) Finasterid, dutasterid verilen rat grubu ve kontrol grubunun deney sonrasında ölçülen testis ağırlıkları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.44$).
- 5) Finasterid grubu ve dutasterid grubu ratların deney sonrası seminal vezikül ağırlıkları arasında anlamlı fark yokken, her iki gruptaki ratların seminal vezikül ağırlıkları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p=0.001$).
- 6) Ortalama mikro damar yoğunluğu (MDY) açısından incelendiğinde; finasterid ve dutasterid grupları arasında anlamlı fark saptanmazken, kontrol grubunda MDY, finasterid ve dutasterid gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı ($p=0.001$).
- 7) Ortalama birim alana düşen maksimum damar sayısı (PMDY) yönünden incelendiğinde ise; kontrol grubunda PMDY; finasterid ve dutasterid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir ($p=0.001$). Finasterid ve dutasterid grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 8) Ortalama damar alanı (DAL) açısından incelendiğinde; kontrol ve finasterid grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.74$). Kontrol ve Dutasterid grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0.08$), Dutasterid grubunda finasterid grubuna göre DAL anlamlı şekilde düşük idi ($p=0.019$).

9) Kontrol ve finasterid grubu arasında damar çevresi uzunluğu ortalaması (DÇEV) açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.72$). Kontrol ve dutasterid grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0.07$), dutasterid grubunda finasterid grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.007$).

DOAJ.COM PDF Trial
WWW.DOAJ.COM

VII- ÖZET

AMAÇ: Finasterid ve dutasterid verilen ratların prostatlarında özellikle vasküler olmak üzere histopatolojik değişikliklerin araştırılması.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışma grubundaki 20 adet Wistar Albino suşu rata günlük 80 mg/kg/gün finasterid (n=10) veya 16 mg/kg/gün dutasterid (n=10), 15 gün boyunca orogastrik gavaj enjektörü ile verildi. Kontrol grubundaki 6 rata ilaç verilmedi. Deney sonunda ratlar anestezi ile sakrifiye edildikten sonra, testisleri, veziküla seminalisleri ve prostatları cerrahi olarak eksize edildi. Prostat kesitleri, endoteli işaretlemek için CD31 antikorunu ile immunohistokimyasal olarak boyandı ve ışık mikroskobu altında incelendi.

Ortalama mikrodamar yoğunluğu (MDY), ortalama proliferatif mikrodamar yoğunluğu (PMDY), ortalama damar alanı (DAL) ve ortalama damar çevresi uzunluğu (DÇEV), 3 farklı alanda X200 büyütmede dijital görüntüleme sistemi kullanılarak hesaplandı.

BULGULAR: Çalışma sonunda kontrol, finasterid ve dutasterid gruplarında prostat ağırlığı sırasıyla; 0.47 ± 0.02 gr, 0.28 ± 0.02 gr ve 0.19 ± 0.02 gr olarak tespit edildi ($p=0.006$). Kontrol, finasterid ve dutasterid gruplarında MDY değerleri sırasıyla; 5.16, 11.66 ve 10.28 olarak bulundu ($p=0.001$). Kontrol, finasterid ve dutasterid gruplarında PMDY sırasıyla; 6.33, 15.23 ve 15.43 olarak saptandı ($p=0.001$). Dutasterid grubunda DAL ve DÇEV değerleri, finasterid grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olarak bulundu (341.71 'e karşı $814.71 \mu\text{m}^2$, $p=0.019$ ve 69.51 'e karşı $109.34 \mu\text{m}$, $p=0.007$).

SONUÇLAR: Dutasterid grubunda, deney sonrası prostat ağırlığında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu. Dutasterid ve finasterid gruplarında MDY kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, fakat finasterid ve dutasterid verilen ratlarda farksız olduğu saptandı.

VIII-SUMMARY

Purpose: To investigate the histopathological changes, particularly vascular changes on prostate glands of the rats that were treated with finasteride and dutasteride.

Material and method: Either finasteride 80 mg/kg/day (n=10) or dutasteride 16 mg/kg/day (n=10) for 15 days were administered to 20 Wistar Albino rats daily in study group with orogastric gavage syringe. No drugs were administered to the control group (n=6). At the end of the study, all rats were anesthetically sacrificed and their testicles, seminal vesicles and prostates were excised surgically. Prostatic sections were stained with CD31 antibodies immunohistochemically to mark endothelium and were examined under light microscopy.

The mean microvessel density (MVD), mean proliferative MVD (PMVD), mean vessel area (MVA) and the mean length of vessel circumference (MVCD) were measured in three different areas on X200 magnification by using digital imaging system.

Results: The weight of the prostate at the end of the study in control, finasterid and dutasterid group was: 0.47 ± 0.02 gr, 0.28 ± 0.02 gr and 0.19 ± 0.02 gr, respectively ($p=0.006$). The MVD in control, finasterid and dutasterid group were 5.16, 11.66 and 10.28, respectively ($p=0.001$). The PMVD in control, finasterid and dutasterid group was 6.33, 15.23 and 15.43, respectively ($p=0.001$). The MVA and the MVCD were significantly lower in dutasterid group compared to finasteride group (341.71 vs. $814.71 \mu\text{m}^2$, $p=0.019$ and 69.51 vs. $109.34 \mu\text{m}$, $p=0.007$, respectively).

Conclusion: In the dutasteride group there was a statistically significant decrease in the weight of the prostate gland at the end of study compared to the other groups. The MVD was significantly higher in dutasteride and finasteride group compared to control group, but not different between finasteride and dutasteride group.

IX- KAYNAKLAR

- 1- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC. The Development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132: pp. 474-479.
- 2- Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. The prevalence of prostatism: A Population-Based survey of urinary symptoms. J Urol 1993; 150: 85-89.
- 3- Fang-Liu GU, Tong-Li Xia, Xiang-Tian Kong. Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. Urology 1994; 44: 688-699.
- 4- Kaya C, Ozyurek M, Turkeri LN. Comparison of microvessel densities in rat prostate tissues treated with finasteride, bicalutamide and surgical castration: a preliminary study. Int J Urol 2005; 12: 194-198.
- 5- Clark CV, Hermann DJ, Cunningham Gr, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor. J Urol 2005; 12: 514-515.
- 6- Foley CL, Kirby RS. 5 alpha-reductase inhibitors: what's new?. Curr Opin Urol 2003; 13: 31-37.
- 7- Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA, Vasjovic L, Hochberg DA, Basillote JB, Fracchia JA. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. J Urol 2003; 169: 20-23.
- 8- James D. Brooks. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell-Walsh Urology, 9th ed, Philadelphia, 2007, p. 56.
- 9- James D. Brooks. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell-Walsh Urology, 9th ed, Philadelphia, 2007, p. 63.
- 10- James D. Brooks. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell-Walsh Urology, 9th ed, Philadelphia, 2007, p. 62.
- 11- Ramzi S. Cotran, Vinay Kumar. The male genital tract. Robbins pathologic basis of disease, 60th ed, Philadelphia, 1999, p. 1025.

- 12- Barry MJ. Medical outcomes research and benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl.* 1990; 3: 61-74.
- 13- Narayan P, Tewari A. Overview of α -blocker therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998; 51:38-45.
- 14- Ekman P. BPH epidemiology and risk factors. *Prostate* 1989; 2(suppl):23-31
- 15- Walsh P. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia, In Walsh PC, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, 7th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp. 1429-1452.
- 16- Akdaş A, H. Çam and H. Özveri, Benign Prostat Hiperplazisi, in *Temel Üroloji*, Anafarta K. et al, Editors. 1998: p. 833-853.
- 17- Grayhack JT. Changes with aging in human seminal vesicle fluid fructose concentration and seminal vesicle weight. *J Urol* 1961; 86; 142.
- 18- Coffey DS. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles, In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds): *Campbell's Urology*, 6th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1992; 221-301
- 19- McConnell J, Prostatic growth. New insights into hormonal regulation. *Br J Urol* 1995. 76(1): p. 5-10.
- 20- Barrack E, Bujnovszky P, Walsh P. Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic, and malignant prostatic tissue: *Cancer Res*, 1983; 6: 24-27.
- 21- Alkibay T. Benign Prostat Hipertrofinin etyolojisi Anafarta K (ed). Güneş Yayınevi, Ankara, 2001, pp. 206-222
- 22- Walsh P. and J Wilson, The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstenediol. *J Clin Invest* 1976; 57: 1093-1097.
- 23- Russell D. and Wilson J. Steroid 5 α -reductase: Two genes/ two enzymes. *Annu. Rev. Biochem*, 1994; 63: 25.
- 24- Brown CT, Nuttall MC. Dutasteride: A new 5-alpha-reductase inhibitor for men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Prac* 2003; 57: 705-709

- 25- Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5-alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2002; 19: 413-425.
- 26- Moore R.J. Concentration of dihydrotestosterone and 3-androstenediol in naturally occurring and androgen induced prostatic hyperplasia in the dog. *J Clin Invest*, 1979; 64: 1003-1004
- 27- McKeehan W, Adams P. Heparin binding growth factor/prostatropin attenuates inhibition of rat prostate tumor epithelial cell growth by transforming growth factor type. *In Vitro Cell Dev. Biol* 1988; 24: 243-244
- 28- Begun F. Regional concentration of basic fibroblastic growth factor in normal and benign hyperplastic human prostates. *J Urol* 1995; 153: 839-843.
- 29- Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: An overview. *Urology* 1999; 53:1-6.
- 30- McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. *Urol Clin North Am*, 1990; 17: 477-480
- 31- Levin R. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. *Urol Clin North Am*, 1995; 22: 263-283.
- 32- McConnell J. Benign Prostatic Hyperplasia, Diagnosis and treatment. *Clinical Practice Guideline. No:8 AHCPR Publication*. 1994; 582: 36-42
- 33- Alivizatos G, Nordling J, Sant GR, Emberton M. EAU 2004 guidelines on assesment, therapy and follow up of men with lower urinary tract sytptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2004; 46: 547-554.
- 34- Chapple CR. Medical therapy and quality of life. *Eur Urol* 1998; 34: 1-48.
- 35- Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge Th, and The β -sitosterol Study Group. Randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial of β -sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 1995; 345:1529-1532.
- 36- Cockett ATK, Houry S, Aso Y, Chatelain C, Denis L, Griffiths K, Murphy G. Proceedings of the 3rd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) *J Urol* , 1996; 32: 637-639
- 37- Elhilali MM, Ramsey EW, Barkin J. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996; 47: 335-342

- 38- Lepor H. Does prostate volume (PV) predict response to terazosin and finasteride monotherapy and terazosin/finasteride combination therapy? A subset analysis of the VA Cooperative BPH Medical Therapy Study. *J Urol* 1996; 155: 574-578
- 39- Finasteride Study Group, Finasteride (mk9060) treatment for benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993; 22: 291-299.
- 40- Boyle P, Gould A. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology*, 1996; 48: 398-405.
- 41- Denis L. The evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic obstruction. In: Denis L, Griffiths K., Khoury S., Cockett ATK., McConnell J, Chatelain C. (Proceeding 4th International Consultation on benign prostatic hyperplasia. Paris, Plymouth, Plymbridge Distributers Ltd. 1998; 669-684.
- 42- Peters D H, Sorkin EM. Finasteride a review of its potential in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drugs*, 1993; 46: 177-208
- 43- Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the 5 α -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2003; 44: 82-88.
- 44- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434-441.
- 45- O'Leary MP, Roehrborn CG, Andriole G, Nickel C, Boyle P, Hoefner F. Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5 α -reductase inhibitor. *BJU Int* 2003; 92: 262-266.
- 46- Boyle P, Roehrborn C, Harkaway R, Logie J, Rosette J, Emberton M. 5-alpha-reductase inhibition provides superior benefits to alpha bolckade by preventing AUR and BPH-related surgery. *Eur Urol* 2003; 4: 1-8.
- 47- Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 2-7.

- 48- Krieg M, Tunn S. Androgens and Human Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). In: Nieslag E, Behre HM (eds), Testosterone Action Deficiency Substitution. Berlin: Springer Verlag, 1990; 219-244.
- 49- George FW, Johnson L, Wilson JD. The effect of a 5 α -reductase inhibitor on androgen physiology in the immature male rat. *Endocrinology* 1989; 125: 2434-2438.
- 50- Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, Yoshiki S. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev* 1987; 8:338-362.
- 51- Belis JA. Methodological basis for the radioimmunoassay of endogenous steroids in human prostatic tissue. *Invest Urol* 1980; 17: 332-336.
- 52- Weisser H, Tunn S, Debus M, Krieg M. 5 α -reductase inhibition by finasteride (Proscar) in epithelium and stroma of human benign prostatic hyperplasia. *Steroids* 1994; 59: 616-620.
- 53- Rasmusson GH, Reynolds GF, Steinberg NG. Azasteroids: structure-activity relationships for inhibition of 5 α -reductase and of androgen receptor binding. *J Med Chem* 1986; 29: 2298-2315.
- 54- Brooks JR, Berman C, Primka RL, Reynolds GF, Rasmusson GH: 5 α -reductase inhibitory and anti-androgenic activities of some 4-azasteroids in the rat. *Steroids* 1986; 47: 1-19.
- 55- Rittmaster RS. Finasteride. *N Engl J Med* 1994; 330: 120-125.
- 56- Berman DM, Russel DW. Cell-type-specific expression of rat steroid 5 alpha reductase isozymes. *Proc Nat Acad Sci* 1993; 90: 359-363.
- 57- Levine AC, Wang JP, Ren M, Eliashvili E, Russel DW, Kirshenbaum A. Immunohistochemical localization of steroid 5-alpha-reductase 2 in the human male fetal reproductive tract and adult prostate. *J Clin Endocr Metab* 1996; 81: 384-389.
- 58- Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, Lehtonen T, Tveter K. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995; 46: 631-637.

- 59- Rittmaster RS, Magor KE, Manning AP, Norman RW, Lazier CB. Differential effect of 5 α -reductase inhibition and castration on androgen regulated gene expression in rat prostate. *Molecular Endocrinology* 1991; 5: 1023-1029.
- 60- Geller J. Effect of finasteride, a 5 α -reductase inhibitor on prostate tissue androgens and prostate-specific antigen. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1552-1555.
- 61- Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz R, McGinley JU, Walsh P, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, Vaughan ED, Pappas F, Taylor A, Binkowitz B, Jennifer NG. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1185-1192.
- 62- Weisser H, Krieg M. In vitro inhibition of androstenedione 5 α -reduction by finasteride in epithelium and stroma of human benign prostatic hyperplasia. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1998; 67: 49-55.
- 63- Tunn S, Hochstrate H, Grunwald I, Flüchter St H, Krieg M. Effect of aging on kinetic parameters of 5 α -reductase in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 979-985.
- 64- Rennie PS, Bruchofsky N, McLoughlin MG, Batzold FH, Dunstan-Adams EE. Kinetic analysis of 5 α -reductase isoenzymes in benign prostatic hyperplasia (BPH). *J Steroid Biochem* 1983; 19: 169-173.
- 65- Weisser H, Tunn S, Debus M, Krieg M. 5 α -reductase inhibition by finasteride (Proscar) in epithelium and stroma of human benign prostatic hyperplasia. *Steroids* 1994; 59: 616-620.
- 66- Prahalada SR, Keenan KP, Hertzog PR, Gordon LR, Peter CP, Soper KA, Zwieten MJ, Bokelman DL. Qualitative and quantitative evaluation of prostatic histomorphology in rats following chronic treatment with finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor. *Urology* 1994; 43: 680-685.
- 67- Boudon C, Lobaccaro JM, Lumbrosso S, Lechevallier E, Mottet N, Gibelin B, Sultan C. 5 alpha-reductase activity in cultured epithelial and stromal cells from normal and hyperplastic human prostates—effect of finasteride(Proscar), a 5 alpha-reductase inhibitor. *Cell Mol Biol* 1995; 41: 1007-1015.

- 68- Marks LS, Partin AW, Dorey FJ, Gormley GJ, Epstein JI, Garris JB, Macarian ML, Shery ED, Santos PB, Stoner E, DeKerion JB. Long-term effects of finasteride on prostate tissue composition. *Urology* 1999; 53: 574-580.
- 69- Rittmaster RS, Manning AP, Wright AS, Thomas LN, Whitefield S, Norman RW, Lazier CB, Rowden G. Evidence for atrophy and apoptosis in the ventral rat prostate rats given the 5-alpha reductase inhibitor finasteride. *Endocrinology* 1995; 136: 741-748.
- 70- Kyprianou N, Isaacs JT. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. *Endocrinology* 1998; 122: 552-553.
- 71- Rouleau M, Leger J, Tenniswood M. Ductal heterogeneity of cytokeratins, gene expression and cell death in the rat ventral prostate. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 2003-2013.
- 72- Laroque PA, Prahallada S, Gordon LR, Molon Noblot S, Bagdon WJ, Duprat P, Peter CP, Van Zwieten MJ. Effects of chronic oral administration of a selective 5-alpha-reductase inhibitor, finasteride, on the dog prostate. *Prostate* 1994; 24: 93-100.
- 73- Tunn S, Hochstrate H, Habenicht UF, Krieg M. 5-alpha reductase activity in epithelium and stroma of prostates from intact and castrated dogs treated with androstenedione, the aromatase inhibitor 4-methyl-1,4-androstadiene-3,17-dione, and cyproterone acetate. *Prostate* 1988; 12: 243-253
- 74- Price D. Comparative aspects of development and structure in the prostate. *Monogr Natl Cancer Inst* 1963; 12: 1-25
- 75- Prahallada S, Rhodes L, Grossman SJ, Heggan D, Keenan KP, Cukierski MA, Hoe CM, Berman C, van Zwieten MJ. Morphological and hormonal changes in the ventral and dorsolateral prostatic lobes of rats treated with finasteride, a 5-alpha reductase inhibitor. *The Prostate* 1998; 35: 157-164
- 76- Marks LS, Partin AW, Gormley GJ, Dorey FJ, Shery ED, Garris JB, Subong EN, Stoner E, de Kernion JB. Prostate tissue composition and response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997; 157: 2171-2178

- 77- Hudson PB, Boake R, Trachtenberg J. Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. The North American Finasteride Study Group. *Urology* 1999; 53: 690-695
- 78- Kalebic T, Gabrisa S, Glaser B, Liotta LA. Basement membrane collagen: degradation by migrating endothelial cells. *Science* 1983; 221: 281-283
- 79- Polverini PJ, Leibovich SJ. Induction of neovascularization in vivo and endothelial proliferation in vitro by tumor associated macrophages. *Lab Invest* 1984; 51: 635-642.
- 80- Crea G, Sanfilippo G, Anastasi G, Magno C, Vizzini C, Inferrera A. Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for benign prostatic hyperplasia. *Urol Int.* 2005; 74 : 51-53.
- 81- Hahn RG, Fagerstrom T, Tammela TL, Van Vierssen Trip O, Beisland HO, Duggan A, Morrill B, Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. *BJU Int.* 2007 ; 99 : 587-94.
- 82- Isaacs J. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate* 1984; 5: 545-548
- 83- Cunha GR. Hormone induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymalepithelial interactions. *Recent Prog Horm Res*, 1983; 39: 559-598.
- 84- Shabsigh A, Chang DT, Heitjan DF, Kiss A, Olsson CA, Puchner PJ, Buttyan R. Rapid reduction in blood flow to the rat ventral prostate gland after castration: preliminary evidence that androgens influence prostate size by regulating blood flow to the prostate gland and prostatic endothelial survival. *Prostate* 1988; 36 :201-206.
- 85- Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrin* 1991; 129: 3187-3192.
- 86- Hayek OR, Shabsigh A, Kaplan SA, Kiss AJ, Chen M-W, Burchardt T, Burchardt M, Olsson CA, Buttyan R. Castration induces acute vasoconstriction of blood vessels in the rat prostate concomitant with a reduction of prostatic nitric oxide synthase activity. *J Urol* 1999; 162: 1527-1531.

- 87- Haggström S, Lissbrant IF, Bergh A, Damber JE. Testosterone induces vascular endothelial growth factor synthesis in the ventral prostate in castrated rats. *J Urol* 1999; 161:1620-1625.
- 88- Lekas E, Johansson M, Widmark A, Bergh A, Damber JE. Decrement of blood flow precedes the involution of the ventral prostate in the rat after castration. *Urol Res* 1997; 25: 309-314.
- 89- Franck-Lissbrant I, Häggström S, Damber J-E, Bergh A. Testosterone stimulates angiogenesis and vascular regrowth in the ventral prostate in castrated adult rats. *Endocrinology* 1998; 139:451-456.
- 90- Nishi N, Oya H, Matsumoto K, Nakamura T, Miyanaka H, Wada F. Changes in gene expression of growth factors and their receptors during castration-induced involution and androgen-induced regrowth of rat prostate. *Prostate* 1996; 28: 139-152.
- 91- Huynh H, Raouf MS, Brock GB. Reduction of ventral prostate weight by finasteride is associated with suppression of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-1 receptor genes and with an increase in IGF binding protein 3. *Cancer Res* 1998; 58: 215-218.
- 92- Saez C, Gonzalez-Baena AC, Japon MA, Giraldez J, Segura DI, Rodriguez-Vallejo JM, Gonzalez-Esteban J, Miranda G, Torrubia F. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptors FGFR1 and FGFR2 in human benign prostatic hyperplasia treated with finasteride. *The Prostate* 1999; 40: 83-88.
- 93- Puchner PJ, Miller ML. The effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a preliminary report. *J Urol* 1995; 154: 1779-1782
- 94- Marshall S, Narayan P. Treatment of prostatic bleeding: suppression of angiogenesis by androgen deprivation. *J Urol* 1993; 149: 1553-1554.
- 95- Lekas E, Bergh A, Damber J-E. Effects of finasteride and bicalutamide on prostatic blood flow in the rat. *BJU Int* 2000; 85: 962-965.
- 96- Hagerty JA, Ginsberg PC, Harmon JD, Harkaway RC. Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with transurethral resection of the prostate. *Urology* 2000; 55: 684-689.
- 97- Hochberg DA, Basillote JB, Armenakas NA, Vasovic L, Shevchuk M, Pareek G, Fracchia JA. Decreased suburethral prostatic microvessel density in finasteride

treated prostates: a possible mechanism for reduced bleeding in benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2002; 167: 1731-1733.

98- Bailey DM, Foley SJ, Wedderburn A. Effect of finasteride on microvessel density(MVD) in patients with recurrent haematuria related to prostatic hypertrophy(BPH). *J Urol* 1999; 161: 363-367.

99- Sieber PR, Rommel FM, Huffnagle HW, Breslin JA, Agusta VE, Harpster LE, The treatment of gross hematuria secondary to prostatic bleeding with Finasteride, *J Urol* 1998 ; 159: 1232-1233.

100- Roger Kirby. Evaluation and Nonsurgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia, In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, 9th ed, WB Saunders, Philadelphia, 2007, pp. 2766-2802.

101- Haggstrom S, Topping N, Møller K. Effects of finasteride on vascular endothelial growth factor. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 182-187.

102- Robert G. Hahn B, Tim F, Teuvo T, Vierssen T, Hans B, Annette D, Betsy M. Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. *BJU International* 2007; 99: 587-594.