

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTATİZM SEMPTOMLARI İLE BAŞVURAN HASTALARDA
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF ARTIK İDRAR MİKTARI İLE
PROSTATEKTOMİDEN YARAR GÖRME ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

Dr. Eyüp COŞAR

UZMANLIK TEZİ

Sivas - 2007

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTATİZM SEMPTOMLARI İLE BAŞVURAN HASTALARDA
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF ARTIK İDRAR MİKTARI İLE
PROSTATEKTOMİDEN YARAR GÖRME ARASINDAKİ İLİŞKİSİ**

**Dr. Eyüp COŞAR
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Semih AYAN

Sivas - 2007

GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH); yaşlanan erkekte alt üriner sistem semptomları (AÜSS)'nin en sık görülen sebebidir. Etiyolojiiyi belirlemede birçok çalışma yapılmış fakat tam bir sonuç alınamamıştır. BPH oluşumunda etkili iki kesin ve önemli faktör yaşlanma ve androjenlerin varlığıdır.

Yaşlı popülasyonun giderek artması neticesinde, doğan her iki erkekten birinde %88 olasılıkla yaşamı BPH'ya bağlı sorunlardan birisiyle etkilenecektir. BPH'nın sebep olduğu üriner sistem obstrüksiyonuna bağlı ölüm oranı 1.8/100.000'dir [1].

Histolojik BPH'nın 40'lı yaşlardan sonra hemen her erkekte geliştiği bilinmektedir. Çalışmalarda 30 yaştan genç erkeklerde BPH bulgusunun olmadığı ve her bir yaş grubundaki prevalanslara bakıldığında 80'li yaşlarda erkeklerde %88 oranında bir pik oluşturduğu gösterilmiştir [84]. Tüm dünyada yaşam sürelerinin belirgin bir şekilde uzuyor olması BPH'nın önümüzdeki yıllarda morbidite, mortalite ve ekonomik açıdan çok önemli bir sağlık sorunu olacağını göstermektedir.

Prostat hacmi yaşla birlikte yavaş ve sabit bir şekilde artmaktadır, Prostat büyüklüğü dijital rektal muayene (DRM) ile tahmin edilebilmekte, transrektal ultrasound (TRUS) ve MR ile hesaplanabilmektedir. Prostat hacmi ile semptomlar arasında korelasyon bulunmamaktadır. BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik tektiller, PSA, üroflowmetri (idrara akım hızı ölçümü), miksiyon sonrası mesanede kalan artık idrar miktarı (PMAİ) kullanılmaktadır. Araştırmalarda normal artık idrar miktarının 9-224ml arasında değiştiği bildirilmiştir [86].

PMAİ ve ürodinamik (basınç-akım) çalışmaları kullanılarak işeme basıncı ve mesane instabilitesi değerlendirilebilmekte, sensitizasyona sebep olan gerçek

bir obstrüksiyon var ise tesbit edilebilmektedir. Obstrüksiyon gösterilmiş olan hastaların cerrahiden fayda görme olasılıkları daha yüksektir.

Ayrıca, semptomatik değerlendirmede önerilen [85] Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) anketi ile hafif, orta ve şiddetli olarak semptomatik değerlendirilmeleri yapılmaktadır. Bu semptom skoru aynı zamanda tedaviye cevabı yada hastalığın ilerlemesini belirlemede en önemli göstergedir ve hayat kalitesi ile arasında güçlü korelasyon bulunmaktadır.

Obstrüksiyonun neden olduğu detrusör fonksiyonundaki değişiklikler mesane ve sinir sistemindeki yaşa bağlı değişiklikler birleşince sık idrara çıkma, acil idrar hissi ve noktüri gibi en rahatsız edici şikayetler ortaya çıkmaktadır.

BPH ile ilgili bilgiler, bu hastalığın infravezikal obstrüksiyon ve yaşlanmanın alt üriner sistemde yol açtığı değişiklikler sonucu ortaya çıkmış bir semptomlar kompleksi olduğunu göstermektedir.

Histolojik BPH, benign prostat büyümesi ve AÜSS arasındaki ilişki karmaşıktır. Prostat büyümesi her zaman klinik belirtilerle ilişkili değildir [2]. Ayrıca AÜSS sadece BPH'ya özgü olmayıp alt üriner sistemin benign veya malign pek çok hastalığına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Benzer olarak alt üriner sistem semptomları aynı yaş grubundaki bayanlarda da hatırı sayılır biçimde görülmektedir.

BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomları olan hastaların tedavisinde ise; bekle-gör, medikal tedavi, fitoterapi, minimal invaziv cerrahi ve invaziv cerrahi yöntemler yapılmaktadır.

Özetle BPH; ciddi anlamda ölüm riski taşımayan ama yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Bu nedenle karar verme süreçlerinin standart hale getirilmesi önemlidir. Zira tedavi edilmeye çalışılan şey yaşam kalitesidir.

GENEL BİLGİLER

BPH, özellikle 50 yaş üzeri erkek popülasyonunda çok sık karşımıza çıkan bir sağlık problemidir ve alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile karakterizedir. BPH yaşlanma ile yakından ilişkili bir durumdur. Yaşamı tehdit edici olmamasına karşın AÜSS şeklinde ortaya çıkan klinik görünüm hastanın yaşam kalitesini azaltmaktadır [2]. 65 yaş üzeri erkeklerin %30 kadarında rahatsız edici alt üriner sistem semptomları meydana gelebilir [3]. Uzun süre yaşayan hemen her erkekte (90 yaşına giren erkeklerin %90'ında) mevcut olan histolojik bir tanıdır [6]. BPH histolojik olarak prostatın periüretal zonundan başlayan stromal ve epitelyal hücre hiperplazisi olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalarda toplumda görülme sıklığı yaşlara göre değişmektedir. Alt üriner sistem semptomlarının prevalansını ölçen bir çalışma, 40-79 yaş arası hastalığın başladığı ve ilerlediğini ortaya konmuştur [7]. 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. Çin'de yapılan otopsilerde yaşa göre BPH oranları 41-50 yaş için %13.2, 51-60 yaş için %20, 61-70 yaş için %50, 71-80 yaş için %57, 81-90 yaş için %83.3 olarak bulunmuştur [8]. BPH, yaşlı erkekleri etkileyen en sık hastalıklardan biri olmasına rağmen, etiolojisi ve patofizyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Erkeklerde prostatik büyümenin etiolojisini bulmak için yapılan yoğun araştırma çabalarına rağmen, sebep ve etki ilişkisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Önceden; BPH klinik semptomlarının, kitleye bağlı rezistans artışına bağlı olduğu (statik obstrüksiyon) düşünülüyordu. Günümüzde ise semptomların belirgin kısmının statik + dinamik obstrüksiyona ve yaş ile indüklenen detrusor disfonksiyonuna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Buradaki dinamik komponent; prostattaki ve üretradaki düz kas tonusunun, α 1-adrenoseptörlerin sempatik aktivasyonu sonucu artmasına karşılık gelir [9]. BPH ile bağlantılı hastayı ileri derecede rahatsız edebilen alt idrar yolu semptomlarının giderilmesini hedef alan tedaviler de bu nedenle, benign prostat hiperplazisinin statik ve/veya dinamik komponentinin azaltılmasına yöneliktir.

BPH tedavisinde kesin kür, ancak cerrahi girişimle sağlanmaktadır.

1.1. ANATOMİ

Prostat yetişkinlerde fibromusküler 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 montanumun iki yanından prostatik üretraya açılır. Prostat bezi sıkıştırılmış, ters yüz edilmiş konik bir yapı olarak erkek üretrasını sarar ve mesane boynu ile devam eder. Apeksi inferiordadır 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 fasiası ile ayrılmıştır. Apekte puboprostatik ligamanla pubik kemiğe tutunur. Üretra, prostat cismini önden arkaya delerek geçer ve prostat apeksinin anterosüperiorundan çıkar [10]. Prostatın yaklaşık %30'u musküler doku, kalanı glandüler epitelyumden oluşur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitelyum ile döşelidir. Prostatik duktuslar prostatik üretranın posterioruna drene olurlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır. McNeal glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transisyonel zon olarak üç, non-glandüler yapıları ise fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır [10].

Anterior fibromusküler Stroma

Fibröz ve musküler 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, verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir.

Transisyonel zon

Tüm prostatın %5'inden azını oluşturmalarına 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 arterial 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 [10].

Prostat İnnervasyonu

İnferior hipogastrik pleksustan gelen sinir lifleri prostatın çevresinde prostatik pleksusu meydana getirirler. Prostatik pleksus prostat bezi ve kapsülündeki düz kas liflerini innerve eden birçok kısa noradrenerjik nöronlar içerir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisinden de zengin sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler hipogastrik (presakral) sinirlerden (T10-L2) köken alır ve muhtemelen tümüyle sekretuardır, fakat bazı lifler preprostatik sfinkteri de inerve ederler. Parasempatikler ise spinal kordun sakral segmentlerinden (S2-4) kaynaklanarak prostat m.üsk.uler stromasında dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler, bu sayede preprostatik üretra için esas üriner fonksiyonu sağlarlar [10].

Gosling'e göre kolinerjik sinirler prostatik kapsül düz kaslarını inerve ederken prostatik stromadaki düz kasları hem kolinerjik hem de noradrenerjik sinirler inerve eder. Prostat içindeki glandüler acinilerin az bir kısmı kolinerjik

sekretomotor inervasyona sahiptir. Parasempatik stimülasyonun sekresyonu artırdığı bilinmektedir. Yine in vitro çalışmalarda prostat kapsülünün sinirsel stimülasyona atropine duyarlı kontraktıl yanıt veren bir kolinerjik komponente sahip olduğu gösterilmiş ancak daha sonraki çalışmalar bu muskarinik kolinoseptörlerin stimülasyonunun prostatta belirgin motor rolü olduğuna dair kanıt sağlayamamıştır [11].

1.2.EMBRİYOLOJİ

Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitelyum tomurcuklarından gelişir. Bu basit tübüler oluşumlar 11.haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16.haftada gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanırlar. Bu mezenkimal hücreler 16.haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22.haftada müsküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür. Beş grup epitelyum tomurcuğundan daha önce bahsedilen beş farklı lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirinden oldukça ayırık olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşirler. Her bir lobun tübülleri iç içe girmez, yalnızca yan yana dururlar.

1.3.EPIDEMİYOLOJİ

1.3.1.Prevelans ve İnsidans

Prostat Büyümesi ve Histolojik Hiperplazi:

Prostat, fetal gelişim sırasında, puberte sırasında, çoğu erkekte genç-orta yaşlarda da belirgin olarak büyümeye devam eder. Puberte sonunda, prostat yaklaşık 26 grama ulaşır ve BPH gelişmedikçe bu ağırlığını korur. 4.dekadın başlarında erkeklerin sadece %8'inde histolojik BPH varken 51 ile 60 yaş

arasındaki erkeklerin %50'sinde ve 80 yaş üzeri erkeklerin %90'ında benign prostat hiperplazisinin histolojik bulguları vardır. BPH gelişmeyecekse 45 yaşından sonra atrofi başlar ve prostat giderek küçülür. Otopside histolojik olarak konfirme edilen benign prostat hiperplazisinde prostat ağırlığının 33 ± 16 gr. Olduğu tespit edilmiştir [6]. Johns Hopkins Üniversitesi Hastanesi'nde enükleasyon ile alınan BPH lezyonlarının lojistik büyüme analizi, büyük ihtimalle benign prostat hiperplazisinin 30 yaşından önce başladığını göstermiştir [6]. Erkeklerde prostat ağırlığının hesaplanan ikiye katlanma zamanı 31 ile 50 yaş arasında 45 yıl, 51-70 yaş arası erkeklerde 10 yıl, 70 yaş üzeri erkeklerde 100 yıldır. Bu bilgiler yaşlı erkeklerde prostatik büyümenin çok yavaş olduğunu ve bu dekattaki semptomların progresyonunun detrusor disfonksiyonu gibi non-prostatik faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir [12].

1.3.2.Risk Faktörleri

Yaş ve normal androjen hormon statüsü BPH için majör etiyolojik risk faktörleridir; hastalık 20 yaşındaki erkeklerde veya puberteden önce kastrasyon olan erkeklerde görülmez. Otopsi ve popülasyona dayalı çalışmalar, prostat boyut ve prostatizm prevelansında yaşa bağlı artışı açık olarak göstermektedir. Tahminen prostatik yaşlanma, ya büyümeyi başlatan etkilerin kazanılması ya da büyümeyi inhibe eden etkilerin kaybı ile beraberdir ki bunların her ikisi de normal androjen seviyesini gerektirir [12].

Japon erkeklerindeki düşük prevelans haricinde, benign prostat hiperplazisinin histopatolojik prevelansında, prostat boyutunda ve klinik olarak tanı konulan benign prostat hiperplazisinde açık ırksal farklılıklar belirgin değildir [13]. Histolojik benign prostat hiperplazisinin yaşa spesifik otopsi prevelansı çok az jeolojik ve ırksal farklılık gösterir [14]. Örneğin Japon erkekleri, Minnesota veya İskoçya'daki erkeklere nazaran daha düşük prostat büyüme prevelansına ve üriner sistem semptomlarına sahip bulunmuştur [15].

Epidemiyolojik çalışmalarda sigara ile BPH ve prostatizm arasındaki ilişki açık değildir. Eğer sigaranın BPH üzerine negatif bir etkisi varsa bu nikotinin hormonal etkilerine bağlı değildir. Nikotinin insanlarda serum testosteron

seviyelerini artırdığı [16] ve köpek prostatında dihidrotestosteronu artırdığı [17] bilinmektedir.

Hepatik siroz ve BPH arasındaki ilişkiyi inceleyen otopsi çalışmalarının çoğunda siroz olan erkeklerde daha düşük otopsi prevalansı bulunmuştur [13]. Yüksek alkol tüketimi plazma testosteron seviyelerini düşürebilir ve östrojen seviyelerini artırabilir, karaciğer hastalığından bağımsız olarak prostat büyümesini negatif olarak etkileyebilir [17].

1.4.ETİYOLOJİ

BPH histopatolojik olarak, prostatın periüretral bölgesinde stromal ve epitelyal hücrelerin sayıca artması olarak ifade edilir. Etiyolojisinde, androjenler, östrojenler, stromal epitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler birlikte veya tek başına rol alabilir. Bununla beraber iki faktörün BPH etiyolojisinde kesin gerekliliği ortaya konmuştur: yaş ve fonksiyonel testis [12,18].

1.4.1.Hiperplazi

Bir organda hücre sayısı ve organın hacmi, hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki dengeye bağlıdır [19]. Bir organın büyümesi hücre proliferasyonundaki artışla olabileceği gibi hücre ölümündeki azalma ile de olabilir. Deneysel modellerde androjenler ve büyüme faktörleri hücre proliferasyonunu uyarmasına rağmen, insan benign prostat hiperplazisinde açık bir aktif proliferatif süreç kanıtı olmadığından hücre proliferasyonunun rolü tartışmalıdır. Benign prostat hiperplazisinin erken fazlarında hücrelerin proliferasyonu hızlı olmasına rağmen, oturmuş hastalık tablosunda hücre proliferasyon hızı azalmış veya normal prostat dokusu ile aynı görünmektedir. Androjenler prostatta, sadece normal hücre proliferasyonu ve farklılaşması için değil, aynı zamanda aktif olarak hücre ölümünü inhibe etmek için de gereklidir. Tahminen normal prostatta uyuyan kök hücreler nadiren bölünür, fakat bölündükleri zaman DNA sentez ve hücre proliferasyonuna gitme yeteneği olan geçici proliferatif olan ikinci tip hücreler oluştururlar; böylece prostatta hücre

sayısını korurlar. Prolifere olan hücreler bir kez son farklılaşma süreci doğrultusunda olgunlaştıkları zaman, programlanmış hücre ölümüne gitmeden önce sınırlı bir ömre sahiptirler. Yaşlanma süreci bu maturasyon sürecinde bir engeli tetikler, böylece son farklılaşan hücrelerde progresyon azalır, hücre ölüm oranı tümüyle düşer. Bu hipotezin indirekt bulgusu, epitelyum hücre farklılaşması parametrelerinden olan sekresyonun, yaş ile azaldığı gözleminde gelir ki bu da, sekretuar yeteneği olan farklılaşmış hücrelerin sayısını azaltabilir [12].

1.4.2.Androjenlerin Rolü

Androjenler direkt olarak benign prostat hiperplazisine sebep olmamasına rağmen, BPH ve prostat gelişimi, puberte ve yaşlanma sırasında testiküler androjenlerin varlığını gerektirir [20]. 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, direkt olarak androjen bağımlı süreçleri uyarır. Prostatta, nükleer membrana bağlı bir enzim olan steroid 5α -redüktaz, testosteronu bu dokuda temel androjen olan dihidrotestosterona çevirir [12,18,20]. 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 arttıran 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.

1.4.3. Androjen Reseptörleri

Prostat, diğer androjen bağımlı organlardan farklı olarak, yaşam boyunca androjene cevap verme yeteneğini korur. Prostatta androjen reseptör seviyeleri yaşlanma boyunca yüksek kalır [20-21]. 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 [12].

1.4.4. 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 [12,22].

Her biri ayrı genlerle kodlanan, iki ayrı steroid 5 α -redüktaz enzimi keşfedilmiştir [23,24]. TipI 5 α -redüktaz, deri ve karaciğer gibi ekstraprostatik dokularda baskın enzimdir ve finasteride ile zayıfça inhibe edilir. TipII 5 α -redüktaz, ekstraprostatik dokularda da bulunmasına rağmen prostatik dokuda baskın enzimdir. Finasteride ve epristeride tarafından inhibisyona oldukça duyarlıdır. Yeni bir 5 α -redüktaz inhibitörü olan dutasteride hem TipI hem de TipII enzime kompetitif olarak bağlanarak, iki enzimi de inhibe eder [25,26]. TipII 5 α -redüktaz enzimi, normal prostat gelişiminde ve yaş ilerledikçe hiperplazik büyümede kritik öneme sahiptir. TipII 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.

1.4.5. 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 [27]. Östrojen, androjenin etkileri ile yaşlı köpek prostat stromasını uyurabilmekte ve kollajenin total miktarında artışa neden olmaktadır [28].

Erkeklerde yaş arttıkça serum östrojen seviyeleri, serum testosteron seviyelerine oranla rölatif veya mutlak olarak artar. Benign prostat hiperplazisinde östrojenin intraprostatik seviyelerinin arttığını gösteren bulgular mevcuttur. Büyük hacimli benign prostat hiperplazili hastalar, periferik dolaşımda yüksek östradiol seviyelerine sahip olma eğilimindedirler [29]. Dolayısı ile yaşa bağlı olarak prostat büyüklüğü artmakta ve böylece doku testosteron yoğunluğu azalmasına karşılık östrojenlerin etkisi ile DHT oluşumu ve nükleer androjen reseptör sayısı artmakta ve androjenin mitojenik etkisi oluşmaktadır. Dolaylı olarak da hücre ölüm hızı azalmaktadır. Yine BPH dokusunda androjenleri östrojene dönüştüren aromataz enzim aktivitesi normal prostat dokusuna göre fazla bulunmuştur [18].

1.4.6. Stromal-Epiteliyal Etkileşim

Köpek prostat epitelinin büyümesi, bazal membran ve stromal hücreler arasındaki etkileşim ile düzenlenebilmektedir [19]. Köpek prostat epitel hücre fonksiyonu belirleyici olarak kullanılarak, plastik üzerinde büyüyen epitel hücrelerin, çok çabuk bu proteini salgılama 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 büyümeyizler. Bu, bir sınıf stromal hücre ekscretuar proteininin epitel hücre diferansiasyonunu kısmen regüle ettiğinin güçlü bir kanıtıdır [12]. 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 oluşum süreci, altta yatan prostatik stromanın epitelyum hücre gelişimini etkilediği embriyonik sürecin yeniden uyanışını düşündürür [30,31]. Benign prostat hiperplazisinde normal gelişim sırasında gözlemlenen prostatik stromal-epitelyal etkileşimlerin çoğu, solubl büyüme faktörleri veya büyüme faktörü benzeri özellikleri olan ekstraselüler matriks tarafından yürütülür. Bu model, prostatik stromal hücrede 5 α -redüktazın hücresel lokalizasyonunu verir [32].

1.4.7. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri hücre bölünmesi ve farklılaşmasını uyaran bazı durumlarda ise inhibe eden küçük peptid moleküllerdir. Yüzeyinde büyüme faktörü içeren spesifik reseptör taşıyan hücreler bir dizi transmembran ve intrasellüler sinyal mekanizmaları sonrası büyüme faktörlerine cevap vermektedirler. Büyüme faktörleri ile steroid hormonlar arasındaki ilişki hücre çoğalmasına karşı hücre ölümü arasındaki dengeyi değiştirerek BPH'ne sebep olmaktadır. Steroid hormonların BPH oluşumundaki tetik mekanizmayı başlattıkları, ancak gelişimin tamamlanmasından peptid büyüme faktörlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Özellikle epidermal büyüme faktörü (EGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β)'nin bu mekanizmanın işleyişinde aktif rol aldığı belirtilmiştir. EGF, KGF, FGF ve IGF BPH sürecinde büyümeyi stimüle edici faktörlerin etkisini artırmada ve düzenlemede rol oynamaktadırlar. TGF- β 'nin etkisi ise diğerlerinden farklı bir şekilde kendini göstermektedir. TGF- β normalde, tek başına hücreler üzerinde inhibisyona ve hücre ölümüne yol açarken, EGF varlığında sadece epitelyum hücrelerin proliferasyonunu engellemektedir. Bu nedenle TGF- β 'nin prostat epitelyum hücrelerinin proliferasyonunun regülasyonunda görevli olduğu düşünülmektedir.

1.4.8.Genetik ve Ailesel Faktörler

Johns Hopkins Üniversitesi'nde yapılan çalışmada; erken yaşta fazla miktarda doku (>37gr.) 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 [12]. Sonuç olarak; benign prostat hiperplazisinin, ilerleyen yaşla birlikte oluşan hormonal değişikliklerle birlikte androjenlerin anahtar rol oynadığı karşılıklı bir etkileşim ağı sonucunda peptid hormonlar ve proto-onkojenler aracılığı ile stromadaki embriyonik büyüme potansiyelinin reaktivasyonu neticesinde oluştuğu söylenebilir [12].

1.5.PATOFİZYOLOJİ

Prostatik hiperplazi üretral rezistansı artırarak, mesane fonksiyonunda kompensatuar değişikliklere sebep olur. Detrüsör fonksiyonunda obstrüksiyonun etkilediği değişiklikler, hem mesane hem de sinir sistemi fonksiyonunda yaşa bağlı değişikliklerle uyuşan ve en sık ratslanan BPH şikâyetleri olan pollakiüri, urgency ve noktüriye sebep olur.

1.5.1.Anatomik Özellikler

McNeal 1978'de ilk olarak, benign prostat hiperplazisinin prostatın periüretral transisyonel zonundan geliştiğini gösterdi [33]. Transisyonel zon, preprostatik sfinkterin hemen eksternalinde iki ayrı gland içerir. Transisyonel zonun ana duktusları, verumontanum yakınındaki üretral angulasyon noktasındaki üretral duvarın laterallerinden çıkar. Transisyonel zon duktuslarının orijini, üretra aksına uzanan ve preprostatik sfinkter içerisinde tanımlanan periüretral zon glandlarıdır. Tüm BPH nodülleri ya transisyonel zonda ya da periüretral bölgede gelişir [12,18,30]. Benign prostat hiperplazisinin erken dönemlerinde transisyonel zon nodülleri preprostatik sfinkterin ya hemen yakınında ya da içerisinde oluşur görünmesine rağmen, hastalık ilerledikçe ve küçük nodüllerin sayısı arttıkça,

transisyonel veya periüretal zonların herhangi bir kısmında bulunabilirler. Bununla birlikte, transisyonel zon, nodüllerin gelişiminden bağımsız olarak yaş ilerledikçe de büyür [12,30].

İnsan prostatının önemli özelliklerinden biri, alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) gelişiminde önemli rol oynayan prostatik kapsülün varlığıdır [34]. Doğal olarak BPH oluşumunun geliştiği bilinen tek diğer cins olan köpekte, prostat kapsülü olmadığı için prostatizm semptomları nadiren gelişir. Olasılıkla kapsül, doku ekspansiyonunun basıncını üretraya iletir ve üretral rezistansta artışa neden olur. Böylece, insanlarda benign prostat hiperplazisinin klinik semptomları sadece prostatik boyuttaki yaşa bağlı artışa değil aynı zamanda insan glandının anatomik yapısına da bağlı olabilir. Kapsülün öneminin klinik bulgusu; prostatik kapsülün insizyonunu takiben, prostat hacmi aynı kalmasına rağmen, belirgin derecede idrar akım hızı iyileşmesinin gösterilmesi ile açıkça saptanmıştır.

Prostatın boyutu, obstrüksiyon derecesi ile ilişkili değildir. Dinamik üretral rezistans, prostatik kapsül ve anatomik pleomorfizm, klinik semptomların oluşumunda, glandın boyutundan daha önemlidir. Bazı vakalarda, mesane boynundaki periüretal nodüllerin baskın büyümesi median loba sebep olur. Median lob, periüretal orijinli olmalıdır, çünkü bu alanda transisyonel zon yoktur. Median lob büyümesinin rastgele mi olduğu, yoksa bu büyüme paterninde altta yatan bir genetik hassasiyet mi olduğu açık değildir.

1.5.2. Histolojik Özellikler

BPH gerçek bir hiperplazik süreçtir. Histolojik çalışmalar, hücre sayısında artışı gösterir [30]. Buna ek olarak, köpeklerde timidin uptake çalışmaları, DNA sentezindeki artışı açıkça gösterir [28]. Benign prostatik hipertrofi terimi patolojik olarak doğru değildir. Erken periüretal nodüllerin çoğu tamamen stromal karakterdedir. Bu küçük stromal nodüller, minimal kollajen ve çok miktarda soluk ground substans ile embriyonik mezenkime benzer. Erken stromal nodüllerin esas olarak fibroblast benzeri hücreler mi içerdiği yoksa düz kas hücre tipine doğru bir farklılaşma mı olduğu çok açık değildir. Aksine, en

erken oluşan transisyonel zon nodülleri, bir miktar stroma azalması ile birlikte olabilen glandüler doku proliferasyonunu gösterir [30]. Başlangıçta görülen ve tutulmayan transisyonel zon dokusundan farklı olmayan minimal stroma, primer olarak matür düz kas dokusu içerir. Nodül içerisinde tamamen yeni bir duktal sisteme yol açan, varolan duktuslardan çıkan bu glandüler nodüller, yeni oluşmuş küçük duktus dallarından orijin alır. Bu tip yeni gland formasyonu, embriyonik gelişim dışında nadirdir. Bu proliferatif süreç, epitel yüksekliğinde artışa ve verilen alan içerisinde glandların sıkı bir şekilde toplanmasına neden olur. Yaş artışı ile birlikte gözlemlenen transisyonel zon hacim artışı, sadece artmış nodül sayısı ile değil aynı zamanda zonun tüm boyutundaki artışla da ilgilidir [12]. 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]. Rezeke doku örneklerinde, stroma-epitel yüzdelerinde belirgin derecede pleomorfizm vardır. Primer olarak küçük rezeke glandlarda yapılan çalışmalar, fibromusküler stromanın baskın olduğunu gösterir [35,36]. Daha çok enükleasyon ile çıkarılan daha büyük glandlarda ise primer olarak epitelyal nodüller baskınlık gösterir [37]. Stroma-epitel oranlarındaki artış, bunun stromal bir hastalık olduğunu göstermez; stromal proliferasyon epitelyal hastalığa da bağlı olabilir [12].

1.5.3. Prostatik Düz Kasın Önemi

Hiperplazik prostatta, prostatik düz kas glandın volümünü gösterir. Prostattaki düz kas hücreleri, tahminen kontraktıl özellikleri ile, diğer düz kas içeren organlardakine benzerdir. Stromal ve epitel hücrelerdeki ve en önemlisi ekstrasellüler matriksteki elastik maddeler, aktif düz kas kontraksiyonundan bağımsız olarak pasif doku gücünü oluşturur. Bununla birlikte, adrenerjik sinir sisteminin uyarılması, prostatik üretral rezistansta dinamik artışa neden olur. α -reseptör blokerleri ile bu uyarının engellenmesi bu cevabı açıkça azaltır.

α -reseptör blokajının, aktif gerilimi azalttığı açık olmamakla birlikte, pasif tonusu azaltmadığı kesindir.

İnsan prostatında aktif düz kas tonusu adrenerjik sinir sistemi ile regüle edilir. Reseptör bağlama çalışmaları, insan prostatında en çok bulunan adreno reseptör alt grubunun α -1A olduğunu göstermiştir. Ayrıca α -1A reseptör alt grubu, insan prostat düz kasında aktif gerilime yol açar. İlginç olarak, son bulgular, testosteronun adrenerjik reseptör ekspresyonunu en azından böbrekte regüle edebildiğini düşündürür [38]. Böylece, adrenerjik nörotransmitterlerin, kontraksiyonda ve prostatik düz kas hücre regülasyonunda rol oynaması mümkün gibi gözükmemektedir [12].

1.5.4. Obstrüksiyona Mesane Cevabı

Bulgular obstrüksiyona mesane cevabının büyük oranda adaptatif tipte olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, klinik alt üriner sistem semptomlarının çoğu, direk olarak çıkım obstrüksiyonundan çok, mesane fonksiyonunda ortaya çıkan obstrüksiyonun etkilediği değişikliklere bağlıdır. Yaklaşık olarak hastaların 1/3'ünde, obstrüksiyonun cerrahi olarak kaldırılmasından sonra da miksiyon disfonksiyonu belirgin derecede devam eder. Mesanede obstrüksiyona bağlı ortaya çıkan değişiklikler iki basit tiptedir. İlk olarak, detrüsor instabilitesine veya azalmış kompliyansa yol açan değişiklikler; klinikte pollaküri ve urgency semptomları ile beraberdir. İkinci olarak da bozulmuş detrüsor kontraktilesi ile beraber olan değişiklikler; klinikte üriner akım gücünde kötüleşme, kesik kesik ve aralıklı miksiyon, artmış artık idrar volümü, azalmış detrüsor kontraktilesi ve nadiren detrüsor yetmezliği ile beraberdir. Akut üriner retansiyon, bu olayın kaçınılmaz bir sonucu olarak görülmemelidir.

Obstrüksiyona mesanenin cevabı hakkında çoğu bilgimiz, deneysel hayvan çalışmalarına dayanır. Obstrüksiyona insan mesanesinin cevabı hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Endoskopik olarak en belirgin detrüsor değişikliğinin detrüsor kollajenindeki artışın trabekülasyon olduğu gösterilmiştir ve bu durum ilerlemiş hastalıkta görülür.

Hayvan deneyleri ile mesanenin parsiyel obstrüksiyona cevabı araştırılmış ve üç evreden geçtiği saptanmıştır: 1 – Başlangıç, 2 – Kompansatuar, 3 – Dekompansatuar evre. İlk olarak mesanede oluşan distansiyonun başlattığı ve çeşitli büyüme faktörlerinin rol aldığı inanan inflamatuar cevap oluşmakta, bunu takiben de tüm mesane duvarını içeren proliferasyon görülmektedir. Üroepitelyal hiperplazi, düz kas hipertrofisi, tipIII kollajen sentezi ve depolanması neticesinde mesane ağırlığında belirgin bir artma görülmektedir. İlk baştaki mesane kontraktilesindeki bozulma hızla düzelmekte, mesane basınçtaki artışı karşılayabilmekte ve özellikle boşalma fonksiyonunu yerine getirebilmektedir. Bu fazda adaptatif bir cevap olarak ortaya çıkan kas kitlesindeki artış; detrüsor instabilitesine yol açan düz kas hücresindeki belirgin intraselüler ve ekstraselüler değişiklikler ile beraberdir. Obstrüksiyon, aynı zamanda hücre-hücre iletişimde, enerji üretiminde ve düz kas hücresi kontraktil protein ekspresyonunda da değişikliklere neden olur [39]. Kompansatuar dönemde kitle artışı stabilize olmakta, mesane normale yakın basınçla ve boşalma fonksiyonu ile çalışabilmekte ise de düz kas ve kollajen dağılımı açısından morfolojik değişiklikler devam etmektedir. Ancak, bir süre sonra mesane normal fonksiyonlarını yerine getirememekte ve dekompansatuar döneme girmektedir. Bu dönemde de kas dokusunun yerini bağ dokusunun almasıyla yeniden mesane ağırlığında hızlı bir artma izlenmektedir. Sonuçta özellikle boşalma fonksiyonu progresif olarak bozulmaktadır [18]. Mesanede çıkım direncinin artması, mukozadaki fibroproliferatif gelişme ve kollajen depolanması sebebiyle kaybolan viskoelastisite sonucu azalan kompliyans, basınçta artmaya yol açmaktadır. Burada en önemli rolü kollajen üretimi oynamaktadır. Her ne kadar tipIII kollajen elastik özellik taşımakta ise de önce fibroblastlarca daha sonra da bizzat kas hücreleri tarafından üretilen kollajen, sonuçta mesanenin viskoelastik yapısını tahrip etmekte ve kompliyansı azaltmaktadır [18]. Son zamanlarda yapılan biyokimyasal çalışmalarla, detrüsor kollajen içeriğinin kadınlarda da yaş ilerledikçe arttığı ve kontraktilitede azalmaya sebep olduğu ileri sürülmüştür. Detrüsörde kollajen artışının, belirli bir bulgu olmaksızın, çıkış obstrüksiyonu ile değil, benign prostat hiperplazisi olan erkeklerde mesane yaşlanması (Aging

Detrusor) ile ilgili olduğu iddia edilmiştir. Aynı zamanda, kolinerjik innervasyonun da yaş artışı ile birlikte belirgin derecede azaldığı düşünülmüştür [40].

1.5.5. Obstrüksiyon ve Semptomlar Arasındaki İlişki

Yapılan toplumsal çalışmalar, prostatik büyüme ve semptomların gelişimi sırasında herhangi bir açık ilişki gösterememiştir. Bu sebepten 'alt üriner sistem semptomları' (AÜSS) terimi, prostatizme göre daha uygun olabilir. Periüretal dokuda pasif ve aktif tonus derecesi, prostat konfigürasyonu ve prostatik hacim, hep beraber üretal rezistansı oluşturur. Verilen bu kompleks ilişkiye göre sadece prostatik boyut veya aktif düz kas kontraksiyonuna göre tasarlanan tedavi stratejilerinin etkisinin sınırlı olması doğaldır [12].

1.5.6. BPH İlerleyici Bir Hastalık mıdır?

AÜSS / BPH bulunan bir erkeğin nasıl tanımlanması gerektiği konusunda bir fikir birliğine varmak hemen hemen imkânsız olduğundan, progresyonun olgu olmayandan olguya geçiş şeklinde tanımlanamayacağını söylemek mantıklı olacaktır. Progresyon, BPH/AÜSS sendromu ile ilişkilendirilen fizyolojik değişikliklerden biri veya fazlasındaki kötüleşmenin belgelenmesi ile ölçülmelidir. Geleneksel olarak bunlar aşağıdaki parametreleri kapsamaktadır:

- Maksimum akış hızında (Q max) azalma
- Artık hacimde (PMRİ) artış
- Prostat büyüklüğünde artış
- Semptom skorunda (IPSS) kötüleşme (artış)
- Ayrıca, prostat ameliyatı ve akut üriner retansiyon oluşması gibi

tanımlanabilir olaylar da kullanılmıştır. Daha az sıklıkla ürodinamik değişiklikler ve hastalığa özgü yaşam kalitesindeki bozulmadan da yararlanılmıştır. Günümüzde önemli bir ilgi noktası olan prostat spesifik antijen (PSA) görüldüğü kadarıyla yukarıda bahsedilen değişkenlerden herhangi birisi kadar iyi bir progresyon prediktörüdür.

Hastalığın sonuçları ve komplikasyonları ile ilgili daha önce yayımlanmış çalışmaların bulgularına göre BPH'nin ilerleyici bir hastalık olduğu kabul edilebilir. Bu konuyla ilgili longitudinal çalışmaların sayısı sınırlı olmakla birlikte, ilerleme olduğunu destekleyen anahtar bilgiler Olmest Cuntı (yaş) [4], PLESS (PSA) [5] ve prostat hacmi (kombine iki yıllık prostat analizi) çalışmalarından gelmektedir. İlerleme yönünden risk altında olan hastalar, yaş, PSA düzeyi ve prostat hacmi gibi bazı özgül risk faktörlerine göre belirlenebilir. İlerleme riski yüksek olan hastaların daha önceden belirlenip koruyucu tedaviler başlanması uygun olacaktır.

1.5.7. Benign Prostat Hiperplazisinin Komplikasyonları

Prostat cerrahisi geçiren erkeklerin % 20-50'sinde üriner retansiyon öyküsü vardır [41]. Benign prostat hiperplazili hastalar arasında kronik renal yetmezlik ve obstrüktif üropatinin kümülatif riski hakkında halen çok az şey bilinmektedir. Çok nadir olmasına rağmen; histolojik hiperplazi ve ürodinamik obstrüksiyonu olan, ama sıkıntı verici semptomları olmayan hastalarda sessiz BPH vardır [41]. Hangi hastaların sıkıntı verici semptomları olmadan, ciddi BPH komplikasyonları geliştireceğini tahminde yararlı olabilecek klinik bir belirleyici tanımlamak zordur [12].

Tablo 1 . Benign Prostat Hiperplazisinin Komplikasyonları

Benign Prostat Hiperplazisinin Komplikasyonları
Mortalite
Mesane taşı
Üriner sistem enfeksiyonu
Mesane dekompanyasyonu
Üriner inkontinans
Üst üriner sistem bozulması ve azotemi
BPH'ne bağlı hematüri
Akut idrar retansiyonu

BPH nedeniyle tedavi edilen hastaların bir kısmında (%5,2-12 oranında), üriner sistem enfeksiyonları bulunmaktadır. Bu enfeksiyonların da renal fonksiyonların kötüleşmesine zemin hazırladığı bilinmektedir. Prostatektomi ameliyatı olanların yaklaşık %7'sinde yüksek kreatinin düzeyleri saptanmıştır. AÜSS ile gelen hastaların %5'inde de üst üriner sistem dilatasyonları rapor edilmiştir. Yaşlı bir erkekte, böbrek fonksiyonlarında bozulma söz konusu ise benign prostat hiperplazisine bağlı olarak gelişen infravezikal obstrüksiyon ayırıcı tanıda ilk sırada olmalıdır [12,18].

BPH nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda mesane taşı prevelansı yaklaşık %1-2 dir. Mesane taşları; mesane çıkış obstrüksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, yabancı cisim ve diyet faktörleri sebebiyle oluşabilir [41]. Semptomatik benign prostat hiperplazisi olan erkeklerde zamanla mesane taşı gelişme insidansı bilinmemektedir [12].

Primer ölüm sebebi olarak BPH ile ilgili gerçek data, dünyada birçok ülke için net değildir. Benign prostat hiperplazisine bağlı mortalite bölgeden bölgeye ve ülkeden ülkeye değişir. 50 ülkede, benign prostat hiperplazisine bağlı ölüm oranlarını saptamak için yapılan bir çalışmada, ülkeler arasında belirgin farklılıklar saptanmıştır. 45 yaş üstü her 100.000 erkek için bu oran; Doğu Almanya' da %29,7, Singapur' da %0,5 ve Amerika' da %1,8 olarak bulunmuştur [42]. Benign prostat hiperplazisinin sebep olduğu ölümlerle ilgili uniform bir kriterin olmaması, bu datanın kullanılabilirliğini kısıtlar. Ancak, özellikle gelişmiş ülkelerde, müdahale stratejilerinin gelişmesi ile benign prostat hiperplazisine bağlı ölüm oranları belirgin şekilde azalmıştır [12]. BPH'nın komplikasyonları Tablo1'de özetlenmiştir.

1.6.TANI

1.6.1. Hikâye

Detaylı bir hikâye ile ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar hakkında bilgi edinilmesi mümkündür. Nörolojik bir hastalık hikayesi nörojenik mesaneyi, pelvik travma veya üretral kateterizasyon hikayesi üretra darlığını düşündürmelidir. Mesane fonksiyonlarını etkileyebilecek antikolinergik, antidepressan gibi ilaçların kullanımı da sorgulanmalıdır. Klasik olarak klinik benign prostat hiperplazisini oluşturan, hastayı doktora getiren semptomlara alt üriner sistem semptomları (AÜSS) adı verilir ve iki ana gruba ayrılır.

Bunlar; 1-Depolama semptomları (irritatif semptomlar): sık idrara gitme (frequency), gece idrara çıkma (noktüri), az az idrar yapma, idrar sıkıştırması (urgency), yetişememe tarzında idrar kaçırma (urge inkontinans),

2- İşeme semptomları (obstrüktif semptomlar): idrar yapmaya başlamadan önce bekleme (hesitancy), idrar yaparken zorlanma, son damlaların ayakucuna düşmesi, idrar zamanında uzama, idrar retansiyonu ve taşma tarzında idrar kaçırma olarak sınıflandırılır. Ancak bu semptomların BPH için spesifik olmadığı, başta yaşlanma olmak üzere birçok durumda da görüldüğü unutulmamalıdır. Dolayısı ile belki de bu yakınmaları “alt üriner sistem semptomları” olarak adlandırmak daha doğrudur [12].

Obstrüktif semptomların, mesane fonksiyonlarından özellikle de boşalma fonksiyonunun bozulması sonucunda oluştuğuna inanılmaktadır. İrritatif semptomların oluşumunda ise detrüsor instabilitesinin ve azalan mesane kompliyansının rol oynadığı düşünülmektedir [12,18].

Bu semptomları objektif olarak değerlendirmek, derecelendirebilmek, zaman içerisinde takip etmek ve tedavi sonrası değişiklikleri saptayabilmek gerekmektedir. Bu amaçla anket formu şeklinde çeşitli semptom skorum sistemi geliştirilmiştir. Bunlar arasında en çok kullanılanı IPSS'dir. Ancak semptom skor derecesi de BPH için nonspesiftir. Obstrüksiyonun şiddeti ile de ilişkisi söz konusu değildir. Dolayısı ile semptom skorlarının klinik uygulamadaki

yeri, sadece hasta takibinde ve tedavi sonrası değerlendirmede kullanımıdır [12,18]. Klinik öykü EAU tarafından mutlak önerilmektedir.

1.6.2 International Prostate Symptom Score (IPSS)

BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomları uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) anketi ile semptomatik olarak değerlendirilmeleri yapılmaktadır. Bu semptom skoru aynı zamanda tedaviye cevabı yada hastalığın ilerlemesini belirlemede en önemli göstergedir. Üriner semptomlarla ilgili 7, yaşam kalitesini (QoL) değerlendiren 1 soru içerir ve toplam 8 sorudan oluşur, puanlama yoluyla (0-7) hafif, (8-19) orta ve (20-35) şiddetli olarak semptomatik değerlendirme yapılmaktadır. Aynı zamanda IPSS anketi tedaviye cevabı ya da hastalığın ilerlemesini belirlemede en önemli göstergedir. Semptom şiddeti ile maksimum akım hızı, ortalama akım hızı, işeme sonrası artık idrar miktarı, prostat büyüklüğü ya da basınç-akım çalışmaları arasında ilişkilerin çok zayıf olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır [88].

Mevcut bütün üriner sistem semptomları skora sistemleri arasında, dünyadaki yaygınlığı ve uygulaması nedeniyle IPSS kullanımını EAU tarafından önerilmektedir.

1.6.3. Fizik Muayene

Tam bir fizik muayene mutlaka yapılmalı, nörojenik mesane olasılığı açısından nörolojik muayene de ihmal edilmemelidir. Fizik muayenenin en önemli kısmı digital rektal muayene (DRM)'dir. AÜSS bulunan erkeklerde iki nedenle önemlidir. Birincisi, eş zamanlı bir prostat kanserini düşündürecek sert nodül veya endurasyonu saptanmaya yardımcı olur. İkincisi, prostat hacmini belirlemeyi kolaylaştırır ve bu yolla doğru tedavi seçimine katkısı olabilir, çünkü prostat büyüklüğünün belli tedavi seçeneklerine karar verdirici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Tek başına prostat kanseri açısından düşük sensitivite ve spesifisiteye sahip olsa da, rektal muayene basit ve ucuz bir yöntem olması dikkate alınarak her hastaya mutlaka yapılmalıdır [12,18]. EAU tarafından önerilmektedir.

1.6.4.Tam İdrar Tetkiki

Tam idrar tetkiki benign prostat hiperplazisine spesifik sonuçlar vermemesine rağmen mesane kanseri ve üriner sistem enfeksiyonu gibi durumların saptanması için önemlidir. Ancak, mikroskopik hematüri varlığında ileri radyolojik tetkiklerin ve endoskopinin yapılması gereklidir. En azından mikroskopik hematüri saptanmış olsa dahi cerrahi tedavi planlanan hastalarda, operasyon esnasında sistoskopi yapılmasının hastaya ek bir zarar getirmeyeceği açıktır [12,18].

1.6.5. Serum BUN-Kreatinin Düzeyleri

Benign prostat hiperplazisinde her ne kadar böbrek yetmezliğinin ne oranda görüldüğü net bilinmese de, Azoteminin TUR-P'de postoperatif komplikasyonları ve mortalite riskini arttırdığı bilinmektedir. Dolayısı ile böbrek fonksiyonlarına bakılması ve yüksek bulunanlarda ileri radyolojik tetkiklere başvurulması uygun olacaktır [12,18].

AÜSS nedeniyle incelenmeye alınan hastalarda, üst üriner sistem fonksiyonunun serum kreatinin ölçümü ve/veya ultrasonografik inceleme ile değerlendirilmesi asgari gerekliliktir. AÜSS ile gelen hastaların ilk değerlendirilmesinde tam idrar EAU tarafından tetkiki önerilmektedir. Ancak literatürde bu kanıyı destekleyecek kanıtların az olduğu unutulmamalıdır.

1.6.6.Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Serum PSA düzeyinin histolojik tanı konulmuş BPH hastalarında da %28 oranında yüksek bulunması (>4ng/ml) nedeni ile alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran hastalarda rutin kullanımı netlik kazanmamıştır. Ancak, rektal muayene ile birlikte kullanımı prostat kanseri açısından kabul edilebilir bir spesifisite ve sensitivite değerlerine sahiptir. Bunun yanında BPH tanısı ile tedavi planlanan bir hastada mutlaka prostat kanseri araştırılmalıdır.

Prostat karsinomu teşhis etmek, uygulanacak tedavi seçeneğini değiştirecek ise PSA ölçümü EAU tarafından önerilmektedir.

1.6.7. İntravenöz Ürografi (İVU) - Ultrasonografi

İVU, hidronefroz, mesane taşı, artık idrar miktarı, mesane trabekülasyonu ve divertikülü hakkında bilgiler verir. Eskiden BPH hastalarında özellikle prostatektomi öncesi rutin olarak İVU uygulanmaktaydı. Ancak, ultrasonografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile eski önemini yitirmiştir.

Ultrasonografi ucuz, noninvaziv ve daha emin bir tetkik olması nedeni ile büyük ölçüde İVU'nin yerini almıştır. Özellikle transrektal ultrasonografi (TRUS), prostat anatomisinin ve büyüklüğünün saptanması ve uygun cerrahi tedavi seçimi açısından gerekli görüldüğü durumlarda yapılmalıdır. Zira prostat büyüklüğünü en iyi belirleyen metoddur. En büyük kullanımı prostat biyopsileri sırasında olmaktadır.

EAU 2007'de- Üst üriner sistem sistem görüntülenmesi yapılacak ise ultrasonografinin kullanılması konusunda fikir birliği vardır. AÜSS olan hastalarda aşağıdakilerden biri var ise üst üriner sistem görüntülemesi önerilmektedir. Bunlar;

- Üriner sistem infeksiyonu varlığı veya öyküsü
- Taş hastalığı öyküsü
- Üriner sistem cerrahisi öyküsü
- Ürotelyal tümör öyküsü (İVU dahil)
- Hematüri (İVU dahil)
- Üriner retansiyon

AÜSS olan yaşlı erkeklerin rutin üst üriner sistem görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemenin yeri yoktur.

AÜSS olan hastaların değerlendirilmesinde mesanenin rutin olarak görüntülenmesi tanısal bir test olarak önerilmez. Ancak, mesane divertikülü veya taşların saptanmasında mesane ultrasonografisi değerli bir tanısal araçtır.

AÜSS olan hastaların tanısal değerlendirilmesinde uretranın rutin olarak görüntülenmesi önerilmemektedir.

Prostat hacminin belirlenmesinde seçilmesi gereken yöntem tercihen transrektal olmak üzere USG'dir. Yine de transabdominal ve TRUS ile prostat görüntülemesi opsiyoneldir.

1.6.8. Üroflowmetri

İşeme sırasında akım hızının elektronik olarak kaydedilmesini sağlayan basit ve temel bir ürodinamik bir testtir. Ancak akım hızının, detrüsor kasının oluşturduğu itme gücüyle, mesane çıkımı ve üretranın direncinin etkileşimi sonucunda oluştuğu unutulmamalıdır. Dolayısı ile düşük akım hızı, prostata bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu sonucunda oluşabileceği gibi detrüsor disfonksiyonunda veya üretra darlıklarında da görülebilmektedir.

Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), Guideline Panel üroflowmetri ile ilgili şu sonuçlara varmıştır [41] :

—Miksiyon volümü 125-150ml'den daha az ise akım hızı ölçümleri doğru değildir.

—İnfravezikal obstrüksiyonu tespit etmek için en iyi noninvaziv ürodinamik test, akım hızı kaydıdır.

—Pik akım hızı (Q_{max}), ortalama akım hızına (Q_{ave}) nazaran benign prostat hiperplazisi olan hastaları daha spesifik tanımlar.

—Kesin olmamakla birlikte, Q_{max} 'ı 15ml/sn den büyük olan hastalar, Q_{max} 'ı 15 ml/sn'den küçük olan hastalara nazaran prostatektomi sonrası daha kötü tedavi sonuçları verir.

Q_{max} 'ın 15ml/sn altında olması, obstrüksiyon ve mesane disfonksiyonunu birbirinden ayırt edememektedir.

Bu kısıtlamalara rağmen BPH teşhisinde akım hızı kaydı bir miktar sensitivite göstermekte; en azından, semptomlara nazaran daha objektif bir kriter oluşturmaktadır [12].

Üroflowmetri, AÜSS olan hastaların değerlendirilmesinde EAU tarafından önerilen bir testtir ve cerrahi öncesinde yapılması zorunludur.

1.6.9. Postmiksiyonel Artık İdrar (PMAİ)

İşeme sonrası mesanede kalan idrar miktarı, rezidü idrar (PMAİ) ya da artık idrar olarak tanımlanmaktadır. Diagnostik kullanımda ultrasonografi cihazı tercih edilmektedir. Yetişkinlerde kabul edilebilir en düşük artık idrar miktarı; mesane kapasitesinin %10'u kadardır. İşeme sonrası ultrasonografi ile tesbit edilen 5ml ve üzerindeki artık idrarın, üriner sistem infeksiyonları ile ilişkisi gösterilememiştir. 5-20ml artık idrar yetersiz boşaltma iile ilişkili olduğundan tekrarlanması önerilmektedir. 20ml ve üzeri artık idrar, anormal veya inkomplet boşaltma söz konusudur. 100ml.'nin üzerindeki bir artık idrar miktarı boşaltım bozukluğunun varlığına işaret eder. Ancak işeme sonrası artık idrar da yine detrüsor fonksiyonu ve üretral rezistansın etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Dolayısı ile özellikle nörojenik mesane disfonksiyonunda da görülebilmektedir. Nonspesifik bir bulgu olmasına rağmen, önemli miktarda artık idrar saptandığında ileri invaziv ürodinamik testler için bir kriter oluşturması açısından önemlidir [69].

Araştırmalarda normal artık idrar miktarının 9-224ml arasında değiştiği, ortalama 53 ml olduğu bildirilmiştir [71]. Normal erkeklerin %78'inde PMAİ <5ml, %100'ünde <12ml'dir [72]. PMAİ ölçümü transabdominal ultrasonografi ve üretral kataterizyon yöntemleriyle yapılabilmektedir.

AHCPR(Agency for Health Care Policy and Research) BPH guideline panelinde aşağıdaki sonuçlara varılmıştır [73];

—Artık idrar volümünün ölçümü aynı kişilerde bile farklılıklar gösterdiği için klinik faydası sınırlıdır.

—Artık idrar volümü prostatizm semptomları yada diğer bulgularla iyi korelasyon göstermez.

—Yüksek artık idrar volümü olan hastalarda izlem politikası nispeten yanlış bir seçimdir. Buna rağmen kötü sonucu belirleyecek eşik artık idrar volümü bilinmemektedir.

—Artık idrar volümünün cerrahi tedavi sonuçları üzerine öngörüsü bilinmemektedir.

IV. Uluslararası konsültasyonda PMAİ ölçümü, bekle-gör yada diğer konservatif yöntemler uygulanan hastaların ilk değerlendirme ve takipleri için önerilmiştir [70].

Bir çok klinik çalışmada PMAİ ile semptomlar, idrar akım hızı ölçümü yada ürodinamik obstrüksiyon göstergeleri arasında minimal bir korelasyon gösterilmiştir [74,75,76].

Bazı araştırmacılar, artmış PMAİ idrar miktarı ile mesane çıkım obstrüksiyonu arasında ilişki olduğu sonucuna varmışlardır.

Eskiden beri ürologlar artmış PMAİ miktarının BPH'nın ilerlemesinin bir göstergesi olduğunu ve bunun cerrahi için bir endikasyon oluşturduğunu kabul ederler. Tedavi belirleyicilerin uygunluk kriterlerinin arasına PMAİ'yi koymalarının altında bu genel görüş yatmaktadır. Maalesef PMAİ'nin prediktif değerini destekleyici veriler eksiktir, yani yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Jensen ve ark. Prostatizm semptomları olan 120 hastada cerrahi sonuçlarıyla PMAİ ve diğer klinik ve ürodinamik değişkenin prognostik değerini karşılaştırmışlar, sonucu öngörmeye basınç-akım çalışmalarından sonra PMAİ'nin en güvenilir ikinci parametre olduğunu bulmuşlardır [77].

Veterans Affairs (VA) Study Group verilerine göre prostatın transüretal rezeksiyonu (TUR-P) ve izlem grubu karşılaştırıldığında PMAİ'nin cerrahi sonuçlarını belirleyemediği ve cerrahi öncesi PMAİ miktarının operasyon kararı vermede bir kriter olamayacağı anlaşılmıştır.

Sonuçta; Önemli derecede PMAİ'li hastalar eğer cerrahi harici bir tedavi yöntemi seçerlerse daha yakından takip edilmeleri gerekmektedir.

Benign prostatik obstrüksiyonu düşündüren AÜSS olan hastaların ilk değerlendirilmesinde, işeme sonrası mesanede kalan artık idrar miktarının ölçümü EAU tarafından önerilen bir testtir.

1.6.10. Basınç-Akım Çalışması

Basınç-akım çalışması, invaziv ürodinamik çalışmalardan biri olup, işeme esnasında üroflowmetride kaydedilen akım hızının yanı sıra detrüsor basıncının da ölçülmesi ile yapılmaktadır. Günümüzde basınç-akım çalışmaları, infravezikal obstrüksiyon tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir [43]. En önemli parametre maksimum akım hızı ile o andaki detrüsor basıncının karşılaştırıldığı grafikler (Schäfer vb.) yardımı ile obstrüksiyon tanısının konması ve şiddetinin saptanması mümkündür [44]. Ancak bu sayede düşük Qmax değerinin detrüsor yetmezliğine bağlı olmadığı anlaşılabilir. Aynı şekilde normal Qmax değeri saptanan hastalarda da yüksek detrüsor basınçlarının varlığı gösterilerek obstrüksiyon tanısı konulabilir. Ayrıca cerrahi tedavinin başarısını önceden saptayabilen yegâne yöntem de basınç-akım çalışmasıdır [18]. Eğer ilk değerlendirmelerde, mesane çıkış obstrüksiyonunun saptanmasında yetersiz kalınıyorsa basınç-akım çalışmaları yapılmalıdır [12]. Basınç-akım çalışmaları, hastaların daha doğru kategorizasyonunu sağlar. Yapılan bir çalışmada, prostatizmi olan hastalarda sadece Qmax değeri kullanılarak obstrüksiyonun doğru bir şekilde sınıflandırılması ancak yarısında mümkün olurken, Qmax ile beraber detrüsor basıncının da kullanılması ile bu oran yaklaşık olarak 2/3'e yükselmiştir [45].

Pasif ve dinamik üretral rezistans ölçümleri tanımlamak için basınç-akım datalarının analizinin yapıldığı çalışmalarda, transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) yapılan hastaların yaklaşık %25'inde bu hastaların düşük Qmax'a sahip olabilmelerine rağmen, araştırmacıların kriterlerine göre obstrüksiyon olmadığı dokümanite edilmiştir. Objektif ölçümlere (Qmax, PMAİ) dayanan iyileşme oranı, ciddi derecede obstrüksiyonu olan hastalarda %100 fakat hafif derecede obstrükte ve nonobstrükte hastalarda daha düşük olarak bulunmuştur [46,47].

Basınç-akım çalışmaları, detrüsor fonksiyonu ve miksiyon disfonksiyonunun etiyolojisinde, akım hızı ölçümlerine nazaran daha spesifik görüş sağlarlar. Bununla birlikte, sonuca dayalı araştırmaların ancak sınırlı bir kısmı, basınç-akım çalışmalarının, semptom ve akım hızı değerlendirmesine üstün olduğunu göstermiştir. Qmax değeri 15 ml/sn'den fazla ve belirgin semptomları

olan veya ilk değerlendirmede benign prostat hiperplazisinden ziyade semptomlarının sebebinin mesane disfonksiyonu olduğu dūşünülen hastalarda, basınç-akım çalışmalarının yararı çok açıktır [12].

İşenen hacim 150ml'nin altında veya Qmax 10ml/s'den yüksek ise cerrahi öncesinde, özellikle yaşlı hastalarda basınç-akım çalışması dūřünülmelidir.

Ayrıca;

- Genç erkekler (örneğin < 50 yaş)
- İleri yaş hastalar (örneğin >80 yaş)
- 300 ml'den fazla işeme sonrası artık idrar hacmi
- 15ml/s'nin üzerinde Qmax
- Nörojenik mesane kuşkusu
- Radikal pelvik cerrahi sonrasında
- Daha önce başarısız invaziv tedavi olan hastalarda da cerrahi tedavi öncesinde basınç akım çalışması dūřünülmelidir.

1.6.11.Endoskopi

Sistoüretroskopi alt üriner sistemin anatomo-patolojik durumunu en iyi gösteren yöntemdir. Klasik olarak, endoskopik yolla prostat loblarının büyüklüğünün ve mesane içi değişikliklerin görölmesi obstrüksiyonun değerlendirilmesinde ve uygun cerrahi tedavinin seçilmesinde kullanılmaktadır. Ancak endoskopik görünüm işeme anındaki mesane boynu ve üretradaki fonksiyonel durumu ortaya koyamamaktadır. Ayrıca trabekölasyon ve divertiküllerin varlığı da BPH için spesifik değildir. Dolayısı ile endoskopi ile obstrüksiyonun derecesi ve detrüsor kontraktilesi hakkında bilgi edinilmesi mümkün değildir. Bu sebepten klinik kullanımı, uygun cerrahi tedavinin planlanması amacıyla hemen cerrahi öncesinde yapılmasıyla sınırlı olmalıdır [12,18].

Endoskopi, seçilen tedavi şekline etki edebilecek olan diğer patolojileri ekarte etmek, prostat şekil ve büyüklüğünü belirlemek için cerrahi tedavi başlangıcında bir yol gösterici olarak önerilmektedir.

Tablo 2. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz/2007

Yöntemler	EAU Önerileri
Ayrıntılı Tıbbi Hikâye	Mutlaka Uygulanmalıdır
Parmakla Rektal Muayene	Tavsiye Edilir
Uluslararası Prostat Semptom Skoru	Tavsiye Edilir
Kreatinin Ölçümü	Asgari gerekliliktir
Üroflowmetre	Tavsiye Edilir
Tam İdrar Tetkiki	Tavsiye Edilir
Artık İdrar miktarı Ölçümü	Tavsiye Edilir
PSA Ölçümü	Tavsiye Edilir
Üriner USG	Asgari gerekliliktir
Transrektal USG	Opsiyoneldir
İşeme Çizelgesi	Tavsiye Edilir
Ürodinamik Çalışmalar	Opsiyoneldir
Endoskopi	Opsiyoneldir

1.7. TEDAVİ

BPH'ya bağı alt üriner sistem semptomları olan hastaların tedavisinde ise; bekle-gör(Watchful Waiting), medikal tedavi, fitoterapi, minimal invaziv cerrahi ve invaziv cerrahi yöntemler yapılmaktadır.

1.7.1.Konservatif izlem (bekle-gör)

En uygun hasta grubu IPSS 0-7 olan hafif derecede prostatizm yakınmaları olan, rutin fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri normal olan hastalarda uygulanabilir.

1.7.2. Medikal Tedavi

Medikal tedavi, mutlak cerrahi endikasyonu olmayan her BPH'lı hastaya uygulanabilir. BPH'da gerek medikal tedavi gerekse cerrahi girişim hastanın hayat kalitesini artırmaya yönelik tedavilerdir. Tedavide ana hedef prostat hacminin (statik veya anatomik komponent) azaltılması ve/veya prostatik üretral rezistansın (dinamik komponent) düşürülmesidir. Bu amaçla α -adrenerjik reseptör blokerleri, androjen baskılayan ajanlar, aromataz inhibitörleri ve bitki ekstraktları (fitoterapi) kullanılmaktadır.

Medikal tedavi seçiminde hastanın yaşı, komorbid faktörler, hayat kalitesi, seksüel performans durumu, ekonomik maliyet-etkinlik hasta tercihi gibi faktörler göz önüne alınmalıdır.

A- α Bloker Tedavi

Prostatik stromadaki α -reseptörlerin % 60-85 kadarı α -1a alttipidir [48]. α -1d (%66) ve daha az olarak da α -1a mRNA'sının insan detrüsor hücrelerinde bulunmadığı gösterilmiştir [49]. Erkek prostat ve prostatik üretrasındaki predominant α -1a adreseptörlerinin blokajı çıkım direncine bağı semptomları azaltırken α -1d adreseptörlerin de bloke olmasıyla irritatif semptomların azalacağı öne sürülmüştür. Her üç adreseptör alttipi de adrenerjik stimulusya vasküler cevabın modülasyonunda rol oynarlar [50].

Bir çalışmada, insan detrüsor kasındaki α -1D adreseptörlerinin sayısının, α -1A adreseptör sayısının 2 katı olduğu, α -1B adreseptörlerinin ise

gösterilemediği, hem mRNA hem de protein düzeyinde (gerçek reseptörler) ortaya konmuştur [49]. Noktüri, urgency ve pollakiüri gibi dolum semptomlarından sorumlu olduğuna inanılan, inhibe edilmemiş detrüsor kasılmaları, en azından kısmen, mesanedeki baskın α -1 adrenoseptör alttıpi aracılığıyla gerçekleşiyor olabilir.

Bilinen α -1 adrenoseptör antagonistlerinden alfuzosin, doksazosin, prazosin ve terazosinin hiçbiri, herhangi bir α -1 adrenoseptör alttıpi üzerinde selektif etkiye sahip değildir [51,52]. Oysa tamsulosinin α -1a ve daha hafif olarak α -1d selektif bir adrenoseptör antagonisti olduğu, birçok çalışmada gösterilmiştir. α -1 adrenoseptör antagonistleri , (alfuzosin, doksazosin, prazosin ve terazosin) damarların düz kaslarındaki post-sinaptik α -1 adrenoseptörlerini selektif olarak inhibe etmelerinden dolayı ilk başta, antihipertansif ilaçlar olarak geliştirilmiştir [9].

Bu ilaçlar ayrıca noradrenelinin prostatta, üretrada ve mesane boynunda yer alan α -1 adrenoseptörlerdeki etkisini antagonize ederek BPH'nın dinamik komponentini azaltırlar, α -1 adrenoseptör antagonistleri ayrıca, obstrüksiyon nedeniyle mesanedeki sayıları artmış olan α -1 adrenoseptörlerini de bloke edebilir.

Alt üriner sistemdeki boşaltım ve dolum semptomlarının hafifletilmesi ve aynı zamanda idrar akışının artırılması amacıyla α -1 adrenoseptör antagonistlerinin kullanımının nedeni: prostattaki, üretradaki, mesanedeki düz kasların gevşetilmesidir.

α -1 adrenoseptör antagonistlerinin etkisi çabuk başlar; semptomatik düzelme ve idrar akışının artması, birkaç hafta içerisinde sağlanır [9,53]. Finasterid ile α -1 adrenoseptör antagonistlerini doğrudan karşılaştıran 3 ayrı çalışmanın sonuçları; [54,55] α -1 adrenoseptör antagonistlerinin yalnızca, semptomların ve obstrüksiyonun finasteride kıyasla daha çabuk giderilmesini sağlamakla kalmadığını, aynı zamanda finasteridden daha fazla etkili olduklarını, prostatın boyutları ne olursa olsun terapötik etki gösterdiklerini ortaya koymuştur.

α -1 adrenoseptör antagonistleri ayrıca, PSA (prostat spesifik antijen) üzerinde negatif etkiye de sahip değildir [55, 56]. Bu nedenle, 1998 yılında Avrupa ve ABD'de BPH tedavisi amacıyla en fazla reçete edilen ilaçların α -1

adrenoseptör antagonistleri olması hiç de şaşırtıcı değildir [57]. α -1 adrenoseptör antagonistlerine, finasteridin aksine cinsel disfonksiyon eşlik etmez ama; vazodilatör etkiye sahip olan α -1 adrenoseptör antagonistlerinin, kan basıncının düzenlenmesini aksatma ve bununla bağlantılı olarak göz kararması, asteni, taşikardi, semptomatik ortostatik hipotansiyon vs. senkop gibi advers olaylara yol açma potansiyeli vardır. Bunların en fazla sıkıntı vereni, hastanın yere düşmesine ve muhtemelen kemik kırıklarına neden olabilen, semptomatik ortostatik hipotansiyondur.

α -blokerler BPH'daki düz kas tonusuna bağlı dinamik komponenti bloke ederler.

Tablo 3. Alfa Blokerler

Non-selektif α-blokörler	Selektif α1 blokörler	<i>Selektif uzun etkili α1 blokörler</i>
Fenoksibenzamin İndoramin	Prazosin Alfuzosin Doksazosin	Terazosin Alfuzosin XL Tamsulosin

B. 5 α -Redüktaz İnhibitörleri

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 [57]. Bu etki mekanizmasına uygun olarak finasteridin etkinliği, prostatı iyice büyümüş (>40gr) olan hastalarda sınırlı gözükmemektedir; [58] bu nedenle de "International Consultation on BPH" bu ilacı yalnızca, prostatın klinik olarak büyüdüğü, sıkıntı veren alt üriner sistem semptomları bulunan hastalarda önermektedir [59]. 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 [60]. Finasterid tedavisine eşlik eden advers olaylardan en sıkıntı vereni, cinsel fonksiyonlarla ilgilidir: Bu ilacı kullanan hastaların %5-10 kadarında libido (cinsel istek) azalmakta, %9-16'sında erektil disfonksiyon ortaya çıkmakta ve %2-8 kadarında da ejakülasyon meydana gelmemektedir [55,61]. Finasteridin anti-anjiyojenik ve apoptozisi artırdığı etkisi [83] sebebiyle BPH'ya bağlı hematüri ve hemospermi vakalarında da kullanımı yararlıdır, daha önce finasterid kullananlarda per-op kanamanın daha az olduğu bildirilmiştir [81,82].

Dutasteride, BPH'nın gelişmesinden sorumlu dihidrotestosteronun (aktif testosteron) sentezinde rol alan tip I ve tip II 5- α redüktaz enzimlerini inhibe eder [62]. Dutasteride verilen hastalarda 3 ay gibi kısa bir sürede IPSS ve Qmax değerlerinde plaseboya göre anlamlı iyileşme gözlenmektedir [63]. Yine bu çalışmada ilacın üriner semptomları azaltmadaki en önemli etki mekanizması prostat volümünü azaltmasından gelmektedir. Bir metaanalizde hastaların yaşam kalitesini 6. aydan itibaren iyileştirdiği ortaya konmuştur [64]. Ayrıca 24 aylık dönemde dutasteridin akut üriner retansiyon ve cerrahi riskini plaseboya göre anlamlı derecede düşürdüğü de bildirilmiştir [25].

Alfa-blokerlerle kıyaslandığında, dutasteride cerrahi geçirme ya da retansiyon gibi oluşabilecek komplikasyonlar açısından birçok alfa-blokere (alfuzosin, doxazosin, indoramin, prazosin, tamsulosin, terazosin) göre daha başarılıdır [65]. 5- α redüktaz inhibitörlerinin etkinliklerini tartışan Bartsch ve ark. , hem tip I hem de tip II'yi inhibe eden dutasteritin, sadece tip I'i inhibe eden finasteride göre BPH tedavisinde daha faydalı olabileceği söylemişlerdir [26]. İlaç etkileşimlerine bakılacak olursa ketakonazol, cimetidin, ciprofloksacin, diltiazem ve verapamil ile birlikte verildiğinde serum konsantrasyonunun artabileceği söylenmiş ama, yine de normalde günde 0.5 mg verilen dutasteridin, 40mg'a çıkılan dozlarında bile güvenli olduğu eklenmiştir [62]. Yan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, hafifçe yükselen empotans insidansı (%4,7), libido azalması (%3), ejakulasyon bozuklukları (%1,4) ve jinekomastiden (%0,5) de bahsedilmiştir [66].

1.7.3. Cerrahi Tedavi

Barry ve arkadaşları tarafından bildirilen doğal seyir ve observasyon çalışmasında 4 yıl içinde ameliyata gitme ihtimali; hafif derecede semptomları olan BPH'lı erkeklerde %10, orta derecede semptomları olanlarda %24, ileri derecede semptomları olanlarda ise %39 olarak bildirilmiştir [87].

Günümüzde medikal tedavilerin uzun dönem sonuçlarındaki yetersizlik ve ablasyon yapmayan tedavi modellerindeki başarısızlıklar cerrahi girişimlere olan ilgiyi artırmaktadır. Transüretral prostat rezeksiyonu (TURP), Transüretral prostat insizyonu (TUIP) ve açık prostatektomi BPH tedavisinin standart tedavi seçenekleridir.

BPH'nın cerrahi tedavisi için en sık kullanılan endikasyonlar medikal tedaviye cevap vermeyen ve hayat kalitesini bozan alt üriner sistem yakınmalarıdır [90-91]. Benign prostat hiperplazisinin neden olduğu komplikasyonlar cerrahi tedavi için mutlak endikasyonları oluştururlar. Bunlar;

- Tekrarlayan akut retansiyonlar veya kronik retansiyon,
- Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları,
- Obstrüksiyona sekonder oluşan mesane taşları,
- Böbrek fonksiyonlarında bozulma olması ve
- 5- α redüktaz tedavisine dirençli, tekrarlayan makroskopik hematüri,
- Ayrıca; AÜSS nedeniyle orta-şiddetli derecede rahatsız olan ve cerrahi dışı tedaviler (medikal tedavi dahil) ile iyileşme sağlanamamış olanlar
- Rahatsız edici derecede AÜSS olan ancak medikal tedaviyi istemeyen hastalar için de cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Lytton ve arkadaşları yaptığı çalışmada 40 yaşında prostatizm şikâyetleri olan bir hastanın 80 yaşına kadar yaşaması halinde ameliyat olma olasılığı %10 olarak bildirmişlerdir [78]. Daha güncel çalışmalarda ise bu oranın %29'a ulaştığı görülmektedir [64].

Cerrahi yöntemlerden hangisinin uygulanması gerektiği konusunda kesin kriterler yoktur. Ancak prostat ağırlığı <20-30 ml olan ve median lobu olmayan hastalarda Transüretral prostat insizyonu (TUİP) daha sık uygulanırken, TUR-P <80-100 ml prostat büyüklüklerinde kullanılmaktadır. Endoskopik işlemler 60 dakikadan daha kısa sürede bitirilmelidir. İntra ve postoperatif komplikasyonlar prostat büyüklüğü ve işlemin süresiyle korelasyon göstermektedir. Prostat ağırlığı >80-100 ml, büyük mesane taşı veya rezeke edilecek büyük mesane divertikülü olan hastalarda ve litotomi pozisyonu verilemeyen fiziksel rahatsızlıklarda ise açık cerrahi tercih edilir.

1.7.3.1. Açık Prostatektomi

Günümüzde TUR-P'nin gelişmesi ve yaygınlaşması ile birlikte sadece büyük prostatlara yapılmaktadır. TUR-P'a göre morbiditesi daha yüksektir. Kateterizasyon ve hastanede kalış süreleri daha uzundur.

1.7.3.2. Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P)

Prostat dokusunun endoskopik olarak üretral yoldan çıkarılmasıdır. TUR-P giderek açık prostatektominin yerini almıştır. BPH'nın cerrahi tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Tecrübeli ellerde 90-100 grama kadar olan prostatlara da uygulanabilmektedir.

Benign prostat hiperplazisine yönelik tüm tedavi alternatifleri arasında, klinik başarı dikkate alındığında, altın standarttır [67,68].

Adenomatöz dokunun sistematik olarak çıkartılması için çeşitli rezeksiyon teknikleri tanımlanmıştır. Önemli olan, tüm rezeksiyon boyunca referans noktaların, diğer bir ifadeyle cerrahın oryantasyon açısından yararlı anatomik bölgelerin göz önünde bulundurulmasıdır. Üreteral orifisler, mesane boynu, verumontanum ve eksternal üretral sfinkter operasyon sırasında dikkat edilecek anatomik noktalardır. Üretral kalibrasyon, mesanenin incelenmesi ve anatomik işaret noktalarının belirlenmesinden sonra rezeksiyona başlanmalıdır. Rezeksiyonda temel amaç; obstrüksiyon yapan adenomatöz dokunun mesane boynundan başlayarak verumontanuma kadar sistematik olarak rezeke edilmesidir.

Bu amaçla değişik yöntemler tanımlanmıştır. Bunlardan; Barnes yöntemi, Nesbit yöntemi, Alcock ve Flocks yöntemi sistemik rezeksiyon yöntemi en sık kullanılan yöntemlerdir. Her bir yöntemde saat kadranına göre farklı yerlerden başlanmakla birlikte temel prensip aynıdır. Anestezisinde spinal veya epidural anestezi tercih edilmektedir. TUR-P komplikasyonları;

İntraoperatif komplikasyonlar:

- Transfüzyon gerektiren kanama (%2,5)
- TUR sendromu (%2). Klinik bulgular değişkendir ve mental konfüzyon, bulantı-kusma, hipotansiyon, bradikardi ve görme bozukluğu şeklinde belirti verir. Rezeksiyon işlemi sırasında kullanılan non-hemolitik, non-elektrolitik izotonik olmayan solüsyonların prostatik fossadan emilimine bağlı olarak gelişen, genellikle serum Na seviyesinin <125mg/ml düşmesi ile oluşur ki son zamanlarda koagülasyon aralıklı rezeksiyon yönteminin bulunması ve bipolar kullanımı ile bu komplikasyonlar minimale inmiştir. Tedavisinde diüretik uygulaması ve %3'lük NaCl kullanılmaktadır.
- Ekstravazasyon (%0,9-2)
- Miyokardial aritmi ve miyokard enfarktüsü

Erken postoperatif komplikasyonlar: %18 morbidite bildirilmiştir.

- Üretral katater çekildikten sonra işiyememe (%6,5)
- Transfüzyon gerektiren kanama (%3,9)
- Üriner enfeksiyon (%2,3)
- Epididimit (%0,18)

Geç komplikasyonlar:

- Üretral darlık (%3,1)
- Mesane boynu darlığı (%2)
- Stress inkontinans (%1)
- Empotans (% 4-40)
- Retrograd ejakülasyon (%50-95)
- Re-operasyon (%10)

TUR-P'nin etkinliğine karşın %0,2 mortalite ve %18'lere varan oranda morbidite oluşturması, alternatif cerrahi girişimlerinin araştırılmasına yol açmaktadır [12,18].

Diğer Tedavi Metodları:

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

Tedavi İçin Önerileri Özetlersek;

—Yaşam kalitesini etkilemeyen ya da çok az etkileyen hafif belirtileri olan hastalara bekle-gör yaklaşımı önerilmelidir.

—Rahatsız edici AÜSS ve büyük prostatı (>40ml) olan hastalar için 5- α redüktaz inhibitörleri kabul edilebilir bir tedavi seçeneğidir ve kesin cerrahi endikasyonu olmadığında kullanılabilir.

— α bloker tedavi rahatsız edici AÜSS olan ve cerrahi tedavi için kesin endikasyonu olmayan hastalar için bir tedavi seçeneğidir.

—Cerrahi tedavi (TURP, TUIP, açık prostatektomi), BPH'ne bağlı komplikasyonlar gelişmiş (tedavi için mutlak endikasyonlardır) AÜSS olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak önerilir.

—Önemli postoperatif morbidite, moral bozucu uzun dönem veriler ve yüksek maliyet lazerlerin klinik kullanımını önemli ölçüde azaltmıştır. AÜSS olan hastalar için birinci basamak cerrahi tedavi olarak önerilmezler, ancak yüksek riskli hastaların tedavisinde yerleri olabilir.

AMAÇ

Bu çalışma, prostatizm semptomları ile başvuran 50 yaş üzerindeki erkek hastalarda preoperatif artık idrar miktarı ile postoperatif ölçülen artık idrar miktarlarının cerrahi tedavi başarısı ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla yapıldı.

Kronik idrar retansiyonu, nörojenik mesane, mesane tümörü tanılı ve PSA yüksekliği nedeniyle transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biopsisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Ayrıca; yaş, PSA seviyeleri, üroflowmetrik ve ürodinamik bulguların da prostatektominin başarısını öngörmedeki değerleri ve birbirleri ile olan korelasyonlarına bakıldı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 20.06.2006 tarihli ve 2006-5/4 karar no'lu yerel etik kurul onayı alınarak, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda prospektif olarak gerçekleştirildi.

Prostatizm semptomları nedeni ile başvuran, daha önce herhangi bir medikal tedavi almamış toplam 35 erkek hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 4), (Tablo 5). Hastaların yaşları, PSA seviyeleri, IPSS semptom skorları, üroflowmetrik ölçüm sonuçları, artık idrar hacimleri kaydedildi. Ayrıca ürodinamik bulguları ve obstrüksiyonla ilgili klinik olayları (üriner enfeksiyon gibi) kaydedildi. Üriner enfeksiyonu olan hastalar uygun antibiyoterapi sonrasında işleme alındılar. Ayrıca kronik idrar retansiyonu, nörojenik mesane, mesane tümörü tanılı ve PSA yüksekliği (>2.0 ng/ml) nedeniyle transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biopsisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

IPSS değeri 20 ve üzeri olanlar ve/veya üroflowmetride Q_{max} değeri 15 mL/sn altında olanlar opere edildi. Hastaların tümüne TUR-P operasyonu yapıldı. Prostatektomiden ortalama 90 gün sonra EAU (Avrupa Üroloji Birliği) tarafından postoperatif değerlendirmede önerilen, IPSS semptom skorlaması ve üroflowmetrik değerlendirmeleri yapıldı. Ayrıca tüm hastaların histolojik tanıları kaydedildi ve bunlardan prostat kanseri gelen 3 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 4.Hastaların Preoperatif Genel Özellikleri

	Hasta sayısı	Dağılım aralığı	<i>Ortalama</i>
Yaş	35	50-75	62,2
Total IPSS	35	20-33	25,2
Qmax (ml/s)	35	4-14	8,7
PSA (ng/ml)	35	0,12-16	4,8
İşenen idrar volümü (ml)	35	154-455	263,4
Artık idrar volümü (ml)	35	5-574	198,3
Üriner enfeksiyon	6		
Retansiyon öyküsü	8		
Ürodinami	35 (obstrüktif)		

Preoperatif artık idrar miktarının cerrahiden sağlanacak yararı öngörmedeki etkinliği değerlendirildi. Postoperatif IPSS ve üroflowmetrideki düzelme ile preoperatif kaydedilen parametreler arasındaki ilişki araştırıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi Statical Package for Social Sciences (SPSS) (ver:10.0) programı kullanılarak yapıldı. Preoperatif ve postoperatif dönemlerde elde edilen ölçümlerin değerlendirilmesinde eşleştirilmiş t testi ve Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Veriler tablolarda ortalama, standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip, yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

Tablo 5. Preoperatif Qmax Değerleri ve Artık İdrar Volümleri

	Q max (ml/s)		Artık idrar volümü (ml)		
	< 8	< 15	< 100	100 -200	>200
	21 (%60)	14 (%40)	11 (%31,4)	13 (%37,2)	11(%31,4)
Toplam	35		35		

BULGULAR

BPH'ya bağlı AÜSS sebebi ile kliniğimize başvuran ve ürodinamik olarak obstrüksiyonu olan hasta grubunun ortalama yaşı 62,2 yıl (aralık:50-75), IPSS skoru ortalaması 25,22 (aralık:20-33), ortalama PSA değerleri 4,88 ng/ml (aralık:0.12-16 ng/ml), üroflowmetrik değerlendirme sonrası işenen idrar volümü ortalaması 263,4 ml (aralık:150-455 ml), maksimum akım hızları (Qmax) ortalama 8,68 ml/sn (aralık:4-14 ml/sn) ve artık idrar miktarları ortalama 198,37 ml (aralık:5-574 ml) olarak ölçüldü (Tablo 4). Otuzbeş hastanın 8'inde üriner retansiyon öyküsü var idi. Üriner enfeksiyonu olan 6 hasta da tedavi edildikten sonra, hastaların tamamına transüretal prostatektomi (TURP) operasyonu yapıldı.

Üç hastanın prostatektomi materyallerinin histopatolojik değerlendirme sonucu adenokarsinom olarak rapor edildiği için bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Prostatektomiden ortalama 90 gün sonra postoperatif değerlendirmede önerilen, IPSS semptom skorlaması ve üroflowmetrik değerlendirmeleri yapılarak artık idrar miktarları ölçüldü.

Postoperatif olarak yapılan ölçümlerde; IPSS skoru ortalamaları 7,25 (aralık:0 -18), işenen idrar volümü ortalamaları 326 ml (aralık:150-455 ml) maksimum akım hızları ortalaması 16,2 ml/sn (aralık:14-20 ml/sn), ve miksiyon sonrası mesanede kalan artık idrar miktarı ortalama 55 ml (aralık:0-180 ml) olarak ölçüldü (Tablo 6) ve preoperatif ölçülen verilerle karşılaştırılmaları yapıldı (Tablo 7). Tüm hastaların postoperatif idrar kültürlerinde bakteri izole edilmedi.

Çalışmamızdaki hastaların %80'i PSA değerleri 2-16 ng/ml grubunda, preoperatif dönemde %100'ü IPSS değeri 20'nin üzerinde şiddetli semptom grubunda ve tamamında ürodinamik olarak obstrüksiyon gösterildi.

Çalışmamızda; tüm hasta grubunda yaş, PSA düzeyi, işeme volümü, maksimum akım hızı, artık idrar miktarı ve hatta retansiyon öyküsünden bağımsız olarak postoperatif dönemde; işeme volümlerinde, maksimum akım hızlarında belirgin olarak iyileşme olduğu tesbit edildi.

Tablo 6. Postperatif Hasta Özellikleri

	Hasta sayısı	Dağılım aralığı	Ortalama
Total IPSS	35	0 -18	7,2
Qmax (ml/s)	35	14 -20	16,2
İşenen idrar volümü (ml)	35	150-455	326
Artık idrar volümü (ml)	35	0 -180	55

Hastaların preoperatif IPSS semptom skorlarının, Qmax değerlerinin, artık idrar miktarlarının ve işeme volümlerinin ortalaması, aynı parametrelerin postoperatif elde edilen değerleri ile eşleştirilmiş t testi kullanılarak analiz edildi. Tüm parametrelerdeki postoperatif değişimler klinik olarak prostatektomiden fayda görme yönünde idi ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yalnızca artık idrar miktarlarının preoperatif ve postoperatif istatistiksel değerlendirilmesinde elde edilen verilerin çok uç noktalarda olması ve standart sapmalarının çok yüksek olması nedeniyle artık idrar miktarlarının değerlendirilmesinde aynı amaç için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı ve burada da istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu. ($p<0.05$) (Tablo. 7)

Tablo 7. Preoperatif ve Postperatif Parametreler

	PREOP		POSTOP		t değeri	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma		
IPSS	25,2	4,1	7,25	4,30	22,29	$p< 0.05$
Qmax(ml/sn)	8,85	2,5	16,22	2,03	14,77	$p< 0.05$
Artık idrar(ml)	169,2	129,2	52	50,7	7,23	$p< 0.05$
İşeme volümü(ml)	263,4	91,4	323,14	71,84	3,72	$p< 0.05$

Hastalar PSA değerlerine göre 0-2 ng/dl ve 2-16 ng/ml olarak, yaşlarına göre 50 -59yaş, 60-69yaş ve 70-79yaş olarak, IPSS semptom skorlamaları 0-7:hafif, 8-19:orta ve 19- 35:şiddetli olarak, Qmax değerlerine göre 0-8 ml/sn, 9-15 ml/sn, 16-20 ml/sn olarak ve artık idrar volümlerini göre 0-100 ml, 101-200 ml, 201-600 ml olarak gruplandırıldı. İlave olarak bu verilerin yaş gruplarına göre preoperatif ve postoperatif dağılımları yapıldı. (Tablo. 8-9-10-11)

Tablo 8. PSA Düzeylerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

		PSA		Toplam
		0-2ng/ml	2-16ng/ml	
Yaş	50-59	2	13	15
	60-69	3	10	13
	70-79	2	5	7
Toplam		7 (%20)	28 (%80)	35

Hastaların yapılan gruplamalar sonrasındaki değerlendirmelerinde; preoperatif ölçülen artık idrar volümü ile yine preoperatif IPSS semptom skoru ve Qmax değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunamadı.($p>0,05$) İlave olarak; postoperatif IPSS semptom skoru ve Qmax değerleri arasında da istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$)

Bu verilere göre preoperatif ölçülen artık idrar miktarının, operasyon endikasyonu koymada IPSS semptom skoru ve pik akım hızı (Qmax) kadar etkinliği olmadığı sonucu çıkar. IPSS semptom skorundaki düşüş ve Qmax değerinde artış, yapılan prostatektomiden fayda görme kriterleri olarak alındığında yine preoperatif artık idrar volümünün cerrahiden fayda görmeye bir öngörü kriteri olmadığı sonucu çıkmaktadır.

Tablo 9. IPSS Derecelerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

		Preop IPSS		Postop IPSS		
		20-35 (şiddetli)	Toplam	0-7 (hafif)	8-19 (orta)	Toplam
Yaş	50-59	15	15	13	2	15
	60-69	13	13	6	7	13
	70-79	7	7	1	6	7
Toplam		35(%100)	35	20(%57)	15(%43)	35

Tablo 10. Qmax Değerlerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

		Preop Qmax			Postop Qmax		
		0-8ml/sn	9-15ml/sn	Toplam	9-15ml/sn	15-20ml/sn	Toplam
Yaş	50-59	6	9	15	1	14	15
	60-69	6	7	13	6	7	13
	70-79	5	2	7	5	2	7
Toplam		17(%49)	18(%51)	35	12 (%34)	23(%66)	35

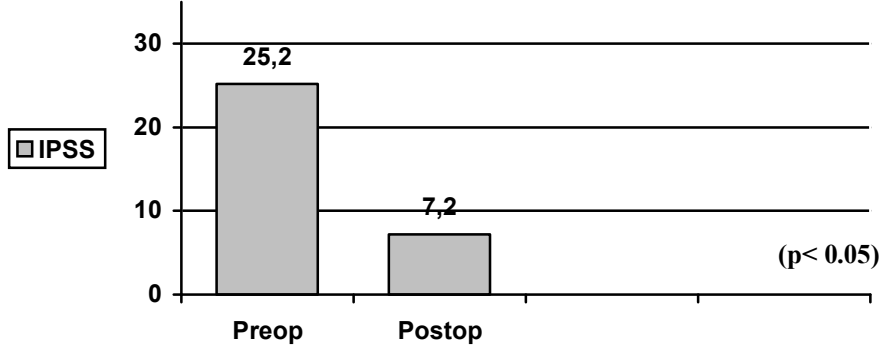
Tablo 11. Artık İdrar Miktarlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

		Preop Artık idrar (ml)				<i>Postop</i> <i>Artık idrar (ml)</i>		
		0-100	101-200	201-600	Toplam	0-100	101-200	Toplam
Yaş	50-59	5	6	4	15(%43)	14 (%40)	1	15(%43)
	60-69	5	5	3	13(%37)	10	3	13(%37)
	70-79	2	1	4	7(%20)	5	2	7(%20)
Toplam		12	12	11	35	29 (%83)	6	35

Hasta grubumuzda preoperatif dönemde; 6 hastada (%17) üriner enfeksiyon mevcuttu ve bunlar uygun antibiyoterapi sonrasında idrarda sterilite sağlandıktan sonra opere edildiler ve 8 hastada (%22,8) üriner retansiyon öyküsü mevcuttu. Böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda ve renal USG bulguları postoperatif dönemde normale dönen, minimal derecede hidronefrozu olan üç hasta dışında normal idi. Hastalarımızda genel olarak bakıldığında; yaş ortalaması 62,2 olup 50-59 yaş grubunda bir yoğunluk (%43), PSA düzeylerinin ortalaması 4,8 ng/ml olup 2-16 ng/ml grubunda bir yoğunluk (%80), IPSS semptom skorlamasında ≥ 20 değerle şiddetli semptomatik grupta bir yığılma (%100) tespit edildi ve işeme volümleri ortalaması 263.4 ml olarak ölçülüp kaydedildi. Qmax değerleri 8.85 ml/sn ortalama ve çoğunlukla 9-15 ml/sn'lik dilimde(%51,5), artık idrar miktarı 169.2 ml ortalama ile 0-100 ml'lik dilimde (%34), 101-200 ml'lik dilimde (%34), 201-600 ml'lik dilimde (%32) ölçüldü ve kaydedildi.

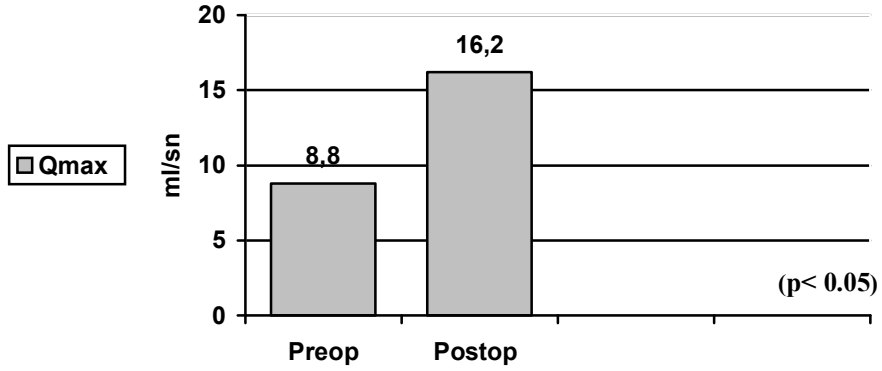
Postoperatif dönemdeki değerlendirmelerde ise; IPSS genel ortalaması 7,2 olarak, 20 hasta (%57,1) IPSS 0-7 olan hafif derecede semptomatik grupta ve 15 hasta (%42,9), IPSS 8-19 olan orta derecede semptomatik grupta olarak değerlendirildi.($p < 0.05$) (Tablo.12)

Tablo12. IPSS Semptom Skorlamalarının Preoperatif ve Postoperatif Karşılaştırması



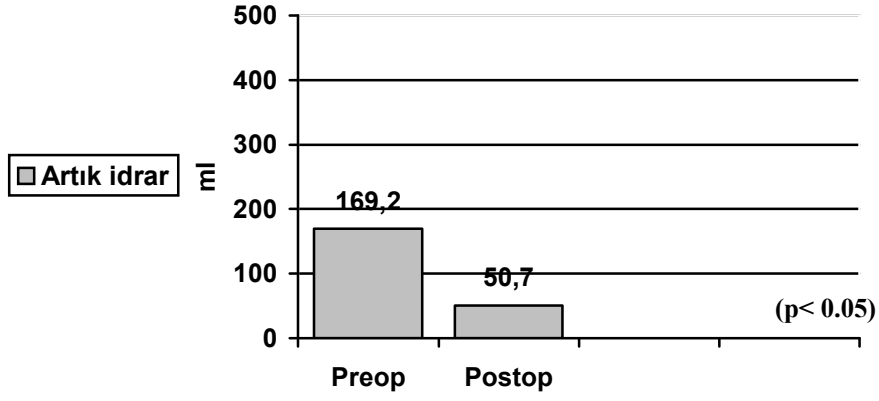
İşeme volümünde 323,14 ml ile yaklaşık olarak 60 ml (%22,6) artış tesbit edildi. Qmax değerleri ortalaması 16,2 ml/sn ile (%66 hasta) 16-20 ml/sn dilimde % 83'lük bir artış oranıyla yer almıştır.($p < 0.05$) (Tablo.13)

Tablo13. Qmax Değerlerinin Preoperatif ve Postoperatif Karşılaştırması



Operasyon sonrası ölçülen artık idrar miktarı ölçümlerinde ise; 50,7 ml ortalama ile (hastaların %83'ünde), %70'lik bir azalma kaydedip 0-100 ml'lik dilimde yer almışlardır.($p < 0.05$) (Tablo.14)

Tablo14. Artık İdrar Miktarlarının Preoperatif ve Postoperatif Karşılaştırması



Bu ölçümler ve karşılaştırmalar hastaların tümünün yapılan işlemde fayda gördüğünü göstermektedir.

TARTIŞMA

Eskiden beri ürologlar yüksek düzeylerdeki artık idrar miktarlarının BPH'nın ilerlemesinin bir göstergesi olduğunu ve bunun cerrahi için bir endikasyon oluşturduğunu kabul ederler. Tedavi belirleyicilerin uygunluk kriterlerinin arasına artık idrar miktarını koymalarının altında bu genel görüş yatmaktadır. Maalesef artık idrar miktarının prediktif değerini destekleyici veriler eksiktir.

İşeme sonrası mesanede kalan idrar miktarı, rezidü idrar (PMAİ) ya da artık idrar olarak tanımlanmaktadır. Suprapubik ultrasonografi ve üretral kataterizyon yöntemleri ile ölçülmektedir. Yetişkinlerde kabul edilebilir en düşük artık idrar miktarı; mesane kapasitesinin %10'u kadardır. 100 ml'nin üzerindeki bir artık idrar miktarı boşaltım bozukluğunun varlığına işaret eder. Ancak işeme sonrası artık idrar da yine detrüsor fonksiyonu ve üretral rezistansın etkileşimi sonucunda oluşmaktadır.

BPH'nın cerrahi tedavisi için en sık kullanılan endikasyonlar medikal tedaviye cevap vermeyen ve hayat kalitesini bozan alt üriner sistem yakınmalarıdır [90-91]. Benign prostat hiperplazisinin neden olduğu komplikasyonlar cerrahi tedavi için mutlak endikasyonları oluştururlar. Bunlar;

Tekrarlayan akut retansiyonlar veya kronik retansiyon, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, obstrüksiyona sekonder oluşan mesane taşları, böbrek fonksiyonlarında bozulma olması ve 5- α redüktaz tedavisine dirençli, tekrarlayan makroskopik hematüri olarak sayılabilir.

Ayrıca; AÜSS nedeniyle orta-şiddetli derecede rahatsız olan ve cerrahi dışı tedaviler (medikal tedavi dahil) ile iyileşme sağlanamamış olanlar

İşeme sonrası artık idrar volümünün artması da cerrahi için bir endikasyon olarak kullanılabilir. Ancak bireyler arasında büyük farklılıklar vardır ve girişim gerektiren üst sınır tanımlanamamıştır. Prostatektomi sonucunu en iyi öngördürebilecek değişkenler AÜSS şiddeti, rahatsızlık derecesi ve BPH varlığı olarak kabul edilmektedir [93].

Cerrahi gereksinimi yaş ve klinik semptomlarla doğru orantılı olarak artmaktadır, noktüri ve idrar akımındaki değişiklikler ise en önemli prediktif belirtilerdir [92].

Araştırmalarda alt üriner sistem semptomu olmayan erkeklerde artık idrar miktarının 9-224 ml arasında değiştiği, ortalama 53ml olduğu bildirilmiştir [71]. Normal erkeklerin %78'inde PMAİ <5 ml, %100'ünde <12 ml'dir [72]. Bizim çalışmamızda bu verilerden farklı olarak preoperatif ölçülen artık idrar volümleri %34 hastada <100 ml, %34 hastada 100-200 ml, %32 hastada >200 ml idi.

AHCPR(Agency for Health Care Policy and Research) BPH guideline panelinde varılan sonuçlara göre [73]; artık idrar volümünün ölçümünün aynı kişilerde bile farklılıklar gösterdiği için klinik yararın sınırlı olduğu, prostatizm semptomları ya da diğer bulgularla iyi korelasyon göstermediği, yüksek artık idrar volümü olan hastalarda izlem politikasının nispeten yanlış bir seçim olduğu ve buna rağmen kötü sonucu belirleyecek eşik artık idrar volümü bilinmediği, ayrıca artık idrar volümünün cerrahi tedavi sonuçları üzerine öngörüsünün bilinmediği bildirilmiştir.

Bazı araştırmacılar ise artmış artık idrar miktarı ile mesane çıkım obstrüksiyonu arasında bir ilişki olduğu sonucuna varmışlar, yüksek miktar PMAİ ile düşük akım hızı arasında anlamlı korelasyon bulmuşlar ve fakat IPSS ile benzer bir ilişki gösterememişlerdir [87].

C. A. Mochtar ve arkadaşları bir çalışmada artık idrar miktarının BPH'lı hastalarda invaziv tedavi ihtiyacını belirlemede iyi bir prediktör olmadığını bildirmiştir [89].

Jensen ve ark. prostatizm semptomları olan 120 hastada cerrahi sonuçlarıyla artık idrar miktarı ve diğer klinik ve ürodinamik değişkenin prognostik değerini karşılaştırmışlar, sonucu öngörmede basınç-akım çalışmalarından sonra artık idrar miktarının en güvenilir ikinci parametre olduğunu bulmuşlardır [77].

Veterans Affairs (VA) Study Group verilerine göre prostatın transüretal rezeksiyonu (TUR-P) ve izlem grubu karşılaştırıldığında artık idrar miktarının

cerrahi sonuçlarını belirleyemediği ve cerrahi öncesi artık idrar miktarının operasyon kararı vermede bir kriter olamayacağı anlaşılmıştır [94].

Önemli derecede artık idrar miktarı olan hastalar eğer cerrahi harici bir tedavi yöntemi seçerlerse daha yakından takip edilmeleri gerekmektedir.

PMAİ ölçümü hakkında Avrupa Üroloji Birliği (EAU) ve Amerikan Üroloji Birliği'nin (AUA) kılavuzlarında görüşbirliği bulunmamaktadır. Ancak her iki kılavuzda da yüksek PMAİ varlığının mesane işlev bozukluğunun bulgusu olabileceği ancak bu tanıyı destekleyen kesin bir değerin olmadığı belirtilmektedir. AUA kılavuzu ilk değerlendirme esnasında izlem veya medikal tedavi düşünülüyor ise PMAİ ölçümüne gerek olmadığını belirtmekte ancak, üroflowmetri endikasyonuna benzer şekilde karmaşık medikal hikâyesi olan ve cerrahi tedavi planlanan grupta yararlı olabileceğini bildirmektedir. EAU kılavuzu ise ilk değerlendirme sırasında artık idrar miktarının ölçümünü tavsiye etmektedir.

Hem EAU hem de AUA kılavuzunda, PMAİ'si >200-300 ml olan hastaların tedaviden fayda görme ihtimalinin düşük olduğu buna rağmen izlem veya medikal tedaviye kontrendikasyon oluşturmadığı belirtilmektedir.

100 ml'nin üzerindeki bir artık idrar miktarı önemli kabul edilir ve bu boşaltım bozukluğunun varlığına işaret eder.

Bizim çalışmamızda ise, preoperatif parametralerin; her yaş grubundaki, IPSS semptom skorlaması şiddetli grupta olan (IPSS:20-35), Qmax değerleri <15 ml/sn olan ve işeme sonrası artık idrar miktarı 5-574 ml (ort:198,3 ml) olan tüm hastalarda belirgin iyileşmeler tesbit ettik. Bu iyileşmeyi hastalardaki hiç parametrenin preoperatif olarak predikte edemediğini ve aralarında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını tespit ettik.

Tüm hastalarımızın operasyondan fayda görmelerinin sebebi belki de; önceden beri söylene gelen “ürodinamik olarak obstrüksiyonu gösterilmiş hastalar, semptomların temelinde yaşlılığa bağlı oluşan mesanedeki sensori-nöral değişiklikler ve/veya mesane instabilitesi olabilecek, ürodinamik çalışma yapılmadan operasyona alınanlardan daha fazla yarar görürler” öğretisi olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Artık idrar miktarının ölçümü aynı kişilerde bile farklılıklar gösterdiği için klinik faydası sınırlıdır.

Araştırmalara göre normal artık idrar miktarı 9-224 ml, ortalama 53 ml'dir. Yetişkinlerde kabul edilebilir en düşük artık idrar miktarı ise mesane kapasitesinin %10'u kadardır.

İşeme sonrasında mesanede kalan artık idrar miktarı (PMAİ) bir emniyet parametresi olarak görülmektedir. Önemli derecede PMAİ'li hastalar eğer cerrahi harici bir tedavi yöntemi seçerlerse daha yakından takip edilmeleri gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda ve yayınlanan başka bir çalışmada PMAİ'nin cerrahi sonuçlarını belirleyemediği ve cerrahi öncesi operasyon kararı vermede bir kriter olmadığını anlaşılmıştır. Ancak diğer ölçümlerle kombine kullanımda biraz da olsa klinik fayda sağlayabilecektir.

Cerrahi sonuçlarıyla PMAİ ve diğer klinik ve ürodinamik değişkelerin prognostik değerlerinin karşılaştırılmasında, sonucu öngörmede basınç-akım çalışmalarından sonra PMAİ'nin en güvenilir ikinci parametre olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.

Artık idrar miktarı, BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomları ya da yaş, PSA, IPSS semptom skoru, işeme volümü ve maksimum akım hızı gibi diğer bulgu ve ölçümlerle iyi korelasyon göstermez.

100 ml'nin üzerindeki bir artık idrar miktarı önemli kabul edilir ve bu boşaltım bozukluğunun varlığına işaret eder. Ancak işeme sonrası artık idrar da yine detrüsor fonksiyonu ve üretral rezistansın etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Dolayısı ile özellikle nörojenik mesane disfonksiyonunda da görülebilmektedir. Bireyler bu durumdan bir rahatsızlık hissetmeyebilirler, ancak; nonspesifik bir bulgu olmasına rağmen, önemli miktarda artık idrar saptanması yakın takip gerektirir ve ileri invaziv ürodinamik testler için bir kriter oluşturması açısından önemlidir.

Yüksek artık idrar miktarı olan hastalarda izlem politikası nispeten yanlış bir seçimdir. Buna rağmen kötü sonucu belirleyecek eşik artık idrar miktarı bilinmemektedir.

Maalesef PMAİ'nin prediktif değerini destekleyici veriler eksiktir, yani yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Hem bunu, hem de PMAİ'nin kritik eşik değerini belirleyebilmek için yeni ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gray M: This month in investigative urology. Progressive changes in detrusor function with bladder outlet obstruction J Urol; 158:318, 1997.
2. Donovan JL, Kay HE, Peters TJ et al: Using the ICSSoL to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: Evidence from the ICS-“BPH” Study. International Continence Society-Benign Prostatic Hyperplasia. Br J Urol; 80: 712-21, 1997.
3. Chapple, CR. BPH disease management. Eur Urol 1999;36 (Supp 13):1-6.
4. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Rhodes T, Oesterling JE, Lieber MN. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. J Urol 1996;155:595-600.
5. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Et al: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. New Engl J Med 1998;338:557-563.
6. Berry, S., et al., The Development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol, 1984. 132: p. 474-479.
7. Chute, C.G., Panser, L.A., Girman, C.J., Oesterling, J.E., Guess, H.A., Jacobsen, S.J., Lieber, M.M.: The prevalence of prostatism: A Population-Based survey of urinary symptoms. J. Urol., 150: 85-89, 1993.
8. Fang-Liu GU, Tong-Li Xia, Xiang-Tian Kong: Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. Urology, 44: 688-699, 1994.
9. Chapple, C., Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia- the potential for alpha-1 adrenoceptor subtype-specific blockade. Br J Urol, 1998. 81 (Suppl.1): p.34-47.
10. Baydınç, C., Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı, in Temel Üroloji, G.O. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N., Editör. 1998. p. 3-27.

11. Dixon, J. And J. Gosling, Macroanatomy of the Prostate, in Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia, M.J. Kirby R, Fitzpatrick J, Roehrborn C, Boyle P., Editor. 1996. p. 3-10.
12. Walsh, P., Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia, in Campbell's Urology, R. Walsh, Vaughan, Wein: Editor. 1998. p. 1429-1452.
13. Guess, H., Epidemiology and natural history of BPH. Urol. Clin. North Am, 1995. 22: p. 247-261.
14. Isaacs, J., Coffey, DS, Etiology and disease processes of BPH. Prostate, 1989. 2 (2): p. 33-40.
15. Tsukamoto, T., et al, Japanese men have lower increase in prostate growth and greater decrease in peak urinary flow rate with age than American men. J Urol, 1995: p.153: 477A.
16. Dai et al, Cigarette smoking and serum hormones in men. Am. J. Epidemiol, 1998. 128: p.796. 52.
17. Chopra L. Et al, Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Ann. Intern. Med, 1973. 79: p.198.
18. Akdaş A., H. Çam and H. Özveri, Benign Prostat Hiperplazisi, in Temel Üroloji, Anafarta K. et al, Editors. 1998: p. 833-853.
19. Isaacs J., Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. Prostate, 1984. 5: p. 545. 22. McConnell J., Prostatic growth:New insights into hormonal regulation.Br.J.Urol.,1995. 76 (1): p.5-10.
20. Barrack E., P. Bujnovszky, and P. Walsh, Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic, and malignant prostatic tissue: Cancer Res, 1983. 43: p. 1107-1116.
21. Husmann D., et al, Antipeptide antibodies to two distinct regions of androgen receptor localize the receptor protein to the nuclei of target cells in the rat and human prostate. Endocrin, 1990. 126: p. 2359-2368.
22. Alkibay T. and L. Tunç, Benign prostat hipertrofinin etyolojisi, in Benign prostat hipertrofisi, Anafarta K., Editor. 2001, Güneş Yayınevi: Ankara.

23. Walsh P. and J.Wilson, The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstenediol. *J Clin. Invest*, 1976. 57: p. 1093-1097.
24. Russell D. And J. Wilson, Steroid 5 α -reductase: Two genes/ two enzymes. *Annu. Rev. Biochem*, 1994. 63: p.25.
25. Brown C.T., Nuttall M.C.: Dutasteride: A new 5-alpha-reductase inhibitor for men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Prac*, 57(8): 705-709, 2003.
26. Bartsch G., Rittmaster R.S., Klocker H.: Dihydrotestosterone and the concept of 5-alpha- reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*, 2002. 19: 413-425.
27. Moore R.J., et al, Concentration of dihydrotestosterone and 3-androstenediol in naturally occurring and androgen induced prostatic hyperplasia in the dog. *J Clin Invest*, 1979. 64: p.1003.
28. Barrack E. and S. Berry, DNA synthesis in the canine prostate: Effects of androgen and estrogen treatment. *Prostate*, 1987. 10: p. 45-46.
29. Partin A. et al, Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1991. 145: p.405-409.
30. McNeal J., Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. *Urol Clin North Am*, 1990. 17: p. 477.
31. Cunha G.R. et al, Hormone induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymalepithelial interactions. *Recent Prog Horm Res*, 1983. 39: p. 559.
36. Silver R et al, Expression and regulation of steroid 5-reductase 2 in prostatic disease.*J Urol*, 1994.152:p 433-37.
32. McKeehan W and P Adams: 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:p.243
33. Mc Neal J: Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol*, 1978.15:p: 340.
34. Caine M and L Schuger: The capsule in benign prostatic hypertrophy. U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication, 1987.No:87-2881.p.221.

35. Shapiro E et al: Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immuno-enzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol*, 1992b.147:p.1167.
36. Shapiro E et al: The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *Prostate*, 1992c.21:p. 297.
37. Franks L: Benign prostatic hypertrophy: Gross and microscopic anatomy. Department of Health Education and Welfare. NIH Publication. 1976.No:76-1113:p.63.
38. Gong Get al: Testosterone regulation of renal 2B-adrenergic receptor mRNA levels. *Hypertension*, 1995.25:p.350-355.
39. Levin R et al: Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. *Urol Clin North Am*, 1995.22:p.263-283.
40. Elbadawi A: Pathology and Pathophysiology of Detrusor in incontinence. *Urol Clin North Am*, 1995.22-3:p.499-512.
41. McConnell J et al: Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline. No:8 AHCPR Publication. 1994. No. 582: p: 36-42.
42. Ekman P: BPH epidemiology and risk factors. *Prostate*, 1989.2(2):p.23-28.
43. Kojima M et al: Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction measurement of bladder using ultrasonic measurement of bladder weight. *The Journal of Urology*, 1997. 157: p.476-479.
44. Schafer W: Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin North Am*. 1990.17:p.553.
45. Abrams P.H: The result of prostatectomy a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J Urol*, 1979. 121(5):p.640-2.
46. Schafer W: The value of free flow rate and pressure/flow-studies in the routine investigation of BPH patients. *Neurourol Urodyn*, 1988.7:219-21.

47. Schafer W: Obstruction and unobstructed prostatic obstruction. A plea for urodynamic objectivation of bladder outflow obstruction in benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*.1989.6:p.198-203.
48. Andersson K.E., Lepor H., Wyllie M.G.: Prostatic alpha-1 adrenoceptors and uroselectivity. *Prostate*, 1997. 30(3):p.202-15.
49. Malloy B., Price D. T., Price R. R., Bienstock A. M., Dole M. K.: Alpha adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol*, 1998.160: p.937-43.
50. Mey C . Are There Difference? *Eur Urol*, 1999.36(suppl 3): p.52-63
57. Hatano A., Takahashi H., Tamaki M., Komeyama T., Koizumi T., Takeda M.:Pharmacological evidence of distinct alpha-adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic uretra and peripheral artery. *Br J Pharmacol*, 1994.113:p. 723-28.
51. Faure C.: Expression of alpha adrenoceptor subtypes in rat tissues: implications for alpha adrenoceptor classification. *Eur J Pharmacol*, 1994.268(2): p.141-9.
52. Foglar R.: Use of recombinant alpha adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol*, 1995. 288(2): p.201-7.
53. Coopers K., McKiernan J., Kaplan S.: Alpha Adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drugs*, 1999. 57:p.9-17.
54. Kirby R.: Results of the PREDICT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy) trial. *J Urol*, 1999.161(4 suppl): p.266 8abs. 1027)
55. Lepor H.: The efficacy of terazosin, finasteride or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 1996. 335: p. 533-39.
56. Debruyne F.: Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 1998. 34: p.169-175.
57. Chapple C.: Introduction and concluding remarks. *Eur Urol*, 1999. 36(suppl 3): p. , -672. Finasteride Study Group, Finasteride (mk9060) treatment for benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 1993.22:p. 291-99.

58. 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:p.398-405.

59. 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: p.669-84.

60. Peters D. H., Sorkin E. M.: Finasteride a review of its potential in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drugs*, 1993.46:p.177-208.

61. Nickel J. et al, Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *Can Med Assoc J*, 1996. 155: p. 1251-1259.

62. Andriole G.L., 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.

63. Roehrborn C.G., Boyle P., Nickel J.C., 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(3): 434-441.

64. O'Leary M.P., Roehrborn C.G., 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,

65. 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*, article in pres: 1-8, 2003.

66. Carson C., Rittmaster R.: The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*,2003. 61 (suppl 4A): 2-7.

67. Holtgrewe H. L. and Mebust W.K., Transurethral prostatectomy: Practice aspects of the dominant operation in American Urology. J Urol, 1989. 141: p. 248.
68. Mebust W.K. et al, Transurethral prostatectomy: Immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. J Urol, 1989. 141: p. 243.
69. Overland G, Vatten L, Rhodes T, et al: Lower urinary tract symptoms, Prostate volume and uroflow in Nowgan Community men. Eur Urol 2001;39:36-41.
70. Dennis L, Griffiths K, Khoury S, et al(eds); Proceedings of the 4th International Consultation on BPH. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1998.
71. Hinman F, Cox CE: Residual urine volume in normal male subjects. J. Urol 1967;97:641-645.
72. Di Mare JR, Fish SR, Harper JM, Politano VA: Residual urine volume in normal male subjects. J. Urol 1963;96:180-181.
73. McConnel JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al: Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment. Clinical Practice Guideline. No.8. (AHCPR publication No.94-0582). Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.
74. Griffiths HJL, Castro J: An evaluation of the importance of residual urine. Br J Radiol 1970;43:409-413.
75. Abrams PH, Griffiths DJ: The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. Br J Urol .1979;51:129-134.
76. Shoukry I, Susset JG, Elhilali MM, et al: Role of uroflowmetry in the assessment of lower urinary tract obstruction of adult males: II. Br J Urol 1975;47:559-566.
77. Jensen KM-E, Jorgensen JB, Mogensen P: Urodynamics in prostatism: I. Prognostic value of uroflowmetry. Scand J Urol Nephrol 1988a;22:109-117.

78. Lytton B, Emery JM, Harvard BM: The incidence of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1999;639,1968.
79. Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR: The development of benign prostatic hyperplasia in the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*,121:78,1983.
80. Barry MJ, Fowler FJ, Bin L, et al: The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American Urologists. *J Urol* 1997;157:10-15.
81. Donohue JF, et al: *BJU Int* 2005;96;1319-1322.
82. Pareek G, et al : *J Urol* 2003;169;20-23.
83. Sutton MT, et al: *The Prostate* 2006;66;1194-2002.
84. Overland G, Vatten L, Rhodes T, et al: Lower urinary tract symptoms, Prostate volume and uroflow in Nowgan Community men. *Eur Urol* 2001;39:36-41
85. Dennis L, Griffiths K, Khoury S, et al(eds);Proceedings of the 4th International Consultation on BPH. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1998.
86. Hinman F, Cox CE: Residual urine volume in normal male subjects. *J.Urol* 1967;97:641-645.
87. Barry MJ, Cockett ATK, et al: Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993;150:351-358.
88. Vesely S, Knutson T, Damber JE, Dicuio M.Relationship between age, prostat volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol.* 2003,37;322-328.
89. Post-Void Residual Urine Volume is Not a Good Predictor of the Need for Invasive Therapy Among Patients With Benign Prostatic Hyperplasia. C. A. Mochtar, , L. A. L. M. Kiemeney, *The J of Urol* Vol. 175, 213-216, January 2006.
90. Borboroglu PG, Kane CJ, Ward JF, Roberts JL, Sand JR.Immediate and postoperative complications of transurethral prostatectomy in the 1990's. *J Urol* 1999;162:1307-1310.

91. Pickard R, Emberton M, Neal DE. The management of men with acute urinary retention. National Prostatectomy Audit Steering Group. *Br J Urol* 1998;81:712-720.
92. Arrigi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy, the Baltimore Longitudinal study of Aging. *Urology* 1991;35(Suppl):4-8.
93. Bruskewitz RC, Reda DJ, Wasson JH, Baret L, Pelan M. Testing to predict outcome after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1997;154:1304-1308
94. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC. A comparison transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms for benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on transurethral resection of the prostate. *New Eng J Med*;1995;332:76-79.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR	VII
TABLolar LİSTESİ.....	IX
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
1.1.ANATOMİ	4
1.2.EMBRİYOLOJİ.....	6
1.3.EPİDEMİYOLOJİ	6
1.3.1.Prevelans ve İnsidans.....	6
1.3.2.Risk Faktörleri.....	7
1.4.ETİYOLOJİ	8
1.4.1.Hiperplazi.....	8
1.4.2.Androjenlerin Rolü	9
1.4.3.Androjen Reseptörleri.....	10
1.4.4.Dihidrotestosteron (DHT) ve 5 α -Redüktaz.....	10
1.4.5.Östrojenlerin Rolü	11
1.4.6.Stromal-Epitelial Etkileşim.....	11
1.4.7.Büyüme Faktörleri.....	12
1.4.8.Genetik ve Ailesel Faktörler	13
1.5.PATOFİZYOLOJİ	13
1.5.1.Anatomik Özellikler	13
1.5.2.Histolojik Özellikler	14
1.5.3.Prostatik Düz Kasın Önemi.....	15
1.5.4.Obstrüksiyona Mesane Cevabı.....	16

1.5.5.Obstrüksiyon ve Semptomlar Arasındaki İlişki	18
1.5.6.BPH İlerleyici Bir Hastalık mıdır?	18
1.5.7.Benign Prostat Hiperplazisinin Komplikasyonları.....	19
1.6.TANI	21
1.6.1.Hikâye.....	21
1.6.2 International Prostate Symptom Score (IPSS).....	22
1.6.3.Fizik Muayene.....	22
1.6.4.Tam idrar Tetkiki.....	23
1.6.5.Serum BUN-Kreatinin Düzeyleri.....	23
1.6.6.Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	23
1.6.7.İntravenöz Ürografi (İVU) - Ultrasonografi	24
1.6.8.Üroflowmetri.....	25
1.6.9.Postmiksiyonel Artık İdrar (PMAİ).....	26
1.6.10.Basınç-Akım Çalışması	28
1.6.11.Endoskopi.....	29
1.7. TEDAVİ	31
1.7.1.Konservatif izlem (bekle-gör).....	31
1.7.2.Medikal Tedavi	31
1.7.3.Cerrahi Tedavi.....	35
1.7.3.1.Açık Prostatektomi.....	36
1.7.3.2.Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P)	36
AMAÇ.....	39
MATERYAL VE METOD	40
BULGULAR	42
TARTIŞMA.....	499
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR.....	54

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım, Üroloji AD. Başkanı Sayın Prof. Dr.E. Yener GÜLTEKİN'e, tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Semih AYAN'a, Sayın Doç.Dr. Gökhan GÖKÇE'ye ve İstatistiksel değerlendirmedeki yardımlarından dolayı Sayın Doç.Dr. Hafize SEZER'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım boyunca birlikte olduğumuz asistan arkadaşlarıma, bana her zaman destek olan sevgili eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışma, prostatizm semptomları ile başvuran hastalarda preoperatif artık idrar miktarı ile postoperatif ölçülen artık idrar miktarlarının cerrahi tedavi başarısı ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla yapıldı.

Kronik idrar retansiyonu, nörojenik mesane, mesane tümörü tanılı ve PSA yüksekliği nedeniyle transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biopsisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Prostatizm semptomları nedeni ile başvuran 50 yaş üzerinde toplam 35 erkek hastanın preoperatif artık idrar miktarı, PSA seviyeleri, IPSS semptom skorları, üroflowmetrik ve ürodinamik bulguları kaydedildi. IPSS değeri 20 ve üzeri olanlar ve/veya üroflowmetride Qmax değeri 15 ml/sn altında olanlar opere edildi. Prostatektomiden ortalama 90 gün sonra EAU (Avrupa Üroloji Birliği) tarafından postoperatif değerlendirmede önerilen, IPSS semptom skorlaması ve üroflowmetrik değerlendirmeleri yapıldı. Tüm hastaların histolojik tanıları kaydedildi ve prostat kanseri gelenler çalışma dışı bırakıldı. Postoperatif IPSS ve üroflowmetrideki düzelme ile preoperatif kaydedilen parametreler arasındaki ilişki araştırıldı. Preoperatif artık idrar miktarının cerrahiden sağlanacak yararı öngörmede etkinliği değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde eşleştirilmiş t testi ve Wilcoxon Signed Ranks testleri kullanıldı.

Anahtar kelimeler: Prostatizm semptomları, postmiksiyonel artık idrar, cerrahi başarı

İNGİLİZCE ÖZET

This study has been surveyed in order to reveal the surgical treatment success on the patients hospitalized with prostatism symptoms by measuring pre&postoperative post-void residual urine volume.

Patients who had chronic urinary retention and prostate biopsies due to highly PSA, diagnosed as having neurogenic bladder and bladder tumor were not included to the study.

Preoperative post-void residual urine volume amounts, PSA levels, IPSS symptom scores, uroflowmetric and urodynamic evidences of total 35 patients aged over fifty were recorded hospitalized for prostatism symptoms. Those who had IPSS value of twenty and higher and/or had uroflowmetric Q_{max} value of below 15 ml/s were operated. Having done IPSS symptom scoring and uroflowmetric assessment recommended by EUA for postoperative evaluation, post void residual urine volume amounts were measured 90 days after prostatectomy. Histology diagnosis of all patients were recorded, and patients having prostate cancer were excluded. The relation between recorded preoperative parameters and postoperative improvement at IPSS and uroflowmetry was examined. T-test and Wilcoxon Signed Ranks test were used for data analysis.

Key Words: prostatism symptoms, post-void residual urine volume, surgical treatment success.

SİMGELER ve KISALTMALAR

- BPH: Benign Prostat Hiperplazisi
AÜSS: Alt üriner sistem semptomları
DHT: Dihidrotestosteron
EGF: Epidermal büyüme faktörü,
KGF: Keratinosit büyüme faktörü,
FGF: Fibroblast büyüme faktörü,
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
TGF- β : transörme edici büyüme faktörü beta
EAU: Avrupa Üroloji Birliği
AUA: Amerikan Üroloji Birliği
IPSS: Uluslararası prostat semptom skoru
USG: Ultrasonografi
DRM: Digital rektal muayene
BUN: Kan üre azotu
TUR-P: Prostatın transüretral rezeksiyonu
PSA: Prostat spesifik antijen
İVP: İntravenöz pyelografi
TRUS: transrektal ultrasonografi
AHCPR: Agency for Health Care Policy and Research
Qmax: Maksimum akım hızı
Qave: Ortalama akım hızı
QoL: Yaşam kalitesi
PMAİ: Postmiksyonel artık idrar
TUEV: Transüretral prostat elektrovaporizasyonu
TUIP: Transüretral prostat insizyonu
TULAP: Transüretral lazer prostatektomi
TUNA: Transüretral iğne ablasyonu

PKVP: Transüretral prostat Plasma Kinetic™ Vaporizasyonu

HIFU: Yüksek şiddetli odaklanmış ultrason

NaCl: Sodyum klorür

α : Alfa

β : Beta

DNA: Deoksiribonükleik asit

RNA: Ribonükleik asit

TABLÖLAR

Tablo 1. Benign prostat hiperplazisinin komplikasyonları.....	19
Tablo 2. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz.....	30
Tablo 3. Alfa blokerler.....	33
Tablo 4. Preoperatif hasta verileri.....	41
Tablo 5. Preoperatif Qmax değerleri ve artık idrar volümleri.....	41
Tablo 6. Postoperatif hasta verileri.....	43
Tablo 7. Preoperatif ve postoperatif parametreler.....	43
Tablo 8. PSA düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	44
Tablo 9. IPSS derecelerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	45
Tablo 10. Qmax düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	45
Tablo 11. Artık idrar miktarlarının yaş gruplarına göre dağılımı.....	46
Tablo 12. IPSS semptom skorlarının preoperatif ve postoperatif karşılaştırılması.....	47
Tablo 13. Qmax değerlerinin preoperatif ve postoperatif karşılaştırılması	47
Tablo 14. Artık idrar miktarlarının preoperatif ve postoperatif karşılaştırılması.....	48