



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ OLAN HASTALARDA
TRANSİZYONEL ZON HACMİ, TOTAL PROSTAT HACMİ,
SERUM SERBEST VE TOTAL PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN
ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Murat Burak KESKİN

Ankara, 2014



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ OLAN HASTALARDA
TRANSİZYONEL ZON HACMİ, TOTAL PROSTAT HACMİ,
SERUM SERBEST VE TOTAL PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN
ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Murat Burak KESKİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Çetin Levent Peşkirioğlu

Ankara, 2014

ÖZET

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ OLAN HASTALARDA TRANSİZYONEL ZON HACMİ, TOTAL PROSTAT HACMİ, SERUM SERBEST VE TOTAL PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Başkent Üniversitesi Ankara hastanesi üroloji kliniğine 2004-2013 yılları arasında alt üriner sistem semptomları ve PSA yüksekliği olan TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi yapılan 563 hasta retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı sırasındaki yaşları 42 ile 89 arasında olup bu hastaların yaş ortalaması 63,4 'dü. Hastalar yaş grubuna göre dört gruba ayrıldı .Bu yaş gruplarında serbest - total PSA, transizyonel zon hacmi, total prostat hacmi ve oranları incelendi. Ortaya çıkan bulgular ise ortalama PSA 10.08 ng/ml, ortalama serbest PSA 2.1 ng/ml, ortalama prostat hacmi 64.93 ml, ortalama transizyonel prostat hacmi 47.47, ortalama serbest total PSA oranının ortalaması % 20.14, transizyonel prostat hacminin tüm prostat hacmine oranının ortalaması % 71.32 olarak bulundu. Hastaların yaş ile prostat hacimleri arasında ileri derecede korelasyon olduğu görüldü. Yaş artışı ile özellikle serbest PSA arasında korelasyon olduğu görüldü. Ancak serbest/total psa ile transizyonel zon hacmi/total prostat hacmi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ancak yüksek derecede korelasyon göstermemektedir. Bu sonuçlar ışığında prostat hacimlerini gösterebilmek için en uygun yaklaşım TRUS'dir. Ancak TRUS yapılma imkanı olmadığı zaman prostat volümünü göstermek için özellikle serbest PSA düzeyleri kullanılabilir

Anahtar kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, prostat hacmi, transizyonel zon hacmi, total ve serbest prostat spesifik antijen(PSA)

ABSTRACT

The Relationship Between transitional Zone Volume, Total prostate volume, Serum Free And total Prostate Specific Antigen Rate in the Patients With Bening Prostatic Hyperplasia

The patients included in the study were between the ages of 42 and 89 at the time of diagnosis, and the mean age was 63.4. The patients were divided into four groups according to their ages. In these groups, free - total PSA, transition zone volume, total prostate volume and rate were analyzed. The clinical findings were as follows : Mean PSA 10.08 ng/ml, mean free PSA 2.1 ng/ml, mean prostate volume 64.93 ml, mean transitional zone volume 47.47, mean free to total PSA rate % 20.14, mean ratio of transitional prostate volume to the whole prostate volume % 71.32. The age and prostate volume of patients were significantly correlated with increasing age, especially free PSA is found to be correlated. However, the relation between Free/Total PSA and transition zone volume/total prostate volume was statistically significant but not highly correlated.

According to these results, the best approach to show the prostate volume is TRUS. However, when there is no possibility of applying TRUS, free PSA levels can be used to estimate the prostate volumes.

Key Words: Benign prostatic hyperplasia, prostate volume, transitional zone volume prostate specific antigen(PSA), free prostate specific antigen

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Embriyoloji.....	2
2.2. Histoloji	2
2.3. Fizyoloji	4
2.4. Anatomi.....	4
2.5. Benign Prostat Hiperplazisi	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

AH: Adenomatöz hiperplazi

AR: Androjen Reseptörü

BPH: Benign Prostat Hipertrofisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DHT: Dihidrotestosteron

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PRM: Prostat Rektal Muayene

PSA: Prostat Spesifik Antijen

RT: Rektal Tuş

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

s/t PSA: Serbest Prostat Spesifik Antijen/Total Prostat Spesifik Antijen

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1	19
---------------	----

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1	5
Grafik 1	38
Grafik 2	39
Grafik 3	39
Grafik 4	40
Grafik 5	40
Grafik 6	41

1. GİRİŞ

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) sık karşılaşılan bir durumdur. Yaşlanan erkekte BPH'ye bağlı mesane çıkım obstruksiyonu önemli morbidite nedenlerinden birisidir(1). BPH nedeni ile alt üriner sistem yakınmaları 40 yaş üzeri erkeklerin %15-60'nda gözlenmektedir. BPH, 60-69 yaş arası erkeklerin %70'ini, 70 yaş üzerinde ise %80'ini etkilemektedir (2). Özellikle medikal tedavide α blokör ve 5- α redüktaz inhibitörlerinin (5-ARI) kullanımı prostat hacminin 30-40 mililitreye ulaştığı durumda önerilmektedir (3, 4, 5). Cerrahi tedavi yöntemlerinin seçilmesinde de prostat hacmi belirleyici olabilmektedir. Bütün bu nedenlerle BPH'da tedaviye başlamadan önce prostat hacminin ve transizyonel zon hacminin bilinmesi başarıyı etkileyen en önemli etmenlerden biridir.

BPH tanısında en sık ve ilk kullanılan yöntem parmakla rektal muayenedir (PRM). Ancak PRM ile prostat hacmini belirlemek oldukça zordur. Prostat hacminin ölçülmesinde en doğru yöntem transrektal ultrasonografidir (TRUS) (6, 7).

Son yıllarda prostat hastalıklarında prostat spesifik antijenin (PSA) çeşitli varyasyonları; yaşa bağlı PSA normal değerleri (PSA referans aralığı), PSA izleminde yıllık artışı (velositesi), PSA dansitesi (PSA'nın prostat volümüne oranı), serbest PSA'nın total PSA'ya oranı ve kompleks PSA değeri de erkeklerde prostat izleminde temel parametreler arasında yer almaktadır.

Bu konuyla ilgili bir başka görüş de serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyini ölçerek prostat hacmi hakkında bir öngörüde bulunmaktır. Bununla birlikte serum PSA düzeyi prostat hacmi ile korelasyon göstermektedir. Ancak burada doğru sonuca ulaşılması BPH dışında serum PSA değerlerini etkileyecek birçok nedenin ekarte edilmesiyle mümkün olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Prostat glandı, embriyonik hayatın 12. haftasından itibaren, endodermden köken alan ürogenital sinüsten gelişir. Verumontanumun her iki yanında, ürogenital sinüsün posteriorunda oluşan küçük epitelyal tomurcuklar, prostatı oluşturmak üzere mezenkime penetre olur. Mezodermal kökenli olan çift mezonefrik ve paramezonefrik kanallar, ortak ürogenital katlantıdan gelişirler ve genitoüriner sistemin gelişiminde rol oynarlar. Her iki Müller kanalı, eşlik eden Wolf kanalının lateralinde birleşir. Birleşen kaudal uç, Müller tüberkülü denilen küçük bir şişlik olarak ürogenital sinüsün posterioruna projekte olur. Müller tüberkülünden prostatik utrikulus gelişir. Prostat gelişimi, fetal testislerden salgılanan androjenik hormonların etkisi altındadır. Prostatik epitel ve stroma endodermden gelişirken, vas deferensin intraprostatik kısmı ve ejakülatuar kanal Wolf kanalından gelişir (8).

Doğumdan 6–7 hafta sonrasına dek glandda belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelde skuamöz metaplazi oluşur. Bu değişiklikler fetal dolaşımında bulunan maternal östrojenlere bağlanmaktadır. Bu süre sonunda puberteye dek prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Pubertede ise gland boyutları altı ay gibi kısa bir zamanda iki misline katlanmaktadır. Bu hızlı boyut artışının ana nedeni glandüler dokudaki testesterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta stromal elemanların prostattaki oranı azalmakta ve prostat erişkin formunu almaktadır. Böylece prostat yaklaşık 18–20 gr. ağırlığa ve 3x2,5x2,5 cm (transvers x antero-posterior x sagittal) boyutlara ulaşır.

2.2. Prostat histolojisi

Erişkinde normal prostat, fibromuskuler bir stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır(9). Gland lümeni ise 40 mikron ile 2 mm arasında değişen çapa sahiptir.

Prostatı oluşturan epitelyal hücreler 4 temel grupta incelenebilir:

2.2.1. Prostatik sekretuar hücreler:

Glandın luminal yüzeyinde yerleşip epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Kolumnar ya da küboidal şekilli, soluk ya da berrak sitoplazmalı hücrelerdir. Bu hücreler olgun hücreler olup seminal sıvı salgırlar. Prostatik asit fosfataz(PAF) ve prostat spesifik antijenin sentezlendiği hücreler olduklarından, prostat spesifik antijen (PSA) ve prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) ile pozitif boyanırlar. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir(10). Yalnızca prostat asinuslarında değil, ayrıca prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar.

2.2.2. Bazal hücreler:

Bazal membranda bulunurlar. Sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran devamlı bir hücre tabakası oluştururlar. Bazal hücreler, dar sitoplazmalı, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar, hiperkromatik, oval nüveli hücrelerdir. Bazal hücrelerin, sekretuar hücrelerin stem-cell popülasyonu olduğu düşünülmektedir. Sekretuar hücreler gibi PAF ve PSA için boyanma göstermezler.. Bazal hücreler sekretuar hücrelerden daha az diferansiyedir. Bazal hücrelerin sekretuar hücrelere ve ayrıca skuamöz,transizyonel ve musinöz epitelyuma dönüşme yetenekleri vardır.

2.2.3. Transizyonel epitel:

Prostat duktuslarının proksimal kısımları, üretradakine benzeyen transizyonel epitel ile döşelidir. Duktusların distal kısımlarında ve bazı asinuslarda transizyonel epitel ile karışık küboidal ve kolumnar epitel odakları izlenir. Daha periferik duktuslarda ve asinuslarda transizyonel epitelyum görüldüğünde, transizyonel hücre metaplazisi adını alır. Mesaneyi döşeyentransizyonel epitelden farklı olarak sitoplazmaları dardır ve lümende 'umbrella' hücreleri yoktur. Luminal yüzey, tek sıralı kolumnar sekretuar hücrelerle döşelidir.

2.2.4. Endokrin-parakrin hücreler:

Prostat genitoüriner sistemde en çok endokrin–parakrin hücre içeren organdır. Bu hücreler, hücrenin bazalinde daha belirgin olarak gözlenen ince sitoplazmik granüller içeren eozinofilik sitoplazmaları ile tanınırlar. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu serotonin, daha az oranda ise kalsitonin, somatostatin veya human koryonik gonodotropin (HCG) içerir. Androjen reseptörü içermezler.

2.3.Fizyoloji:

Prostat glandı içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalen bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalen yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testesteronun önemli bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar.

2.4. Anatomi

Prostat küçük pelviste simfizis pubis ve arkus pubisin arkasında diafragma ürogenitalenin üzerinde mesanenin altında ve ampulla rectinin üzerinde bulunur (11).Kraniokaudal boyutu yaklaşık 4 cm, ön arka boyutu yaklaşık 2,5 cm ve sağ-sol boyutu yaklaşık 3 cm olan prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşimli olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Prostat bezi sıkıştırılmış, ters çevrilmiş konik bir yapı olarak erkek üretrasını sarar ve mesane boynu ile devam eder. Apeksi inferiordadır ve ürogenital diyafragmanın süperior fasyasının üstünde uzanır (12).

Prostatın yaklaşık %30'u fibromusküler doku, kalanı glandüler epitelyumdan oluşur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitelyum ile döşelidir.Fibromusküler stroma içinde tübüloalveolar glandlar içermekte olup, glandlar çok sayıdaki kanalla verumontanumun her iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır (13).

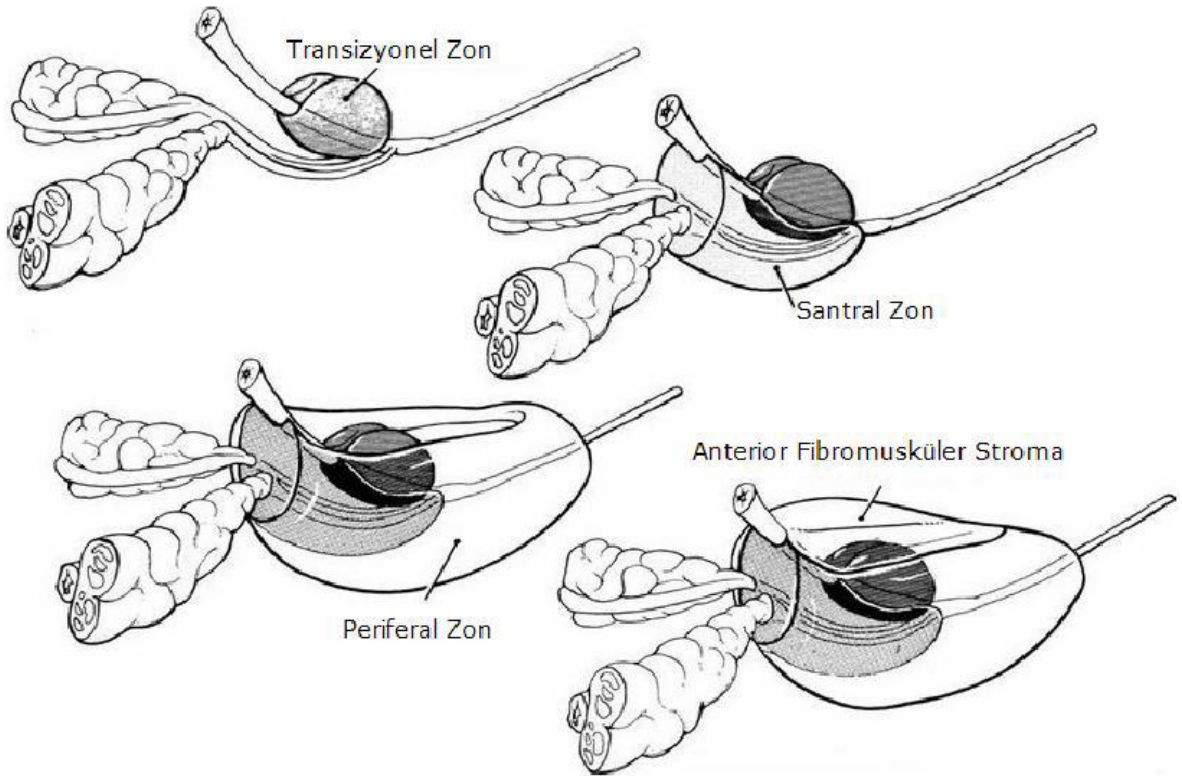
Prostatın anterior, posterior ve iki adet inferolateral olmak üzere dört yüzü vardır. Posterior yüz, rektum ampullasından, prostatik kapsül ve Denonvilliers fasyası aracılığıyla ayrılırken, her iki vesikula seminalis ve duktus deferensin ampullası ile komşuluk yapar. Anterior yüz dar ve konveks olup simfizis pubisten 2 cm kadar uzakta bulunurken, aradaki boşluk zengin ven pleksusu (Santorini pleksusu) ve gevşek bağ dokusuyla doludur.

Anterior yüz iki adet puboprostatik ligaman yardımıyla pubis kemiğine tutunurken, inferolateral yüzlerin levator ani kasıyla komşuluğu vardır. Arada prostatik kılıflarla sarılı olan zengin ven pleksusu (lateral pleksus) bulunur

2.4.1 Zonal Anatomi

Lowsley tarafından yapılan anatomik sınıflandırmada, prostat glandı, anterior lob, posterior lob, median lob, sağ lateral lob ve sol lateral lob olmak üzere 5 loba ayrılmıştır (14). Erişkin prostatı üzerindeki ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmalardan sonra Mc Neal 1968'de glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve tranzisyonel zon olmak üzere 3; nonglandüler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere 2 bölgeye ayırmıştır (15) (şekil 1)

Şekil 1



2.4.1.1 Anterior Fibromüsküler Stroma:

Tüm prostat dokusunun %30'luk kısmını oluşturan ve özellikle anteriorda bulunan yapıdır. Glandüler yapı içermez, fibröz ve müsküler dokudan oluşur. Detrüsörden köken alıp mesane boynundan orijin alıp prostatik üretranın ön yarısını sarar. Bu tabaka prostatik üretranın ön yüzünde bir sfinkter oluşturur (16)

2.4.1.2 Preprostatik Sfinkter:

Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler yapılar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.

2.4.1.3 Santral zon:

Santral zon prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapıdır ve prostatik glandüler yapının %25'ini oluşturur, glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Yani bu zon verumontanuma doğru daralır ve glandüler kanallar prostat tabanından verumontanuma doğru ilerleyerek buraya açılırlar. Bilateral seminal veziküller ve vaz deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler ve bilateral ejakülatuar kanalları oluşturup santral zon içinde ilerleyerek yine verumontanumda üretraya açılırlar. Birbirlerine bitişik oldukları için santral zon ile transizyonel zon arasındaki ayrımı yapmak zordur. Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge, bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeni ile zayıf bir alandır (17).

2.4.1.4 Transizyonel Zon:

Proksimal ve distal üretranın birleştiği bölgede küçük bir grup glanddan oluşur ve tüm prostatın %5'inden azını oluşturur. BPH'nin tümü buradan kaynaklanır. Prostat kanserinin %10-20'si transizyonel zondan çıkar. BPH geliştikten sonra kapladığı alan artar. Komşuluğundaki santral ve periferik zonlardan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler doku adı verilen bir doku ile ayrılır.

2.4.1.5 Periferal zon:

Prostatın apikal, lateral ve posterior kısımlarını saran en büyük parçasıdır. Total glandüler dokunun %75'i burada bulunur. Karsinomların %75-80'i bu zondan çıkmaktadır. Prostat apeksinde prostat kapsülü incedir ve prostat kanserlerinin yayılımı açısından zayıf bir anatomik bölgedir.

2.4.2 Arteriyel Kanlanma

Prostatın temel arteriyel kan akımı, hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Vezikal arter alt üretere ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer, periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler (18). Periferal dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir(19).

2.4.3 Venleri

Prostatın venleri Santorini pleksusuna drene olurlar. Derin dorsal ven, penisi Buck fasyasının altında her iki korpus kavernosumun arasında terk eder ve ürogenital diafragmayı perfor ederek üç büyük dala ayrılır; superfisiyel dal, sağ ve sol lateral venöz pleksuslar (20).

2.4.4 Lenfatik Drenaj

Prostatın ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostatın çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına dökülürler (18,21).

2.4.5 İnnervasyon

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisi açısından zengin bir sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekreterdir. Fakat bazıları preprostatik sfinkteri de inerve ederler. Parasempatikler ise prostatın müsküler stromasına dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler; bu sayede preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağırlar. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri inerve ederler (19).

2.5. Benign Prostat Hiperplazisi

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlanmayla çok yakından ilgisi bulunan bir durumdur (22). Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) riner disfonksiyon nedeni olarak yüzyıllardır bilinmektedir. Milattan önce 1500 yıllarından kalma Mısır paprslerinde bahsedilmiş olup, 1000 yıl sonra Hipokrat tarafından tartışılmıştır(23). Bindokuzyzaltmışlı yılların başından itibaren yapılan yoğun araştırmalara rağmen, erkeklerdeki prostat büyümesinin etiyolojisi ve sebep-sonuç ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hayati bir tehdit oluşturmamasına karşın, alt üriner sistem semptomları (ASS) olarak kendini gosteren klinik dışa vurumu, hastanın yaşam kalitesini düşürür (24). Yaşları 65'ten buyuk olan erkeklerin %30 kadarında sıkıntı verici ASS'ları meydana gelebilir (25).

Doğuştan puberteye kadar prostatın büyüklüğünde çok az değişiklik olur. Pubertede, prostatın büyüklüğünde meydana gelen hızlı artı üçüncü on yılın sonrasına kadar devam eder. Bundan sonra 31-90 yaşları arasındaki erkeklerde normal prostat dokusu büyüklüğündeki yıllık ortalama artış 0.4gr'dır(26).

2.5.1 İnsidans ve Prevalans

Son 20 yıl içerisinde dünya çapında birçok epidemiyolojik klinik çalışma yapılmış olmasına karşın, klinik BPH'nın görülme sıklığını belirlemek halen güçtür. Benign prostat hiperplazisinin standardize edilmiş bir klinik tanımının olmaması, uygun epidemiyolojik çalışmaların yapılmasını güçleştirmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, BPH'nin değerlendirme yöntemleri olarak, değerlik anketler ve bunların uygulanışı yönlerinden standart değerdir.

Histolojik olarak BPH 30 yaş altı erkeklerde görülmemiştir. Ancak insidans yaşla birlikte artmakta ve 9. dekatta histolojik örneklerin %88'inde BPH tespit edilmektedir (27). Palpabl prostat büyümesi 60'lı yaşlardaki erkeklerin %20'sinde, 80'li yaşlarda olanların ise yaklaşık %43'ünde saptanmıştır. Baltimore yaşlanan erkek çalışmasında, 60 yaşlarındaki erkeklerin %60'ında değişik derecelerde klinik BPH olduğu bulunmuştur (28).

Ülkemizdeki ilk çalışma 40-79 yaş arası 266 gönüllü erkekte, uluslararası semptom skoru (IPSS) ve üroflowmetri kullanılarak yapılmış, BPH epidemiyolojisi alanındadır. Hiç yakınması olmayan birey oranı %14.8, ortalama IPSS ise 4, 5, 6, 7. dekatlarda sırası ile 2, 3, 5, 6 olarak bulunmuştur. Yakınma düzeyi yaşla doğru orantılı artarken, yaşam kalitesi değeri ile de anlamlı bağlantı saptanmıştır (29). Başka bir çalışmada 40 yaş üstü erkeklerde IPSS, post-voiding rezidü(PVR) ve prostat hacmi parametreleri kullanılmış ve 255 hastanın %19.2'sinde hiç yakınma tespit edilmezken, hafif derecede semptomatik olanlar %77.6, orta derecede semptomatik olanlar %18.8 ve ciddi derecede semptomatik olanlar %3.6 olarak tespit edilmiştir. Toplam ortalama IPSS puanı 4, 5, 6 ve 7. dekatlarda sırası ile 2.2, 4.4, 6 ve 9.7 olarak rapor edilmiştir. Noktüri, idrar akımında azalma ve sık idrara çıkma en sık gözlenirken, en az gözlemlenen yakınma, gecikmeli idrara başlamadır (30,31).

2.5.2 Etiyoloji

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

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

Aynı zamanda testosteron ve östrojenlerin nispi konsantrasyonlarının BPH'dan sorumlu diğer büyüme faktörlerinin üretimi ve kuvvetlenmesinden sorumlu olduğu da muhtemeldir. Bu büyüme faktörleri "keratinosit büyüme faktörü" (KGF), "epidermal büyüme faktörü" (EGF) ve "insülin benzeri büyüme faktörü I ve II" (IGF I ve II) gibi peptid büyüme faktörleridir ki bunların kültür ortamında prostat epitel hücrelerinde proliferasyonu sağladıkları gösterilmiştir (32).

2.5.3 Patofizyoloji

McNeal BPH'nın ilk önce prostatın periüretral "transition zonu" ndan (geçiş bölgesi) kaynaklandığını göstermiştir.(33) Geçiş bölgesi, preprostatik sfinkterin hemen dışındaki iki ayrı bezden meydana gelir. Periüretral bölge ise preprostatik sfinkterin hemen içinde kalmaktadır. Bütün BPH nodülleri ya geçiş bölgesinden ya da periüretral bölgeden (ya da her ikisinden) kaynaklanır (34, 35, 36). Öte yandan BPH gelişiminden bağımsız olarak da geçiş bölgesi yaşlanma ile birlikte büyür. Prostat kapsülü de alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) ortaya çıkmasında önemli rol oynar. (37)

Köpeklerde prostat kapsülü olmadığı için BPH olduğu halde semptomlar ortaya çıkmaz. Tahminen kapsül basıncın üretrayı etkilemesini kuvvetlendirmektedir (pasif direnç). Bunun en kuvvetli delillerinden biri prostat kapsülün insizyonunu takiben, prostat hacmi aynı kalmasına rağmen, belirgin derecede idrar akım hızı iyileşmesinin gösterilmesi ile açıkça saptanmıştır. Dinamik üretral rezistans, prostatik kapsül ve anatomik pleomorfizm, klinik semptomların oluşumunda, glandın boyutundan daha önemlidir.(36) Benign prostat hiperplazisi gerçek bir hiperplastik süreçtir. Histolojik çalışmalar hücre

sayısındaki artışı göstermiştir. Başlangıçta periüretral nodüllerin büyük çoğunluğu tamamen stromal karakterdedir (36). Bu nodüller embryonel mezenkim dokusuna benzemektedir. Erken geçiş zonu nodülleri ise esas olarak glandüler dokudan oluşmakta, stromal içeriği ise azalmaktadır. BPH gelişiminin ilk 20 yılında nodüller sayıca artar, daha sonrada nodüller büyümeye başlar. İlk 20 yıl içindeki 1. Safhada glanduler nodüller stromal nodüllerden büyüktür, daha sonraki yıllarda bu daha da belirginleşir. Küçük BPH rezeksiyonları sonucu elde edilen dokularda fibromüsküler stroma içeriği baskındır. Büyük BPH ameliyatları sonrası (özellikle enükleasyon) elde edilen dokular ise hemen hemen tamamen epitelyal nodüllerden oluşur.(38)

Hiperplastik prostatta epitelyum-stromal hücre oranı ne olursa olsun, prostatik düz kaslar gland hacminde önemli bir yer tutar (39). İnsan prostatında aktif düz kas tonusu, adrenerjik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. İnsan prostatında en fazla bulunan adrenoreseptör alt tipinin $\alpha 1A$ olduğu, reseptör bağlanma çalışmaları ile açıkça gösterilmiştir. $\alpha 1A$ reseptörleri prostat düz kaslarındaki aktif tansiyonda mediatör rol oynar. Bu uyarının α reseptör blokerleri ile engellenmesi ise direnci ciddi olarak düşürür.

BPH ilerledikçe hiperplastik doku prostatik üretraya daha fazla bası yaparak idrar akımında tıkanıklığa ve detrusör kasında hipertrofiye neden olur (39).

2.5.4 Mesanenin Obstrüksiyona Cevabı

BPH sonucu uretral direnç artar. Bunun sonucunda mesanede kompensatuar değişiklikler olur. üretral direnci yenmek için başlangıçta detrusör basıncı artar mesanenin fonksiyonel kapasitesi de azalır. Bu değişiklikler ve yaşlanma ile birlikte mesanede ve sinir sisteminde meydana gelen değişiklikler sonucunda polloküri, *urgency*, noktüri gibi semptomlar ortaya çıkar.Hastaların yaklaşık 1/3'ünde cerrahi olarak obstrüksiyon ortadan kaldırıldıktan sonra bile AÜSS devam etmektedir. Bu mesane disfonksiyonuna bağlıdır. Obstrüksiyon sonucunda oluşan mesane değişiklikleri önce detrusör instabilitesi ve kompliyans azalmasına yol açar. Bunlar da pollaküri ve *urgency* semptomlarına sebep olurlar. Daha sonraları da detrusör kontraksiyonu zayıflar. Bu da idrar projeksiyonunda azalmaya, idrarda kesiklikler olmasına, rezidüel idrarın artmasına ve idrara başlamada güçlüğü yol açar. Akut üriner retansiyon oluşması için detrusör disfonksiyonu bulunması şart değildir. Bazı predispozan faktörlerden dolayı da detrusör disfonksiyonu olmaksızın akut idrar retansiyonu oluşabilir.

Olayın ilk aşamasında mesanede oluşan distansiyonun başlattığı ve çeşitli büyüme faktörlerinin rol aldığına inanılan inflamatuvar cevap oluşmakta, bunu takiben de tüm mesane duvarını içeren proliferasyon görülmektedir. Üroepitelyal hiperplazi, düz kas hipertrofisi, tip III kollajen sentezi ve depolanması neticesinde mesane ağırlığında artış dikkat çekmektedir. 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 kontraktıl protein ekspresyonunda da değişikliklere neden olur.(40)

Kompansatuvar 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 dekompansatuvar döneme girmektedir. Bu dönemde de kas dokusunun yerini bağ dokusunun almasıyla yeniden mesane ağırlığında hızlı bir artış izlenmektedir. Sonuçta özellikle boşalma fonksiyonu progresif olarak bozulmaktadır(35). İntravezikal direncinin artması, mukozadaki fibroproliferatif gelişme ve kollajen depolanması nedeniyle kaybolan vizkoelastisite sonucu azalan kompliyans, basınçta artmaya yol açmaktadır. Burada en önemli rolü kollajen üretimi oynamaktadır. Her ne kadar tip III kollajen elastik özellik taşımakta ise de, önce fibroblastlarca daha sonra da bizzat kas hücreleri tarafından üretilen kollajen, sonuçta mesanenin viskoelastik yapısını tahrip etmektedir. Son zamanlarda yapılan biyokimyasal çalışmalarla, detrüsor kollajen içeriğinin kadınlarda da yaş ilerledikçe arttığı ve kontraktilitede azalmaya sebep olduğu ileri sürülmüştür. Detrüsorde 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.(41)

2.5.5 Komplikasyonlar

Hangi hastaların sıkıntı verici semptomları olmadan, ciddi BPH komplikasyonları geliştireceğini tahminde yararlı olabilecek klinik bir belirleyici tanımlamak zordur (34). Benign prostat hiperplazili hastalarda artmış rezidüel idrar miktarının, idrar yolu enfeksiyonlarının gelişmesine zemin hazırladığı tam olarak ispat edilememesine rağmen, artmış rezidüel idrarın enfeksiyona neden olduğu ağırlıklı olarak düşünülmektedir. Bu enfeksiyonların da renal fonksiyonların kötüleşmesine zemin hazırladığı bilinmektedir. Prostat cerrahisi geçiren erkeklerin %20-%50'sinde akut idrar retansiyonu (AİR) vardır (42).

BPH nedeniyle prostatektomi ameliyatı olanların yaklaşık %7'sinde yüksek kreatinin düzeyleri saptanmıştır. AÜSS ile gelen hastaların %5'inde de üst üriner sistemde dilatasyon saptanmıştır. Yaşlı erkeklerde, böbrek fonksiyonlarında bozulma söz konusu ise benign prostat hiperplazisine bağlı olarak gelişen infravezikal obstrüksiyon ayırıcı tanıda ilk sırada olmalıdır (35, 42). BPH nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda mesane taşı prevalansı yaklaşık %1-2'dir. Mesane taşları etiyojisinde; mesane çıkışındaki obstrüksiyon, üriner sistem enfeksiyonu, yabancı cisim ve diyet faktörleri sayılabilir.(43). Semptomatik BPH olan erkeklerde zamanla mesane taşı gelişme insidansı bilinmemektedir (34). 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, Amerika'da %1.8 olarak bulunmuştur (44).

2.5.6 Tanı

AÜSS BPH için spesifik değildir. Alt üriner sisteme ait çeşitli patolojik değişimler nedeniyle yaşlanmakta olan erkeklerde aynı olmasa da benzer semptomlar oluşabilir. Bu nedenle ilk yapılacak iş semptomların BPH'dan dolayı olup olmadığını belirlemeye çalışmaktır.

2.5.6.1 Öykü

İşeme disfonksiyonu yapabilecek diğer sebepleri ve tedavide komplikasyona yol açabilecek durumları ortaya çıkarmak amacı ile ayrıntılı bir anamnez alınması gerekir. Hematüri, idrar yolu infeksiyonu, diyabet, Parkinson gibi sinir sistemi hastalıkları, üretra darlığı, idrar retansiyonu, başka hastalıklar nedeniyle kullanılan ilaçlar nedeniyle semptomların kötüleşip kötüleşmediği sorgulanmalıdır. Antikolinergikler ve alfa-sempatomimetikler semptomları kötüleştirebilirler. Alt üriner sistem semptomları BPH için spesifik olmadığı, başta yaşlanma olmak üzere birçok durumda da görüldüğü unutulmamalıdır.

BPH semptomları obstrüktif ve irritatif olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Obstrüktif Semptomlar:

- Kesik kesik idrar yapma
- İdrara başlarken bekleme
- İdrar sonunda damlama
- Kalibrasyon ve projeksiyon bozukluğu
- Tam boşaltamama duygusu ya da hiç idrar yapamama

İrritatif Semptomlar:

- Sık sık idrar yapma
- Gece sık idrara çıkma
- Ani idrar sıkışması
- Yangılı idrar yapma

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 (45,46). Bu semptomları objektif olarak değerlendirmek, derecelendirebilmek, zaman içerisinde takip etmek ve tedavi sonrası değişiklikleri saptayabilmek gerekmektedir. Bu amaçla anket formu şeklinde çeşitli semptom skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

BPH'da uygulanan yayımlanmış ve rutinde uygulanan 5 semptom skor sistemi mevcuttur:

1. Boyarsky Skoru
2. Madsen-Iversen Skoru
3. Fowler Skoru
4. Danimarka Semptom Skoru
5. AUA(American Urological Association) Semptom Skoru veya IPSS
(IPSS=International Prostate Symptom Score)

Bunlar arasında en çok kullanılanı IPSS'dir. Ancak semptom skor derecesi de BPH için nonspesifiktir. Obstrüksiyonun şiddeti ile ilişkisi söz konusu değildir. Dolayısı ile semptom skorlarının klinik uygulamadaki yeri, sadece hasta takibinde ve tedavi sonrası değerlendirmede kullanımıdır (45,46).

Semptom skorları

Semptom şiddetini değerlendirmenin en iyi yolu, belki de, geçerliliği onaylanmış bir semptom skorudur. Semptom şiddetini, sıkıntıyı ve yaşam kalitesini ölçebilen birçok araç vardır (47). Günümüzde kullanılmakta olan araçların çoğu, geçerlilikle, güvenilirlikle ve yanıt duyarlılığıyla ilgili kabul edilebilir standartlara uymaktadır. Başka bir deyişle bunlar, ölçmeyi amaçladıkları şeyleri ölçer, zaman içinde tutarlılık gösterir ve klinik olarak önemli değişiklikleri yansıtabilir (48).

Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)

I-PSS, uluslararası standart haline gelmiştir. Bu ölçü, Barry ve ark.'ın 1990'lı yılların başlarında tanımladıkları Amerikan Üroloji Birliği (AUA) 7 skoru temel alınarak geliştirilmiştir (49). Bu ölçüyü oluşturan sorulara verilen (eşit ağırlıklı) skorlar toplanarak, erkeğin bir önceki ay içinde yaşadığı genel semptomların doğru olarak yansıttığı gösterilmiş olan bir özet ya da indeks skor elde edilir (50). Hastanın kendisi tarafından bildirilen skorların somut olayları ne ölçüde yansıttığı sorgulanmıştır. Erkekler nokturiyi doğru olarak bildirmekte, ama gündüz idrara çıkma sıklığını abartma eğilimi göstermektedirler. Hastanın tarafından bildirilen skor ile kesik kesik işeme ve idrar akımının gücü arasındaki korelasyonun zayıf olduğu görülmüştür (51). Yaş ve kültürel faktörler önemli olabilir. IPSS, 65 yaş üzeri erkeklerde daha az güvenilir gibi görünmektedir (52) ve Kuzey Amerika dışındaki kültürlerde kullanılmadan önce dil yönünden dikkatle incelenip onaylanması gerekir (53).

IPSS Semptom Skoru Değerlendirmesi:

0-7: Hafif derecede semptomatik

8-19: Orta derecede semptomatik

20-35: Ciddi derecede semptomatik

2.5.6.2 Fizik Muayene

BPH'lı hastaların genel fizik muayenelerinde inspeksiyonda eğer üst üriner sistem etkilenmemişse patolojik bir bulguya rastlanmaz; ancak hasta obstrüktif ve irritatif semptomlara bağlı huzursuz görünümündedir. Eğer hastalık ileri bir evrede ve hastada böbrek yetmezliği gelişmiş ise üremi bulgularına rastlanabilir(54).

Böbrek yetmezliği bulguları yükselmiş kan basıncı, nabız ve solunum hızının arttığı (anemi ve metabolik asidoz bulguları), üremik fetor (pis koku), perikardit, tırnak yataklarında solukluk, azalmış mental durum ve periferik nöropatiyi içermektedir. Batın muayenesi, hidronefroz ve pyelonefrit mevcudiyetinde ele gelen böbrek ve böğür hassasiyeti ortaya çıkarır. Palpasyon ve perküsyonla gerilmiş bir mesane saptanabilir. Penis

ve üretranın muayenesi striktür, karsinoma, meatal stenoz veya fimozis gibi diğer çıkım obstrüksiyonlarını ekarte etmek açısından önemlidir(54). Rektal digital muayene (RDM) ile büyümüş bir prostat palpe edilebilir. BPH'ya bağlı prostat büyümesi sıklıkla büyük, ele gelen ve yumuşak mukozal yüzeyledir. BPH nodülleri, transizyonel zonda lokalize olduklarından ve düzgün yüzeyle periferel zon ile baskı altında olduğundan, sıklıkla palpe edilemezler. Sağ ve sol lob ayırımı normal bireylerde yapılmasına rağmen BPH'da sıklıkla kaybolmaktadır.

Asimetrik büyüme BPH'da sıktır. Prostatik büyümenin önemli kısmı intravezikal olabileceğinden RDM ile büyüklük derecesinin hissedilmesi aldatıcı olabilir(55). RDM ile anal sfinkter tonüsünün değerlendirilmesi infravezikal obstrüksiyonu taklit eden nörolojik rahatsızlıkların ayırddilmesi açısından da önemlidir. RDM ile birçok vakada yeterli doğrulukta prostat boyut tahmini yapılabilmesine karşın, aktif tedavi gereksinimine karar vermede sadece prostat boyutu göz önünde bulundurulmamalıdır(55).

Rektal muayenede düzensizlik, sert nodüller veya yaygın taş sertliğinde prostat hissedilmesi kanseri düşündürmektedir. Prostat kanseri iyi bir tesadüf olarak sıklıkla parmağın rahatlıkla hissettiği periferel zondan gelişmektedir. Dolayısıyla palpe edilebilen nodüler anormallikler ileri araştırmalar yapılmasını gerektirmektedir(55).

2.5.6.3 Laboratuvar Çalışmaları

2.5.6.3.1 İdrar Tahlili:

Hematüri, piyüri ve proteinüri açılarından değerlendirilmelidir. Bakteriüri, üriner sistem enstrümentasyonu yapılmayan benign prostat hiperplazilerde % 9 oranında saptanmaktadır. Prostatizm semptomları olan hastalarda serum kreatinin düzey ölçümü önerilmektedir. Bu hastaların % 3-30'unda renal yetmezlik bulunduğu saptanmıştır(56).

2.5.6.3.2 Kreatinin ölçümü:

BPH'den kaynaklanan mesane çıkım obstruksiyonunun hidronefroza ve böbrek yetmezliğine neden olabildiği bugün yaygın şekilde kabul edilmektedir (57). Aynı anda böbrek yetersizliği de bulunduğu zaman, cerrahi girişim uygulanmış BPH'li hastalar arasında mortalitenin çok daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (58,59). Kreatinin yüksek ise üst üriner sistem mutlaka en azından ultrasonografi ile değerlendirilmelidir.

2.5.6.3.3 Prostat spesifik antijen (PSA):

PSA temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde üretilen 33 kDa ağırlığında bir glikoproteindir(60) Serum PSA değerinde üst sınır, 4 ng/ml olarak kabul edilir. Ancak 4 ng/ml sınır değer her zaman malign-benign ayırımını yapmadığı gösterilmiştir. BPH'li olguların %20-25'inde PSA'nın 4 ng/ml'den büyük olduğu, klinik önemli kanserlerin %20-50'sinde PSA değerinin 4 ng/ml'den düşük olduğu tespit edilmiştir. Prostat kanseri ve benign durumlardaki serum PSA değerleri zaman zaman çakışmakta, bu yararlı tümör belirleyicisinin prostat kanseri tanısında yetersiz duyarlılık ve özgüllüğü ile sonuçlanmaktadır (61). PSA değerlerinin BPH ve prostat kanserli hastalarda önemli oranlarda kesişmesi, prostat kanserinde PSA'nın spesifite ve sensitivitesinin yetersizliği araştırmacıları, prostat kanserinin erken tanı, evreleme ve izleminde kullanılmak üzere PSA bazlı farklı türevler geliştirmeye itmiştir. PSA'nın klinik uygulamadaki etkinliğini arttırmak amacıyla türetilen parametreler: PSA dansitesi, PSA hızı, yaşa özgü PSA referans aralığı ve serbest PSA'nın total PSA'ya oranıdır. Ancak unutulmaması gereken nokta PSA'nın spesifitesi arttırılırken kanser kaçırma riski, sensitivitesi attırılırken de gereksiz biyopsi sayısı artmaktadır (62).

Yaşa özgü PSA: Normal erkekler için olan yaşa-bağlı PSA değerleri Tablo 1'te gösterilmiştir. Yaş yükseldikçe PSA'daki yükselmenin; BPH'a bağlı prostat glandındaki büyüme, subklinik prostatit insidansının yükselmesi ve mikroskopik, klinik olarak belli olmayan prostat kanseri prevalansının artması sonucu olduğu düşünülmektedir (55). Yaşa özgü PSA referans aralığına göre erkekler değerlendirildiğinde ise, genç erkeklerin %3'ü, yaşlıların ise sadece %9'u normal sınırlar üzerinde PSA değerine sahiptir. Bu yöntemle 60 yaşın altındaki kür şansı olan genç hastalara daha düşük evrelerde daha çok tanı konabilmekte, tedavinin gerekmediği yaşlı hastalarda ise daha az tanı konmaktadır.

Tablo 1. Yaşa göre değişen prostat spesifik antijen referans aralıkları (63)

Yaş aralığı	PSA aralığı (ng/ml)
40-49	0 – 2,5
50-59	0 – 3,5
60-69	0 – 4,5
70-79	0 – 6,5

Standart PSA aralığı, yaşla ve prostat hacmi ile birlikte görülen PSA sapmalarını göz önünde bulundurmaz. Yaşa özgü PSA referans aralığı PSA'yı 60 yaş altındaki erkekler için daha duyarlı, 60 yaş üzerindeki için ise daha özgül bir tümör belirleyicisi haline getirmeyi amaçlar. Ancak PSA değeri 2,6 ng/ml'nin üzerinde olsa da (sırası ile) 3,5 ve 4,5 ng/ml'nin altında olan 50-59 ve 60-69 yaş arası tanı konmamış prostat kanserli hastaların yaşam beklentilerinin uzun olmasına rağmen tedavisiz kalmaları bu yöntemin en önemli açığıdır.

PSA Dansitesi: PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda biyopsi ile kanser yakalama oranı yaklaşık %25-30'dur. Geri kalan hastalarda PSA yüksekliğinin en olası nedeni BPH'a bağlı prostat hacmindeki artıştır. Bu nedenle Benson ve arkadaşları tarafından serum PSA düzeyini prostat ağırlığına göre düzeltmeyi amaçlayan PSA dansitesi (PSAD) yöntemi geliştirilmiştir(64). PSAD toplam PSA değerinin TRUS ile belirlenen prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanır. Alınacak eşik değer konusunda görüş birliği olmamakla beraber genel kabul gören yaklaşım; saptanan değer 0,15'in üzerinde olmasının prostat kanserini, 0,15'in altında olmasının ise benign hastalığı işaret ettiği yönündedir. PSA dansitesi için 0,15 eşik değer olarak alındığında toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda prostat kanseri saptama oranı artmaktadır (65). Bunun yanında, eşik değerin 0,15 olmasının yaklaşık %50 olguda prostat kanseri tanısının atlanmasına yol açacağı da öne sürülmüştür (66). Ölçümdeki subjektiflik nedeniyle TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde %10-30 oranında farklı sonuçlar elde edilmesi, prostat konfigürasyonundaki bilinen farklılıklar nedeniyle kullanılan formüllerin hacim belirlemede sınırlı kalmaları, yaşla birlikte PSAD değerinde görülen oynamalar ve BPH dokusundaki epitel/stroma oranının hastadan hastaya değişiklik göstermesi gibi faktörler nedeniyle PSA dansitesinin yararlılığı tartışmalıdır (58). PSAD'nin yararlılığı konusundaki bu şüpheler nedeniyle

Kalish ve ark. daha detaylı bir yöntem olan “transisyonel zon PSA dansitesi”ni tanımlamıştır. Bu yöntemde TRUS ile ölçülen transisyonel bölge hacmi esas alınmaktadır. PSA/TZ değeri 0,35’in üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur (67).

PSA velositesi: PSA, prostat kanserli olgularda benign hiperplazili olgulara göre daha hızlı yükselir. Bu nedenle PSA’nın belirli bir zaman içindeki yükselme hızını temel alarak prostat kanserli olguların benign hiperplazili olgulardan ayırt edilmesini amaçlayan bir yaklaşımla PSA velositesi(PSAV) tanımlanmıştır. En az altı ay aralarla alınan üç PSA örneğine ihtiyaç olduğu için, PSA velositesi 18-24 aylık bir takip gerektirir (68). İlk tanımlandığı çalışmada 0,75 ng/ml veya daha yüksek yıllık PSA artışının %72 duyarlılık ve %95 özgüllükle prostat kanserini öngördüğü bildirilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, özellikle ilk PSA değeri 4 ng/ml’nin üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir (69). Hesaplanmasının zor olması, PSA’nın kansere özgü olmaması, uzun bekleme ve takip süresi gerektirmesi nedeniyle hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek olması, PSAV’de yaşa bağlı değişimlerin öngörülememesi gibi sebeplerle bu yöntemin kullanımı çok yaygınlaşmamıştır.

Serbest PSA: Serumda PSA’nın yaklaşık %5’i serbest formda bulunur ve serbest PSA’nın serum toplam PSA’sı içindeki yüzdelik oranı prostat kanserli olgularda düşüktür. Serbest PSA ölçümü, toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu hastalarda kanser saptama duyarlılığını artırmak; toplam PSA’nın yükseldiği (4-10 ng/ml) hastalarda ise özgüllüğü artırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Prostat kanserinin saptanmasında serbest PSA’nın kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda farklı “serbest/toplam PSA’ (SPSA %) kullanılmış olmasına karşın, %19-64 orandaki hasta grubunda negatif prostat biyopsisinin önlenebileceği gösterilmiştir. Örneğin eşik değer olarak %25 oranı kabul edildiğinde, toplam PSA toplam PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olan olgularda gereksiz biyopsi insidansı %20 oranında azalmakta ve %95 kanser saptama oranı elde edilmektedir (70). Yaş ve prostat hacmi SPSA %değerini bağımsız olarak etkileyebilir, serbest PSA’nın yaşla artabileceği gösterilmiştir. Prostat hacmi de serbest PSA değerini ve kullanılacak eşik değerlerin seçimini etkileyen bir parametredir.

Kompleks PSA: PSA'nın önemli bir bölümü serumda alfa-1 antitripsin(ACT) ile kompleks halde bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir (11). Kompleks PSA'nın toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda serbest PSA'ya benzer bir özgüllük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (71).

Serum PSA düzeyini etkileyen faktörler: Prostat kanserinin olmadığı durumlarda serum PSA seviyesi yaşla, ırkla ve prostat volümü ile değişmektedir. BPH olmayan bireylerde PSA'daki artış oranı her yıl için 0.04 ng/ml dir (69). Prostat dokusunun her bir mililitresi PSA'da %4 artışa neden olur. Serum PSA seviyesinde artış PSA'nın prostat dokusu içine difüzyonunu sağlayan normal prostat yapısının bozularak normal yapısını kaybetmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilmekte ve PSA'nın dolaşıma katılmasına neden olabilmektedir. Bu durum prostat hastalıklarında (BPH, prostatit, prostat kanseri) ve prostat manüplasyonları (prostat masajı, prostat biyopsisi) sonucunda meydana gelir (72).Prostat inflamasyonu (akut ve kronik) ve üriner retansiyon değişik derecelerde PSA yükselmelerine neden olabilir. Prostat biyopsisinden sonra oluşan prostat travmaları PSA'nın dolaşıma fazlasıyla karışmasına neden olur. Normal değerlerine dönmesi için 4 haftadan daha fazla beklenmesi gerekir. Ejakülasyonun serum PSA seviyesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu artış toplam PSA, serbest PSA ve yüzde serbest PSA düzeylerini etkiler (73,74). Prostat masajı sonrasında serum PSA düzeyi yaklaşık iki kat artar. Fakat parmakla rektal muayene sonrasında PSA'da saptanan artış ihmal edilebilir düzeylerde olduğu için klinik bir anlam taşımaz (75). PSA yükselmesi bir prostat hastalığının varlığını düşündürür, fakat prostatında hastalık olan erkeklerin tümü yüksek PSA değerine sahip değildir. Ayrıca, PSA yükselmeleri prostat kanseri için spesifik değildir. Prostat kanseri tedavisi için hormonal manipülasyonlar, orşiektomi, LHRH analogları ve finasterid tedavisi, radyoterapi ve prostat dokusunun cerrahi olarak ablasyonu serum PSA düzeyinde düşüşe neden olabilir. BPH tedavisinde kullanılan ve bir alfa redüktaz inhibitörü olan finasterid'in, tedavinin 12. ayında serum PSA düzeyini %50 azalttığı gösterilmiştir (76). Sistoskopinin, üretral kateterizasyonun ve prostat iğne biyopsisinin serum PSA düzeyinde klinik açıdan anlamlı yükselmelere neden olduğu unutulmamalıdır (77,78).

2.5.6.4 İdrar yolunun görüntülenmesi

2.5.6.4.1 İntravenöz ürografi (İVU)

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

2.5.6.4.1 Ultrasonografi

Ultrasonografi ucuz, noninvaziv ve daha emin bir tetkik olması nedeni ile büyük ölçüde İVU'nun 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 yöntemdir. En sık kullanımı prostat biyopsileri esnasında olmaktadır.

2.5.6.5 İşeme çizelgesi (Günlüğü)

İşeme çizelgelerinin (günlüklerinin) doldurulması kolaydır ve yararlı, objektif bilgiler sağlayabilir. (79,80). Standart bir sıklık miktar çizelgesi elimizde yoktur. Bununla birlikte, yeni veriler 24 saatlik bir çizelgenin yeterli olduğunun ve daha uzun sürelerin ancak çok az ek bilgi sağlayacağını göstermektedir (81). Semptom skorlarıyla değerlendirilen AİYS ile işeme çizelgelerinden elde edilen sıklık ve nokturi gibi veriler arasında yakın bir korelasyon vardır. Uluslararası Kontinans Derneğinin (ICS) BPH çalışması, işeme sayılarının %41'inde, işeme zamanlarının %61'inde, nokturi episodlarının %68'inde kesin bir korelasyon bulunduğunu bildirmiştir (80). İşeme çizelgeleri, sözgelimi, yaşlı erkeklerdeki nokturi nedenlerinden birisi olan nokturnal poliurili hastaların saptanmasına olanak sağlar (82,83,84).

2.5.6.5 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 ve cerrahi girişimden önce yapılması zorunlu bir testtir. Akım hızı cihazları, işenen hacimle, maksimum akım hızıyla (Q_{max}), ortalama akımla (Q_{ave}) ve Q_{max} 'e ulaşma zamanıyla ilgili bilgiler sağlar ve yapay verileri dışlamak için bu bilgilerin doktor tarafından yorumlanması gerekir (85,86,87). Temsili bir akım hızı elde etmek için, 150 mL'yi aşan işeme hacminin olduğu bir dizi (iki ya da daha çok) akım testi önerilmektedir. Mesane çıkım obstrüksiyonu (MCO), yalnızca basınç akım çalışması (pQs) ile teşhis edilebilir. Bununla birlikte, Q_{max} 'in 10 mL/saniye'den düşük olduğu erkeklerde MCO bulunması olasılığı daha yüksektir ve bu nedenle, bu kişilerin cerrahiyle düzelme göstermeleri olasılığı daha büyüktür. Q_{max} değerleri normal erkeklerdeki semptomların BPH'yle ilgili olmayan bir nedenden ileri geliyor olma ihtimali daha olasıdır.

2.5.6.6 İşeme sonrası rezidüel hacim (Postmiksiyonel rezidü idrar)

İlk değerlendirme sırasında, işeme sonrası rezidüel (PVR, post-void residual) idrar ölçümünün yapılması önerilir. Büyük PVR hacimleri ($> 200-300$ mL), mesane disfonksiyonu olduğunu gösterebilir ve tedaviye daha yetersiz yanıtın ön göstergesidir. Nörojenik mesane disfonksiyonunda da PVR idrar görülebilmektedir. Nonspesifik bir bulgu olmasına rağmen, önemli miktarda rezidüel idrar saptandığında ileri invaziv ürodinamik testler için bir kriter oluşturması açısından önemlidir (88). Rezidüel idrar, gözleyerek bekleme için ya da tıbbi tedavi için bir kontrendikasyon değildir. Test-yeniden test değişkenliğinin büyük olması ve sonuç çalışmalarının bulunmaması nedeniyle, tedavi kararı için bir PVR eşiği saptama olanağı yoktur.

2.5.6.7 Ürodinamik çalışmalar

Basınç-akım çalışması(BAÇ): 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(89). Hastaları obstrüksiyon kategorilerine ayırmak için kullanılan farklı nomogramlar bulunmaktadır. Schafer (90), Abrams ve Griffiths (91) ile Rollema ve Van Mastrigt (URA – Üretral Direnç indeksi) (92) tarafından geliştirilen nomogramlar en yaygın kullanılanlardır. BU grafikler yardımı ile obstrüksiyon tanısının konması ve şiddetinin saptanması mümkündür 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 yegane yöntem de basınç-akım çalışmasıdır (93).

2.5.6.8 Endoskopi

Alt idrar yolunun (üretra, prostat, mesane boynu ve mesanenin) tanı amacıyla değerlendirmesi için standart endoskopik prosedür, üretrosistoskopidir. Bu inceleme, çıkım obstrüksiyonunun nedenlerini doğrulayabilmesinin yanı sıra, intravezikal anormallikleri de ekarte edebilir. Ancak endoskopik görünüm işeme anındaki mesane boynu ve üretradaki fonksiyonel durumu ortaya koyamamaktadır. Ayrıca trabekülasyon ve divertiküllerin varlığı da BPH için spesifik değildir. Dolayısı ile endoskopi ile obstrüksiyonun derecesi ve detrüsor kontraktilitesi hakkında bilgi edinilmesi mümkün değildir. Bu sebepten klinik kullanımı, uygun cerrahi tedavinin planlanması amacıyla hemen cerrahi öncesinde yapılmasıyla sınırlı olmalıdır (93).

2.5.7 Tedavi

50 yaşın üzerindeki birçok erkekte BPH'ya ait bazı semptomlar ortaya çıkacaktır. BPH'nın doğal seyri ise iyi bir şekilde bilinmemektedir. BPH'nın tedavisinde son olarak, medikal tedavi ve daha az invaziv cerrahi işlemler yapılmaktadır. Bugün için hastaların hangi evrede tedaviye alınması gerektiği hakkındaki tartışma sürmektedir. BPH'nin etyolojisi ve

doğal seyri tam anlaşılamadığından semptomatik evredeki hastaların konservatif olarak izlenmesi konusunda g6r6ř birliği yoktur. Benign prostat hiperplazili hastaların uzun s6reli izleminde akut idrar retansiyonu, 6riner infeksiyon ve obstr6ktif 6ropati gibi komplikasyonlara rastlanabilir. Bug6n i6in hastaların hangi evrede tedaviye alınması gerektiği hakkındaki tartışma s6rmektedir. Hafif semptomlarla başvuran hastalara yıllık takip 6nerilir. Orta derecede semptomları olanlarda ise tedavi se6imi genellikle hastaya bırakılır.

Tedavi endikasyonları;

1. Hidronefroz, azotemi, overflow inkontinanslı dekompanse mesanesi olanlar. Bu grup hastalarda iyi bir kateter drenajından sonra 6st 6riner sistemde d6zelme meydana gelir.
2. Akut 6riner retansiyon
3. Rezid6el idrar artışı ile birlikte rek6rren 6riner sistem enfeksiyonu.
4. Mesane instabilitesi: Obstr6ksiyonda, detr6s6r kasında hiperplazi hipertrofi meydana gelir ve mesane instabilitesi gelişir. Hastaların %50-80'inde mesane instabilitesi tesbit edilmiştir. Bu bozukluk tedaviden sonra hastaların t6m6nde olmasada 6oğunda d6zelmektedir.
5. Ciddi rek6rren hemat6ri
6. Hastayı rahatsız eden semptomların varlığı ki bu durum BPH tedavisinin en 6nemli sebebidir .

Bu y6ksek prevalanslı hastalığın tedavisinde minimal invaziv ve fizyolojik olan yaklaşımlar her ge6en g6n daha fazla 6nem kazanmaktadır. Tedavide ama6, prostat hacminin azaltılması ve/veya prostatik 6retral rezistansın d6ř6r6lmesidir. Tedavi başlıca konservatif izlem, medikal ve cerrahi olmak 6zere 66 şekilde uygulanmaktadır(94).

2.5.7.1 İzlem

A6SS'li bir6ok erkekte y6ksek d6zeyde rahatsızlık şikayeti yoktur, dolayısıyla medikal ve cerrahi tedavi olmaksızın uygulanan ve izlem olarak adlandırılan yaklaşım i6in uygundurlar. Bu yaklaşım şeklinin eğitim, g6ven verme, periyodik kontrol ve yaşam tarzı 6nerilerinde bulunma unsurlarını kapsamaması gelenekseldir. Bir6ok erkekte tedavi

basamaklarının birinci aşaması olarak görüldüğünden, erkeklerin çoğuna belli bir noktada gözleyerek bekleme önerilecektir. Tedavi edilmediği takdirde erkeklerin birkaçında akut üriner retansiyona ve renal yetmezlik ve taş gibi komplikasyonlara ilerleme gösterdiğinden, izlem birçok hasta için uygulanabilir bir seçenektir (94,95,96). Benzer şekilde Craigen ve arkadaşları, orta derecede prostatizm semptomlu hastaların %48 'inde 4 ile 7 yıl sonunda semptomların gerilediğini saptamışlardır. Birçok çalışma ve araştırmalar sonucunda ciddi semptomları bulunan hastaların cerrahi ile tedavi edilmesi gerekirken ılımlı semptomları bulunan hastaları konservativ olarak izlenmesi uygun görülmektedir (94).

2.5.7.2 Medikal tedavi

BPH'ya sonuçunda gelişen üriner tıkanıklık iki önemli nedenden dolayı oluşur. Çoğunlukla adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği prostatik üretra ve prostat düz kaslarının kasılmasını içeren bir dinamik etken, diğeri ise üretra lümenini baskılayan ve sıkıştıran hiperplazik asiner veya stromal doku kitlesi ile bağlantılı bir mekanik obstrüktif etkendir.

BPH tedavisinde alfa blokör kullanmanın amacı, prostat düz kasının kontraktil özelliklerinin alfa 1 adrenerjik reseptörlerle düzenlendiği temeline dayanmaktadır. Shapiro ve arkadaşları normal prostatlarda stromal-epitelyal doku oranının 2:1, buna karşın BPH'lı olgularda 5:1 olduğunu göstermişlerdir. Hiperplazik dokunun %20-30'u epitelyum, %70-80'i stromadan oluşmaktadır. Bu stromanın %40'ını düz kaslar oluşturmaktadır. Ayrıca prostat, üretra ve mesane boynu BPH semptomlarına neden olan önemli yoğunlukta düz kas içermektedir. Caine ve arkadaşları 1973 yılında prostat düz kaslarının kontraktil özelliklerinin aslında alfa adrenerjik reseptörler tarafından düzenlendiğini bildirmiştir. Bu nedenle alfa 1 adrenerjik blokerler, detrusör kontraktilesini bozmaksızın mesane boynundaki direnci selektif olarak azaltabildiklerinden, mesane boynu tıkanıklığının dinamik bileşenin tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hormonal tedavide temel amaç prostat hacminin küçültülmesidir. Prostat büyüme ve gelişmesi için belli düzeyde androjene ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Prostatın gelişme ve büyümesi için fonksiyon gören testislere ihtiyaç olduğu ilk kez 1786 yılında John Hunter tarafından gösterilmiştir. 1895 yılında White, 1896 yılında ise Cabot orşiektomi sonrası prostatın küçüldüğünü ve semptomların gerilediğini saptamışlardır. Hipotalamus-hipofiz-testis aksı ile hipotalamustan pulsatil olarak salınan LHRH, adenohipofizden LH salınımına yol açar. LH

ise testis stromasında bulunan Leydig hücrelerini stimüle ederek testosteron üretimine yol açmaktadır. Testosteron prostat epitelyum hücreleri içinde 5 alfa redüktaz enzimi tarafından daha potent olan dihidrotestosteron'a (DHT) dönüştürülmektedir. Mitojenik etkiye sahip bu androjenler nükleer reseptörlere bağlanarak DNA sentezinin artmasına ve hücre çoğalmasına yol açmaktadır. Androjenler dışında östrojenler, prolaktin ve büyüme faktörlerinin de (epidermal growth faktör, insulin benzeri growth faktör vb) prostat büyümesinde rolü olduğu çok sayıda çalışmalarla kanıtlanmıştır. Hormonal tedavi seçeneklerindeki temel amaç prostatın glandüler dokusunu küçülterek obstrüksiyona yol açan mekanik bileşenin etkinliğini azaltmaktır.

Medikal tedavi endikasyonları:

1. Kesin ameliyat endikasyonu olmayan BPH hastalarının semptomatik olarak rahatlatılması
2. Ameliyatın kontrendike olduğu hastalar
3. Ameliyata istekli olmayan hastalar
4. Ameliyat bekleyen hastalar
5. Başka nedenle (inguinal herni gibi) ameliyat olacak hastalarda akut retansiyon profilaksisi

Medikal tedavi kontrendikasyonlar

Kesin

1. BPH'ne sekonder böbrek yetmezliği
2. BPH'ne bağlı kronik üriner retansiyon
3. Postural hipotansiyon
4. BPH nedeniyle tekrarlayan akut idrar retansiyonu
5. BPH ile birlikte tekrarlayan üriner enfeksiyon

Relatif

1. Geçirilmiş serebrovasküler olay
2. Pozitif senkop öyküsü
3. BPH ile mesane taşı varlığı
4. Tekrarlayan akut idrar retansiyonu
5. Rezidü idrar fazlalığı (200-300 cc)

Medikal tedavi seçenekleri:

A. Alfa Adrenerjik reseptör blokerleri

1. Non selektif alfa blokerler

- Fenoksibenzamin
- Fentolamin

2. Selektif alfa 1 blokerler

- Prazosin
- Alfuzosin
- İndoramin

3. Selektif uzun etkili alfa 1 blokerler

- Terazosin
- Doksazosin
- Alfuzosin
- Tamsulosin

B. Hormonal tedaviler

1. 5 alfa redüktaz enzim inhibitörleri (5-ARI)

- Finasterid
- Dutasterid

2. Diğer hormonal yöntemler

- Cerrahi kastrasyon, GnRH agonistleri
- Antiandrojenler
- Progestasyonel ajanlar

C. Fitoterapi: Sık kullanılan fitoterapotik maddeler ve ekstrakter şunlardır; Polen özleri, Seronea repens, Secalea cereale, Hypoxis rooperi, Pygeum africanum, Cucurbita pepo, Populus tremula, Echinacea purpura, Herba

D. Kombine tedaviler

A. Alfa Adrenerjik reseptör blokerleri

Benign prostat hiperplazisinde idrar akımının bozulmasının birbiriyle ilişkili iki komponenti vardır, Bunlardan birincisi mesane bosaltmasını obstrükte eden hiperplazik prostat kitlesinin neden olduğu "statik -anatomik" komponent, ikincisi BPH 'ne bağlı artmış üretral düz kas tonusunun neden olduğu" dinamik" komponent olarak tanımlanabilir. Bu iki komponentten ayrı olarak detrusorun kontraktilite yeteneği de semptomların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. BPH'nin geleneksel tedavisi olan prostatektominin amacı, esas olarak statik komponentin ortadan kaldırılması iken alfa-blokörler obstrüksiyonun dinamik komponenti üzerine etkilidir (98) BPH'de obstrüksiyona dinamik komponentin %40 oranında katkısı olduğu gösterilmiştir (99). Prostat, prostat düz kası, mesane boynu ve üretrayı sempatik sinir sistemi inerve etmektedir ve prostat stromasının düz kas liflerinde yer alan adrenerjik reseptörler esas olarak alfa-1 adreno reseptörlerdir (100). Bu bulgulardan yola çıkarak ilk kez Caine, 1976'da, BPH'li hastaların semptomatik tedavisinde alfa-blokörleri kullanmış ve bu ilaçların detrusör kontraksiyonlarını bozmaksızın, mesane boynu ve prostatik üretra basınçlarını etkin şekilde düşürdüğünü göstermiştir(101). Ayrıntılı çalışmalar sonucunda alfa-1 reseptörlerin a.b ve d subgruplarının olduğu, asıl olarak prostat düz kas tonusu ile ilgili reseptör grubunun alfa-1 olduğu bulunmuştur (102). Bugün için tanımlanmış 3 farklı alfa-1 adrenerjik reseptör alt grubu dışında daha başka c-1 reseptörlerin de olabileceğini

duşındüren çalışmalar vardır (103). Bu olası alfa-1 adrenerjik reseptör alt tipleri henüz ne tam olarak tanımlanmış ne de üriner sistemdeki dağılımları ve fonksiyonları belirlenmiştir.

Fenoksibenzamin: BPH için ilk kez Caine tarafından kullanılan ilaçtır (101). Non-selektif alfa reseptör blokördür ve alfa-1, alfa-2 reseptör afinitesi eşittir, Yan etkilerinin fazla olması ve deneysel olarak mutajenik olması nedeni ile kullanılmamaktadır (104).

Fentolamin: Yalnızca deneysel olarak kullanılmış bir non-selektif alfa-blokördür. Hızlı ve kısa etkilidir. Cerrahi sonrası üriner retansiyonda veya feokromasitoma cerrahisinde dikkatli monitorizasyonla kullanılabilir (105).

Prazosin: BPH tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilk spesifik alfa-1 blokördür. Yarı ömrü 3 saattir. İlk klinik çalışma sonuçları Hedlund ve ark. tarafından yayınlanmış, semptomlarda anlamlı azalma, idrar akımında artma ve reziduel idrar hacminde anlamlı azalma olarak bildirilmiştir. Göreceli dezavantarı ise ilk doz fenomenidir ve ciddi ortostatik hipotansiyona neden olabilir bu nedenle 0.5-1 mg/gün gibi düşük dozlarda başlanması uygundur (106,107).

Alfuzosin: Selektif alfa-1 reseptör blokörü bir kinazolin türevidir. Alfa-1 afinitesi, alfa-2'ye göre 40 kat daha fazladır. Yanlanma ömrü 5 saattir. İlk kez 1985 yılında Ramsay ve ark. tarafından yayınlanan çift kor plasebo kontrollü çalışma sonuçlarına göre irritatif semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenmiştir (107). Standart SR (yavaş salımlı) formu mevcuttur. SR formu ile yapılan çalışmalar sonucunda önemli semptomatik düzelme sağlanırken ilaca bağlı vazodilatör etkilerin en aza indiği saptanmıştır (108). Yaşam kalitesinin değerlendirildiği çok merkezli çalışmalarda da alfuzosinin etkin ve güvenli olduğu bildirilmektedir (109).

İndoramin: Kısa etkili alfa-1 blokörü olan indoramin, 5 hidroksi-triptamin antagonistidir.Yapılan çalışmalarda belirgin semptomatik düzelme bildirilmiştir (110).

Terazosin: Kinazolin türevi olan ilacın alfa-1 reseptör afinitesi alfa-2'ye göre 400 kat daha fazladır. Yarılanma ömrü 12 saattir. Geniş serili plasebo kontrollü çift kor çalışmalarda terazosinin semptom skorları ve maksimum akım hızları açısından plaseboya belirgin üstünlüğü bildirilmiştir. Yüksek dozlarda daha iyi sonuç alınmakla birlikte yan etkileri de artmaktadır.(111).

Doksazosin: Serum yarılanma ömrü 22 saat olan, en uzun etkili selektif alfa c- 1 blokördür ve alfa-1 reseptör afinitesi alfa -2'ye göre 100 kat daha fazladır. Bir çok çalışmada semptomlarda belirgin düzelmeye neden olduğu ve bu düzelmenin ilacın plazma konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (112,113). En belirgin yan etkisi hipotansiyondur. Hipertansif hastalarda hipotansiyon etkisi, normotansif hastalara göre daha belirgindir. Uzun süreli çalışmalarda etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (114).

Tamsulosin: Son yıllarda kullanılan diğer bir uzun etkili selektif alfa I-a blokördür. Yarılanma ömrü 10 saattir. Tamsulosin alfa -1 a reseptör selektif olan ilk alfa blokördür. Plasebo kontrollü çift kör randomize çok merkezli çalışmalarda obstrüktif ve irritatif semptomlarda anlamlı bir düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (115). Diğer alfa -1 reseptör antagonistlerinde nadir görülen ve doza bağımlı en önemli yan etkisi anormal ejakülasyondur. Diğer anti hipertansiflerle beraber güvenle kullanılabilir. Uzun dönem kullanımında oldukça güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir.

Alfa-blokörlerin yan etkileri

- Halsizlik
- Baş dönmesi
- Baş ağrısı
- Nazal konjesyon
- Ejakulasyon bozukluğu
- Postural hipotansiyon
- *Floppy iris* (IFIS) sendrom

B. Hormonal tedaviler

1. 5-alfa redüktaz enzim inhibitörleri (5-ARI)

İlk kez 1963 yılında Farnsworth ve Brown tarafından testosteronun prostat içinde 5-alfa redüktaz tarafından dihidrotestosterona dönüştüğü bulunmuş ve daha sonrasında Bruchovsky ve Wilson 1968 yılında dihidrotestosteronun prostatik büyümeye neden olan

asıl androjen olduğunu göstermişlerdir(116). 1974 yılında Imperate-M. Ginley tarafından konjenital 5 alfa-redüktaz eksikliği olan hastalarda prostatın gelişmediği ya da non palpabl olduğu bildirilmiştir(117) 5- alfa-redüktaz enziminin BPH gelişimindeki önemli rolünün saptanmasından sonra 5 alfa-redüktaz enzim inhibitörleri BPH'nin medikal tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 5-alfa redüktaz enziminin tip-1 ve tip-2 formları mevcuttur ve intraprostatik major formun tip-2 olduğu bilinmektedir(118). Bu grup ilaçlardan en çok bilinen finasterid, azasteroidir.

Plasebo kontrollü çalışmalarlar sonucunda finasteridin dihidrotestosteron düzeylerinde %60-70 düşme, prostat hacminde %25 azalma, semptom skorlarında %25 iyileşme ve maksimum akım hızında %25 artma izlenmiştir(119). Finasterid'in etkisi 40 gr üzerindeki prostatlarda belirgindir, daha küçük prostatlarda etkisi plasebodan farklı değildir. Çalışmalarda akut idrar retansiyonu riskini anlamlı şekilde azalttığı ortaya konmuştur(120). En sık görülen yan etkileri libido kaybı, ejakulasyon bozuklukları, erektil disfonksiyondur(121).

Finasteridin bir diğer önemli etkisi ise subüretral prostatik mikrodamar dansitesini azaltarak BPH'ne bağlı hematuriler ve post prostatektomi hemorajilerde tedavi edici etkisinin olmasıdır(122)

2. Diğer hormonal yöntemler

LHRH agonistleri: Bu ajanlarla prostat hacminde ortalama % 15 azalma ve tedavi kesilmesinden 6 ay sonra prostatların eski hacme ulaştığı gözlenmiştir. Uzun süreli tedavi, tedavi masrafları, parenteral uygulama gereği ve erektil disfonksiyon gibi yan etkiler bu tedaviyi kısıtlayıcı faktörlerdir (123).

Progestasyonel ajanlar: Bu ajanlar hipofiz gonadotropin salınımının engellenmesi, androjen sentezi inhibisyonu, hedef organlarda androjen etkisinin engellenmesi gibi çeşitli mekanizmalarla etkili olur. Megestrol asetatla maksimum akımda önemli değişiklik olmamış ve % 70 libido kaybı gösterilmiştir(123).

Antiandrojenler:ilk kullanılan, antiandrojen siproteron asetat'tır. Objektif olarak maksimum akım artışı, plazma testosteron seviyesi azalmasına neden olur. Flutamide uygulamasıyla prostat hacmi % 40 azalırken maksimum akım % 46 artmıştır. Seksüel fonksiyon fazla etkilenmez(123).

C. Fitoterapötik Ajanlar

Günümüzde kullanılan fitoterapötik maddeler ve ekstraler şunlardır :

- Polen özleri
- Seronea repens/sabol serrulatum (bodur palmiye ağacı) meyvası
- Secale cereale (çavdar)
- Hypoxis rooperi (Güney Afrika'da nergis zambağına benzer küçük bir bitki) kökü
- Pygeum africanum (Afrika eriği) kabuğu
- Cucurbita pepo (helvacı kabağı) tohumları
- Populus tremula (yaprakları çok titreyen bir çeşit kavak ağacı, toz ağacı)
- Echinacea purpura (mor renkli bir çiçek türü) kökleri
- Herba (ısırgan otu) ve/veya kökleri

Plasebo kontrollü çalışmaların sonucunda fitoterapötik ajanların etkisinin plasebo etkisi ile sınırlı olduğu görülmektedir. Bu ajanların BPH tedavisinde rasyonel bir tedavi seçeneği olabilmeleri için invitro ve özellikle de insanlar üzerinde invivo çalışmalarla gerçek etkilerinin gösterilmesi gerçeği açıktır (124).

2.5.7.3 Cerrahi tedavi:

Transüretal prostat rezeksiyonu (TURP), transüretal prostat insizyonu (TUIP) ve açık prostatektomi konvansiyonel cerrahi seçeneklerdir. BPH'ya bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu bulunan hastaların cerrahi tedavi endikasyonları;

Mutlak endikasyonlar

- Refrakter idrar retansiyonu
- Dolup-taşma inkontinansı
- Böbrek fonksiyonlarında bozulma
- 5-alfa redüktaz inhibitorleri ile medikal tedaviye dirençli tekrarlayan hematuri

- Üst üriner sistem dilatasyonu
- Mesane taşları
- Tekrarlayan üriner enfeksiyonlar

Rölatif endikasyonlar

- Alt üriner sistem semptomlarından hastanın bıkmaması olarak bildirilmektedir(125).

BPH, 60 yaş üstündeki erkeklerin % 50'sinde işeme bozukluklarına yol açmakta, bunların % 25'inde ise prostata yönelik cerrahi riski bulunmaktadır. 40 yaşındaki bir erkek, 80 yaşına kadar yaşarsa prostatektomi olma riski % 29'dur (126).

Açık Prostatektomi: Günümüzde TUR-P teknik ve teknolojisindeki gelişmeler neticesinde açık prostatektomi sadece büyük prostatlara yapılmaktadır. Açık cerrahi yaklaşım; retropubik, perineal veya suprapubik yaklaşımlardan birisi ile yapılır. En sık kullanılan suprapubik transvezikal yaklaşımdır. Günümüzde 50 gramın üzerindeki adenomların cerrahi tedavisinde, mesane taşları ve divertikül eksizyonu gibi ek patolojilerin varlığında, suprapubik prostatektomi endikasyonu bulunmaktadır. Eğer üriner enfeksiyon tespit edilmişse operasyon öncesinde enfeksiyon tedavi edilmelidir. %15 hastada kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulduğundan operasyon esnasında iki veya üç ünite kan hazır bulundurulmalıdır. Tüm prostatektomi uygulamalarında spinal, epidural ya da yeterli relaksasyonla genel anestezi tercih edilmektedir. Epididimit % 3-5, inkontinans % 0.5-1, üretra darlığı %1-2 ve retrograd ejakülasyon % 50-95 sıklıkta görülen komplikasyonlardır. Mortalite ise % 1 in altındadır(127). Suprapubik prostatektomi uygulanan hastalarda kateterizasyon ve hastanede kalış süreleri daha uzun (3-7 gün) olmakla beraber retropubik prostatektomi uygulanan hastalarda kateterizasyon ve hastanede kalış süreleri daha kısadır (ortalama 3 gün) (128).

Transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P): Transuretral Prostat Rezeksiyonu(TURP) Benign prostat hiperplazisinin cerrahi tedavisinde transüretal prostat rezeksiyonu (TURP) gittikçe açık prostatektominin yerini alarak vstandart tedavi şekli haline gelmiştir. Bugün çoğu merkezlerde 70 gram ve altındaki prostatlar için de TURP uygulanmaktadır. 1970'lerde benign prostat hiperplazili hastaların % 40 ile % 70 arasındaki kısmında TUR-P yapılırken, 1986'da Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 350.000'den fazla prostatektominin % 95'i TURP şeklinde gerçekleştirilmiştir (129,130).

TUIP (Prostatın Transüretal İnsizyonu):Tahmini ağırlığı 30 gramın altında adenomu bulunan ve transüretal rezeksiyona(TUR-P) uygun olan hastalar TUIP için de uygun adaylardır. Hastalarda %79 semptomatik iyileşme, %84 maksimum idrar akım hızlarında artma bildirilmiştir. 30gramın altındaki prostatlarda klinik sonuçlar TUR-P ile karşılaştırılabilir düzeydedir. TUIP'den sonra erektil disfonksiyon daha nadir oluşmaktadır (131).

LASER Prostatektomi: Laserin teorik bazı 1917'de Einstein tarafından tanımlanmıştır. Laser'de mantık, süregelen irradiasyonla çok ısınan doku dehidrate olur, termal iletini azalır, sıcaklığı yükselerek yanmaya ve 300° C'la karbonize olmaya başlar. Böylece ortaya kömürleşmiş bir yüzey çıkar ve ışığı yüksek derecede absorbe etme özelliğine sahiptir. Sonraki aşama doku evaporasyonudur ve yeniden taze dokular ortaya çıkmaya başlar. Sıcaklık daha sonra derin dokulara penetre olarak koagülasyon yapar ve bir koagülasyon zonu oluşturur. Bu zonun kalınlığı güç yoğunluğu (W/cm2) ile ters orantılıdır. Enerji gücü yoğunluğu arttıkça evaporasyon hızı artar ve sıcaklığın derin dokulara difüze olma süresini azaltır. Kısa sürede uygulanabilmesi, lokal anestezi ile de yapılabilmesi ve komplikasyonlarının az olması şüphesiz en önemli avantajlarıdır. Bunun yanında, antikoagülan tedavi alanlarda, kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda, hematolojik hastalıkları ve kanama defektleri bulunanlarda kullanılabilmesi tekniğin en önemli avantajlarıdır. En önemli dezavantajları ise TUR-P kadar efektif olmaması, histopatoloji için doku örneği alınamaması, kavitenin düzensiz oluşu ve tekniğin pahalı olması olarak sayılabilir (132).

Diğer tedavi yöntemleri:

- Transüretal prostat elektrovaporizasyonu (TUEV)
- Transüretal laser prostatektomi (TULAP)
- Transüretal iğne ablasyonu (TUNA)
- Transüretal prostat plazma kinetik vaporizasyonu (PKVP)
- Hipertermi-Termoterapi
- Yüksek şiddetli odaklanmış ultrasonografi (HIFU)
- Balon dilatasyonları
- Stent uygulamaları

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Üroloji kliniğinde 2004-2013 yılları arasında alt üriner sistem semptomları ve PSA yüksekliği olan TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi yapılan 559 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları BÜTF hasta dosyaları, otomasyon sistemi ve üroloji kliniği biyopsi arşiv kayıtlarından elde edildi. BPH tanısı konulan bu hastaların yaş gruplarına göre sPSA/PSA oranı ile transrektal ultrasonografi (TRUS) yapılan değerlendirmede transizyonel zon/ total prostat hacmi arasındaki ilişki incelendi.

Serum PSA düzeyi Abbott Architect i2000sr cihazı kullanılarak ölçüldü. TRUS işlemi, periprostatik alana %1 jetokain tatbikinden 10 dakika sonra sol lateral dekübit pozisyonunda, kliniğimizde bulunan Toshiba Xario marka USG cihazının pvt-750 transrektal probu kullanılarak üroloji ekibi tarafından yapıldı. Transvers ve sagittal planlarda boyut ölçümleri yapıp, elipsoid yöntemle prostat hacmi hesaplandı. Prostat haminin ölçülmesinde prostat hacmi= anterior-posterior çap xtransverse çap x saggital çap x $\pi/6$ formülü kullanıldı. TRUS ile PH hesaplandıktan sonra bütün hastalardan 12 kor prostat biyopsisi alındı. Patolojik sonuçları prostatit, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, atipik küçük asiner proliferasyon veya prostat kanseri olarak rapor edilen, ve 5-ARI alan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. hastalar yaş gruplarına göre <50, 50-60, 60- 70 ve >70 olarak 4 gruba ayrıldı ve bu gruplar total ve serbest PSA ,tranzsiyonel zon hacmi, prostat hacmi açısından değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar Pearson Korelasyon Katsayısı ile değerlendirildi. Yaş grupları bakımından sürekli değişkenlerin ortalamaları Tukey HSD testi ile karşılaştırıldı. P<0,05 ise anlamlı, p<0,01 ise çok anlamlı, p<0,001 ise ileri derecede anlamlı, p> 0,05 ise anlamsız olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2004 ile Aralık 2013 tarihleri arasında kliniğimize alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran ve TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi yapılan 559 hastayı çalışmamıza dahil ettik. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı sırasındaki yaşları 42 ile 89 arasında olup bu hastaların yaş ortalaması 63,4 'dür.

TRUS ile ölçülen en küçük prostat hacmi 16.96 ml, buna tekabül eden PSA düzeyi 4.74 ng/ml, en yüksek prostat hacmi 282.2 ml ve buna tekabül eden PSA düzeyi 15 ng/ml olarak tespit edildi. Serum total PSA düzeyi en düşük 0.87 ng/ml, buna tekabül eden prostat hacmi 37.46 ml, PSA düzeyi en yüksek 78,56 ng/ml ve buna tekabül eden prostat hacmi 151.3 ml olarak bulundu. Serum serbest PSA düzeyi en düşük 0.23 ng/ml, buna tekabül eden transizyonel zon hacmi 21,5 ml, Serum serbest PSA düzeyi en yüksek 78,56 ng/ml ve buna tekabül eden transizyonel zon hacmi 92,83 ml olarak bulundu.

Hastalar yaşlarına göre 4 gruba ayrılarak gruplar arasında PSA, prostat hacmi, transizyonel zon hacmi, serum total PSA düzeyi ve oranları açısından istatistiksel olarak fark olup olmadığı araştırıldı.

50 yaş altındaki hastaların (grup1) ortalama PSA düzeyleri 6,49 ng/ml, ortalama prostat hacimleri 35,77 ml, ortalama serum serbest PSA 0,97 ng/ml ortalama transizyonel zon hacmi 23.16 ml, transizyonel zon hacminin prostat hacimle ne oranının ortalaması 63.74, serbest PSA'nın total PSA oranı ortalaması 13,2 dir.

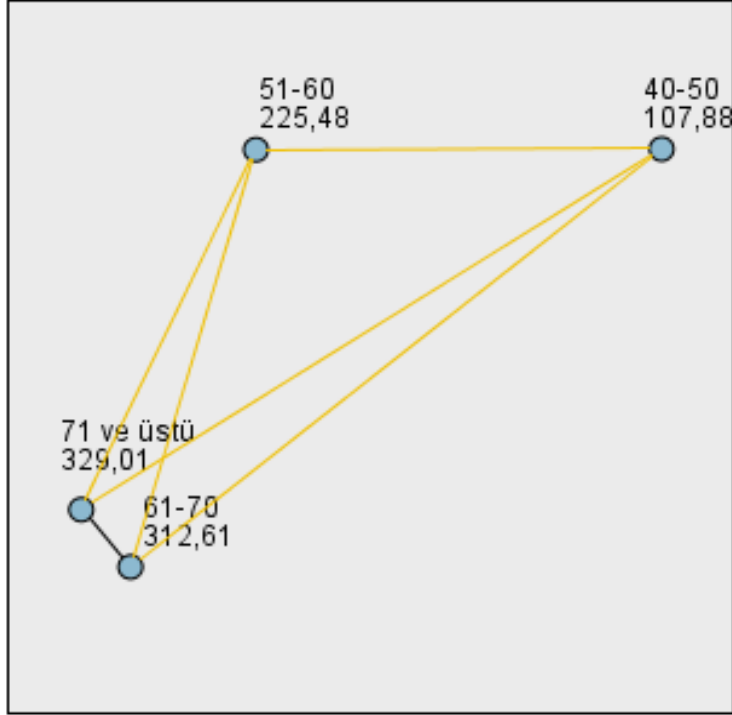
51-60 yaş aralığındaki (grup 2) hastaların ortalama PSA düzeyleri 8.37 ng/ml, ortalama prostat hacimleri 55,33 ml, ortalama serum serbest PSA 1,51 ng/ml ortalama transizyonel zon hacmi 39.61 ml, transizyonel zon hacminin prostat hacmine oranının ortalaması 60.83, serbest PSA'nın total PSA oranı ortalaması 18.16 dir.

61-70 yaş aralığında (grup 3) hastaların ortalama PSA düzeyleri 10.52 ng/ml, ortalama prostat hacimleri 70.71 ml, ortalama serum serbest PSA 2,37 ng/ml ortalama transizyonel zon hacmi 52.13 ml, transizyonel zon hacminin prostat hacmine oranının ortalaması 71.89, serbest PSA'nın total PSA oranı ortalaması 21.11 dir.

71 yaş üzerindeki (grup 4) hastaların ortalama PSA düzeyleri 11.92 ng/ml, ortalama prostat hacimleri 73.96 ml, ortalama serum serbest PSA 2,69 ng/ml ortalama transizyonel zon hacmi 55.41 ml, transizyonel zon hacminin prostat hacmine oranının ortalaması 73.72, serbest PSA'nın total PSA oranı ortalaması 22.57 dir.

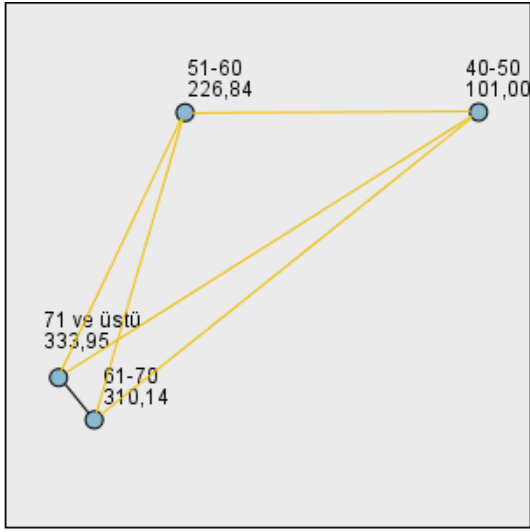
Prostat hacmi ile yaş grupları karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2, grup 3 ve grup 4 arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$); grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$); grup 3 ile grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (grafik-1).

Grafik 1. Prostat hacmi yaş karşılaştırılması



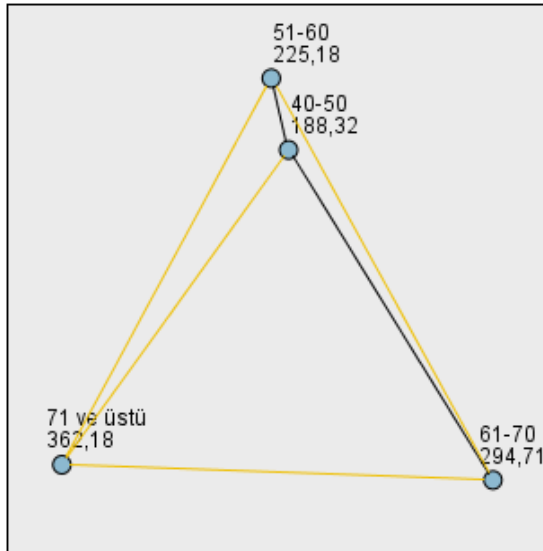
Transizyonel zon hacmi ile yaş grupları karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2, grup 3 ve grup 4 arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$); grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$); grup 3 ile grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p > 0,05$) (grafik-2)

Grafik 2. Transizyonel zon hacmi yaş karşılaştırılması



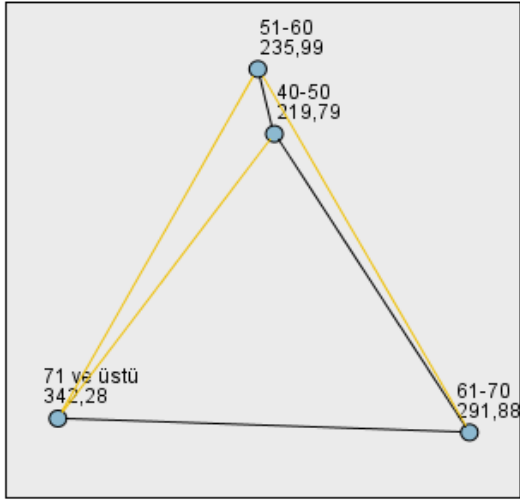
Serbest PSA ile yaş grupları karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 ve grup3 arasında anlamlı fark bulunmaz iken ($p>0,05$);grup 1 ile grup 4 arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$); grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$); grup 3 ile grup 4 arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (grafik 3)

Grafik 3. Serbest PSA yaş karşılaştırılması



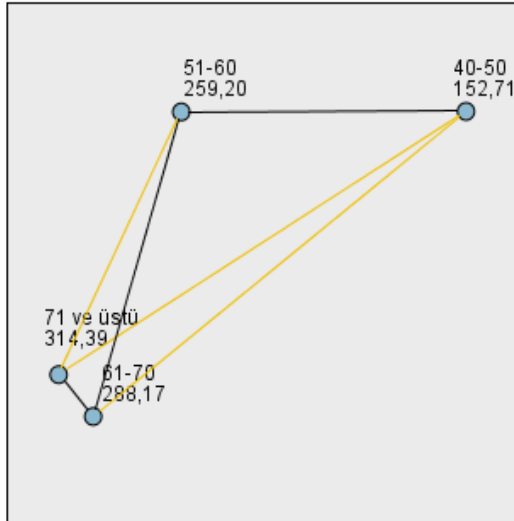
Total PSA ile yaş grupları karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 ve grup3 arasında anlamlı fark bulunmaz iken ($p>0,05$);grup 1 ile grup 4 arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$); grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$); grup 3 ile grup 4 arasındaki anlamlı fark bulunmamıştır($p<0,05$) (grafik 4).

Grafik 4. Serbest PSA yaş karşılaştırılması



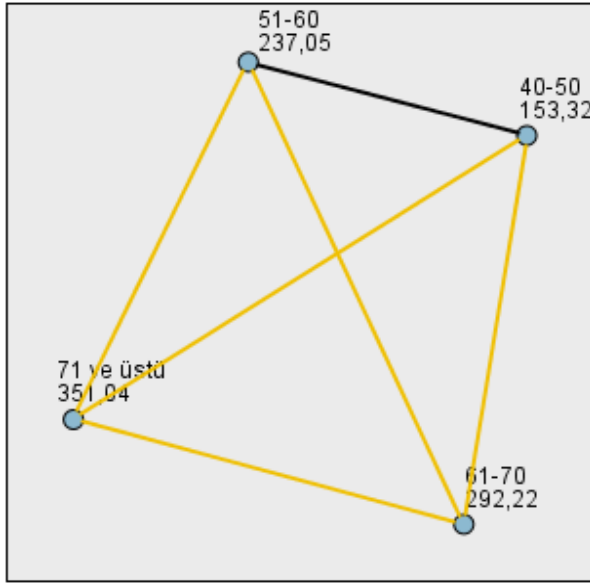
Transizyonel zon hacminin prostat hacmine oranının ile yaş grupları karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark bulunmaz iken ($p>0,05$); grup 1 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$); grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark bulunmaz iken ($p>0,05$); grup 2 ile grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$); grup 3 ile grup 4 arasındaki anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (grafik 5).

Grafik 5. Transizyonel zon hacminin prostat hacmine oranının ile yaş grupları karşılaştırılması



Serbest PSA'nın total PSA'ya oranı ile yaş grupları karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark bulunmaz iken ($p>0,05$); grup 1 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$); grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$); grup 3 ile grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$); (grafik 6).

Grafik 6. Serbest PSA'nın total PSA'ya oranı ile yaş grupları karşılaştırılması



Tüm yaş grupları dahil edilip bakıldığında serbest PSA ile transizyonel zon arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) korelasyon ise % 47.4 dür. Total PSA ile prostat hacmi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) korelasyon ise %41.4 dür. Serbest PSA'nın total PSA'ya oranı ile transizyonel zon hacminin prostat hacmine oranı karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) ve aralarındaki korelasyon 18.6'dır.

5. TARTIŞMA

BPH'nın progresif bir hastalık olduğu konusunda literatürde önemli delillerin varlığına dayanan genel bir kabul bulunmaktadır. BPH progresyonu; semptomların ilerlemesi, hayat kalitesinin bozulması, idrar akım hızında azalma, akut idrar retansiyonu gelişmesi ve BPH ilişkili cerrahi işlemlere ihtiyaç duyulması gibi klinik durumların kötüleşmesi şeklinde tanımlanabilir. Geleneksel görüşe prostat büyüklüğü semptomlar ve idrar akım hızıyla ilişkili değildir. Bununla birlikte başlangıç prostat hacminin özellikle transizyonel hacmin BPH progresyonunda ve özellikle idrar retansiyonu ve cerrahi tedavi riskinin oluşmasında en önemli faktör olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur. Castro ve ark.(133), Andersen ve ark.(134) sistoskopi sırasında saptanan prostat volümünün ürodinamik obstrüksiyon derecesi ile korele olduğunu, belirtiler ile akım hızları arasında zayıf bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Aksine Turner-Warwick ve ark. PRİ'de saptanan prostat boyutu ile obstrüksiyon derecesi arasında zayıf korelasyon olduğunu bildirmiştir(135). SCARP (Scandinavian Reduction of the Prostate Study), PROSPECT (The Proscar Safety Plus Efficacy Canadian Trial) ve PROWESS (Proscar Worldwide Efficacy and Safety Study) çalışmaları büyük prostat hacminin idrar retansiyon riskini arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmaların plasebo kolunda prostat hacmi 40 ml'den küçük olanlarda 2 yıl içinde idrar retansiyon gelişme oranı %1,6 iken, prostat hacmi 40 ml ve üzerinde olanlarda bu oran %4,2 olmuştur (136). Ortalama prostat büyümesi yılda %1,9'dur. Başlangıç prostat hacmi 30 ml veya altında ise yıllık büyüme %1,7 iken, başlangıç hacim 30 ml üzerinde ise yıllık büyüme %2,2 olmaktadır (137). McNeal tarafından tanımlanan prostatın zonal anatomisi, BPH'nin esas olarak transizyonel zonda oluştuğunu anlamamıza katkıda bulunmuştur(138). Lee ve ark BPH'yi diffüz transizyonel zon genişlemesi olarak tanımlamışlardır(139). Green ve ark transizyonel zon volümünün yaş ile birlikte istatistiksel olarak arttığını bildirmişlerdir(140). Aynı şekilde Furuya Y ve arkadaşları da yaş ile transizyonel zon volümünün ilişki gösterdiğini tespit etmiştir(141).

Bu çalışmalar sonucunda BPH progresyonunda en önemli parametrenin prostat hacmi özellikle transizyonel zon hacmi olduğu görülüyor, o zaman tedavi planlamasının buna uygun bir şekilde yapılması gerekmektedir. Burada önemli olan prostatının hacminin ve transizyonel zon hacminin bilinmesidir. Bunun için kullanılan yöntemleri incelediğimizde;

Prostat hacminin öngörülmesinde parmakla rektal muayene (PRM) (142, 143), abdominal ultrasonografi (AUSG) (144), MR görüntüleme (145, 146) ve TRUS (147) başvurulan yöntemlerdir. PRM yöntemi ile yapılan öngörülerde özellikle küçük prostatların hacimlerinin tespiti zorluk arz etmektedir (142, 143). MR ve TRUS ile ilgili teknik ekipman birçok sağlık ünitesinde bulunmadığından AUSG non-invazif olması bakımından üriner sistemin görüntülenmesinde ve prostat hacminin öngörülmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İn vivo koşullarda TRUS ile ölçülen prostat hacimleri, radikal prostatektomi ile çıkarılan prostat hacimleri ile en iyi uyumu göstermiştir. Bundan dolayı prostat hacminin hesaplanmasında TRUS (planimetric step section TRUS) üstün doğruluk oranı ile altın standart olarak düşünülmektedir (147). Gül ve ark'ının yaptığı çalışmada ameliyat öncesi TRUS ile tespit edilen prostat hacimleri ile açık prostatektomi ile çıkarılan prostat dokusu hacimleri karşılaştırılmıştır. Ortalama 3.08 ml'lik bir hata ile prostat hacmi istatistiksel olarak çok yüksek bir doğruluk oranı ile ($p<0.001$) öngörülebilmiştir (148).

Wang'ın 1979 yılında PSA'nın prostata spesifik olduğunu keşfinden sonra bu tümör belirteci prostat kanserinin tanısında ve takibinde bir devrim oluşturmuştur (149). Tanısal doğruluktaki iyileşmeyi sağlamak amacıyla PSA ve prostat hacmi arasındaki korelasyon incelenmiştir (150). Serumda PSA'nın kompleks ve serbest formlarda bulunduğunun saptanması ve serumda bulunan bu formları ayrı ayrı ölçebilecek immünassay yöntemlerin geliştirilmesi ile serbest formun serum düzeyi ve oranının ölçülebilmesi sağlanmıştır(151). Serbest PSA oranı PSA ölçümünün özgüllüğünü artırabilir ve benign ve malign prostat hastalıkları ayırımında yardımcı olabilir. Daha sonra prostat kanserinin erken tanısında bir yöntem olarak PSA'nın istatistiksel olarak performansını arttırmak için prostat hacmi ile PSA oranı (PSA-dansitesi, PSAD) kullanılmıştır (152).

Yukarıda belirtilen literatürler ışığında yaşlı erkek nüfusunda BPH ve buna bağlı komplikasyonların yüksek prevalansta görülmesi nedeniyle BPH'lı hastaların değerlendirilmesinde PSA ve PSA formlarına yönelme olmuştur. Bir çok çalışmada prostat hacminin artışı ile PSA artışı arasında korelasyon bulunmuştur (53, 121,153,154,155,156). Klinik çalışma verileri BPH'nın progresyon riskinin belirlenmesinde PSA düzeyinin kullanılabilirliğini teyit etmiştir. Başlangıçtaki serum PSA düzeyinin, başlangıç prostat hacmi gibi, daha sonraki prostat büyümesini gösterdiğine dair kuvvetli deliller

bulunmaktadır (114, 154, 157, 158). PSA'nın maligniteyi göstermesi açısından kesin bir eşik değeri yoktur.

Biz de bu çalışmamızda alt üriner sistem semptomları ile kliniğimize başvuran, rektal muayene ile prostat kanseri (PK) şüphesi bulunan ya da serum total PSA değeri yüksekliği saptanan hastalara. TRUS eşliğinde 12 kor biyopsi yapıp histopatolojik sonucu BPH olarak rapor edilen 559 hastada TRUS ile tespit edilen prostat hacmi, transizyonel zon hacmi ile serum total ve serbest PSA düzeyi arasındaki ilişkiyi ve hasta yaşının bu değerler üzerine olan ilişkisini inceledik.

Çalışmaya alınan 559 hastanın yaş ortalaması 63.4 (42-89), ortalama PSA düzeyi 7.86 ng/ml, ortalama serbest PSA düzeyi 1.52 ng/ml, ortalama prostat hacmi 58.59 ml, ortalama transizyonel zon hacmi 40.83 ml, transizyonel zon hacminin prostat hacmine oranı ortalama%71.38, serbest PSA'nın total PSA ya oranı ortalama %20.10 olarak hesaplandı.

Furuya Y ve ark.'rının (141) 228 alt üriner sistem semptomları ile gelen yada histopatolojik olarak BPH tanısı konulan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında PSA'nın yaşla birlikte artış gösterdiği ve aynı zamanda yaş artıka prostat volümünde arttığı tespit edilmiş ve aralarındaki korelasyonun katsayısı 0,315-0,439 arasında gösterilmiştir. Yaşın ilerlemesiyle hem PSA düzeyi hem prostat hacmi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p<0,001$) olmak üzere artmıştır Bizim çalışmamızda benzer bulguların olduğu prostat hacmi ile yaş arasında %30,6'lık pozitif istatistik olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Değişkenlerden biri artarken diğeri de artmakta ya da biri azalırken diğeri de azalmaktadır. Ayrıca serbest PSA ile yaş arasında %34,7'lık pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,001$), yaş artıka prostat hacmi ile transizyonel zon hacmi arasındaki korelasyon grup 1' deki hastalarda %84,6 da iken grup 4'deki hastalarda %97.3 çıktığı görülmüştür.

Chung BH ve ark.'rının (159) 218 hastada alt üriner sistem semptomları ile başvuran PSA yüksekliği ya da rektal muayene bulgusu olan, histopatolojik BPH tanısı konulan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında total prostat volümünde ve transizyonel zon volümünde yaşla birlikte artış olduğu ve aralarındaki korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda benzer bulguların vardır. Prostat hacmi ile yaş arasında %30,6'lık korelasyon ve istatistik olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,001$). Transizyonel zon hacmi ile yaş arasında %31,6'lık istatistik olarak anlamlı

bir ilişki vardır ($p < 0,001$). Yaş artıkça prostat hacmi ile transizyonel zon hacmi arasındaki korelasyonun grup 1'deki hastalarda %84,6 da iken grup 4'deki hastalarda %97,3 çıktığı görülmüştür.

Collins ve ark.'nın (4) 472 hastayı kapsayan çalışmalarında ortalama PSA düzeyi 2,4 ng/ml ve ortalama prostat hacmi 32 ml($\pm 13,4$) olarak hesaplanmış ve hastaların %85'inde PSA düzeyinin < 4 ng/ml olduğu tespit edilmiştir. Yaş ve prostat hacminin PSA düzeyini bağımsız olarak etkilediği vurgulanmıştır. Yine bu çalışma 40-49 yaş aralığında PSA düzeyi 1,5 ng/ml, prostat hacmi 25 ml, 50-59 yaş aralığında PSA düzeyi 1,6 ng/ml, prostat hacmi 27 ml, 60-69 yaş aralığında PSA düzeyi 3,1 ng/ml, prostat hacmi 36 ml, 70-79 yaş aralığında ise PSA 3,3 ng/ml ve prostat hacmi 40 ml olarak tespit edilmiş ve tüm yaş gruplarında PSA ve prostat hacmi arasındaki korelasyonun istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p < 0,001$) olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada bütün yaş aralıklarında elde edilen PSA düzeyleri ve prostat hacimleri bizim elde ettiğimiz ve Hochberg ve ark.'rının (7) elde ettiği değerlerden düşüktür. Bizim çalışmamızda da prostat hacminin ve yaşıyla PSA düzeyinin artması açısından benzerlik olduğu görülmektedir.

Morote ve ark.'larının (42) çalışmasında prostat hacmi 40 ml olarak ölçülen hastaların 50'li, 60'lı ve 70'li yıllardaki PSA düzeyleri sırasıyla; $>1,6$ ng/ml, $>2,0$ ng/ml ve $>2,3$ ng/ml olduğu tespit edilmiştir. Yani prostat hacmi aynı olduğu halde yaşıyla ilerlemesiyle PSA düzeyleri de artış göstermiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumlu gözükmektedir.

Basawaraj ve ark.(154) klinik BPH bulgusu olan 115 hastada serum PSA düzeyi ile abdominal USG ile tespit ettikleri prostat hacimleri arasında oldukça önemli korelasyon ($p < 0,0001$) bulmuşlardır. Bu çalışmada hasta yaşı ile PSA düzeyi arasında istatistiksel olarak zayıf bir korelasyon tespit edilmiş, ancak hasta yaşı ile prostat hacmi arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgular da özellikle Prostat hacmi ve PSA düzeyi korelasyonu bakımından bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermekle birlikte yaş ile prostat hacmi arasında korelasyon bulunmaması ile farklılık göstermektedir.

Turkbey ve ark. (146) alt üriner sistem semptomları olan 503 hastada T2 ağırlıklı MR görüntüleme ile total prostat, santral gland ve periferik zon hacimlerinin doğru olarak tespit edilebildiğini, lineer regresyon analizi ile total prostat hacmi, santral gland hacmi ve hasta yaşı; total prostat hacmi, santral gland ve serum PSA düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu ($p < 0,001$), aynı şekilde IPSS 'in de total prostat hacmi ve santral

gland ile pozitif korelasyon gösterdiğini ($p < 0,001$) rapor etmişlerdir. Burada vurgulanan husus yaşla birlikte prostatın total büyümesinde, PSA artışında ve semptom skoru artışında transizyonel zonu da içine alan santral gland en önemli rolü oynadığıdır. Dolayısıyla birçok çalışmada PSA düzeyi ile ilgili farklı sonuçların elde edilmesi bu zonal yapı ile doğrudan ilişkili olabilir. Turkbey'in çalışmasında ortalama PSA düzeyi 8,2 ng/ml ve ortalama prostat hacmi 47,5 ml olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmada PSA ile transizyonel zon hacminin total prostat hacmine oranı karşılaştırıldığında 71 yaş üzerindeki hasta grubu ayrı tutulduğunda aralarındaki korelasyonun istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p < 0,001$) olduğu görüldü.

Chang ve ark.'nın (160) yaptığı çalışmada patolojik olarak BPH olduğu doğrulanan, yaş ortalaması 71,4 olan 233 hastada, prostatın hem total hem de transizyonel zon hacminin PSA düzeyi ile önemli derecede korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda ise prostatın total hacminin PSA ile korelasyonu %38.8 istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p < 0,001$) olduğu görüldü. Transizyonel zon hacminin serbest PSA düzeyi ile önemli derecede korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda ise prostatın total hacminin PSA ile korelasyonu %49.9 istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p < 0,001$) olduğu görüldü.

Catalona ve ark. gri zondaki olgularda s/t PSA oranı sınır değerinin %25 olarak kabul edilmesi durumunda duyarlılığın %95, %22 olarak kabul edilmesi durumunda ise %90 olduğunu saptamışlardır. Sınır değerinin %25 olarak belirlenmesi durumunda fazladan biyopsilerin %20 oranında azaltılabildiğini belirtmişlerdir (161). Benzer şekilde, Hofer ve ark.'nın PRM bulgusu normal olan ve PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalarda s/t PSA oranına ait sınır değer %25 alındığında duyarlılığın %95 ve fazladan biyopsi oranının ise %19 olduğunu saptamışlardır (162). Bizim çalışmamızda BPH tanısı alan hastalarda ortalama s/t PSA değerinin 20.14 olduğu bulunmuş ve bunun yaş ile arasındaki korelasyon %29.6'lık olduğu yani istatistik olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$).

Battikhi ve ark.'nın (163) yaptıkları çalışmada BPH dışı PSA artışı nedenler dışlanarak 40 yaş üzerindeki 1150 hastada yaş gruplarına göre serum PSA düzeyi ile serbest PSA düzeyine bakılmış. 40-49 yaş aralığında sırayla 3.1 ve 0.7 ng/ml, 50-59 yaş aralığında 4.4 ve 0.89 ng/ml, 60-69 yaş aralığında sırayla 5.6 ve 1.3 ng/ml, 70-79 yaş aralığında sırayla 6.3 ve 1.8 ng/ml olarak bulunmuştur. Yaş artışı ile hem PSA hemde serbest PSA 9 istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p < 0,001$, $p < 0,005$) olduğu görüldü.

Bizim çalışmamızda benzer şekilde 40-50 yaş aralığında sırayla 6.4 ve 0.97 ng/ml, 51-60 yaş aralığında 6.7 ve 1.3 ng/ml, 61-70 yaş aralığında sırayla 8.1 ve 1.56 ng/ml, 70 yaş üzerinde sırayla 9.2 ve 2.04 ng/ml olarak bulunmuştur. Yaş ile PSA ve serbest PSA istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p < 0,001$) olduğu görüldü.

Mao Q ve ark.'nın (164) yaptıkları çalışmada biyopsi ile BPH tanısı konulmuş 286 hastada serbest PSA ve total PSA'nın prostat volümü ile ilişkisi incelenmiş. Serbest PSA ile prostat volümü arasındaki korelasyon ($r = 0.456$, $p < 0.001$) arasında, total PSA ile prostat volümü arasındaki korelasyon ($r = 0.278$, $p < 0.001$) bulunmuştur. Buradanda anlaşılacağı gibi serbest PSA ile prostat volümü arasında daha fazla bir korelasyon vardır. Bizim çalışmamızda benzer şekilde serbest PSA ile prostat volümü arasındaki korelasyon %47.4 ($p < 0,001$), total PSA ile prostat volümü arasındaki korelasyon %38.8 ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur.

BPH'lı hastaların tedavisinde kullanılan α -blokörlerin başlangıç prostat hacmi, transizyonel total PSA serbest PSA düzeyi üzerine olan etkisini ortaya koyan veriler mevcut değildir. Bu tedaviden sonra semptomlarda iyileşme ve idrar akım hızında artış ilk birinci ayda gözükmemektedir. Bu durum α -blokörlerin etkisinin PH ve belki de PSA düzeyinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (126,165). Bu tedavi BPH progresyonunu, idrar retansiyonu riskini ortadan kaldırmaz. Bu risklerin engellenmesi prostat hacminde küçülmeye yol açan 5-ARI'nın tedaviye eklenmesiyle mümkün olabilir. Hormonal tedavi seçeneklerindeki temel amaç prostatın glandüler dokusunu küçülterek obstrüksiyona yol açan mekanik bileşenin etkinliğini azaltmaktır. Dolayısıyla alt üriner sistem semptomları ile gelen BPH'lı hastalarda prostat hacmi ve göz önüne alınmadan sadece α - blokör tedavisi başlanırsa büyük prostatlar için eksik bir tedavi, küçük prostatlar için 5-ARI tedaviye eklenirse bu da fazladan bir tedavi olur. 5-ARI'nın tedaviye ilave edilmesi için prostat hacminin belli düzeyde olması gerekir. 5-ARI epitelyal atrofi oluşturmak suretiyle PH'ı azaltır. PH arttıkça epitelyal doku oranı ve bununla bağlantılı olarak PSA düzeyi artmaktadır. 5-ARI'nın etkinliği PH ve özellikle glandüler dokunun artmasıyla yakından ilişkilidir. Ancak bu tedaviye başlamak için hangi PSA düzeyinin ya da hangi prostat hacminin esas alınacağı konusu tartışmalıdır.

Chang ve ark. (162) ve Aoki ve ark. (166) ise Tayvan'lı ve Japon erkeklerde epitelyal doku-stromal doku oranının diğer ırklara göre daha yüksek olduğunu ve daha yüksek PSA düzeylerinin elde edildiğini, bu nedenle BPH'lı hastalarda 5-ARI'nın tedaviye

eklenmesinde prostat hacminin değil, PSA düzeyinin esas alınmasını önermektedirler. Bu çalışmada PSA düzeyi 5,4 ng/ml olan hastalarda prostat hacmi 40 ml olarak bulunmuştur. Roehrborn ve ark. (53) ise hasta yaşıyla ilgili olmak üzere 40 ml prostat hacmi olanlarda PSA düzeyinin 1,6 ng/ml ve 2,3 ng/ml arasında değiştüğünü tespit etmişlerdir. Dolayısıyla hangi PSA düzeyinin hangi prostat hacmine denk geldiği net değildir. Bizim sonuçlarımız PH ile PSA düzeyi arasındaki korelasyonun istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olması bakımından yukarıda belirttiğimiz birçok çalışmayla uyumlu gözükmektedir. Ayrıca serbest PSA'nın total PSA oranındansa sadece serbest PSA düzeyleri total prostat hacmini belirlemedeki korelasyonun daha yüksek olduğu bulunmuştur.

6. SONUÇ

Bu çalışmada prostat hacimleri ile PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık derecesi yüksek olan bir korelasyon bulunmuştur. Elde edilen bulgular total PSA ve serbest PSA düzeyinin prostat hacmi özellikle transizyonel hacim ile ilişkili olduğunu, ancak yaş faktörünün de bunu etkilediğini göstermektedir.

Özellikle serbest PSA ile transizyonel zon hacmi arasında çok ilişkili bir korelasyon olmasına rağmen serbest/total PSA ile transizyonel zon hacmi/total prostat hacmi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ancak yüksek derecede korelasyon göstermemektedir. Tek başına serbest PSA düzeyi oranı transizyonel zon hacmi/total prostat hacmi oranını yansıtmakta istatistiksel olarak daha anlamlıdır. Bu sonuçlar ışığında prostat hacimlerini gösterebilmek için en uygun yaklaşım TRUS'dir. Ancak TRUS imkanı olmadığı zaman prostat volümünü göstermek için özellikle serbest PSA düzeyleri kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin. North Am. 1990; 17:495-507.
2. Parsons JK., Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. Curr Bladder Dysfunct Rep, 2010: p. 212-218.
3. Mochtar CA, Kiemeney LALM, van Riemdijk MM, et al. Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2003; 44: 695-700.
4. Collins GN, Lee J, McKelvie GB, Rogers ACN and Hehir M. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. Br J Urol 1993; 71: 445-450.
5. Gupta A, Aragaki C, Gotoh M, et al. Relationship between prostate specific antigen and indexes of prostate volume in Japanese men. J Urol 2005; 173: 503-506.
6. Terris MK and Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. J Urol 1991; 145: 984-7.
7. Hochberg DA, Armenakas NA and Fracchia JA. Relationship of prostate-specific antigen and prostate volume in patients with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. The Prostate 2000; 45: 315-319.
8. Tanagho, E.A. Embryology of the Genitourinary System.: Smith's General Urology. Tanagho, E.A ,McAninch, J.W. 13'h. ed. A.B.D, Appleton-Lange., pp.17-29, 1992.
9. Tanagho EA. Anatomy of the Genitourinary Tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange 1995; 1-16.
10. Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C: Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelial of the human prostate. Prostate:1991; 18(4):303-314
11. Anıncı K, Elhan A. Anatomi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001:334-6.
12. Baydıncı C. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. Temel Üroloji. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (Editörler) 1998; 3-27.

13. Partin AV, Coffey DS, The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. (2): p. 1381-1428.
14. Lowsley OS: The development of human prostate gland with reference to the development of other structures and neck of the urinary bladder. *Am J Anat*, 13: 299-304, 1992.
15. Mc Neal JE: Regional Morphology and Pathology of prostate. *Am J Pathol*, 49: 347-57, 1968
16. Stamey, T.A., McNeal, J.E.: In: Wals P.C. Retik, A.B. Stamey, T.A., Vaughan E.D.(eds): ed. p., W.B. Saunders Company, Philadelphia,. Adenocarcinoma of the prostate. *Campbell's Urolog* 6th, 1992: p. 1159-1221.
17. Mc Neal JE: Normal anatomy of the Prostate Gland: Axial and Sagital Planes Presented in *Transrectal Ultrasound of the Prostate: A Practical Course of Urologists*. Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education Course, Palo Alto, California. 1988.
18. Coffey D: The Molecular Biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr.(Eds):*Campbell's Urology* Ed. 6, Philadelphia, W B bSaunders Co, 1992 Vol 1,pp 221–226.
19. Baydınç C: Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; *Temel Üroloji*. Güneş kitabevi Ltd Şti, Ankara 1998.
20. Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ (çeviri: B. Semenci, B. Turna). Alt üriner sistem ve erkek genital sisteminin anatomisi. Anafarta MK, Yaman MU (Editörler). *Campbell's Urology'de*. 8. baskı. Ankara: Oncu Basımevi;2005:41-70.
21. Hinman F Jr. *Atlas of Urosurgical Anatomy*, Philadelphia, W.B Saunders Co,1993.
22. Kandel LB, Harrison LH, McCullough DL. Transurethral laser prostatectomy: Creation of a technique for using the Neodymium-Yttrium- Aluminium-Garnet (YAG) laser in the canine model. *JUrol* 1986;133:110A.
23. Shapiro, E., Becih, M.J., Nartonto, V.: The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 147: 1293, 1992.
24. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, et al. The effect of finasteride in men with

benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. N Engl J Med 1992;327:1185-1191.

25. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomised controlled trial (the PROSPECT Study). Can Med Assoc J 1996;155:1251-1259.

26. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age specific reference ranges. JAMA. 270: 860-864,1993.

27. Barry JJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol. 1984;132:474-479.

28. Arrighi 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;35:4-8.

29. Akı FT, Aygün C, Bilir N, et al. Prevalence of low urinary tract symptoms in a community-based survey of men in Turkey. Int J Urol. 2003; 10: 364-70.

30. Müezzinoğlu T, Lekili M, Gümüş B, Büyüksu C. Manisa ili Selçikli Köyü erkeklerinde alt üriner sistem yakınma prevalansı, prostat ağırlığı ve artık idrar ile bağlantısı; topluma dayalı çalışma. Türk Üroloji Dergisi 2000;26(3): 332-8.

31. Berry S. The Development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984. 132: 474-479.

32. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age specific reference ranges. JAMA. 270: 860-864,1993.

33. Mc Neal J. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest Urol 1978; 15:340.

34. Walsh, P. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia, in Campbell's Urology, R. Walsh, Vaughan, Wein: Editors. 1998, p: 429-1452.

35. Akdaş A, Çam H, Özveri H. Benign Prostat Hiperplazisi. Temel Üroloji. Anafarta K ve ark: Editörler. 1998; 833-853.

36. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 477.
37. Caine M, Schuger L. The capsule in benign prostatic hypertrophy. U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication 1987; 221.
38. Abrams P: Benign Prostatic Hyperplasia-symptoms and scoring. *Non-Surgical Treatment of BPH (Fitzpatrick J Med)*. Edinburg, Churchill Livingstone. 1992 .
39. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of prostate using double-immuno enzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol*. 1992;147(4):1167-70
40. Levin R. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 263-283.
41. Elbadawi A. Pathology and Pathophysiology of Detrusor in incontinence. *Urol Clin North Am* 1995; 22 (3): 499-512.
42. Morote J, Encabo G, Lopez M, de Torres IM. Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate-specific antigen: is it reliable? *Eur Urol* 2000; 38: 91-5.
43. McConnell J. Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and treatment. *Clinical Practice Guideline*. No:8 AHCPR Publication 1994; 582: 36-42.
44. 94. Ekman P. BPH epidemiology and risk factors. *Prostate*. 1989; 2(2): 23-28.
45. Walsh, P. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia, in *Campbell's Urology*, R. Walsh, Vaughan, Wein: Editors. 1998, p: 429-1452
46. Akdaş A, Çam H, Özveri H. Benign Prostat Hiperplazisi. *Temel Üroloji*. Anafarta K ve ark: Editörler. 1998; 833-853.
47. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate specific antigen concentrations. *Urology* 1997;50:239-243.
48. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-866.
49. Laguna P, Alivizatos G. Prostate specific antigen and benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2000;10:3-8

50. Eastham JA, Sartor O, Richey W, Moparty B, Sullivan J. Racial variation in prostate specific antigen in a large cohort of men without prostate cancer. *J La State Med Soc* 2001;153:184-189.
51. Cooney KA, Strawderman MS, Wojno KJ, Doerr KM, Taylor A, Alcsér KH, Heeringa SG, Taylor JM, Wei JT, Montie JE, Schottenfeld D. Age-specific distribution of serum prostate-specific antigen in a community-based study of African-American men. *Urology* 2001; 57: 91-96.
52. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-916.
53. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:581-589.
54. 14. Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): *Campbell's Urology*, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992, vol 1, pp 40-69.
55. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): *Smith's General Urology*, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995.
56. Schröder FH, Blom JHM: Natural history of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Prostate (Suppl)* 2. 17-22, 1989.
57. Sacks SH, Aparicio SA, Bevan A, Oliver DO, Will EJ, Davison AM. Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease. *Br Med J* 1989;298:156-159.
58. Holtgrewe HL, Valk WL. Factors influencing the mortality and morbidity of transurethral prostatectomy: a study of 2015 cases. *J Urol* 1962;87:450-459.
59. Melchior J, Valk WL, Foret JD, Mebust WK. Transurethral prostatectomy in the azotemic patient. *J Urol* 1974;112:643-646.
60. Pollen JJ, Dreilinger A. Immunohistochemical identification of prostatic acidphosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology* 1984; 23:303.
61. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, et al. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology*, 55: 791, 2000.

62. Pentylala SN, Lee J, Hsieh K et al. Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Medical Oncology*, 17: 85-105, 2000.
63. Presti JR. Neoplasm of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW(Eds.). *Smith's general urology*. 15th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies; 2000:399-421.
64. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer* 1994; 74:1667.
65. Seaman E, Whang IS, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin N Amer* 1993; 20: 653.
66. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2031.
67. Kalish J, Cooner WH, Graham SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994; 43: 601.
68. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 333.
69. Carter HB, Pearson JD, Metter J, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA* 1992; 267: 2215.
70. Catalona WJ, Partin AW, Slawin et al.: A multicenter clinical trial evaluation of freePSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J Urol* 1997; part 2, 157:111.
71. Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox JL, et al. Is complexed PSA alone clinically useful? *JUrol* 1998; part 2, 159. 34.
72. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909
73. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al. Ejaculation increases the serum prostate specific antigen concentrations. *Urology* 1996; 47: 511-6.
74. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate specific antigen concentrations. *Urology* 1997; 50: 239-43.

75. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992; 148: 83-6.
76. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, et al. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia: Results from the North American Phase III Clinical Trial. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 627.
77. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N, et al. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate specific antigen. *Urol Int* 1994; 53: 186-90.
78. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate specific antigen concentration. *Urology* 1993; 42: 276-82.
79. Abrams P, Klevmark B. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. *Scand J Urol Nephrol* 1996;179:47-53.
80. Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, Peters TL, Schafer W, de la Rosette JJ, Dabhoiwala NF, Osawa D, Lim AT, Abrams P. The ICS-BPH study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1998;82:619-623.
81. Gisolf KWH, van Venrooij GEP, Eckhardt MD, Boon TA. Analysis and reliability of data from 24-hour frequency-volume charts in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;38:45-52.
82. Van Venrooij GEP, Eckhardt MD, Gisolf KWH, Boon TA. Data from frequency-volume charts versus symptom scores and quality of life score in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39:42-47.
83. Blaker MH, Bohnen AM, Groeneveld FPMJ, Bernsen RMD, Prins A, Bosch JLHR. Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men. *J Urol* 2000;164:1201-1205.
84. Matthiesen TB, Rittig S, Mortensen JT, Djurhuus JC. Nocturia and polyuria in men referred with lower urinary tract symptoms, assessed using a 7-day frequency-volume chart. *Br J Urol Int* 1999;83:1017-1022.
85. Rowan D, James ED, Kramer AE, Sterling AM, Suhel PF. Urodynamic equipment: Technical aspects. *J Med Eng Technol* 1987;11:57-64.

86. Grino PB, Bruskewitz R, Blaivas JG, Siroky MB, Andersen JT, Cook T, Stoner E. Maximum urinary flow rate by uroflowmetry: automatic or visual interpretation. *J Urol* 1993;149:339-341.
87. Witjes WP, de la Rosette JJ, Zerbib M, Vignoli GC, Geffriaud C, Debruyne FMJ, Wijkstra H. Computerized artefact detection and correction of uroflow curves: Towards a more consistent quantitative assessment of maximum flow. *Eur Urol* 1998;33:54-63.
88. Gary D, Fergus V. Benign Prostatic Hyperplasia: Clinical Overview and value of Diagnostic Imaging. *The Radiological clinics of North America Prostate gland* 2000; 38(1): 31-47.
89. Kojima M. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction measurement of bladder using ultrasonic measurement of bladder weight. *J Urol* 1997; 157: 476-479.
90. Schafer W. A new concept for simple but specific grading of bladder outflow condition independent from detrusor function. *J Urol* 1993;149:574-577.
91. Abrams P, Griffiths DJ. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. *Br J Urol* 1979;51:129-134.
92. Rollema HJ, van Mastrigt R. Improved indication and follow-up in transurethral resection of the prostate using the computer program CLIM: a prospective study. *J Urol* 1992;148:111-115.
93. Akdaş A, Çam H, Özveri H. Benign Prostat Hiperplazisi. *Temel Üroloji. Anafarta K ve ark: Editörler.* 1998; 833-853.
94. Udo Jonas and Klaus Höfner. Editorial: Symptom scores, watchful waiting and prostate specific antigen levels in benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 156; 1040-1041, 1996.
95. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated 'prostatism'. *Br J Urol* 1981;53:613-616.
96. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology* 2000;56:3-6.
97. Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate* 1990;3(Suppl):1-7.
98. Jardin A. Alpha-blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Non surgical treatment of BPH (Fitzpatrick JM,ed).* New York, Churchill Livingstone. 63,1992.

99. Shapiro E, Hartando J, Lepor H. Antidesmin vs. anti-actin for quantifying the area density of prostate smooth muscle. *Prostate*, 20:259-267,1992.
100. Caine M, Raz S, Ziegler M: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br. J Urol*, 47:193-202, 1975.
101. Caine M: The present role of alpha adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic obstruction. *Br. J Urol*, 48:255-263, 1976.
102. Ford AP, Williams TJ, Blue DR, et al: Alpha-1 adrenoceptor classification: sharpening ocean's razor. *Trends Pharmacol Sci*, 15:167-170, 1994.
103. Parter IE, Dowd FI, Abel PW: Atypical adrenergic receptors on the rat parotid gland acinar cell. *J Pharmacol Exp. Ther*, 263: 1062-1067, 1993.
104. Caine M, Perlberg S, Shapiro A: Phenoxybenzamine for benign prostatic hypertrophy. *Urology*, 17:542-546, 1981.
105. Olsson CA, Siroky MB, Krane RJ: The phentolamine test in neurologic bladder dysfunction. *J Urol*, 117:481-485, 1977.
106. Caine M: Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 17:641-649, 1990.
107. Ramsay IWA, Scott GI, Withfield HN. A double blind controlled trial of a new alpha-1 blocking drug in the treatment of bladder outflow obstruction. *Br J Urol* 57:657-659, 1985.
108. Buzelin IM, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC, et al: A double blind placebo-controlled trial of sustained-release alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 153(Suppl): 274A, 1995.
109. Lukacs B, McCarthy C, Grange IC et al: Long-term quality of life in patients with benign prostatic hypertrophy: preliminary results of a cohort survey of 7093 patients treated with an alpha-1 adrenergic blocker, alfuzosin. *Eur Urol*, 24(Suppl): 34-40, 1993.
110. Stott MA, Abrams P. Indoramin in the treatment of prostatic bladder out-flow obstruction. *Br J Urol*, 67:499-501, 1991.
111. Clifford GM, Farmer RDT: Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: A review of the literature. *Eur. Urol* 38:219, 2000.

112. Ianknegt RA, Chapple CR: Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Analysis of 5 studies. Doxazosin Study Groups. *Eur Urol*, 24: 319-326,1993.
113. Fawzy A, Vashi V, Chung M et al: Clinical correlation of maximal urinary flow rate and plasma doxazosin concentrations in the treatment of benign prostatic hyperplasia. The Multicenter Study Group. *Urology*, 53:329-335,1999.
114. Lepor H, Kaplan SA et al: Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. The Multicenter Study Group. *Urol*, 157:525-530,1997.
115. Yamada S, Tanaka C et al: High-affinity specific (3H) tamsulosin binding to alpha 1-adrenoreceptors in human prostates with benign prostatic hypertrophy. *Urol Res*, 22:273 - 278,1994
116. Kirby RS,Christmas TJ: *Benign Prostatic Hyperplasia*. Mosby International, p.112,1997.
117. Imperato-Mc Ginley J, Guerro L et al: Steroid 5 alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*,186:1213-1215,1974.
118. Bruchovsky N, Rennie PS, Batzold FH et al: Kinetic parameters of 5 alpha-reductase activity in stroma and epithelium of normal, hyperplastic and carcinomatous human prostates. *J Clin Endocrinol Metab*. 67:806-816,1988.
119. Stoner E: Maintenance of clinical efficacy with finasteride therapy for 24 months in patients with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *Arch Intern Med* 154:83-88,1994.
120. Andersson JT, Nickel JC, Marshall Vr et al: Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 49:839-845,1997.
121. Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo-controlled multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology* 51 :677-686, 1998.
122. Steers WD: 5Alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 58:Suppl 6A,1724,2001
123. Fitzpatrick JM, Dreikorn K, Khovry S et al: The medical management of BPH with agents other than hormones or alpha-blockers. Proceedings of the 2nd International

Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) (Cockett ATK, Aso Y, Chatelain C, et al, ed.) Jersey Scientific Communication International. 443, 1993.

124. Fitzpatrick JM, Lynch TH: Phytotherapeutic agents in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 22: 407, 1995.

125. Jan V. Jepsen and Reginald C. Bruskewitz: Recent developments in the surgical management of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 51 (Suppl.4A). 23-31, 1998.

126. Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR, et al: The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the normative aging study. *Am J Epidemiol.* 1985, 121:78.

127. Stutzman RE. Open Prostatectomy. in: Glenn JF Ed. *Urologic Surgery* 4th ed. Lippincott company, Pennsylvania; 1991,585-602

128. Walsh PC, Oesterling JE. Improved hemostasis during simple retropubic prostatectomy. *J.Urol* 1990; 143: 1203-1204.

129. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1989,320:1120.

130. McGowan S, Smith G: Anesthesia for transurethral prostatectomy: a comparison of spinal introduced analgesia with two methods of general anesthesia. *Anesthesia.* 1980,35:847.

131. Orandi A. Transurethral incision of the prostate (TUIP): 646 Cases in 15 years. *Br JUrol.* 1985,57:703.

132. Bedük Y: Lazer Prostatektomi in: Özen H A, Özkardeş H Ed. *Benign Prostat Hiperplazisi*, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 1996,214-225

133. Castro JE, Griffiths HJ and Shackman, R Significance of signs and symptoms in benign prostatic hypertrophy. *Brit. Med. J.*, 2: 598, 1969.

134. Andersen JT and Nordling J; Prostatism. II. The correlation between cystourethroscopic, cystometric and uro-dynamic findings. *Scand. J. Urol. Nephrol*, 14: 23, 1980

135. Turner-Warwick R; An urodynamic review of bladder outlet obstruction in the male and its clinical implications. *Urol. Clin. N. Amer.*, 6: 171, 1979.

136. Nickel JC. Benign Prostatic Hyperplasia: Does Prostate Size Matter *Rev Urol.* 2003; 5(Suppl 4): S12–S17.

137. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen DJ, et al. Longitudinal prostate volume in a communitybased sample: 7 year followup in the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status among Men. *J Urol*. 2000; 163(suppl): 249. Abstract 1105
138. McNeal JE: The prostate gland: morphology and patho-biology. *Monogr. Urol.*, 9: 36, 1988.
139. Lee F, Torp-Pedersen ST and Siders DB: Use of trans-rectal ultrasound in diagnosis, guided biopsy, staging and screening of prostate cancer. *Urology*, suppl, 33: 7, 1989.
140. Green DR, Egawa S, Hellerstein DK and Scardino PT: Sonographic measurements of transition zone of prostate in men with and without benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 36: 293, 1990.
141. Furuya Y, Ohta S, Sato N, Kotake T and Masai M: Prostate-specific antigen, prostate volume and transition zone volume in Japanese patients with histologically proven benign prostatic hyperplasia. *International Urology and Nephrology* 33: 645-648, 2001
142. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology*. 1997; 49: 548–557.
143. Roehrborn CG. Accurate Determination of Prostate Size Via Digital Rectal Examination and Transrectal Ultrasound. *Urology* 1998; 51(4): 19-22.
144. Roehrborn CG, Chinn HK, Fulgham PF, et al. The role of transabdominal ultrasound in the preoperative evaluation of patients with benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1986; 135(6): 1190–3.
145. Rahmouni A, Yang A, Tempany CM, et al. Accuracy of in-vivo assessment of prostatic volume by MRI and transrectal ultrasonography. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 935–40.
146. Turkbey B, Huang R, Vourganti S, et al. Age-related changes in prostate zonal volumes as measured by high-resolution magnetic resonance imaging (MRI): a cross-sectional study in over 500 patients. *BJU Int* 2012; 110(11): 1642-1647.
147. Rietbergen JBW, Kranse R, Hoedemaker RF, et al. Comparison of PSA corrected for total Prostate volume and transition zone volume in a population based screening study. *Urology* 1998; 52: 237–46.

148. Gül O, Polat Ö, Özbey İ, ve ark. Transrektal ultrasonografi ile prostat volumünün hesaplanması. Türk Üroloji Dergisi 1996; 22(3): 251-53.
149. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979; 17: 159-163.
150. Babaian RJ, Miyashita H, Evans RB, Ramirez EI. The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume and age. J Urol 1992;147:837–840.
151. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al: Prostate specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha1-antichymotrypsin. Clin Chem. 37: 1618-25, 1991
152. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol 1992;147:815–816.
153. Hochberg DA, Armenakas NA and Fracchia JA. Relationship of prostate-specific antigen and prostate volume in patients with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. The Prostate 2000; 45: 315-319.
154. Basawaraj N G, Arul Dasan T, Ashok kumar, Srinath MG. Can sonographic prostate volume predicts prostate specific antigen(PSA)levels in blood among non prostatic carcinoma patients ? Int J Biol Med Res. 2012; 3(3): 1895-1898
155. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate Gland volume: Correlation and clinical application. Journal of Clinical Laboratory Analysis 1990; 4(2): 135-137
156. Bon Djavan. Treatment of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Current and Future Clinical Practice in Europe – What is Really Happening Eur Urol 2007; 6(6): 446-453.
157. Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, et al. Serum prostate-specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. J Urol 2000; 163:13–20.
158. Roehrborn CG, McConnell J, Jacobs S, et al. Baseline prostate volume and serum PSA Predict rate of prostate growth: analysis of the MTOPS data. J Urol. 2003; 4: 364.
159. Chung BH(1), Hong SJ, Cho JS, Seong DH. Relationship between serum prostate-specific antigen and prostate volume in Korean men with benign prostatic hyperplasia: a multicentre study. BJU Int. 2006 May;97(5):1135

160. Chang YL, Lin ATL, Chen KK, et al. Correlation between serum prostate specific antigen and prostate volume in Taiwanese men with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2006; 175: 196-199
161. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542- 7.
162. Hofer C, Sauerstein P, Wolter C, et al. Value of free prostate-specific antigen (Hybritech Tandem-R) in symptomatic patients consulting the urologist. *Urol Int* 2000;64:18-23.
163. Battikhi MN, Hussein I Faculty of Allied Health Sciences, Department of Medical Laboratory Sciences,- Hashemite University, P.O. Box 150459, Zarqa, 13115, Jordan
164. Mao Q, Zheng X, Jia X, Wang Y, Qin J, Yang K, Bai Y, Xie L. he significance of TPSA, free to total PSA ratio and PSA density in prostate carcinoma diagnostics. *Acta Chir Iugosl.* 2007;54(4):105-7.
165. Lepor H. The efficacy of terazosin, finasteride or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 533-39.
166. Aoki Y, Arai Y, Maeda H, et al. Racial differences in cellular composition of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate* 2001; 49: 243-250