

**MEHMET DEMİR**

**ÜROLOJİ**

**UZMANLIK**

**ŞANLIURFA - 2015**

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

**ORAL ALFA BLOKER İLAÇLARIN PROSTAT DOKUSUNDAKİ  
APOPTOTİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet DEMİR**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Yiğit AKIN**

**ŞANLIURFA  
2015**

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

**ORAL ALFA BLOKER İLAÇLARIN PROSTAT DOKUSUNDAKİ**  
**APOPİTOTİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Mehmet DEMİR**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Yiğit AKIN**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 14115 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**  
**2015**

## TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Ercan YENİ, Prof. Dr. Ayhan VERİT, Doç. Dr. Murat SAVAŞ, Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ, Doç. Dr. Mehmet GÜLÜM ve Yrd. Doç. Dr. Yiğit AKIN'a; Anabilim dalında birlikte çalıştığım meslektaşlarım Op. Dr. Halil Felat ÖNCEL, Op. Dr. Adem ALTUNKOL, Op. Dr. Mazhar UTANĞAÇ, Op. Dr. Bülent ÇALAPKULU, Op. Dr. İsmail YAĞMUR, Op. Dr. Kemal GÜMÜŞ ve Dr. Mehmet Oğur YILMAZ'a, klinik sekreterleri Mahmut Gazi ŞAŞMAZ ve Harun ASLANOĞLU'na; tezimin seçilme aşamasında ve hazırlanma aşamalarında her türlü yardımda bulunan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Yiğit AKIN'a,

Tezimin çalışma aşamasında yardımları ve katkıları için Atatürk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi öğretim üyesi sayın Kübra Asena TERİM KAPAKİN'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince çok büyük yardımlarını gördüğüm aileme, her türlü desteğiyle yanımda olan sevgili eşim Ayşegül'e ve kızım Defne'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Mehmet DEMİR**

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER	IV
TABLolar	V
RESİMLER	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR	VII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Embriyolojisi	3
2.2. Prostat Anatomisi	3
2.2.1. Prostatın Arteriyel Kanlanması	6
2.2.2. Prostatın Venöz Drenajı	6
2.2.3. Prostatın Lenfatik Drenajı	6
2.2.4. Prostatın innervasyonu	6
2.3. Prostatın Histolojisi	7
2.3.1. Epitelyal Hücreler	7
2.3.2. Stroma	7
2.4. Prostat Fizyolojisi	7
2.5. Benign Prostat Hiperplazisi	8
2.5.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	8
2.5.2. Benign Prostat Hiperplazisi Etiyopatogenezi	10
2.5.3. Benign Prostat Hiperplazisi Fizyopatolojisi	11
2.5.4. Benign Prostat Hiperplazisi Komplikasyonları	13
2.5.5. Benign Prostat Hiperplazisi Tanısı	13
2.5.6. Benign Prostat Hiperplazi Tedavisi	18
2.5.6.1. Aktif İzlem	18

2.5.6.2. Medikal Tedaviler	18
2.5.6.3. Cerrahi Tedaviler	27
3. MATERYAL ve METOTLAR	31
3.1. Etik Kurul ve Kasta Onayları	31
3.2. Hasta Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması	31
3.3. Klinik Verilerin Toplanması ve Analizi	32
3.4. Histopatolojik İnceleme	32
3.5. İstatistik Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Mikroskopik Bulgular	35
4.2. Tunnel Boyama Sonuçları	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41

## ŞEKİLLER

## SAYFA NO

Şekil-1: Prostatın zonal anatomisi

5

**TABLolar****SAYFA NO**

<b>Tablo-1:</b> Uluslararası Prostat Semptom Skoru (Türkçe' ye uyarlanmış hali)	14
<b>Tablo-2:</b> Benign prostat hiperplazisinin kılavuzlar eşliğinde değerlendirme önerileri.	17
<b>Tablo-3:</b> Genel hasta demografik verileri	34
<b>Tablo-4:</b> Grupların ilk poliklinik müracaatlarında demografik verilerinin karşılaştırılması	34
<b>Tablo-5:</b> Gruplara göre apoptozis indekslerinin karşılaştırılması	37

**RESİMLER****SAYFA NO****Resim-1:** Hemoklyen-eosin ile boyalı prostat preparatları

35

**Resim-2:** Tunel boyama ile apopitosizin preparatlarda görünümü

36



## **KISALTMALAR ve SİMGELER**

**$\alpha$** : Alfa

**AUR**: Akut Üriner Retansiyon

**AÜSS**: Alt Üriner Sistem Semptomları

**AR**: Androjen Reseptör

**$\beta$** : Beta

**BAÇ**: Basınç Akım Çalışması

**BPH**: Bening Prostat Hiperplazisi

**BT**: Bilgisayarlı Tomografi

**DHT** : Dihidrotestosteron

**EGF**: Epidermal Büyüme Faktörü

**FDA**: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

**GİTS**: Gastrointestinal Terapötik Sistem

**HDL**: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

**HİFU**: Yüksek Şiddetli Odaklanmış Ultrason

**IGF 1-2**: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I ve II

**IPSS**: Uluslararası Prostat Semptom Skoru

**IR**: Orta Salımlı

**İVP**: İntravenöz Piyelografi

**KGF**: Keratinosit Büyüme Faktörü

**KTP**: Potasyum Titanil Fosfat

**LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

**LH:** Lüteinizan Lormon

**LHRH:** Gonadotropin Salıcı Hormon

**PAF:** Prostatik Asit Fosfataz

**PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyon

**Pdet:** Detrüsör Basıncı

**PMR:** Parmakla Rektal Muayene

**PMRI:** Post Miksiyonel Rezidüel İdrar

**PSA:** Prostat Spesifik Antijen

**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences

**SR:** Yavaş Salımlı

**TGF-  $\beta$ :** Trasforming Growth Faktör Beta

**TİT:** Tam İdrar Tetkiki

**TUİP:** Transüretal Prostat İnsizyonu

**TUNEL:** Terminal Deoksinükleotidil Ttransferaz Aracılı Deoksiuridin Ttrifosfat

Biotin nick end-labeling

**TUNA :** Prostatın Transüretal İğne Ablasyonu

**TUMT:** Transüretal Mikrodalga Tedavisi

**TURP :** Transüretal Prostat Rezeksiyonu

**TUVP :** Transüretal Prostat Vaporizasyonu

**TRUS :** Transrektal Ultrasonografi

**US:** Ultrasonografi

**Qmax:** Maksimum İdrar Akım Hızı

## ÖZET

### Oral Alfa Bloker İlaçların Prostat Dokusundaki Apoptotik Etkilerinin Karşılaştırılması

**Dr. Mehmet DEMİR**

#### Üroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Amaç:** BPH tedavisinde kullanılan oral alfa blokerlerin prostat dokusundaki apoptotik etkilerinin “apoptoz indeksi” yoluyla karşılaştırılması ve alfa 1a reseptör seçiciliğinin apoptoz üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

**Yöntem:** Çalışmamıza Haziran 2014 ve Haziran 2015 tarihleri arasında üroloji polikliniğine ilk defa alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvuran 348 hasta alındı. Hasta verileri ileriye dönük olarak kaydedildi. Çalışmadan dışlama kriterleri; daha önceden BPH tanısı konulup tedavi alan, prostatit hikayesi olan, prostat operasyonu geçirmiş olan, 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü kullanma hikayesi olan, herhangi bir kanser hikayesi olan, AÜSS’yi etkileyebilecek nörolojik hastalık hikayesi olan, BPH tanısı ile kombine tedavi alan, muayenede IPSS<8 olan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar olarak belirlendi. En az 3 ay ilaç tedavisi aldıktan sonra, takiplerde PSA yükselmesi sonucu prostat biyopsisi yapılan ve/veya alfa bloker tedavisini istemeyip TURP yapılan hastalar gruplara dâhil edildi. Hastalar, rastgele olarak alfa bloker ilaçlara randomize edilerek 5 gruba ayrıldı: Grup 1, Silodosin 8mg; Grup 2, Tamsulosin 0,4mg; Grup 3, Alfuzosin 10mg; Grup 4, Doksazosin 8 mg ve Grup 5, Terazosin 5mg. BPH tanısı alan ancak medikal tedaviyi kabul etmeyen ve TURP uygulanan 16 hasta kontrol grubu (Grup 6) olarak alındı. Histopatolojik incelemede tüm preparatlarda en az 10 sahada rastgele bakılarak elde edilen apoptotik indekslere bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda ortalama takip süresi  $4.2 \pm 2.1$  ay idi. Çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan 132 hastanın gruplara dağılımı sırasıyla 24, 30, 25, 22, 15 ve 16 hasta olarak belirlendi.

Gruplar demografik veriler bakımından benzerdi. Biyopsi alınan ve/veya TURP yapılan hasta sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1'deki apoptozis indeksinin diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi ( $p < 0.001$ ).

**Sonuç:** Silodosin BPH tedavisinde güvenle kullanılan alfa 1a reseptörlerine spesifik oral alfa bloker bir ilaçtır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Prostatta diğer alfa blokerlerden daha fazla apoptozis yaptığı görülmektedir. Bu durum reseptör selektivitesi ile bağlantılı olabilir. Yüksek apoptotik etkinlik, silodosine özellikle uzun dönem kullanımda ayrıcalıklı bir konum kazandırabilir. Bu durumun ortaya konulabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Alfa bloker, Apoptoz, Bening Prostat Hiperplazisi, Silodosin

## **ABSTRACT**

### **The Comparison Of Apoptosis Index Of Oral Alfa Blockers In The Prostate**

**Mehmet DEMİR, MD**

**Specialty Thesis, Department of Urology**

**Aim:** To evaluate apoptosis index of oral alpha blockers in treatment of benign prostate hyperplasia (BPH) and effects of alpha 1a receptors' selectivity of on apoptosis.

**Methods:** Between June 2014 and June 2015, 348 consecutive patients admitted urology outpatient clinic diagnosed primary BPH were investigated and were prospectively recorded. The exclusion criteria were previous BPH, previous prostatitis, previous prostate operation, using 5 alpha reductase inhibitor, any cancer, neurological diseases that can affect lower urinary tract, international prostate symptom score<8, and patients who did not accept study protocol. Patients, who used oral alpha blockers at least three months, underwent prostate biopsy due to elevated prostate specific antigen and/or transurethral prostate resection (TURP) without using medical treatment included into study. Patients were randomized to the alpha blocker drugs and were divided into groups as Group 1 Silodosin 8mg; Group 2, Tamsulosin 0,4mg; Group 3, Alfuzosin 10mg; Group 4, Doksazosin 8 mg, and Group 5 Terazosin 5mg. of the 16 BPH patients who did not want to take oral alpha blockers were accepted control group. Apoptotic indexes were investigated in histopathology evaluations by examining 10 random area in slides.

**Results:** Mean follow-up was  $4.2\pm 1.2$  months. Totally 132 patients were included into the study and divided into groups respectively, 24, 30, 25, 22, 15 and 16.

The groups were similar in terms of demographic data and numbers of TURP and biopsies. The apoptosis indexes in group 1 were significant higher than other groups ( $p < 0.001$ ).

**Discussion:** Silodosin is a safe oral alpha blocker that is specific to alpha 1a receptors, in BPH treatment. According to the present study, silodosin had more apoptotic effect than other alpha blockers in prostate. This may be associated with receptor selectivity of silodosin. High apoptotic activity may give a privileged position to silodosin particularly in the long term use. Further studies are needed to prove these.

**Key words:** Alpha Blockers, Apoptosis, Benign Prostate Hyperplasia, Silodosin

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İyi huylu prostat büyümesi olarak da bilinen benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkeklerde alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) yol açan ilerleyici bir hastalıktır (1). Literatürdeki çalışmalar, BPH'nin bir süreç olduğunu ve bu süreçte hem hücre sel büyüme hem de hücrelerde sayı artışı olduğunu ortaya koymaktadır (2). Yaş ile birlikte BPH'nin sıklığı artmaktadır ki; 50 yaşında %23, 60-70 yaşlarında ise %78'e kadar insidansı çıkmaktadır (2). BPH'nin tanısında temel olarak hastanın bildirdiği AÜSS değerlendirilmesi, tam idrar tetkiki, serum prostat spesifik antijen (PSA), parmakla rektal muayene (PRM), üroflowmetri ve rezidüel idrar tayini (opsiyonel) verileri göz önünde bulundurulmaktadır (3). AÜSS değerlendirmesine göre semptomlar 3 kategoriye (hafif, orta, şiddetli) ayrılabilir ve tedavi süreci için yol gösterici olabilir. Hafif yakınmaları olan hastalar herhangi bir tedavi verilmeden takip edilebilir, orta ve/veya şiddetli yakınması olan hastalara ise ilk olarak oral alfa bloker ajanlar reçete edilmektedir (4). Günümüzde alfa reseptörlere afinitesi daha yüksek olan alfa bloker ajanlar kullanılmaktadır (5).

Alfa bloker ile tedavi sürecinde öncelikle alfa reseptörlere spesifik olmayan fenoksibenzamin gibi moleküller kullanılmış fakat yan etkileri nedeni ile daha spesifik ajanların araştırılmasına yönelinmiştir (6). Bu süreçte Prazosin alfa reseptörlere spesifik olarak tanımlansa da, ortostatik hipotansiyon yan etkisi, klinik kullanımını sınırlamıştır (6). Daha sonraları ise Terazosin, Doksazosin ve Alfuzosin alfa reseptörlere spesifik ajanlar olarak klinik kullanıma girmişlerdir. Takip eden süreçte Tamsulosin alfa 1a reseptörlere spesifik ilk ajan olarak piyasaya sürülmüş ve daha da yeni olarak Silodosin molekülü alfa 1a reseptörlere en selektif ajan olarak klinik kullanıma girmiştir (7). Bu ilaçlar ile tedavi sürecinde yaklaşık olarak birbirine yakın klinik etkiler literatürde tanımlansa da, hızlı etki başlangıcı ve uzun süreli etki profili alfa 1a reseptörlerine spesifik olan ajanlarda daha da öne çıkmaktadır (8). En güncel seçenek ise Silodosindir (9). Alfa blokler ilaçların kısaca tanımlanabilecek etki mekanizmasında; oral olarak alındıktan sonra mesane boynu ve prostat dokusundaki alfa reseptörlere bağlanıp rahat işeme sağlaması söylenebilir. Bu özellikleri, klinikte AÜSS değerlendirme formundaki skorlarda ve üroflowmetri parametrelerinde iyileşme olarak görülebilir (9). Fakat halen alfa bloker ilaçların prostat dokusundaki etki mekanizmaları için bilinmeyen ve/veya tartışmalı mekanizmalardan bahsedilmektedir. Alfa bloker ajanların prostat bez ve kas hücrelerindeki apoptozisi arttırıp arttırmadığı da bunlardan biridir. Literatürde daha önceleri birbirini konfirme eder şekilde terazosin ve doksazosinin prostat

dokusunda apopitozis yaptığını bildiren çalışmalar mevcuttur (10,11). Ek olarak doksazosinin prostat dokusunda daha çok apopitozis yaptığı yayınlanmıştır (12). Thomas ve ark. doksazosinin gen bağımlı potasyum kanalları (hERG K+) araçlı apopitozisi arttırdığını bildirmişlerdir (13). Dahası, apopitozisin klinik veriler ile çok anlamlı korelasyon göstermediği de bildirilmiştir (14). Tüm bunlar göz önüne alındığında, klasik görüş olarak alfa reseptörlere spesifik fakat alfa 1a reseptörlerine spesifik olmayan alfa blokerlerin daha fazla apopitozis yapabileceği kabul edilsede bu konu hala tartışmalıdır.

Bu çalışma Silodosini de içeren oral alfa blokerlerin apopitozis indekslerinin karşılaştırıldığı ve alfa 1a reseptör seçiciliğinin apopitoz üzerine etkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Hipotezimiz, özellikle alfa 1a reseptörlerine spesifik olan Silodosinin prostat bezinde daha fazla apopitozis yapabileceğidir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Prostat Embriyolojisi**

Prostat bezi 10. haftada pelvik uretranın endoderminden invajinasyon olarak gelişmeye başlar. Bu gelişim mezenkimal dokular tarafından indüklenir ve 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin, testosteronu dihidrotestosterona (DHT) dönüştürmesine bağlıdır. On birinci haftada lümen ve asiniler oluşur. On üçüncü haftaya kadar, artan testosteron seviyeleri ile birlikte prostat sekresyonel aktiviteye başlar. Endodermden oluşan prostat asinilerini saran mezenkim, prostatın düz kas ve bağ dokularına farklılaşır. Böbrek ve mesane gelişimi gibi prostat gelişimi de mezenkim-epitel ilişkisine bağlıdır. Ancak prostat gelişimi androjenik aktivitenin etkisi altındadır (16). Prostat bezi doğumda küçük olup, puberte ile birlikte hızlıca gelişir ve 40 yaşından sonra sürekli olarak büyümeye devam eder (17,18).

### **2.2. Prostat Anatomi**

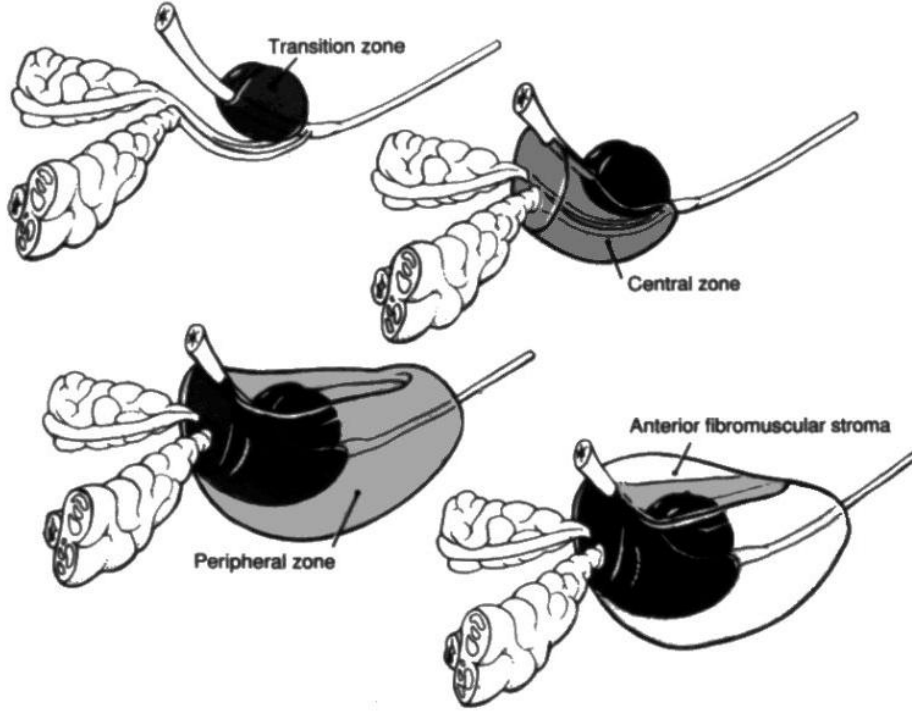
Erişkin erkekteki prostatın kraniokaudal uzunluğu yaklaşık 4 cm, ön arka boyutu yaklaşık 2,5 cm ve sağ-sol boyutu yaklaşık 3 cm'dir. Prostat mesanenin inferior kısmında erkek uretrasının proksimal kısmını çevreleyecek şekilde yerleşmiş, fibromüsküler ve glandüler bir organdır. Anatomik olarak gerçek pelvis içinde rektumun ampullası ve simfisis pubis arasında bulunur. Yetişkinde normal ağırlığı yaklaşık 20 gramdır. Ters koni biçimindeki bezin tabanı mesane tabanına uzanır. Apeksi ise inferiorda, ürogenital diaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın anterior, posterior ve 2 adet inferolateral yüzeyi bulunur. Anterior yüz simfisis pubisin yaklaşık 2 cm arkasında bulunur. Anterior yüz ile simfisis pubisin arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Prostat anterior yüzün apekse yakın kısımdan iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. Posterior yüz rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve denonviller fasyası ile ayrılır. Posterior yüz üst kısımda vaz deferenslerin ampullası ve seminal veziküller ile komşudur. Inferolateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile komşuluk gösterir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır. Prostatın fibromüsküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile bu kaslarda mesanenin kas dokusu ile devamlılık göstermektedir.

Fibromusküler stroma periferde kalınlaşarak adeta prostatın kapsülünü oluşturmaktadır ki bu gerçek anatomik bir kapsül değildir (19).

Denonviller fasyası embriyolojik dönemde rektovezikal peritoneal boşluğun oblitere olması sonucu oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer görevi görür. Posterior üretranın yaklaşık 2,5 cm'lik kısmı prostat içinden geçer. Seminal veziküller prostatın süperoposteriorunda, mesane ve rektum arasında yer alan bir çift yapıdır. Bilateral seminal veziküllerin medial kısımları epididimislerin devamı olan vas deferensler ile birleşerek ejakulator kanalları oluştururlar. Ejakulator kanallar prostata posteriodan girerek eksternal sfinkterin proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (20).

Prostat 30-50 adet tubuloalveolar bez yapı içeren en büyük yardımcı seks organıdır (21). Bununla birlikte salgıladığı proteaz, kallikrein, fosfataz ve prostatglandin içeren asidik salgısıyla ejakulat hacminin yaklaşık %30'unu oluşturur (22).

Prostatın yaklaşık % 30'u musküler doku, kalanı glandüler epitelyumden oluşur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitelyum ile döşelidir. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır. McNeal glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transisyonel zon olarak üç, non-glandüler yapıları ise fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır (23).



**Şekil-1:** Prostatın zonal anatomisi.

**Anterior Fibromuskuler Stroma;** Fibroz ve musküler dokudan oluşur. Glandüler yapılar içermez. Tüm prostat dokusunun % 30'unu oluşturur. Detrüsör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar.

**Preprostatik Sfinkter;** Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler elemanlar içermez ve retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.

**Santral Zon;** Glandüler yapılardan oluşur, verümontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir.

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

**Periferik Zon;** Glandüler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür. Prostat karsinomunun sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir (24).

### **2.2.1. Prostatın Arteriyel Kanlanması**

Prostatın temel kan akımı hipogastrik arterin dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Vezikal arter üreter alt ucuna ve vesikülo seminalislere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer. Periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerleyerek periüretral bezleri ve üretral duvarı besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel beslenmesini sağlar. Arteria rektalis media ve pudentalis interna da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (25).

### **2.2.2. Prostatın Venöz Drenajı**

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Penis dorsal ven simfisiz pubis arka ve alt bölümünde bu prostatik venöz pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve buradan da internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (25).

### **2.2.3. Prostatın Lenfatik Drenajı**

Prostatın çıkan lenf damarları eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf ganglionlarına drene olur. Bu ganglionların drenajı ise ana iliak lenf nodlarına buradan preaortik lenf nodlarına olur. Prostatın çıkan bir kısım lenfatikler ise sakral ve presiatik lenf nodlarına dökülürler (25).

### **2.2.4. Prostatın İnnervasyonu**

Torakolomber segmentten kaynaklanan hipogastrik sinir ile gelen sempatik lifler, stroma ve kapsülde kontraksiyona yol açar. Sakral segmentten kaynaklanan pelvik sinir ile gelen parasempatik lifler prostatik glandları innerve ederek sekresyona yol açar (26). Post sinaptik lifler vezikoprostatik bileşkedeki prostata girmeden önce kapsülün ve denonviller fasyasının dışında seyrederek. Daha sonra kavernoza sinir lifleri lateral pelvik fasyanın içinde kapsülün dışında prostatın kapsül dallarıyla seyrederek. Bu yapıya Walsh'ın

nörovasküler demeti denir. Bu yapı özellikle radikal prostatektomide erektil fonksiyonun korunması açısından önemlidir (27).

### 2.3. Prostatın Histolojisi

Yetişkinde normal prostat, fibromusküler stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki eksretuar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılır (28).

#### 2.3.1. Epitelyal Hücreler

Dört temel hücre grubundan oluşurlar.

**Sekretuar Hücreler;** Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA bu hücrelerden sentez edilir. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedirler (29).

**Bazal Hücreler;** Bazal membranda bulunan hücrelerdir (29). Lokal regülatör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir (30).

**Değişici Epitel;** Ekstretuar kanallarda ve üretrada bulunur.

**Nöroendokrin Hücreler;** Prostat bezlerinde az sayıda bulunurlar. Bu hücreler Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin sekrete ederler (28, 31).

Yukarıda bahsi geçen epitelyal hücreler, alfa bloker ilaçların etki mekanizması dahilinde apoptozis içinde hedef hücrelerdir (32, 33).

#### 2.3.2. Stroma

Stroma, fibröz ve musküler dokudan oluşur. Prostat dokusunun %30-70'ini oluşturur. Musküler doku düz kastan oluşur. Prostatik stromal hücreler androjen reseptörü içerirler (28).

### 2.4. Prostat Fizyolojisi

Prostatın periferal zonu, malignensilerin çoğunun (%85) geliştiği zondur. Periferal zon yüksek fonksiyonel aktiviteye sahiptir. İçeriğinde çinko, sitrat, kalsiyum, spermin, kolesterol,

asit fosfataz ve çeşitli proteazlar içeren alkalen bir sıvı salgılar (34). Prostat salgısının alkalen yapısı fertilizasyonda önemli bir rol oynar. Prostat salgısındaki moleküllerden çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir (35). PAF'ın semendeki görevi tam olarak bilinmemektedir. Ancak metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik bir önemi sahiptir. Prostat salgısında bulunan sitrat prostatik sıvıda plazmadan 400-1500 kat daha fazla bulunmaktadır (36). Prostat dışı dokularda sitrat, akonitaz enzimi ile izositrat'a dönüşmektedir. Ancak prostat hücrelerinde yüksek çinko konsantrasyonu olması akonitazı inhibe ederek sitratın birikmesine ve prostatik sıvıya yüksek miktarda salınmasına yol açmaktadır (34).

Prostat bezi androjen bağımlı bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelerde prostatik enzimler ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun büyük kısmı  $5\alpha$ -redüktaz enzimi ile DHT'na geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde büyük öneme sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar. Prostat fizyolojisinde  $5\alpha$ -redüktaz geninin ekspresyonu prostat ve karaciğerdeki androjenler tarafından kontrol edilmektedir.  $5\alpha$ -redüktaz inhibitörleri tip 1 ve tip 2 olarak sınıflanmıştır ve sadece tip 2'ye etkili finasterid ve tip 1 ve tip 2'ye etkili dutasterid klinik olarak BPH tedavisinde kullanılmaktadır.

PSA, prostat epitelinden salgılanan ve seminal plazmada bulunan bir serin-proteazdır. PSA hem tripsin benzeri, hem de kimotripsin benzeri enzimatik aktiviteye sahiptir. Prostat kanseri tanısında ve tedavisinin etkinliğinin takibinde kullanılan çok önemli bir belirteçtir (37).

## **2.5. Benign Prostat Hiperplazisi**

### **2.5.1. Epidemiyoloji ve İnsidans**

BPH, erkeklerde yaşlanma ile birlikte görülme sıklığı artış gösteren yaygın ve ilerleyici bir hastalıktır (38). BPH sıklığı ile ilgili çalışmalar, hastalığın herkes tarafından kabul edilmiş bir tanımlamasının olmamasından dolayı olumsuz biçimde etkilenmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda BPH, histolojisine, büyüklüğüne, semptomlarına, ürodinami bulgularına veya prostatektomi yapılmasına göre tanımlanmıştır. Bu nedenle BPH

ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar yorumlanırken hangi tanımlamaya göre yapıldığına dikkat edilmelidir.

Berry ve ark., yaptıkları otopsi çalışmalarından BPH prevalansının yaş ile değişimini göstermişlerdir (38). Bu çalışmalara göre, prevalans dördüncü dekattan itibaren yükselmeye başlamakta, yaşları 50-60 arası olan erkeklerin ~%40'ı, yaşları 61-70 arası olan erkeklerin >%70'i ve yaşı 80'in üstünde olan erkeklerin ise ~%90'ında BPH'nin histolojik bulguları vardır. Isaacs ve Coffey, aynı verileri kullanarak yaş ile ilişkili BPH prevalansını yorumlayarak, mikroskopik, makroskopik ve klinik BPH adları altında üç farklı tipe vurgu yapmışlardır (39). Mikroskopik BPH histolojik olarak gösterilebilen hastalığı, makroskopik BPH normale göre büyümüş prostatı, klinik BPH ise BPH'ne bağlı gelişen AÜSS varlığını ifade etmektedir. Bütün bu çalışmalarda erkeklerde yaşın ilerlemesi ile mikroskopik BPH başladığı, bunların yarısında prostat bezinin makroskopik olarak normale göre büyüdüğü ve bunların da yarısında alt üriner sistem semptomlarının olduğu söylenebilir.

BPH prevalansı konusundaki Garraway ve ark. tarafından yapılan çalışmada BPH; prostatın >20 gr olması, AÜSS ile birlikte idrar akım hızının üroflowmetrinin maksimum akım hızında <15ml/sn olması şeklinde tanımlanmıştır. Bu verilere göre; BPH prevalansı hesaplanmış ve 40-49 yaş arasında %14, 50-59 yaş arasında %40, 60-69 yaş arasında %70 ve 70-79 yaş arasında ise %90 olarak bildirilmiştir (40). Akı ve ark. tarafından ülkemizde yapılan 40-79 yaş arası 266 gönüllü erkekte, AÜSS skoru ve üroflowmetri kullanılarak yapılmış olan çalışmada, hiç yakınması olmayan birey oranı %14.8 iken 50 yaş ve üzeri hastalar içinde ise sadece %12.4'lük grupta AÜSS olmadığı, yaş arttıkça AÜSS'nin arttığını rapor etmişlerdir (41). Sunter ve ark, 40 yaş ve üzeri 1860 erkeği içeren bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada, Türkiye'ye uyarlanmış AÜSS skoru ve yaşam kalite ölçekleri kullanılmış ve 40-49 yaş grubunda AÜSS skoru ve yaşam kalite ölçek ortancaları sırasıyla 1.0 (0-4) ve 0.0 (0-1) iken 80 yaş ve üzerinde bu oranın sırasıyla 18.0 (12- 26.5) ve 4.0'e (3-5) yükseldiğini rapor etmişlerdir (42). BPH ve AÜSS tam olarak örtüşmeyen 2 hastalık/ bulgu olmakla birlikte hemen her zaman bir aradadırlar. Ülkemizde BPH prevalansı hakkında tam istatistiksel veriler olmamakla beraber yukarıda bahsi geçen çalışmalar BPH prevalansı hakkında fikir sahibi olmamıza ışık tutmaktadır.

## 2.5.2. Benign Prostat Hiperplazisi Etiyopatogenezi

Histopatolojik olarak BPH, prostatın periüretral alanlarında bağ dokusu, vasküler yapı ve epitelyal elemanların artışı ve hipertrofiye uğramış düz kas ile karakterizedir. Yeni epitelyal yapıların oluşumu normalde fetal gelişim döneminde görüldüğünden, BPH'daki epitelyal yapıların artışı Cunha ve ark. tarafından embriyonik yeniden uyanım teorisiyle izah edilmiştir (43). Bir başka teori ise apoptozisin bozulması sebebiyle dengenin hücre çoğalması yönünde değişmesidir (44). Androjenler, sadece hücre proliferasyonunu stimüle etmekle kalmayıp, aynı zamanda programlı hücre ölümünü de inhibe etmektedir (45).

**Androjenlerin etkisi;** Prostat dokusunda en güçlü mitojen androjenlerdir. Prostatın embriyogenik dönemindeki gelişimi androjen varlığına bağlıdır. Hipotalamus-hipofiz-testis yolu ile hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan gonadotropin (LHRH), hipofiz bezinden lüteinizan hormon (LH) salgılanmasına yol açar. LH'nın etkisi ile testislerdeki leydig hücrelerinde testosteron sentezini stimüle olur. Testosteron prostat epitel hücrelerinde 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi ile daha potent olan DHT'ye dönüşür (46). DHT ise, DNA sentezinin artmasına ve bu sayede hücre büyümesine neden olmaktadır. Puberteden önce kastre edilenlerde ya da androjen yapım ve fonksiyonunu etkileyen genetik hastalığı olanlarda BPH gelişmemektedir (47). Serumda testosteron düzeyi yaşla birlikte azalmasına rağmen prostatik DHT düzeyleri ve androjen reseptör (AR) sayısı yaşlanmayla birlikte artmaktadır. Bununla birlikte testosteron serum düzeylerinin azaldığı ileri yaşlarda BPH gelişiminin başlaması, androjenlerin tek başlarına etkin olmadıklarını göstermektedir (48). Prostatın gelişimi ve fizyolojisi için androjenlerin önemi bilinmesine rağmen, ne testosteron, ne de DHT'nin yaşlı insan prostatında büyümeye neden olabilecek direkt mitojenik etkisi gösterilememiştir (49). Prostatta testosteron ve DHT'nun etkileri indirekt olarak büyüme faktörleri ve onların reseptörlerini düzenleyerek otokrin ve parakrin yollarla da olmaktadır (50).

Prostat, androjen bağımlı diğer organlardan farklı olarak yaşam boyu androjenlere cevap verebilir. Yaşlanma ile birlikte serum testosteron seviyesi azalmakta, intraprostatik DHT seviyesi ise normal kalmaktadır. Yaşlanma ile azalan androjen ve normal prostatik DHT seviyesine rağmen, prostat da artan AR sayısı yaşlanmaya bağlı prostatik büyümenin ana sebebini oluşturmaktadır (51). Etkin prostatik androjen DHT'dir. Testosteronu DHT'ye çeviren 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin iki tipi vardır (52). Karaciğer ve deri gibi ekstraprostatik dokularda Tip1, prostat stromal hücrelerinde ise tip 2 bulunmaktadır. Tip 2 enzimi, ilerleyen



yaşlarda gelişen hiperplastik büyümede önem taşımaktadır. İmmunohistokimyasal çalışmalarda tip 2 5 $\alpha$ -redüktazın primer olarak stromal hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir (53).

**Östrojenlerin Etkisi;** BPH volümü ile yaşa göre serum hormon düzeyleri karşılaştırıldığında, serum serbest testosteron, 17 $\alpha$ -estradiol ve estriol düzeylerinin büyük prostatlarda daha yüksek oldukları gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda da, kastre edilmiş köpeklerde DHT ve 17  $\alpha$ -estradiol birlikte verildiğinde, prostatta hiperplaziye yol açtıkları gösterilmiştir (54). Östrojenik etki ile DHT yapımında ve AR sayısında artış meydana gelmekte, bunun sonucunda da hücre büyümesini hızlandırmaktadır. Androjenler, östrojenler ile sinerjik bir etkileşim içinde BPH gelişiminde rol oynamaktadır. Bunu destekleyen en önemli bulgulardan birisi, transizyonel ve periüretal zonlardan gelişmiş olan BPH dokusunda, androjenleri östrojenlere dönüştüren aromataz enzim aktivitesinin, normal prostatlardaki aktiviteye göre daha yüksek olmasıdır (55).

**Büyüme Faktörlerinin Etkisi;** Keratinosit büyüme faktörü (KGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü I ve II (IGF I ve II) gibi peptid büyüme faktörleri kültür ortamında prostat epitel hücrelerinde proliferasyonu sağladıkları gösterilmiştir (56). Sağlıklı bir bireyde prostat hacmi maksimum seviyeye geldiğinde, prostatik hücre proliferasyonu ve apoptotik hücre ölümü denge halindedir (57). Bu dengedeki bozulma prostat hücre proliferasyonuna, prostat doku ve hacminde artışa neden olmaktadır (58). BPH'li hastaların prostat dokusundaki sekretuar hücre örneklerinde bcl-2 ve TGF-  $\beta$  salgısında normal prostat dokusundaki sekretuar hücrelerden salınanlara göre arttığı gösterilmiştir. Bcl-2 artışı hiperplastik prostat epitel hücrelerinden TGF-  $\beta$  salgımasında artışa ve sonunda apoptozis azalmasına, kontrolsüz çoğalmaya ve hiperplaziye neden olur (59).

### **2.5.3. Benign Prostat Hiperplazisi Fizyopatolojisi**

McNeal 1978'de ilk olarak, benign prostat hiperplazisinin prostatın periüretal transizyonel zonundan geliştiğini gösterdi (23). BPH nodülleri transizyonel zondan veya periüretal bölgeden gelişir (60). AÜSS gelişiminde insan prostatında bulunan prostatik yalancı kapsülün önemli bir yeri vardır (61). Köpeklerde yalancı fibröz prostat kapsülü olmadığı için BPH olduğu halde semptomlar ortaya çıkmaz. Kapsül, basıncın üretrayı

etkilemesine yardımcı olmaktadır. Bunun en kuvvetli delillerinden biri prostat hacminde değişim olmamasına rağmen transüretal kapsül insizyonunun semptomları ciddi şekilde rahatlatmasıdır (28,62). Prostatın boyutu, obstrüksiyon derecesi ile ilişkili değildir. Dinamik üretal rezistans, prostatik kapsül ve anatomik pleomorfizm, klinik semptomların oluşumunda, glandın boyutundan daha önemlidir.

**Obstrüksiyona Mesane Cevabı;** Hayvan deneyleri ile mesanenin parsiyel obstrüksiyona cevabı araştırılmış, üç evreden geçtiği gösterilmiştir (63,64).

- i) Başlangıç (İrritasyon-Obstrüksiyon) evresi
- ii) Kompansatuvar evre
- iii) Dekompansatuvar evre

İlk olarak mesanede oluşan distansiyonla başlayan ve çeşitli büyüme faktörlerinin etkisi ile inflamatuvar cevap oluşmakta, inflamatuvar cevaptan sonra tüm mesane duvarını içeren proliferasyon başlamaktadır. Üroepitelyal hiperplazi, düz kas hipertrofisi, tip III kollajen sentezi ve depolanması sonucunda mesane ağırlığında belirgin bir artma görülmektedir. İlk baştaki mesane kontraktilesindeki bozulma hızla düzelterek mesane basınçtaki artışı karşılayarak boşalma fonksiyonunu yerine getirebilmektedir. Bu evrede adaptatif bir cevap olarak ortaya çıkan kas kitlesindeki artışın yanında detrüsör instabilitesine yol açan düz kas hücreindeki belirgin intraselüler ve ekstraselüler değişiklikler de görülmektedir (63).

Kompansatuvar evrede mesane normale yakın basınç ve boşalma fonksiyonu ile çalışabilmektedir. Mesane ağırlığı sabit kalmaktadır. Düz kas ve kollajen dağılımı açısından morfolojik değişiklikler devam ettiğinden bir süre sonra mesane normal fonksiyonlarını yerine getirememekte ve dekompanstatuar döneme girmektedir. Bu dönemde de kas dokusunun yerini bağ dokusu almaya başlamakta ve mesane ağırlığında hızlı bir artma izlenmektedir. Sonuçta özellikle boşalma fonksiyonu ilerleyici olarak bozulmaktadır (65). Mesanede çıkım direncinin artması, mukozadaki fibroproliferatif gelişme ve kollajen depolanması sebebiyle kaybolan vizkoelastisite sonucu azalan kompliyans, basınçta artmaya yol açmaktadır.

#### 2.5.4. Benign Prostat Hiperplazisi Komplikasyonları

BPH doğal sürecinde herhenagi bir şekilde tedavi edilmeğinde ilerleyici hastalık sonucunda;

I- Mesane taşı

II- Üriner sistem enfeksiyonu

III- Mesane dekompanzasyonu

IV- Üriner inkontinans

V- Üst üriner sistemin bozulması ve azotemi

VI- Hematüri

VII- Akut üriner retansiyon (AUR). olarak sıralanabilecek komplikasyonlar ile karşılaşılabilir. Prostatın büyüklüğü ve semptomların şiddeti her zaman bu komplikasyonların ortaya çıkabileceğini ve/veya hangi sıra ile klinikte kendini gösterebileceğini ön görmez.

#### 2.5.5. Benign Prostat Hiperplazisi Tanısı

**Anamnez;** İşeme disfonksiyonu yapabilecek diğer sebepleri ve tedavide komplikasyona yol açabilecek durumları ortaya çıkarmak amacı ile ayrıntılı bir anamnez alınması gerekir. Hematüri, idrar yolu enfeksiyonu, diyabet, parkinson gibi sinir sistemi hastalıkları, üretra darlığı ve AÜR sorgulanmalıdır. BPH'de hastayı doktora getiren semptomlar AÜSS'dir. Bunlar, depolama fazı semptomları (irritatif semptomlar); sık idrara gitme, gece idrara çıkma, az az idrar yapma, idrar sıkıştırması, sıkışma tarzında idrar kaçıрма. Boşaltım fazı semptomları (obstrüktif semptomlar); idrar yapmaya başlamadan önce bekleme, idrar yaparken zorlanma, son damlaların ayakucuna düşmesi, işeme zamanında uzama, AÜR ve taşma tarzında idrar kaçıрма olarak sınıflandırılır. Ancak bu semptomların BPH için spesifik olmadığı, başta yaşlanma olmak üzere birçok durumda da görüldüğü unutulmamalıdır. Bu semptomları objektif olarak değerlendirmek, takip etmek ve tedaviye yanıtı değerlendirebilmek için anket formu şeklinde AÜSS skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

**Uluslararası Prostat Semptom Skoru;** Hastanın AÜSS'lerini objektif olarak değerlendirmek, takip etmek ve tedaviye yanıtı değerlendirebilmek için anket formu şeklinde çeşitli semptom skorlama sistemleri (Madsen-Iversen, Boyarsky, Fowler, IPSS) geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanı uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) dur.

**Tablo-1:** Uluslararası Prostat Semptom Skoru (Türkçe'ye uyarlanmış hali)

<b>Son bir ay içerisinde</b>	<b>Hiçbir zaman</b>	<b>Beş defada bir</b>	<b>Yarıdan az</b>	<b>Yarı yarıya</b>	<b>Yarıdan fazla</b>	<b>Her zaman</b>
İşedikten sonra idrar torbanızın tam boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
İşetikten sonra 2 saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
İdrarınız geldiğinde idrarınızı tutamadığınız oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
İdrar akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5
İdrara başlamak için ıkmmanız gerekiyor mu?	0	1	2	3	4	5
Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	hiç	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	5 yada +
	0	1	2	3	4	5

0-7: Hafif derecede semptomatik

8-19: Orta derecede semptomatik

20-35: Ciddi derecede semptomatik

**Fizik Muayene;** Parmakla rektal muayene (PRM) ve detaylı nörolojik değerlendirme yapılmalıdır. Eksternal meadarlığı, üretral kitle olup olmadığı, glob vesicale mevcudiyeti değerlendirilmelidir. PRM ile prostat kanserini düşündürecek nodül veya endurasyon, anal sfinkter tonüsü, rektal kitle araştırılmalı. PRM bulguları PSA sonuçları ile birlikte değerlendirilerek gerekirse prostat biyopsisi yapılmalıdır. PRM ile prostat büyüklüğü de kabaca değerlendirilir.

**Prostat Spesifik Antijen;** PSA, erkeklerde prostatik epitelyum ve periüretral glandlar tarafından üretilen bir serin proteazdır. PSA seminal sıvıya yüksek konsantrasyonlarda salgılanmakta ve seminal sıvının likefaksiyonunu sağlamaktadır. Normal serum PSA değerleri Tandem tetkiki (Hybritech, SanDiego, CA) referans alınırsa 0.00 ile 3.99 ng/ml arasındadır.

En az 10 yıl yaşam beklentisi olan ve prostat kanseri teşhisinin BPH tedavi şeklini değiştireceği hastalar ile PSA değerinin tedavi şeklini değiştireceği hastalarda PSA ölçümü önemlidir. PSA'nın rektal muayene ile birlikte kullanımı, prostat kanseri tespitinde önemli derecede özgüllük ve duyarlılığa sahiptir.

**Serum kan-üre nitrojen ve kreatinin değerleri;** BPH'da böbrek yetmezliğinin postoperatif komplikasyonları arttırdığı saptanmıştır. Kreatinin yüksek ise üst üriner sistem mutlaka en azından ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. BPH'ya sekonder ise cerrahi tedavi endikasyonudur.

**Üroflowmetre;** İşeme sırasında akım hızının elektronik olarak kaydedilmesini sağlayan basit ve invaziv olmayan ürodinamik bir testtir. Düşük bir maksimum idrar akım hızı, obstrüksiyonla azalmış mesane kontraktilesini ayırt edemediği gibi yüksek akım hızı da obstrüksiyonu ekarte ettirmez. Avrupa üroloji birliği kılavuzuna göre, değerlendirme için en az 2 ölçüm yapılmalı ve her birinde en az 150 ml idrar yapılmalıdır. 15 ml/sn üzerindeki maksimum idrar akım hızı (Qmax) normal kabul edilir.

**Tam İdrar Tetkiki (TİT);** Tam idrar tetkiki ile hematüri, idrar yolu infeksiyonu değerlendirilmelidir. Hematüri varsa üriner sistem tümörleri mutlaka ekarte edilmelidir.

**Postmiksiyonel Rezidü İdrar;** Normal erkeklerde 12 ml altında olması gerekmektedir (66). 100 ml üzerindeki rezidüel idrar volümü önemli bir boşaltım bozukluğunu işaret eder. BPH hastalarında rezidüel idrar miktarı zamanla artarak noktüri ve pollaküri gibi semptomların oluşmasını sağlamakta ve taşma tipi inkontinansa yol açabilmektedir. Aynı zamanda da tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarının bir sebebi olarak gösterilmektedir.

**Üriner ve Transrektal Ultrasonografi;** Ultrasonografi (US) ucuz, non-invaziv bir tetkiktir. Üriner US ile üst üriner sistem dilatasyonu, mesane taşı, trabekülasyon, postmiksiyonel rezidü idrar (PMRİ) ve divertikül gibi bulgular tespit edilebilir. Transrektal US prostat anatomisi ve büyüklüğünün saptanması için en objektif tetkiktir. Medikal tedaviye yanıt olarak prostat hacminin küçülmesini izlemeye, preoperatif değerlendirmede hastanın operasyon türünü belirlemek için ve prostat biopsisi için kullanılmaktadır (67).

**İşeme çizelgesi;** İşeme günlüğü basit ve uygulanması kolay bir tetkiktir. Tedavi seçiminde ve ayırıcı tanıda objektif klinik bilgi verebilir. Fazla sıvı alımına bağlı ve idyopatik noktüri ayırımında yol gösterebilir.

**Basınç Akım Çalışması;** Basınç-akım çalışmaları, detrüsor fonksiyonu ve miksiyon disfonksiyonunun etyolojisinde, üroflowmetrik akım hızı ölçümlerine oranla daha spesifik fikir verir. Düşük idrar akım hızına sahip hastalarda detrüsor kasındaki yetmezlikle mesane çıkım obstrüksiyonunun ayırıcı tanısında değerli bir yöntemdir (68, 48). En önemli parametre maksimum idrar akım hızı esnasındaki detrüsor basıncıdır (Pdet/Qmax). Nörojenik mesane disfonksiyonu ayırıcı tanısının yapılmasını sağlar. Ayrıca, basınç-akım çalışması cerrahi tedavinin başarısını önceden belirlemede yol gösteren bir yöntemdir (65).

**Sistoskopi;** Prostatın ve mesanenin anatomisi hakkında bilgi vermekte, üretra darlığı tanısının konmasını ve prostat büyüklüğü hakkında fikir edinmesini sağlamaktadır (69). Tanısal sistoskopi tedavi gerekliliğini belirlemede önerilmez. Ancak hematüri, üretra darlığı, üretrit, üretral travma öyküsü olanlarda veya daha önceden cerrahi şeklinin belirlenmesi isteniyorsa sistoskopi faydalıdır (70). Cerrahi tedavi kararı verilmişse operasyon şekli ne olursa olsun hemen ameliyat öncesinde sistoskopi yapılması önerilmektedir (71, 72).

**Intravenöz Ürografi(İVP);** Ultrasonoğrafi yaygınlaşmaya başlamadan önce cerrahi yapılacak BPH'lı hastalarda hidronefroz, mesane taşı, rezidüel idrar miktarı, mesane trabekülasyonu ve mesane divertikülü hakkında bilgi verdiğiinden rutin olarak istenmekteydi. Günümüzde BPH tanısında kullanımı sınırlıdır; önceki taş hikayesi ve geçirilmiş böbrek operasyounda anatomi hakkında bilgi sahibi olmak için kullanılabilir.

Tüm yukarıda anlatılanlar göz önüne alındığında ve literatürdeki tanı-tedavi kılavuzları gözden geçirildiğinde BPH için önerilenler aşağıdaki tabloda yer almaktadır,

**Tablo-2:** Benign prostat hiperplazisinin kılavuzlar eşliğinde değerlendirme önerileri

<b>Yöntem</b>	<b>Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu Önerileri</b>	<b>Amerika Üroloji Birliği Kılavuzu Önerileri</b>
Anamnez	Önerilir	Önerilir
IPSS	Önerilir	Önerilir
PRM	Önerilir	Önerilir
PSA Ölçümü	Önerilir	Önerilir
Kreatinin Ölçümü	Önerilir	Önerilmez
Üroflowmetre	Önerilir	Önerilir
TIT	Önerilir	Önerilir
PMRI	Önerilir	Önerilir
Üriner USG	Opsiyonel	Opsiyonel
TRUS	Opsiyonel	Opsiyonel
İşeme Çizelgesi	Opsiyonel	Opsiyonel
BAÇ	Opsiyonel	Opsiyonel
Endoskopi	Opsiyonel	Opsiyonel
İVP	Önerilmez	Kapsam Dışı
Dolum Sistometri	Önerilmez	Kapsam Dışı
Üretrografi	Önerilmez	Kapsam Dışı
BT	Önerilmez	Kapsam Dışı

## 2.5.6. Bening Prostat Hiperplazi Tedavisi

BPH' da idrar akımının bozulmasına neden olan iki bileşen vardır. Bunlar adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği prostatik üretra ve prostat düz kaslarının kasılmasını içeren bir dinamik bileşen ile üretra lümenini baskılayan hiperplazik asiner veya stromal doku kitlesiyle bağlantılı bir mekanik obstrüktif bileşendir. BPH'da kullanılan tedavi yöntemleri bu iki komponentin birini ya da her ikisini ortadan kaldırmaya yöneliktir (73).

### 2.5.6.1. Aktif izlem

BPH'ya bağlı hafif AÜSS olan hastalar, semptomlar hayat kalitelerini etkileyinceden kadar klinikte izlenebilirler. Özellikle IPSS skoru 8'in altında olan hastaların bir kısmında semptomların ilerlemeyeceği ön görülebilir. Bu aşamada hastalar, hastalığın doğal seyri hakkında ve muhtemel diğer tedavileri hakkında bilgilendirip güven vererek yakın takibe alınmalıdır (74). Hastaya gece yatmadan önceki sıvı alımlarının kısıtlanması, alkol ve kafein alımının azaltılması önerilir. Mesane egzersizleri, pelvik antrenmanlar, rahat ve ikili işeme eğitimi verilir.

### 2.5.6.2. Medikal tedaviler

a)  $\alpha$ -adrenerjik reseptör blokörleri

I- Non-selektif  $\alpha$  adrenerjik reseptör blokörleri

- Fenoksibenzamin
- Fentolamin
- Nisergolin
- Timoksamin

II- Selektif  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör blokörleri

- Prazosin
- Alfuzosin IR
- İndoramin

III- Selektif uzun etkili  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör blokörleri

- Alfuzosin SR
- Terazosin
- Doksazosin



- Tamsulosin
- Silodosin
- b) Androjen supresyonu
  - 1- GnRH Analogları
  - 11- Progestasyonel Ajanlar
  - 111- Antiandrojenler
  - 1v- 5 $\alpha$ -Redüktaz inhibitörü
- c) Aromataz inhibitörleri
- d) Fitoterapi
- e) Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri
- f) Kombine tedaviler

**a)  $\alpha$ -adrenerjik reseptör blokörleri:** BPH'de, obstrüksiyona dinamik komponent ve hiperplazik komponent neden olmaktadır. Hiperplazik dokunun %20-30'u epitel, %70-80'i stromadan oluştuğu bilinmektedir. Stromanın da yaklaşık %40'ı da düz kastan oluşturmaktadır (75). Prostat, mesane boynu ve üretra sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilmektedir. Adrenerjik reseptörler 7-transmembran G proteine bağlı reseptörler ailesinin bir üyesidir (76,77). Adrenerjik reseptörler  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 ve  $\beta$  adreno reseptörler olmak üzere 3 ayrı alt tipe ayrılır. Epinefrin ve norepinefrin adrenerjik reseptörlere bağlanarak fosfolipaz C'yi aktive ederler ve inositol trifosfat ve diaçilgliserol oluşumunu arttırılarak endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı ve gen aktivasyonu sonucu düz kas kasılması ve kardiyak inotropik etki elde edilir (78). Prostat stromasının düz kas liflerinde esas olarak  $\alpha$ 1 adrenerjik reseptörler bulunmaktadır (79). Alfa-1 adrenerjik reseptörleri  $\alpha$ 1a ,  $\alpha$ 1b ve  $\alpha$ 1d olmak üzere 3 alt tipten oluşmaktadır (80). İmmunohistolojik çalışmalarda prostat dokusunda;  $\alpha$ 1a'nın yalnızca stromada bulunduğunu,  $\alpha$ 1b'nin predominant olarak epitelde lokalize olduğunu ve zayıf olarak stromadan da salgılandığı,  $\alpha$ 1d'nin kan damarları dahil stromal içerikte bulunduğu gösterilmiştir (81,82). Prostat düz kas tonusunun  $\alpha$ 1a adrenerjik reseptörler tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir (83). Detrüsör kasında ise baskın olarak muskarinik ve beta-reseptörler yer alırken, alfa-reseptörler çok az bulunur ve çoğunluğu  $\alpha$ 1d alt tipidir (84).  $\alpha$ 1b ve  $\alpha$ 1d reseptörleri daha çok kardiyak ve vasküler düz kaslarda bulunurken, vasküler ve kardiyak yapılarda  $\alpha$ -1a adrenerjik reseptör alt tipi gösterilmemiştir (85). Bu reseptörlerinde düz kas tonusunu arttırdığı bilinmekte ve damar direnci kontrolünde rol oynadıkları düşünülmektedir (86).  $\alpha$ 2 reseptörler ise çoğunlukla vasküler yapılarda bulunur. Prostatta da  $\alpha$ 2 reseptörler fazla miktarda bulunur. Normal prostat

dokusunda  $\beta$  adrenerjik reseptörler  $\alpha 1$  adrenerjik reseptörler kadar bulunurken, hiperplazik prostat adenomunda  $\beta$  adrenerjik reseptör yoğunluğu belirgin şekilde azalmaktadır (87). Ayrıca insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ilerleyen yaş ile arterlerdeki  $\alpha 1b$  reseptörlerin  $\alpha 1a$  reseptörlere göre daha da fazla eksprese edilmeye başladığı gösterilmiş ve  $\alpha 1a$  reseptör alt tipine özgü blokaj yapan tamsulosinin hipotansiyon etkisinin daha az olması bu yolla açıklanmıştır (88). Bahsi geçen moleküler mekanizmaların keşfi ile seminal veziküllerde de alfa reseptörlerin varlığı gösterilmiştir (89). Bu sayede seminal veziküller üzerindeki alfa blokaj sağlanması ile ejakülasyonun ilk safhası olan emisyon engellenebilir, sonuç olarak da ejakülasyon geciktirilebilir (90). Son olarak en yeni moleküllerden biri olan silodosin  $\alpha 1a$  reseptörlerine en özgü molekül olarak piyasaya sürülmüştür. Silodosin aynı zamanda seminal veziküllerde de en etkili alfa blokerdir ve bu sayede yaptığı emisyon gecikmesi ile prematüre ejakülasyon tedavisinde bir alternatif bile olabilir (91).

İlk olarak Caine 1976'da, BPH'li hastaların semptomatik tedavisinde  $\alpha$ -blokerleri kullanmış ve bu ilaçların detrusör kontraksiyonlarını etkilemeden, mesane boynu ve prostatik üretradaki basınçları düşürdüğünü göstermiştir (92). Kronolijik kullanımlarına alfa blokerler aşağıdaki gibidir.

### **I-Non-selektif $\alpha$ adrenerjik reseptör blokörleri**

**Fenoksibenzamin;** Bu amaçla ilk kullanılan  $\alpha$ -bloker feokromositoma tedavisinde kullanılan non-selektif bir  $\alpha$ -bloker olan Fenoksibenzamin'dir. Fenoksibenzaminin  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  reseptörlerine karşı afinitesi eşittir. Selektif  $\alpha 1$  bloker olmadığından halsizlik, baş dönmesi, ejakülasyon bozukluğu, burun tıkanıklığı ve akomodasyon bozukluğu gibi yan etkileri oldukça sık görülmüştür. Bunun yanında hücre kültürlerinde ve çalışmalarda, fenoksibenzaminin mutajenik ve karsinojenik etkileri gösterilmiştir. Bu yan etkiler ilacın BPH'deki kullanımına engel olmuştur (93).

**Fentolamin;** Nonselektif  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  blokörüdür. İntravenöz kullanım gerektirdiğinden yalnızca deneysel amaçlı olarak kullanılmıştır (94).

## II-Selektif $\alpha 1$ adrenerjik reseptör blokörleri

**Prazosin;** BPH tedavisinde 1970'lerde kullanılan selektif  $\alpha 1$  blokördür. Etki süresi kısa olduğundan 2 doza bölünerek günde 4 mg kullanılmaktadır. Yan etkisi ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

**İndoramin;** Kısa etkili selektif bir  $\alpha 1$  blokerdir. İngiltere'de halen kullanılmaktadır.

## III-Selektif uzun etkili $\alpha 1$ adrenerjik reseptör blokörleri

**Alfuzosin;** Bir kinazolin türevidir ve  $\alpha 1$  reseptörüne olan afinitesi,  $\alpha 2$  reseptörüne göre 40 kat daha fazladır.  $\alpha 1$ -adrenerjik reseptör subtiplerine selektivitesi yoktur (80). Orta salınımlı (IR) ve yavaş salınımlı (SR) formları vardır. İlk olarak günde 3 kere 2,5 mg olarak kullanımı önerilmiştir. Fakat günde 3 kere ilaç alımı, kronik kullanımda hastalar için çok konforlu olmadığından, SR formu üretildikten sonra bu formun kullanımı terk edilmiştir. Alt üriner sisteme *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda selektivite gösterdiğinden üroselektif olarak kabul edilmiştir. Alfuzosin kan basıncını etkilemeden üretral direnci %30 oranında düşürebilir. Oral emilimi hızlıdır. Alfuzosin SR alındıktan yaklaşık üç saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Bu da alfuzosinin akut idrar retansiyonu gibi hızlı etkinlik istenen durumlarda kullanılabilirliğini arttıran bir özelliktir. Biyoyararlanımı %49 civarındadır. Alfuzosin %90 plazma proteinlerine bağlanır. Serum yarılanma ömrü yaklaşık 8 saattir. Büyük oranda karaciğerden metabolize olur ve fekal yoldan atılır. Metabolitleri inaktiftir. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde güvenle kullanılabilir (95, 96). Son dönemde 839 hasta ile yapılan ve hastalara 2 yıl süreyle günlük 10 mg alfuzosin'in verildiği bir çalışmada; hastaların AÜSS'lerinde azalma, hayat kalitesi skorlarında iyileşme, kardiyovasküler sistem açısından iyi tolere edilebilme ve cinsel fonksiyonlarda (ereksiyon, ejakülasyon, libido) hafif düzelme saptanmıştır (97). Bir diğer çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada da; günlük tek doz alfuzosin 10 mg'ın akut idrar retansiyonu riskini ve BPH'ye bağlı ameliyat gereksinimini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (98).

**Terazosin;** Bir kinazolin türevidir. Ortalama yarı ömrü 8-12 saattir. Terazosin başta antihipertansif olarak kullanılmakta iken; günümüzde BPH'nin semptomatik tedavisi için uzun etkili bir  $\alpha 1$  adreseptor blokeri olarak da kullanılmaktadır.  $\alpha 1$  reseptör afinitesi  $\alpha 2$ 'ye göre 400 kat daha fazladır. Bağırsaklardan tamamen emilir ve proteinlere yüksek oranda bağlanır. Biyoyararlanımı besinlerle değişmez. Yaklaşık %10 kadarı idrarla, %20 kadarı dışkı

yoluyla değişmeden atılır. Kalan kısmı metabolize edilir ve %40'ı idrarla, %60'ı dışkı yoluyla atılır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olması ilacın atılımını önemli derecede etkilemez. Kolesterol ve LDL seviyelerini düşürürken HDL ve trigliserit seviyelerinde herhangi bir etki yapmaz (99, 100). Günde tek doz kullanılmaktadır. Antihipertansif etkileri nedeniyle ilacı ilk kez başlayanlarda görülen, postural hipotansiyon, senkop ve buna bağlı refleks taşikardiye neden olan yan etkileri vardır. Bu yüzden doz titrasyonu yapılmalıdır. Tedaviye günlük 1 mg'lık dozlarla başlayıp, 3 gün sonra günlük 2 mg'la devam edip; yaklaşık 1 hafta günlük 2 mg kullandıktan sonra günlük 5 mg'a geçilmesiyle bu yan etkinin görülme insidansı oldukça azaltılabilmektedir. Doz, gerekirse 10 mg'a kadar çıkılabilir. Klinik yanıtın tam olarak değerlendirilebilmesi için 4-6 haftalık ortalama bir süreye ihtiyaç vardır. Lepor ve ark. tarafından yayınlanan semptomatik BPH'li hastalarda günlük tek doz terazosin kullanımıyla ilgili çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü ve paralel-gruplu çalışma, terazosin tedavisiyle ilgili araştırmaların öncüsü olmuştur (101). Çalışmaya 285 hasta katılmış ve her bir hasta günlük plasebo, 2, 5 veya 10 mg terazosin almıştır. Tüm terazosin tedavisi gruplarında başlangıca göre obstrüktif, irritatif ve toplam semptom skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur. Semptom skorlarındaki iyileşme doz bağımlıdır. 5 ve 10 mg terazosin gruplarındaki ortalama obstrüktif semptom skorundaki azalma, plasebo grubuna göre anlamlı derecede fazla olmuştur. Total semptom skorunda %30'dan fazla iyileşme oranları plasebo, 2, 5 ve 10 mg alan gruplarda sırasıyla %40, %51, %57 ve %69 olmuştur. 10 mg terazosin alan grupta total semptom skorunda %30'dan fazla iyileşme görülen hastaların oranı plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde maksimum idrar akımındaki artış da doz bağımlı olarak tespit edilmiştir ve 10 mg terazosin kullanan hastaların maksimum idrar akımındaki artış plasebo grubuna göre anlamlı derecede fazla olarak belirtilmiştir.

**Doksazosin;** Yapısal ve farmakolojik özellikleri açısından terazosine benzer ve bir kinazolin türevidir. Serum yarılanma ömrü 22 saat olan en uzun etkili selektif  $\alpha_1$  blokördür ve  $\alpha_1$  reseptör afinitesi  $\alpha_2$ ' ye göre 100 kat fazladır (102). Semptomatik iyileşme süresi yaklaşık bir haftadır ve terazosine göre daha kısadır. Bu etkisini erken dönemde üretral direnci azaltarak gerçekleştirir. Yan etkileri yaşa bağlı artış göstermez. Baş dönmesi, halsizlik, ödem, nefes darlığı, hipotansiyon en sık görülen yan etkileridir. Doksazosinin uzamış salınım formülasyonu olan gastrointestinal terapötik sistem (GİTS) ile yapılan çalışmalarda hipotansif etkini daha az olduğu gösterilmiştir (103). Terazosinle benzer olarak normotansif hastalardaki kan basıncı değişimi minimaldir ve güvenle kullanılabilir. Cinsel fonksiyon bozukluğuna yol

açmadığı bildirilmiştir (104). Doksazosin, BPH hastalarında prostat epitelyal ve stromal hücre gelişimini transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ )'yı etkileyerek ve down regülasyona yol açarak etkiler ve apoptozise yol açar. Fakat bu etkinin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir (105).

**Tamsulosin;** Metoksibenzen sulfonamid türevidir. Bu yapısı, subtiplere selektif olmayan, kinazolin derivesi olan alfa blokerlerden farklıdır. Subtip selektif  $\alpha$ 1 adrenerjik reseptör antagonistidir.  $\alpha$ 1a ve  $\alpha$ 1d subtiplerine selektiftir. Efektif dozu 0,4 mg'dır. Doz titrasyonuna gerek yoktur. Kan basıncı üzerine etkisi olmadığından hipotansiyon, senkop ve baş dönmesi gibi yan etkileri çok düşük oranda görülür. Serum yarı ömrü 13-22 saattir. Bu yüzden günde tek doz olarak kullanılabilirler. Serum proteinlerine %99 bağlanır. Biyoyararlanımı %100'e yakındır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi %10'un altına düşmedikçe doz azaltılmadan kullanılabilir. En sık görülen yan etkisi retrograd ejakulasyon plaseboya göre %4,5-11 oranında görülür (106). Diğer yan etkileri baş dönmesi, baş ağrısı ve gastrointestinal bozukluklardır (107, 108).

**Silodosin;** Selektif  $\alpha$ 1 adrenerjik reseptörüdür ve Japonya'da en çok kullanılan alfa blokerdir. Amerika da 2008 yılında FDA onayı almıştır. (Watson Pharmaceuticals, inc) İki faz 3 çalışmada günde 8 mg silodosin ile 12 haftada IPSS'de plaseboya göre anlamlı ve hızlı iyileşme görülmüştür. Silodosin başlangıç dozundan 2-6 saat sonra idrar akımında artış göstermiştir. Semptom skorunda iyileşme 3-4 günde belirginleşmiştir. Ortastatik hipotansiyon ve senkop, bayılma ve baş dönmesinin sıklığı düşük olmuştur. Silodosin kardiyovasküler sisteme QT intervalinde herhangi bir anlamlı uzama yapmadan minimal etki etmiştir. İlaçla ilgili en sık rastlanan yan etki anejekülasyondur. Bildirilen en sık ikinci yan etki baş dönmesidir. Japonya'da 88 merkezde silodosini tamsulosin ile veya plasebo ile karşılaştıran randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışma yürütülmüştür (kawabe ve ark.2006). Sekiz veya daha yüksek IPSS'li 50 yaş ve üzerinde, hayat kalitesi skoru 3 veya daha yüksek, Q max değeri 15 ml/sn'den düşük, prostat volümü 20 ml veya daha yüksek, PMRİ 100 ml'den az olması çalışmaya almak için uygun kriterler olmuştur. Hastalar günde iki kez 4 mg silodosin, günde bir defa 0,2 mg tamsulosin veya plasebo ile 12 hafta randomize edilmiştir. Çalışmaya 457 hasta alınmıştır. (silodosin n=176, tamsulosin n=192 ve plasebo n=89). Silodosin, tamsulosin ve plasebo gruplarında toplam IPSS'de bazal değerlerden değişim sırayla -8.3, -6.8 ve -5.3 olmuştur. Erken evre karşılaştırmasında silodosin, tamsulosinin 2 haftalık kullanımında gösterdiği iyileşmeden daha anlamlı iyileşme göstermiştir. Silodosin grubunda

en sık yan etki anormal ejakülasyon olup tamsulosin grubundan yüksektir (%22.3 ,%1,6). Bununla birlikte sadece 5 kişi (%2.9) anormal ejakülasyon nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Naguchi ve arkadaşları (2008)  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptörü agonisti fenilefrin verilmiş, anestezi almış köpeklerde prostatik üretrada intraüretral ve vas deferenste intralüminal basınç ölçümleri yapmışlar ve ardından vas deferense  $\alpha$ 1 adrenerjik reseptör agonistleri serisinden ilaçlar uygulamışlardır; sonuçta silodosin en yüksek selektivite göstermiş (7.5 kat), naftopidin (4.3 kat), alfuzosin (3.5 kat), tamsulosin (2.6 kat) ve prazosin (2.5 kat) selektivite göstermiştir. Üretraya gösterilenin üstünde vas deferens için en yüksek doku selektivitesinin olmasının bu sonuçları anormal ejakülasyon sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (109).

### **BPH' ya bağlı AÜSS tedavisinde $\alpha$ -reseptör bloker tedavinin endikasyonları (73).**

- Kesin ameliyat endikasyonu olmayan BPH hastalarının semptomatik olarak rahatlatılması
- Ameliyatın kontraendike olduğu hastalar
- Ameliyata istekli olmayan hastalar
- Ameliyatı bekleyen hastalar
- Başka nedenlerle (inguinal herni gibi) ameliyat olacak hastalarda akut retansiyonun proflaksisi için

### **BPH' ya bağlı AÜSS tedavisinde $\alpha$ -reseptör bloker kullanımının kontrendike olduğu durumlar (73).**

#### **Kesin kontrendikasyonlar:**

- BPH' ya sekonder böbrek yetmezliği
- BPH' ya bağlı kronik üriner retansiyon
- Ciddi postural hipotansiyon
- BPH nedeniyle tekrarlayan akut idrar retansiyonu
- BPH ile birlikte tekrarlayan üriner enfeksiyon
- Mesane taşı veya büyük divertikül

#### **Göreceli kontrendikasyonlar:**

- Geçirilmiş serebrovasküler olay varlığı
- Kuvvetle pozitif senkop öyküsü
- Rezidüel idrar fazlalığı (>200-300 ml)

**b) Androjen supresyonu:** Gonadotropin salıcı hormon analoglarının, direkt/dolaylı yolla progestasyonel ajanlar ve antiandrojenlerin BPH'nın semptomlarını giderdiği bilinmesine rağmen günlük rutinde BPH tanısı alan hastalara reçete edilmemektedir. Antiandrojen tedavi ile sağlanan hormonal yoksunluk prostatik hücre büyümesinin baskılanmasına, hücre çoğalmasında duraksamaya, androjen bağımlı hücrelerde programlı hücre ölümünün (apoptozis) aktive olmasına ve sonunda prostatta küçülmeye sebep olur. Bu durum hayvan modellerinde gösterilmiştir (110). Semptomların şiddetinin prostat volümü ile ilişkisi olmadığı bilinmekle birlikte, prostat belli bir hacime erişmeden bu semptomların başlamadığı da bir gerçektir (111). Bu nedenle, BPH tedavisinde prostatik volümün azaltılması, semptomların azalmasını sağlayacaktır. Günümüzde bu amaçla, tercih edilen tedavi yöntemi 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörlerinin kullanımındır.

**Finasterid;** 5 $\alpha$ -redüktaz tip 2 izoenziminin selektif inhibitörüdür. Finasterid DHT'yi serumda %70, prostatta %90 oranında baskılar. Kalan DHT, 5 $\alpha$ -redüktaz tip 1 aktivitesi ile oluşur. Yapılan çalışmalarda finasteridin prostat volümünde %20-30 azalma sağladığı ve semptom skorunda %15 iyileşme, maksimal idrar akım hızında da 1.3-1.6 ml/s artışa neden olduğu gösterilmiştir (112,113). PSA değeri yüksek olan ve büyük prostatı olan hastalarda AÜR gelişme ihtimali daha yüksektir. Bu hastalar finasterid tedavisinden en fazla yarar görecektir hasta grubudur (114). Finasterid, BPH'li hastalarda AÜR ve cerrahi tedavi gereksinimini anlamlı olarak azaltır (115). Finasterid, plazma ve prostatik DHT düzeylerini kastrasyon seviyesine düşürürken, plazma testosteron seviyesini etkilemez. Böylece diğer hormonal tedavilerin aksine, finasterid ile tedavi edilen hastalarda libido, seksüel fonksiyonlar ve kas gücü gibi testosteron etkisindeki mekanizmalar büyük oranda etkilenmez (116). Finasteridin prostatik epitelyal volümü azaltıcı etkisinden dolayı, prostatik epitelyal hücrelerden salınan PSA'nın serum düzeyini düşürürler. Altı ay boyunca günlük 5 mg finasterid kullanan hastalarda serum PSA düzeyinin ortalama %50 azaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle finasterid tedavisi alan hastalarda, 12 ay sonunda, PSA değerinde %50 oranında düşme görülmez ise, bu hastalar prostat kanseri yönünden araştırılmalıdır (117).

**Dutasterid;** 5 $\alpha$ -redüktaz tip1 ve tip 2 izoenziminin her ikisini de inhibe ederek serum DHT düzeyinde %90 azalma sağlamaktadır (118). Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda dutasteridin prostat volümünü yaklaşık %26 oranında azalttığı, semptomlarda düzelme sağladığı, idrar akım hızını arttırdığı, akut üriner retansiyon ve BPH'ne bağlı cerrahi

insidansını azalttığı bildirilmiştir (119,120). En sık yan etkilerinin; impotans, libido kaybı, ejakülasyon bozukluğu ve jinekomasti olduğu görülmüştür (120).

**c) Aromataz inhibitörleri:** Östrojenlerin BPH'nin patogeneğinde rol oynaması aromataz inhibitörlerinin tedavide kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Serumdaki östrojenlerin büyük bir kısmı, periferik dokuda, androjenlerin aromatisasyonu ile oluşmaktadır. Aromataz, serumda ve intraprostatik östradiol ve östron seviyelerini düşüren aromataz inhibitörüdür. Plasebo ile yapılan kontrollü çalışmalarda semptom skoru, idrar akım hızı ve prostat volümünde bir farklılık saptanmamıştır (121). Günlük rutin kullanımda BPH tedavisinde henüz yerini alamamıştır.

**d) Fitoterapi:** Fitoterapotik ürünler bitkinin kendisi değildir, fakat onların köklerinden, tohumlarından, kabuklarından ya da meyvelerinden elde edilen ekstraktlardır. Etki mekanizmaları üzerine birçok teori ileri sürülmüştür. Bunlardan bazıları; antiandrojenik etki, antiöstrojenik etki, antiinflamatuvar etki, apoptozis ve antiproliferatif etkidir. Fitoterapik maddelerin etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Literatürde Saw palmetto'nun plaseboya eş değer olduğu kabul edilmektedir fakat Sereno Repens ve Pygeum africanum'un 5 $\alpha$ -redüktaz benzeri aktivite ile etkinliğini gösterdiği öne sürülmektedir (122,123).

**e) Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri:** Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri üriner sistemde relaksasyon yaparak (üroflowmetride maksimum akım hızını değiştirmeden) AÜSS'yi azaltabilir. Bu amaçla tadalafil 5mg günlük kullanımı önerilmektedir (124). Tadalafil'in depolama semptomlarına etkisi olmadığı da bilinmektedir.

**f) Kombine tedaviler:** Depolama semptomları ön planda olan hastalar için antikolinergiklerin alfa bloker ilaçlar ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Bu süreçte her ne kadar anti kolinerjiklerin 1/1000 oranında AÜR yapma olasılığından bahsedilse de hastalar uyarılmalıdır (125). Ek olarak prostat hacmi büyük ve prostat kaynaklı hematürisi olan hastalarda alfa bloker ilaçların 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörleri ile kombinasyonu yapılabilir. Erektile disfonksiyonu ve BPH'ya bağlı AÜSS olan hastalarda alfa blokerlere ek olarak kullanılan fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri gündeme gelmiştir. Her ne kadar selektif alfa blokerlerin hipotansiyon yapma ihtimalleri düşük olsa da fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ile kombinasyonlarında hipotansiyon yapma ve buna bağlı düşme komplikasyonları açısından



risk teşkil etmektedir. Bu neden ile udenafil ile selektif alfa bloker kombinasyonunda tansiyonda en az değişim olabileceği göz önünde tutulmalıdır (126).

### **2.5.6.3. Cerrahi tedaviler**

BPH'in uzun dönemde en iyi tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır (127).

- Refraktor üriner retansiyon
- Tekrarlayan üriner enfeksiyon
- Tekrarlayan hematüri
- Renal yetmezlik
- Mesane taşları

#### **a) İnvaziv tedaviler**

- Transüretal Prostat Rezeksiyonu (TURP)
- Açık Prostatektomi

**Transüretal Prostat Rezeksiyonu;** Benign prostat hiperplazisinin cerrahi tedavisinde transüretal prostat rezeksiyonu (TURP) açık prostatektominin yerini alarak altın standart tedavi yöntemi olmuştur. Bugün çoğu merkezlerde 80 grama kadar prostatlar için TURP uygulanmaktadır. TURP spinal anestezi, epidural anestezi ve genel anestezi altında yapılabilir. Çoğunlukla spinal veya epidural anestezi tercih edilir. Hastaların % 70'den fazlasına reyonel anestezi uygulanmaktadır. Genel anestezi ile spinal ve epidural anestezi arasında kanama, komplikasyonlar ve operatif mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır (128,129). Mebust ve ark. çalışmasında kanama nedeniyle transfüzyon oranı % 2.5'tir. Diğer bir intraoperatif komplikasyon TUR sendromudur. Prostatik kapsülün perforasyonu ve irrigasyon sıvısının periprostatik alana ekstrevasyonu TURP yapılan hastaların % 0,9 ile % 2 arasındaki kısmında görülmektedir (130). Erken postoperatif komplikasyonlar pıhtı retansiyonu, kanama ve enfeksiyonken geç postoperatif komplikasyonlar mesane boynu darlığı ve üretra darlığıdır (131).

**Açık Prostatektomi;** Endoskopik olarak kırılmayan mesane taşları olanlarda, büyük mesane divertikülü olanlarda (>3 cm), uygun pozisyon verilemeyen hastalarda, median lobu olan prostat hacmi 80g'ı geçen hastalarda suprapubik veya retropubik yaklaşımlarla açık

prostatektomi uygulanabilir. Operasyon sonrası takip döneminde sonuçlar TURP'den daha iyi olsa da yara yeri enfeksiyonu, kanama, hospitalizasyon süresinin uzun olması nedeni ile TURP daha çok tercih edilmektedir (132). Epididimit % 3-5, inkontinans % 0.5-1, üretra darlığı %1-2 ve retrograd ejakülasyon %50-95 sıklıkta görülen komplikasyonlarıdır. Mortalite ise %1'in altındadır (133, 134).

#### **b) Minimal invaziv tedaviler**

- Yüksek Şiddetli Odaklanmış Ultrason (HİFU)
- Prostatın Transüretal İğne Ablasyonu (TUNA)
- Transüretal Prostat İnsizyonu (TUİP)
- Lazer Prostatektomi
- Transüretal Prostat Vaporizasyonu (TUVP)
- Transüretal Mikrodalga Tedavisi (TUMT)
- Balon Dilatatörler
- İntra Prostatik Stentler
- Transüretal etanol enjeksiyonu
- İntraprostatik botulinum enjeksiyonu
- Ürolift® uygulamaları

**Yüksek Şiddetli Odaklanmış Ultrason (HİFU);** Rektal prob içindeki hem diagnostik, hem terapötik prob üç yönde hareket ederek prostatın belirlenen sahasında sıcaklık artışına sekonder prostatik doku nekrozu meydana getirmektedir. Yüksek yoğunluktaki ultrason dalgaları dokuda 80-100°C arasında bir sıcaklık oluşturarak nekroza neden olmaktadır. Bu yöntemin en önemli avantajı, üretral bir girişim yapmadan prostatta ablasyon meydana getirebilmesidir (135).

**Prostatın Transüretal İğne Ablasyonu (TUNA);** TUNA, transüretal olarak prostata yerleştirilen iğneden düşük düzey radyo frekans uygulanması ile prostatik dokunun >100 °C ısıtılması prensibine dayanan ve lokal anestezi altında uygulanabilen bir yöntemdir. TUNA 20-70 gram hacminde, medyan lobu, metalik pelvik protezi ve pacemaker cihazı olmayan hastalarda önerilmektedir (136,137).

**Transüretal Prostat İnsizyonu (TUIP);** Doku çıkartmadan mesane boynunun kesilerek benign prostatik obstrüksiyonu azaltma işlemidir. Prostat volümü 30 gramın altında, cinsel aktif genç erkeklerin tedavisinde ideal tedavi seçeneğidir (138). TUIP işlemi sırasında prostat parankimi ve kapsülünü içine alacak şekilde bir veya iki kesi yapılarak üretral direnç azaltılır. Saat 6 hizasından yapılan tek derin bir insizyon veya saat 5 ve 7 hizalarından yapılan iki ayrı kesiyle yapılabilmektedir (139). İşlem sonrası retrograt ejakülasyon ve reoperasyon ihtiyacının ilerleyen dönemlerde olması bu prosedürün en büyük handikaplarıdır.

**Lazer Prostatektomi;** Holmiyum, KTP ve diode laser kullanılmaktadır. Foto selektif KTP lazer kısa sürede uygulanabilmesi, lokalanestezi 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 avantajları arasındadır. En önemli dezavantajları ise TUR-P kadar efektif olmaması, histopatoloji için doku örneği alınamaması, kavitenin düzensiz oluşu ve tekniğin pahalı olması olarak sayılabilir (140). Holmiyum lazer uygulamaları güncel olarak 80g'dan büyük prostatlarda enükleasyon amaçlı önerilmektedir. Diode lazer ise vaporizasyon amaçlı kullanılabilir.

**Transüretal Prostat Vaporizasyonu (TUVP);** Prostatın transüretal vaporizasyonu (TUVP), yüksek enerjili elektrik akımı kullanarak prostat doku kitlesinin vaporizasyon yoluyla küçültülmesi şeklinde yapılan bir TURP modifikasyonudur. TUVP minimal kan kaybı ve su absorpsiyonu sonuçlarına sahip olan etkili bir yöntem olarak TURP ile karşılaştırılabilir bir tedavi seçeneğidir (141).

**Transüretal Mikrodalga Tedavisi (TUMT);** TUMT, intraüretal olarak, anten aracılığıyla mikrodalga radyasyon yayarak prostatın ısıtılması işlemidir. Doku sitotoksik eşik üzerinde (>45°C) ısıtılarak tahrip edilir (koagülasyon nekrozu) (139).

**Balon Dilatatörler;** Uzun dönem sonuçları kötü olması nedeniyle Amerikan üroloji birliği kılavuzunda kullanılması önerilmemekte ve Avrupa üroloji birliği kılavuzlarında artık değinilmemektedir. Güncelliğini yitirmiş bir tedavidir.

**İntra Prostatik Stentler;** Prostatik stentler kalıcı ve geçici olmak üzere iki tipe ayrılır. Yüksek oranda istenmeyen enkrustasyon, enfeksiyon, kronik ağrı ve irritasyon gibi

yan etkilerinden dolayı, kılavuzlar kalıcı prostatik stentlerin yalnızca cerrahi açıdan yüksek riski ve sürekli kateterizasyon gereken hastalarda kullanılmasını önermektedir.

**Ürolift® tedavisi;** İntra prostatik askı tedavisi Amerika'da ilaç ve gıda dairesi tarafından onaylanmamıştır. Fakat 40g'dan küçük, orta lobu olmayan hastalarda kullanılabilir bir tedavi seçeneğidir. En büyük avantajlarından birisi lokal anestezi ile uygulanabilmesidir (142).

### **3. MATERYAL ve METOTLAR**

#### **3.1. Etik kurul ve Hasta Onayları**

Çalışmanın yapılabilmesi için Atatürk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesinden prostat dokularında TUNEL histopatoloji çalışması için izin alındıktan sonra Harran Üniversitesi Etik Kurulu'na çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. 27.06.2014 tarih, 7 nolu oturum ve 02 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmamız Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Kurulu tarafından 14115 no'lu proje kararı ile desteklenmiştir. Ayrıca tüm hastalar çalışmadan önce detaylı olarak bilgilendirilmiş ve imzalı onam formları alınmıştır.

#### **3.2. Hasta Seçimi ve Çalışma Hasta Gruplarının Oluşturulması**

Çalışmamıza Haziran 2014 ve Haziran 2015 tarihleri arasında üroloji polikliniğine AÜSS yakınması ile başvuran hastalar dahil edildi. Polikliniğimizde primer BPH tanısı alıp ilk defa tedavisi başlanacak 348 hasta değerlendirildi. Çalışmadan dışlama kriterleri; daha önceden BPH tanısı konulup tedavi alanlar, prostatit hikayesi olanlar, prostat operasyonu geçirmiş olanlar, 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü kullanma hikayesi olanlar, herhangi bir kanser hikayesi olanlar, AÜSS'yi etkileyebilecek nörolojik hastalık hikayesi olan hastalar, polikliniğimizde BPH tanısı konulup kombinasyon tedavisi alan hastalar, muayenede IPSS<8 olan hastalar, fitoterapi alan hastalar ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar olarak belirlendi.

Hastalar, rastgele olarak alfa bloker ilaçlara randomize edilerek 5 gruba ayrıldı: Grup 1, Silodosin 8 mg; Grup 2, Tamsulosin 0,4 mg; Grup 3, Alfuzosin 10 mg; Grup 4, Doksazosin 8 mg; Grup 5, Terazosin 5 mg. BPH tanısı alan ancak medikal tedaviyi kabul etmeyen ve TURP uygulanan hastalar kontrol grubu (Grup 6) olarak alındı. Terazosin hastalara 1mg olarak başlandı ve 2. Günde 2 mg ve 4. Günde 5mg'a geçildi. Diğer alfa blokerlerde doz titrasyonu yapılmadı.

### 3.3. Klinik Verilerin Toplanması ve Analizi

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı. Yaş, ek hastalık, IPSS skoru, serum PSA ve kreatinin, üroflowmetri, PMRI, US'de prostat volümü, PRM bulguları Microsoft Excel database'e kaydedildi. Hastaların G1'den G6'ya sırası ile dağılımı 24, 30, 25, 22, 15, 16 şeklindeydi. Klinik veriler istatistik programlarla değerlendirildi.

### 3.4. Histopatolojik İnceleme

Takiplerde PSA yükselmesi sonucu prostat biyopsisi yapılan ve/veya alfa bloker tedavisini istemeyip en az 3 ay ilaç tedavisi aldıktan sonra TURP yapılan hastaların doku örnekleri alındı.

Literatürde tarif edildiği şekilde klinik takiplerinde PSA yüksekliği saptanan hastalardan en az 10 kadran prostat biyopsi alındı ve örnekler formolde laboratuvara iletildi (128). BPH tanısı konulan ve oral tedavi almak istemeyen hastalara literatürde tarif edilen şekilde TURP uygulandı ve elde edilen prostat dokusu formol içerisinde laboratuvara iletildi (129). Öncelikle tüm dokular (biyopsi/TURP materyali) %10 formalin ile fikse edildi. Dokular ksilen ile temizlendi ve derecelendirilmiş etanol ile dehidratasyon uygulandı. Örnekler parafin bloklara alındı ve 4-µm kalınlığında kesitler alındı ve Hematoxylin-Eosin ile boyandı.

Rutin patolojik inceleme süreci sonrasında doku örnekleri Atatürk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Preperatlar hemotoksilen-eosine ve TUNEL immun boyama yöntemleri ile boyandı.

**Apoptotik hücrelerin belirlenmesi;** Apoptotik hücreler terminal deoksiniükleotidil transferaz aracılı dUTP hazır etikeleme (TUNEL) kiti (In Situ Cell Death Detection Kit, POD, Roche, Mannheim, Germany) ile boyandı. Kitin üreticisinin uygulama talimatları doğrultusunda prosüdür sürdürüldü. Kısaca paraffin kesitler (4 µm) immersiyon yağı sürülmüş kızaklar üzerine alındı. De-parafinizasyon ve re-hidrasyon sonrası proteinaz K (20 µg/ml, 30 min) emdirildi ve metanol içerisinde %3 hydrogen peroxide ile bastırıldı. Kesitler 37°C'de 60dk boyunca 200 µl of TUNEL (TdT and etiketli solüsyon) ve 37°C'de 30dk POD

evirici ile nemlendirildi. Ardından DAP ile 5dk muamele edildi ve PBS ile yıkandı ve karşı boyama Mayer's hematoxylin ile yapıldı.

Doku kesitleri yüksek enerjili ışık mikroskopunda (Olympus Bx52 with DP72 kamera sistemli) değerlendirildi. Tüm immunhistokimya boyamaları resim işlemeye tabi tutuldu. (Olympus, DP2-BSW). TUNEL boyama yapılan herbir spesmen 10 rastgele alanda 40 büyötmeye kadar değerlendirildi. Görüntülerden elde edilen apoptozis skorları sırası ile hiç yok: -, hafif: +, orta: ++, şiddetli: +++, ve çok şiddetli: ++++ olarak değerlendirildi.

### **3.5. İstatistiki Analiz**

Analiz için SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL) versiyon 16.0 kullanıldı. Grupların arasındaki analizler, verilerin ortalamaları ve standart deviasyon hesaplandı. Veri ortalamaları tek yönlü varyans analizi testi ile karşılaştırıldı. Anlamalı p değeri  $p<0.05$  olduğunda kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya koşulları sağlayan 132 hasta dahil edildi. Hastalarımızın ortalama yaşı  $70,1\pm 8,6$ , ortalama PSA  $7,3\pm 9,4$ , ortalama serum kreatinin  $1,1\pm 1,1$  idi. Ortalama IPSS  $22,6\pm 4,4$  ve ortalama prostat volümü  $67,2\pm 31,5$  olarak hesaplandı (Tablo 3). Çalışmamızda ortalama takip süresi  $4,2\pm 2,1$  ay idi. Tüm gruplarda prostat biyopsisi yapılan ve/veya TURP yapılan hasta sayıları benzer idi ( $p=0,2$ ).

**Tablo-3:** Genel hasta demografik verileri

Ortalama Yaş	$70,1\pm 8,6$
Ortalama PSA	$7,3\pm 9,4$
Ortalama Serum Kreatinin	$1,1\pm 1,1$
Ortalama IPSS	$22,6\pm 4,4$
Ortalama Prostat Volümü	$67,2\pm 31,5$

Grupların demografik verileri karşılaştırıldığında herhangi anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo-4:** Grupların ilk poliklinik müracaatlarında demografik verilerinin karşılaştırılması.

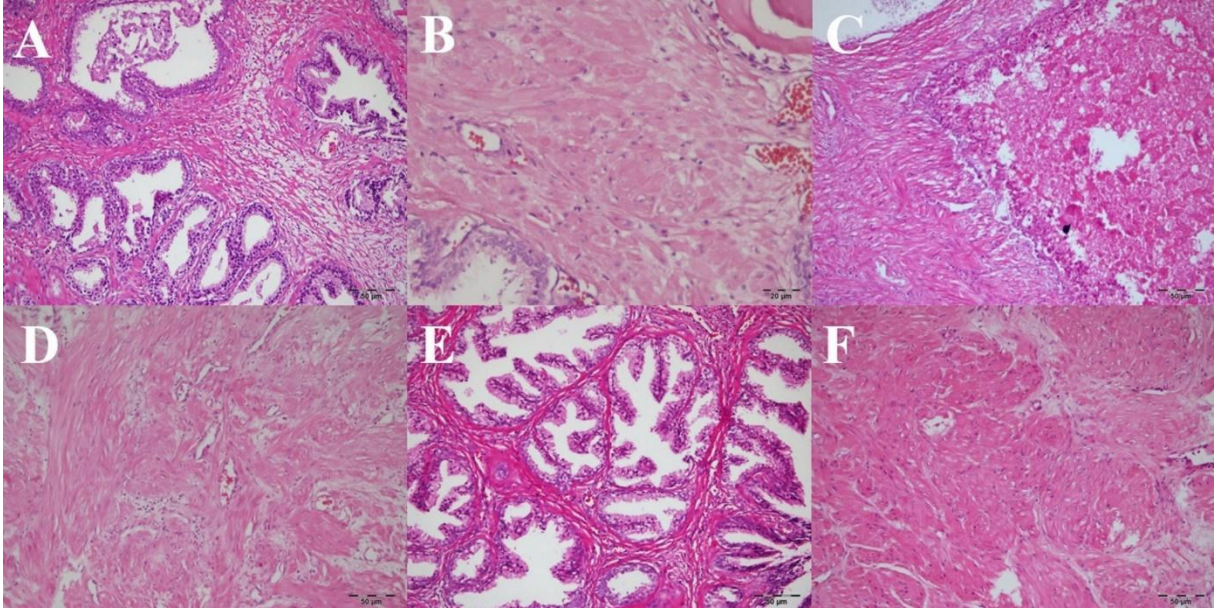
Parametre (Ortalama)	Grup 1 (n=24)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=25)	Grup 4 (n=22)	Grup 5 (n=15)	Grup 6 (n=16)	P değeri
Yaş	$68,1\pm 8,5$	$70,7\pm 8,5$	$68,1\pm 8,4$	$70,2\pm 8,8$	$73,3\pm 8,2$	$67,7\pm 9,5$	0,4
PSA	$8,8\pm 6,5$	$7\pm 6,1$	$6,4\pm 5,4$	$7,7\pm 8$	$10,2\pm 8,8$	$9,5\pm 4,3$	0,4
Serum Kreatinin	$1,4\pm 2,1$	$1,3\pm 1,6$	$1,2\pm 1,1$	$0,9\pm 0,3$	$1,1\pm 0,6$	$1,4\pm 0,8$	0,5
IPSS	$22,7\pm 3,2$	$22,4\pm 5,3$	$24,4\pm 2,7$	$24,1\pm 3,7$	$23,4\pm 3,8$	$22\pm 3,3$	0,2
Prostat Volümü	$88,4\pm 45,5$	$64,8\pm 30,2$	$68,1\pm 26,3$	$65,6\pm 27,2$	$66\pm 27,3$	$62,8\pm 25,7$	0,6



#### 4.1. Mikroskopik bulgular

Bezlerin bazılarının kistik görünümde olduğu, bazı bez epitellerinin tubul lümenlerine doğru üremeler gösterdiği ve bunlarından çoğunun dejenere olduğu dikkati çekti. Genişlemiş olan bezlerin bazılarının lümenlerinde ise pembe homojen renkte korpus amilaseuma rastlandı. İntertubuler bölgede lenfosit ve makrofajların oluşturduğu yangı hücrelerine rastlandı. Kas hücrelerinde geniş sahalar halinde hiyalin dejenerasyonu gözlenmekle birlikte bahsi edilen yangı hücrelerine interstisyel bölgede de rastlandı.

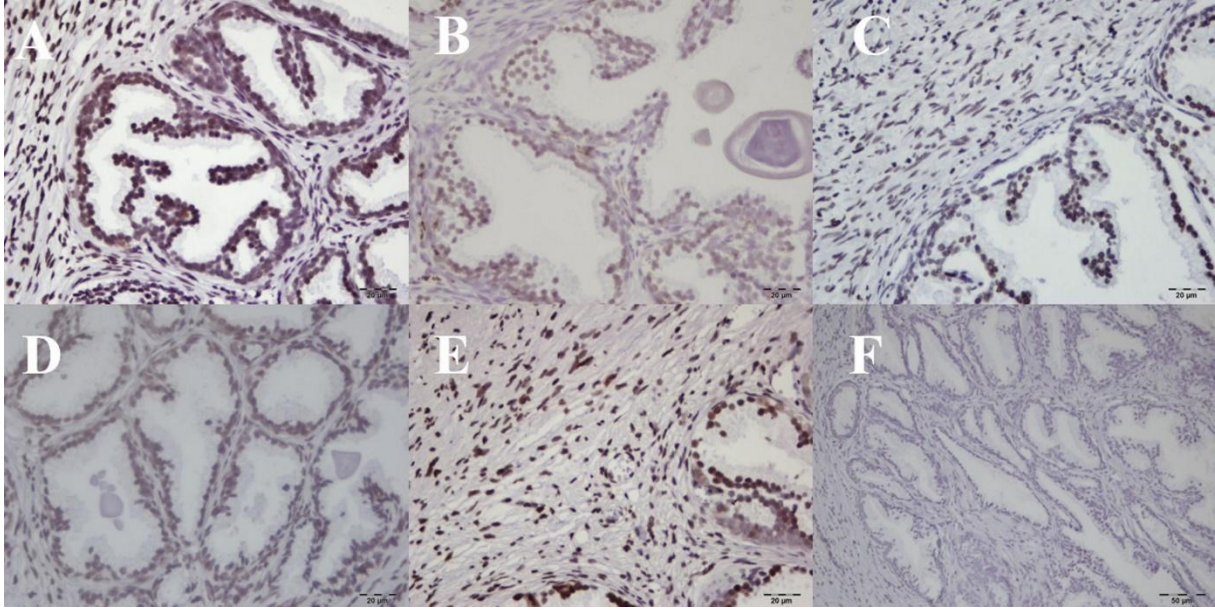
Bu gruplar arasında en şiddetli yangı kontrol grubunda iken en şiddetli yangı tamsulosin grubunda gözlemlendi (Resim 1).



**Resim-1:** Hemotoksilyen-eosin ile boyalı prostat preparatları (50x büyütmedeki görüntü). **A** Grup 1 silodosin kullanan hastalar, **B** Grup 2 Tamsulosin kullanan hastalar; en en şiddetli yangı bu grupta izlenmektedir, **C** Grup 3 Alfuzosin kullanan hastalar, **D** grup 4 doksazosin kullanan hastalar, **E** grup 5 terazosin kullanan hastalar, **F** kontrol grubu hastalar.

## 4.2. Tunnel boyama sonuçları

Kontrol grubu dahil olmak üzere tüm gruplarda bez epitel hücreleri ve stromada, damar endotel hücrelerinde, myositlerde ve bu bölgelerdeki yangı hücrelerinde apoptozis gözlemlendi (Resim 2).



**Resim-2:** Tunnel boyama ile apoptozisin preparatlardaki görünümü (büyük büyütme ile görünüm, sadece resim 2 F’de küçük büyütme kullanıldı). **A** Grup 1 Silodosin kullanan hastalar, **B** Grup 2 Tamsulosin kullanan hastalar, **C** Grup 3 Alfuzosin kullanan hastalar, **D** Grup 4 Doksazosin kullanan hastalar, **E** Grup 5 Terazosin kullanan hastalar, **F** kontrol grubu hastalar.

Tüm preparatlarda en az 10 saha rastgele bakılarak elde edilen apoptozis indekslerinin karşılaştırılmasında grup 1’deki apoptozis indeksinin diğer gruplardan anlamlı fazla olduğu Tablo 5’te de gösterilmektedir.

**Tablo-5:** Gruplara göre apoptozis indekslerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 n=24	Grup 2 n=30	Grup 3 n=25	Grup 4 n=22	Grup 5 n=15	Grup 6 n=16	P değeri
Bez Epitel Hücreleri	++++	++	+++	+++	+++	+	<0,001
Myositler	++++	++	+	+++	+++	+	<0,001
Yangı Hücreleri	+++	++	+	+++	+++	+	<0,001
Damar Endotel Hücreleri	++++	++	+	+++	++	+	<0,001
Stroma	++++	++	++	+++	+++	+	<0,001

## 5. TARTIŞMA

BPH tüm erkekleri etkileyen yaş ve androjen bağımlı özellikle 5. dekattan sonra daha hızla ilerleyen bir hastalıktır. Alfa blokerler tedavide ilk seçenektir. Medikal tedaviye yanıtız hastalarda cerrahi seçenekler gündeme gelebilir. Alfa blokerler ile tedavide selektif olanlar günlük rutin pratikte kullanılmaktadır. Diğer taraftan apopitozis programlı hücre ölümü anlamına gelmektedir ve çoklu-organ sistemlerinin normal süreçlerinden biridir (12). Literatürde alfa bloker ilaçların prostat dokusundaki apopitozisi arttırdığı (143,10) ve özellikle de doksazosinin apopitozis indeksinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (144). Bilgimize göre, İngilizce yazılmış literatürde Silodosin molekülünün prostatta apopitozisi ve/veya diğer alfa blokerler ile karşılaştırılmış apopitoz indeksini bildiren çalışma yoktur. Bu çalışmamızın sonuçlarına göre, hipotezimizi destekler nitelikte alfa reseptörlere yüksek affinitesi olan Silodosinin apopitozis indeksinde yüksek bulundu. Bu çalışma silodosinin de dahil olduğu alfa bloker ilaçların prostat bezindeki apopitozis indekslerini karşılaştırması ile literatürde bir ilktir.

Partin ve ark. transforming faktör beta 1 aracılı prostat apopitozisinin doksazosin tarafından oluşturulabildiği, fakat tamsulosinin bu tür bir apopitozisi indükte etmediğini bildirdiler (145). Anglin ve ark. da bu bilgiyi yaptıkları çalışmada konfirme etmişler ve benzer sonuçlara ulaşmışlardır (146). Garcia-Cazarin ve ark. mitokondrial p53 tranlasyonunun alfa blokerler ile uyarıldığını ve bunun özellikle alfa 1d reseptör aracılı olduğunu vurgulamışlardır (147). Kyprianou ve Benning ise prostat kanser hücrelerinin büyümesinin alfa blokerlerin apopitozisi arttırması ile durdurulabileceğini kanıtlamışlardır (148). Aynı araştırmacılar Doksazosin ve Terazosinin prostat apopitozisini arttırdığını fakat Tamsulosinin aynı etkiyi yapamadığını bildirmişlerdir (148). Kojiyama ve ark. bir alfa bloker olan Naftopidinin alfa 1d reseptör aracılı prostat dokusunda apopitosizi indükleyebildiğini TUNEL boyama preperatları ile invitro modelde bildirdiler (149). Bizde çalışmamızda yukarıda bildirilenlere benzer olarak tüm alfa bloker ilaçların prostat dokusunda apopitozise yol açtığını immun histokimya çalışmasında belirledik. Ayrıca Silodosinin prostat dokusundaki bez ve kas yapılarında, Tamsulosinin ise prostat bez dokularında inflamatuvar süreçleri uyurabileceğini belirledik. Bu sonuçlar ile silodosinin yüksek apopitozis indeksine sahip olması literatürde ilktir. Ek olarak ayrıntılı mekanizma için daha detaylı immun incelemelere ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Chon ve ark. Terazosinin prostat dokusunda apopitozisinden bahsetmişlerdir (10). Paick ve ark. ise bu çalışma ile benzer bulgular bulmuşlar ve ek olarak Terazosinin transizyonel zonda volüm azalmasına sebep olabileceğini fakat bunun AÜSS azaltılması ile net bağlantısı olamayabileceğini bildirmişlerdir (150). Bizde çalışmamızda Terazosin ile Doksazosine nerede ise eşit apopitozis indeksini belirledik. Fakat bu Silodosinden belirgin az idi. Apopitozis için çeşitli mekanizmalar yukarıda bahsedilse de gerçek mekanizmaların aydınlatılması için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç görülmektedir.

Chlosta ve ark. İngilizce literatürü alfa blokerlerin apopitozis etkisini göz önünde bulundurarak taramışlar ve alfa bloker ilaçların prostat bezinde yaptıkları apopitozisin kliniğe etkisi olmadığını bildirmişlerdir (14). Ayrıca aynı araştırmacılar apopitozis sonucunda prostat bezinin küçülmediğini bildirmişlerdir. Bu durum Chon ve ark.'nın yaptıkları çalışmada gösterdikleri terazosinin transizyonel zon küçülmesine terstir (10). Çalışmamızda alfa bloker ilaçların kullanımı sonrasındaki IPSS ve prostat volüm ölçümlerinin olmaması bir eksiklik fakat çalışmamızda alfa bloker ilaçların klinik etkilerinin değerlendirilmesinden çok immun histokimya (TUNEL) analiz ile apopitozis indekslerinin karşılaştırılmasına odaklandık. Öte yandan Yoshida ve ark. Silodosinin alfa reseptörlere Tamsulosinden daha selektif olduğunu bildirmişlerdir (15). Klinik deneyimlerimize dayanarak bu durumun yaptığımız çalışma verileri ile korele olduğunu söyleyebiliriz. Silodosinin bilinen klinik etkinliği yüksek apopitozis etkisinin yansıması olabilir. Bu durumun daha da aydınlatılması ve doğrulanabilmesi için daha fazla klinik çalışmanın gerekli olduğu kanaatindeyiz.

Literatürdeki çalışmalarda prostat bezindeki apopitozis için polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testleri (151) ve/veya TUNEL boyama (152) kullanılmıştır. Bizde TUNEL boyamayı tercih ettik ve inflamasyon ve apopitozis konusunda çok deneyimli bir patolojik immunhistokimya preparatlarını detaylı olarak değerlendirdi.

Çalışmamızın bir takım eksikleri mevcuttur. Öncelikle gruplarda hasta sayısı azdı ve alfa bloker ilaçlarla tedavi sonrası klinik değerlendirmeye yer verilmedi. Bunun nedeni yukarıda da bahsedildiği gibi prostat bezindeki apopitozis üzerine odaklanılmasıdır. Ek olarak TUNEL analiz sonuçlarını konfirme edebilecek PCR analizleri yapılmadı. Deneyimli patoloji uzmanının dikkatli değerlendirmesi baz alınarak veriler sunuldu.

## 6. SONUÇ

Silodosin BPH tedavisinde güvenle kullanılan alfa 1a reseptörlerine spesifik oral alfa bloker ilaçtır. Prostat bezinde diğer alfa blokerden daha fazla apoptozis yapmaktadır. Çalışmamız sonuçlarına göre silodosinin histopatolojik etkinliği klinik etkinliğinin kanıtı olabilir. Ayrıca bu durum silodosinin yüksek reseptör selektivitesine bağlantılı olabilir. Silodosinin prostat bezinde oluşturduğu yüksek apoptozisin ve etkilerinin tam mekanizmasının belirlenebilmesi için daha ileri randomize kontrollü moleküler ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM The prevalence of prostatism: a population- based survey of urinary symptoms. J Urol 1993; 150: 85-9.
2. Gai M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, Roehrborn CG, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with  $\alpha$ -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2012; 61: 994-03.
3. <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/> (son erişim: 24.06.2015)
4. Lepor H Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Rev Urol 2007; 9: 181-90.
5. Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, Witjes WP, Khan A Comparison of tamsulosin hydrochloride with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic obstruction). BJU Int 1997; 80: 597-05.
6. Chapple CR Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia the potential for alpha 1-adrenoceptor subtype-specific blockade. Br J Urol 1998; 81: 34-47.
7. Keating GM. Silodosin: a review of its use in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. Drugs 2015; 75: 207-17.
8. Akin Y, Gulmez H, Ucar M, Yucel S. The effect of first dose of tamsulosin on flow rate and its predictive ability on the improvement of LUTS in men with BPH in the mid-term. Int Urol Nephrol 2013; 45: 45-51.
9. Chapple CR A Comparison of Varying alpha-Blockers and Other Pharmacotherapy Options for Lower Urinary Tract Symptoms. Rev Urol 2005; 7: 22-30.
10. Chon JK, Borkowski A, Partial AW, Isaacs JT, Jacobs SC, Kyprianou N.  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonists terazosin and doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1999; 161: 2002-8.

11. Walden PD, Globina Y, Nieder A. Induction of anoikis by doxazosin in prostate cancer cells is associated with activation of caspase-3 and a reduction of focal adhesion kinase. *Urol Res* 2004; 32: 261-5.
12. Justulin LA Jr, Delella FK, Felisbino SL. Doxazosin reduces cell proliferation and increases collagen fibers in rat prostatic lobes. *Cell Tissue Res* 2008; 332: 171-83.
13. Thomas D1, Bloehs R, Koschny R, Ficker E, Sykora J, Kiehn J, et al. Doxazosin induces apoptosis of cells expressing hERG K<sup>+</sup> channels. *Eur J Pharmacol* 2008; 579: 98-03
14. Chłosta P, Drewa T, Kaplan S.  $\alpha$ -blockade, apoptosis, and prostate shrinkage: how are they related? *Cent European J Urol* 2013; 66: 189-94.
15. Yoshida M, Kudoh J, Homma Y, Kawabe K. New clinical evidence of silodosin, an  $\alpha(1A)$  selective adrenoceptor antagonist, in the treatment for lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2012; 19: 306-16.
16. Chung LW, Cunha GR: Stromal-epithelial interactions: Regulation of prostatic growth by embryonic urogenital sinus mesenchyme. *Prostate* 1983; 4: 503-11.
17. Tekelioğlu, M. Tıp Embriyolojisi. Er Ajans Ankara 1984; 35-6.
18. Erkoçak, A. Özel Histoloji Vol. 4. Baskı Ankara Tıp Yayını, Ankara 1982;18-175
19. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): *Smith's General Urology*, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995; 1-69
20. Hinman F Jr: *Atlas of Urosurgical Anatomy*, Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1993; 120-630
21. McNeal JE. Prostate. In: Sternberg SS (eds). *Histology for pathologists*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 997-1017.
22. Kumar VL, Majumder PK. Prostate gland: structure, functions an regulation. *Int Urol Nephrol* 1995; 27: 231-43.
23. Mc Neal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968; 49: 347-57.
24. Baydinc, C., Urogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı, in *Temel Uroloji*, G.O. Anafarta K, Beduk Y, Arıkan N., Editor. 2011; 1-21.
25. Kirby RS, Christmas TJ: *Benign Prostatic Hyperplasia*, ed 2, London, Mosby International, 1997; 3-370
26. McVary KT, Razzaq A, Lee C, Venegas MF, Rademaker A, Mckenna KE: Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomik nerveous system. *Biol Reprod* 1994; 51: 99-107.



27. Asçı R. Prostat Anatomisi. In: Kadioglu A, Asçı R, Semerci B, ve ark.(eds). Prostatınbenign hastalıkları. İstanbul. İstanbul Tıp, 2009; 1: 10-1.
28. Rosai J: Ackerman"s Surgical Pathology: Male Reproductive System. Prostate and Seminal Vesicles. 9 th, Mosby, St Louis 2004; 1361-411.
29. Herwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C: Differentiation expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelial of the human prostate. Prostate 1991; 18: 303-14.
30. Prins GS, Birch L, Grene GL: Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. Endocrinology 1991; 129: 3187-99.
31. Abrahamsson Pa, Falkmer s, Falt k, Grimelius I: The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker".Pathol Res Pract 1989; 185: 373-80.
32. Siddiqui EJ, Shabbir M, Thompson CS, Mumtaz FH, Mikhailidis DP. Growth inhibitory effect of doxazosin on prostate and bladder cancer cells. Is the serotonin receptor pathway involved Anticancer Res 2005; 25: 4266–81.
33. Partin JV, Anglin IE, Kyprianou N, Kyprianou N, Chen CS. Quinazoline–based a–1 adrenoceptor antagonists induce prostate cancer cell apoptosis via TGF–b signaling and I–k–B a induction. Br J Cancer 2003; 88: 1615–21.
34. Matthew J.Roberts, Horst J.Schirra, Martin F.Lavin. Metabolomics: A novel approach to early and noninvasive prostate cancer detection. Korea: Korean Journal of Urology; 2011; 79-129.
35. Fair WR, Couch J, Wehner N. Prostatic antibacterial factor. Identity and significance. Urology 1976; 7: 169-77.
36. Costello LC, Franklin RB. Prostatic fluid electrolyte composition for the screening of prostate cancer: a potential solution to a major problem. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009; 12: 17-24.
37. Tanagho EA. Campbell's Urology. 6 ed. 1992; Chapter 95-7.
38. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132: 474-79.
39. Coffey DS. Controversies in the management of lower urinary tract symptoms: An overview. Br J Urol 1998; 81 (Suppl 1): 1-5.
40. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. Lancet 1991; 338: 469-71.

41. 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.
42. Sunter AT, Dundar C, Canvaz S et al. Prevalence of Lower Urinary Tract symptoms in Men Over 40 Years: A Cross Sectional Study in Samsun. Turk J Med Sci 2007; 37: 297-01.
43. Cunha CR, Chung LWK, Shannon JM, et al. Hormone-induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymal-epithelial interactions. Recent Prog Hormone Res 1983; 39: 559-60.
44. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate. 1989; 2(Suppl): 33-50.
45. Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. Prostate 1984; 5: 545-57.
46. McConnell JD. Prostatic growth: New insights into hormonal regulation. Br J Urol 1995; 76.
47. Lee C. Physiology of castration–induced regression in rat prostate. In: Murphy GP, Sandbreg AA, Karr JP, eds. The Prostatic Cell: Structure and Function. New York: Alan R. Liss; 1981; 145-59.
48. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al. Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline, Number 8. Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994. 120-589
49. McKeehan WL, Adams PS, Rosser MP. Direct mitogenic effects of insulin, epidermal growth factor, glucocorticoid, cholera toxin, unknown pituitary factors and possibly prolactin, but not androgen, on normal rat prostate epithelial cells in serum-free primary cell culture. Cancer Res 1984; 44: 1998.
50. Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's Urology. Eighth Edition, Volume 2. Philadelphia: Saunders; 2002; 1297-336.
51. Roehrborn CG, Lange JL, George FW, et al. Changes in the amount and intracellular distribution of androgen receptor in human foreskin as a function of age. J Clin Invest 1987; 79: 44-7.
52. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5alpha-reductase: two genes/two enzymes. Ann Rev Biochem 1994; 63: 25-6.

53. Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE, et al. Cell type specific expression of steroid 5-alpha-reductase 2. *J Urol* 1994; 152: 438-42.
54. Moore RJ, Gazak JM, Quebbeman JF, et al. Concentration of dihydrotestosterone and 3beta-androstanediol in naturally occurring and androgen induced prostatic hyperplasia in the dog. *J Clin Invest* 1979; 64: 1003-4.
55. Stone NN, Fair WR, Fishman J. Estrogen formation in human prostatic tissue from patients with and without benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1986; 9: 311.
56. 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* 1993; 270: 860-4.
57. Kyprianou N. Tu H and Jacobs S.C. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Hum Pathol* 1996; 27: 668-73.
58. Kyprianou N. Tissue proliferation: Differential effect of adrenergic agents. In: *Textbook of benign prostatic hyperplasia*. 2nd ed. Edited by J.Fitzpatrick. Oxford, United Kingdom: ISIS Medical Media 2000; 14-8.
59. Guo Y. Jacobs S.c. and Kyprianou N. Down-regulation of protein and mRNA expression for TGF-  $\beta$  type I and type II receptors in human prostate cancer. *Int J Cancer* 1997; 71: 573-6.
60. Walsh, P., *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia*, in *Campbell's Urology*, R. Walsh, Vaughan, Wein: Editor. 1998; 1429-52.
61. Caine M and L Schuger: *The capsule in benign prostatic hypertrophy*. U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication, 1987; 87: 2881:221.
62. Catolona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-90.
63. Levin RM, Monson FC, Haugaard N, et al. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 262-83.
64. Levin RM, Longhurst PA, Monson FC, et al. Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology and pharmacology of the bladder. *Prostate (Suppl)*. 1990; 3:9-10.
65. Akdas A., H. Çam and H. Özveri, *Benign Prostat Hiperplazisi*, in *Temel Üroloji*, Anafarta K. et al, Editors. 1998; 833-53.

66. Di Mare JR, Fish S, Harper JM, et al. Residual urine in normal male subjects. *J Urol* 1996; 96: 180-5.
67. Roehrborn CG, Kerth KH, Leiche A, et al. Diagnostic recommendations for clinical practice. Proceedings of the 2nd International Consultation of Benign Prostatic Hyperplasia. Jersey, Scientific Communication International 1993; 271-2.
68. Madsen FA, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 291-2.
69. Graverson PH, Gasser TC, Wasson JH, et al. Controversies about indications for transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1989; 141: 475-9.
70. Madsen FA, Bruskewitz RC. Cystoscopy in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 1995; 13: 14-7.
71. Jonler M, Riehman M, Brinkman R, et al. Benign Prostatic Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 795-9.
72. Şahin A, Özen HA, Tekgül S, ve ark. Prostatektomi Öncesi İntravenöz pyelografi: Mutlak Gerekli mi? *Üroloji Bülteni* 1991; 2: 179-85
73. Özen H, Özkardeş H. BPH, Hekimler yayın birliği, Ankara. 1996; 1-180.
74. De la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, Sanz CR, Norgling J, Emberton M, et al. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH); 2006; 520-633
75. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. The response to alpha blocked in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *Prostate* 1992; 21: 297-07.
76. Langer SZ. History and nomenclature of alpha-1 adrenoceptors. *Eur Urol* 1999; 36: 2-6.
77. Schwinn DA. Novel role for alpha-1 adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2000; 86: 11-20.
78. Schwinn DA. The role for alpha-1 adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2001; 88: 27-34.
79. Caine M. Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 641.
80. Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic  $\alpha$ 1-adrenoreceptors and uroselectivity. *Prostate* 1997; 30: 202-15.
81. Lepor H, Tang R, Kabayashi S, et al. Localization of the  $\alpha$ -1A adrenoceptor in human prostate. *J Urol* 1995; 154: 2096-9.

82. Walden PD, Gerardi C, Lepor H. Localization and expression of the alpha1a alpha1b and alpha1d adrenoceptors in hyperplastic and nonhyperplastic human prostate. *J Urol* 1999; 161: 635-40.
83. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, et al. Identification, quantification and localization of mRNA for three distinct alpha-1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol* 1993; 150: 546-51.
84. Caine M, Raz S, Ziegler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975; 27: 193-202.
85. Ruffalo RR Jr, Nichols AJ, Stadel JM, et al. Structure and function of alpha-adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 475-81.
86. Kenny BA, Naylor AM, Carter AJ, et al. effect of alpha 1 adrenoceptor antagonists on prostatic pressure and blood pressure in the anesthetized dog. *Urology* 1994; 44: 52-3.
87. Tsujii T, Azuma H, Yamaguchi T, et al. A possible role of decreased relaxation mediated by  $\beta$ -adrenoceptors in bladder outlet obstruction by benign prostatic hyperplasia. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 803-7.
88. Yokoyama O, Yusup A, Oyama N, Aoki Y, Miwa Y, Akino H. Improvement in bladder storage function by tamsulosin depends on suppression of C-fiber urethral afferent activity in rats. *J Urol* 2007; 177: 771-75.
89. Almeida Kiguti LR, Pupo AS. Investigation of the effects of alpha1-adrenoceptor antagonism and L-type calcium channel blockade on ejaculation and vas deferens and seminal vesicle contractility in vitro. *J Sex Med* 2012; 9:159-68.
90. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006; 98: 1019-24.
91. Akin Y, Gulmez H, Ates M, Bozkurt A, Nuhoglu B. Comparison of alpha blockers in treatment of premature ejaculation: a pilot clinical trial. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15: 3805.
92. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1976; 48: 255-63.
93. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1986; 136: 1-4.
94. Olsson CA, Siroky MB, Krane RJ. The phentolamine test in neurologic bladder dysfunction. *J Urol* 1977; 117: 481-5.

95. Hofner K, Jonas U. Alfuzosin: a clinically uroselective alpha-1 blocker. *World J Urol* 2002; 19: 405-12.
96. Jardin A. Alfuzosin. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*; 1996; 429-41.
97. Elhilali M, Emberton M, Matzkin H, van Moorselaar RJ, Hartung R, Harving N, et al. Long term efficacy and safety of alfuzosin 10 mg once daily: a 2-year experience in 'real life' practice. *BJU Int* 2005; 97: 513-9.
98. McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG; alfaur study group. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology* 2005; 65: 83-90.
99. Lepor H, Baumann M, Shapiro E. The alpha adrenoreceptor binding properties of terazosin in the human prostate and canine brain. *J Urol* 1988; 140: 664-7.
100. Ishizuka O, Nishizawa O, Hirao Y, Ohshima S. Evidencebased meta-analysis of pharmacotherapy for benign prostatic hypertrophy. *Int J Urol* 2002; 9: 607-12.
101. Lepor H, Auerbach S, Pures-Baez A, Narayan P, Soloway M, Lowe F, et al. A randomized multicenter placebo-controlled study of efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 1467-74.
102. Lepor H and Multicenter Study Group. Long term efficacy and safety of doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995; 153: 273-77.
103. Fitzpatrick JM, Desgrandchamps F. The clinical efficacy and tolerability of doxazosin standard and gastrointestinal therapeutic system for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* Mar 2005; 95: 575-9.
104. Kirby RS. Doxazosin in the treatment of obstruction of the lower urinary tract. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*; 1996; pp287-93.
105. Calò LA, Pagnin E, Davis PA, Lodde M, Mian C, Semplicini A, et al. Effect of doxazosin on oxidative stress-related proteins in benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2006; 76: 36-41.
106. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006; 97: 34- 8.
107. Taguchi K, Saitoh M, Sato S, Asano M, Michel MC. Effects of tamsulosin metabolites at alpha-1 adrenoceptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 1-5.
108. Miyazawa Y, Blum RA, Schentag JJ, Kamimura H, Matsushima H, Swartz H, et al. Pharmacokinetics and safety of tamsulosin in subjects with normal and impaired renal and hepatic function. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62: 603-21.

109. Thomas Anthony McNicholas, MBBS, RCCS, FEBU, Roger Sinchain Kirby, MD, MA, FRCS ve Herbert Lepor, MD, Bening prostat hiperplazisinin Değerlendirilemsi ve Cerrahi Dışındaki Tedavileri, Campell Üroloji, Yaman Ö. Editör. 2014; 2630.
110. Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol*. 2000; 163: 496–8.
111. Ohnishi K, Watanabe H, Ohe H. Development of benign prostatic hyperplasia estimated from ultrasonic measurement with long-term follow-up. *Tohoku J Exp Med*. 1987; 151: 51-2.
112. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two year placebocontrolled study. The Scandinavian BPH study group. *Urology* 1995; 46: 631-7.
113. Vaughan D, Imperato-McGinley J, McConnell J, et al. Long term (7 to 8-year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 1040-104.
114. Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *Eur Urol* 2000; 38: 563-8.
115. Andersen 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* 1997; 49: 839-45.
116. Norman RW, Coakes KE, Wright AS, et al. Androgen methabolism in men receiving finasteride before prostatectomy. *J Urol* 1993; 150: 1736-9.
117. Oesterling JE, Roy J, Agha A, et al. Biologic variability of prostate specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: Effects of finasteride. The Finasteride PSA Study Group. *Urology* 1997; 50: 13-8.
118. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5 alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2002 ;19: 413-25.
119. Roehborn CG, Boyle PJ, Nickel C, et al. On behalf of the ARIA3001, ARIA3002 and ARIA3003 study investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434-41.

120. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the Dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82-8.
121. El Etreby MF, Nishino Y, Habenicht UF, et al. Atamestane, a new aromatase inhibitor for the management of benign prostatic hyperplasia. *J Androl* 1991; 12: 403-14.
122. Wilt TJ, Ishani A, MacDonald R. Pygeum africanum extracts improve symptoms and urodynamics in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1:CD001044.
123. Lowe FC, Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 15-8.
124. Chapple CR, Roehrborn CG, McVary K, Ilo D, Hennes C, Viktrup L. Effect of tadalafil on male lower urinary tract symptoms: an integrated analysis of storage and voiding international prostate symptom subscores from four randomised controlled trials. *Eur Urol* 2015; 67: 114-22.
125. Dimitropoulos K, Gravas S. Solifenacin/tamsulosin fixed-dose combination therapy to treat lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Drug Des Devel Ther* 2015; 19: 1707-16.
126. Chung BH, Lee JY, Lee SH, Yoo SJ, Lee SW, Oh CY. Safety and efficacy of the simultaneous administration of udenafil and an alpha-blocker in men with erectile dysfunction concomitant with BPH/LUTS. *Int J Impot Res* 2009; 21: 122-8.
127. De la Rosette J, Madersbacher S, Alivizatos G, et al. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia *Eur Urol* 2004; 11: 1-13.
128. McGowan S, Smith G:Anesthesia for transurethral prostatectomy:a comprasion of spinal introduced analgesia with two methods of general anesthesia. *Anesthesia* 1980; 35: 847.
129. Nielson K, Anderson K, Asbjorn J,etal: Blood loss intransurethral prostatectomy: epidural versus general anesthesia. *Int Urol Nephrol* 1987; 19: 287.
130. Mebust WK, Höltgrewe HL, Cocke ATK, et al: Transurethra prostatectomy: immediate and postoperative complication. A cooperative sîudy of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol* 1989; 141: 243-4.
131. Jepsen JV, Bruskewitz RC. Surgical and nonsurgical invasive treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today (Bare)* 1998; 34: 353-60.
132. Goğus O. Acık Prostatektomi. In: Levent T, Onder Y. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1: 100.



133. Stutzman RE. Open Prostatectomy. in: Glenn JF Ed. Urologic Surgery 4th ed. Lippincott company, Pennsylvania; 1991; 585-602.
134. Han M, Alfert HJ, Partin AW. Retropubic and suprapubicopen prostatectomy. Campbell's Urology 8th edition. Philadelphia. Saunders:2002; 1423-34.
135. Susani M, Madersbacher S, Kratzik C, et al. Morphology of tissue destruction induced by focused ultrasound. Eur Urol 1993; 23: 34.
136. Naspro R, Salonia A, Colombo R, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. Update of the minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol 2005; 15: 49-53.
137. d'Ancona FC. Nonablative minimally invasive thermal therapies in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol 2008; 18: 21-7.
138. Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. Eur Urol 2006; 49: 970-8.
139. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. Guideline on the treatment of non-neurogenic male LUTS. EAU Guidelines 2011; 37-57.
140. Bedük Y: Lazer Prostatektomi in: Özen H A, Özkarde H Ed. Benign Prostat Hiperplazisi, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 1996; 214-25.
141. Kaplan SA and Te AE: Transurethral electrova-porization of the prostate: A novel method for treating men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1995; 45: 566-72.
142. Yiğit AKIN, Aliseydi Bozkurt, Muzaffer Oğuz Keleş, Hakan Gülmez, Murat Şahin, Barış Nuhoğlu. Benign Prostat Hiperplazisi'nin Yeni Minimal İnvaziv Tedavi Seçeneği: Prostat İçerisine Urolift® Uygulaması, Erken Dönem Sonuçları ile Türkiye'den ilk vaka serisi. JAREM 2013; 3: 74-8.
143. Fuchs R, Stelzer I, Haas HS, Leitinger G, Schauenstein K, Sadjak A. The alpha1-adrenergic receptor antagonists, benoxathian and prazosin, induce apoptosis and a switch towards megakaryocytic differentiation in human erythroleukemia cells, Ann. Hematol 2009; 88: 989-97.
144. González-Juanatey JR, Iglesias MJ, Alcaide C, Piñeiro R, Lago F. Doxazosin induces apoptosis in cardiomyocytes cultured in vitro by a mechanism that is independent of alpha1-adrenergic blockade. Circulation 2003; 107: 127-31.
145. Partin JV1, Anglin IE, Kyprianou N. Quinazoline-based alpha 1-adrenoceptor antagonists induce prostate cancer cell apoptosis via TGF-beta signalling and I kappa B alpha induction. Br J Cancer 2003; 88: 1615-21.

146. Anglin IE, Glassman DT, Kyprianou N. Anglin IE, Glassman DT, Kyprianou N. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002; 5: 88-95.
147. García-Cazarín ML, Smith JL, Clair DK, Piascik MT. The alpha1D-adrenergic receptor induces vascular smooth muscle apoptosis via a p53-dependent mechanism. Mol Pharmacol 2008; 74: 1000-7.
148. Kyprianou N, Benning CM. Suppression of human prostate cancer cell growth by alpha1-adrenoceptor antagonists doxazosin and terazosin via induction of apoptosis. Cancer Res 2000; 60: 4550-5.
149. Kojima Y, Sasaki S, Oda N, Koshimizu TA, Hayashi Y, Kiniwa M, et al. Prostate growth inhibition by subtype-selective alpha(1)-adrenoceptor antagonist naftopidil in benign prostatic hyperplasia. Prostate 2009; 69: 1521-8.
150. Paick JS, Cho MC, Song SH, Kim SW, Ku JH. Impacts of the quinazoline-based alpha1-antagonist, terazosin, and of the sulfonamide derivative, tamsulosin, on serum prostate-specific antigen and prostate volume. J Korean Med Sci 2008; 23: 509-13.
151. Lujan M, Ferruelo A, Paez A, Moreno A, Berenguer A. Prostate apoptosis after doxazosin treatment in the spontaneous hypertensive rat model. BJU Int 2004; 93: 410-4.
152. Turkeri LN, Ozyürek M, Ersev D, Akdaş A. Apoptotic regression of prostatic tissue induced by short-term doxazosin treatment in benign prostatic hyperplasia. Arch Esp Urol 2001; 54: 191-6.

