T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK SERUM PSA SEVİYESİ VE NEGATİF PROSTAT BİYOPSİ SONUCU OLAN BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ HASTALARDA PROSTATEKTOMİ SONRASI TEKRAR DEĞERLENDİRME

Dr. Şenol ADANUR

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Özkan POLAT

UZMANLIK TEZİ
ERZURUM-2009

İÇİNDEKİLER

ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. Prostat Glandının Morfolojisi	3
1.1. Prostatın Zonal Anatomisi	3
1.2. Prostatın vasküler ve Lenfatik Yapısı	5
1.3. Prostat Embriyolojisi	5
2. Prostat Spesifik Antijen	6
3. Serum PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler	9
4. Transrektal Ultrasonografi ve Prostat Biyopsisi	10
5. Benign Prostat Hiperplazisi ve Prostat Spesifik Antijen	12
6.Benign Prostat Hiperplazisinde Cerrahi Tedavi	13
MATERYAL VE METOD	16
BULGULAR	19
TARTIŞMA	24
SONUÇLAR	30
KAYNAKLAR	32

ONAY

Üroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Şenol ADANUR'un "Yüksek serum PSA seviyesi ve negatif prostat biyopsi sonucu olan benign prostat hiperplazili hastalarda prostatektomi sonrası tekrar değerlendirme" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 05.10.2007 tarih 7 sayı ve 57 no'lu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 27.11.2007 tarih 6 sayı ve 27 no'lu kararları ile uygun görülmüş ve 28.11.2007 tarih ve 1200 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince gerek etik gerekse mesleki her türlü cerrahi bilgi ve beceriyi edinmemde büyük emekleri olan, değerli hocalarım; Prof. Dr. Güray Okyar'a, Prof. Dr. Azam Demirel'e, Prof.Dr. Özkan Polat'a, Doç. Dr. İsa Özbey'e, Doç. Dr. Yılmaz Aksoy'a, Yrd. Doç. Dr. Turgut Yapanoğlu'na ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi arz ederim.

Dr. Şenol ADANUR

ÖZET

Bu çalışmamızda, yüksek serum prostat spesifik antijen (PSA) değerleri nedeni ile prostat biyopsisi alınan ve histopatolojik tanısı tümör negatif olarak rapor edilen hastaların, prostatektomi sonrasında rezeke edilen prostat dokularının histopatolojik değerlendirilmesi ve postoperatif 3. ve 6. aylarda serum PSA seviyelerindeki değişikliklere bakılarak benign prostat hiperplazisi (BPH)'ne bağlı PSA yükselmesinin postoperatif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalında yapıldı. Serum PSA değeri 4 ng/mL'nin üzerinde olan 100 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan kliniğimizdeki ultrasonografi cihazı ile prostat histopatolojisini belirlemek için 14 kadran tru-cut prostat biyopsisi alındı. Biyopsi materyalleri Patoloji Anabilim dalında incelendi. Prostat biyopsi sonuçları tümör negatif gelen hastalara transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) veya açık prostatektomi operasyonu uygulandı. Operasyonda rezeke edilen prostat dokuları histopatolojik olarak değerlendirildi. Operasyon sonrası 3. ay ve 6. ay da hastalar kontrole çağrılarak serum total PSA (tPSA) ve serbest PSA (fPSA) düzeyleri Biyokimya Anabilim Dalı hormon laboratuarında çalışıldı.

İstatistiki analiz için Kolmogorov-Smirnov, Friedman varyans analiz testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. $P < 0.05$ olması durumunda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Operasyon öncesi ortalama tPSA ve fPSA değerleri ile operasyon sonrası 3. ay ve 6. ay ortalama tPSA ve fPSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi($p=0,0001$). Hastaların postoperatif materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda % 84'ünde BPH, % 12'sinde BPH+prostatit ve % 4'ünde prostat kanseri tespit edildi.

Sonuç olarak, serum PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi yapıldıktan sonra patoloji sonucu tümör negatif rapor edilen BPH'lı hastalar, şüphe edilmeden opere edilebilmekte ve operasyon sonrası serum PSA değerlerinin anlamlı derecede düşerek normal seviyenin altına indiği görülmektedir. Prostatektomi geçiren hastalarda ameliyat sonrası serum PSA düzeyleri yorumlanırken dikkatli olunmalı ve bu hasta grubunda yeni ve normalden daha düşük bir referans aralığının oluşabileceği akılda tutulmalıdır.

SUMMARY

In this study, we acmed to evaluate postoperatıvely the ıncrease of prostate specific antigen (PSA) depending on benign prostaet hyperplasie (BPH) by examıning the changes in the levels of serum PSA ın 3rd and 6th month and to evaluate histopathologıcaly prostate tıssues resected after prostotectomy in the patients whose histopathologic diagnosis was reported as tumous negative and taken their prostate biopsies due to high serum prostate specific antigen values.

This study was carried out in Urology Depertment, Medical Faculty, Ataturk University . 100 patients whose serum PSA values are over 4 ng/mL were ıncluded in the study. 14- quadrant tru-cut prostate biopsy was taken from the patients by means of ultrasonography device ın order to detect prostate histopathology. Biopsy materials were examıned ın Pathology Depertment. Transurethral prostate resection or open prostatectomy was applied to the patients whose prostate biopsy results were as tumor negative. In the operation prostate tissues resected were evaluated histopathologically. After the operatıon, the patients were ashed to come to controls at 3rd and 6th month, and thehr serum total PSA (tPSA) and free PSA (fPSA) levels were examined ın hormone laboratuary of Biochemictry Department.

For statistics analysis, Kolmogorow-Smirnov and Friedman variance analysis test and Wilcoxon test was used. In case of $p< 0,05$, the dıstıction was accepted as statistically significant.

It was found out that there was statıstıcally sıgnificant dıstinctıon between average tPSA and fPSA values before operatıon and average tPSA and fPSA values after 3rd and 6th months of operation (p=0,0001). In the result of histopathologic evaluation of postoperative materials of the patients, ıt was found out that there was BPH in % 84 of the patients and BPH+prostatit in % 12 of the patients, and prostat cancer in % 4 of the patients.

In conclusion: Due to the high serum PSA, after prostate biopsy had been made, BPH patients whose pathology result become as tumor negative were able to be operated without suspicion, and after operation, ıt was obserwed that their serum PSA levels reduced under normal range significantly. In the patients undergon prostatectomy, while serum PSA level after operation were interproted, one should be bear in mind there may form a new and low reference interval lower than normal.

GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat bezini etkileyen benign ve malign hastalıklar erkeklerde ileri yaşlarda görülen en önemli durumlardandır. BPH, yaşlı erkeklerde en sık tanı alan ve tedavi edilebilen bir hastalık olup 60 yaş grubundaki erkeklerin yaklaşık % 60'ında mevcuttur(1). Prostat bezinden gelişen kanserler ise çoğunlukla prostat adenokarsinomu histolojisinde olup, gerek başlangıç yaşı gerekse semptomları ile klinik olarak BPH'den ayırt edilmesi erken evrede oldukça zor olan bir durumdur(2).

BPH ve prostat kanserinin ayırıcı tanısında klinikte en sık kullanılan parametre; bir biyokimyasal belirteç olan serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyidir(3). Serum PSA değerinde üst sınır 4.0 ng/ml olarak kabul edilmektedir. Ancak literatürde prostat kanserli olguların yaklaşık % 20 kadarında serum PSA düzeyi 4.0 ng/ml'nin altında tesbit edilmiştir(4).

Klinik kullanımda serum PSA değeri prostat kanseri ile özdeşleştirilse de PSA gerçekte kansere değil organa spesifik bir belirleyicidir. Hiperplazik, neoplazik ve nonkanseröz prostat epitelyal hücreleri tarafından üretilebilmektedir(5). PSA değerinde yükselmeye neden olan kanser dışında bir çok faktör bulunmaktadır. PSA değerleri rektal tuşe, prostat masajı, sistoskopi, TUR-P ve transrektal ultrasonografi (TRUS) gibi girişimler sonrası yükselebileceği gibi, prostatitlerde ve BPH'da da yükselebilir(6,7,8).

PSA düzeyleri belli sınırların üzerindeki hastalarda prostat kanseri olasılığı artmakla birlikte, kanser dışında bir çok faktör de PSA'yı arttırabileceğinden dolayı ayırıcı tanıda diğer tanısal yöntemlerede gereksinim duyulmaktadır(7). Görüntüleme yöntemleri arasında prostat kanseri tanısında en sık kullanılan yöntem TRUS'dur. TRUS'un prostat kanserini saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olmadığından, yüksek PSA ve patolojik TRUS bulgularına rağmen prostat kanserinin kesin tanısı ancak biyopsi ile konulabilmektedir(9).

BPH'nin ilaçla tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen, cerrahi tedavi hala önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde yaygın olarak transüretral girişimler veya açık enükleasyon cerrahi tedavide başvurulan yöntemlerdir.

Yüksek serum PSA seviyesine sahip ancak biyopsi sonucu kanser açısından negatif olan hastalar üroloji pratiğinde bir problem olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Alt üriner sistem semptomları olup malignensi tesbit edilemeyen BPH'lı olgularda PSA'nın yükseldiği bilinmektedir. Biyopsi sonucu negatif ise, hastalar yakın takibe alınmakta ve bir çok vaka rebiyopsi işlemine tabi tutulurken, bir kısmı özelikle prostatit düşünüldüğü takdirde uygun antibiyotik tedavisinden sonra tekrar değerlendirilmektedir(10).

Bütün bunlara rağmen hala PSA yüksekliğini izah eden bir patoloji ortaya konulamadığında, yapılan prostatektomi işleminin PSA seviyesinin normale dönmesine yol açtığı bilinmektedir(10).

Bu çalışmamızda, yüksek serum PSA değerleri nedeni ile TRUS eşliğinde prostat biyopsisi alınan ve histopatolojik tanısı tümör negatif olarak rapor edilen hastaların, TUR-P veya açık prostatektomi sonrasında rezeke edilen prostat dokularının histopatolojik incelenmesi ve preoperatif serum PSA seviyeleri ile postoperatif 3. ve 6. aydaki serum PSA seviyelerindeki değişikliklere bakılarak BPH'ne bağlı PSA yüksekliğinin postoperatif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Prostat Glandının Morfolojisi

Prostat bezi mesanenin hemen altında fibromüsküler bir stroma içinde 30-50 adet tübüloalveoler gland içeren sekretuar bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekstretuvar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır. Normal bir prostat ortalama 18 gr ağırlığındadır. Transvers olarak 35 mm, vertikal ve anterioposterior eksenlerde 25 mm uzunluğundadır.

Prostat bezi şekil olarak sıkıştırılmış, ters yüz edilmiş konik bir yapı olarak erkek üretrasını sarar ve mesane boynu ile devam eder. Apeksi inferiorda ürogenital diafragmanın süperior fasiasının üstünde yer alır. Prostat bezi posterior, anterior ve iki inferolateral olmak üzere dört yüzeye sahiptir.

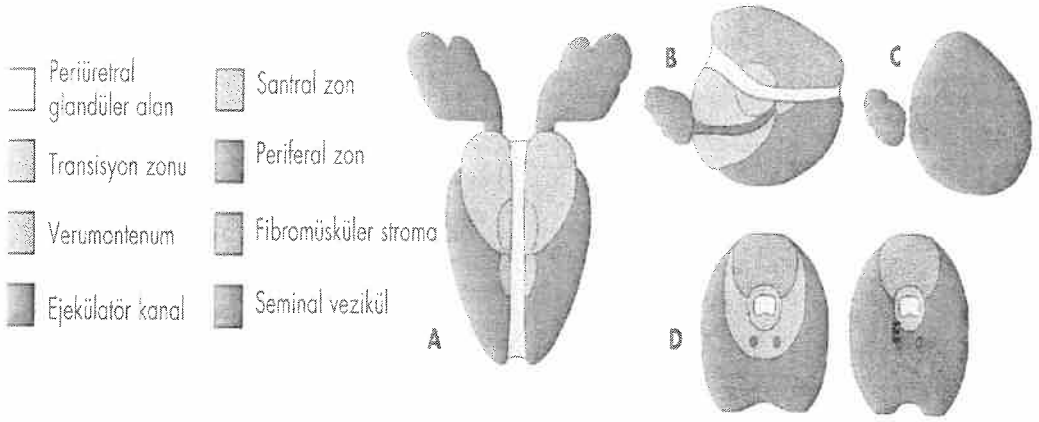
Posterior yüzeyi rektum ampullasından kendi kapsülü ve denonvillies fasiası ile ayrılmıştır. Apekste puboprostatik ligament ile pubik kemiğe tutunur. Anterior yüz dar ve konveks olup simfizis pubisten 2 cm kadar uzakta bulunurken, aradaki boşluk zengin ven pleksusu (*Santorini pleksusu)* ve gevşek bağ dokusu ile doludur. Üretra, prostatı önden arkaya delerek geçer ve prostat apeksinin anteriosüperiorundan çıkar. İnferolateral yüzü çıkıntılıdır ve levator ani kasının anterior parçası ile ilişkilidir(11).

Prostat % 70 glandüler elemanlardan ve % 30 fibromüsküler stromadan oluşmuştur. Stroma kapsülle devam edip kollojen ve yoğun düz kastan oluşur. Prostatın bezleri genelde tubuloalveolar yapıda olup kübik yada kolumnar epitel ile döşelidir. Nöroendokrin hücreler dağınık olarak sekretuar hücrelerin arasında bulunur. Epitelyal hücrelerin altında bulunan her bir asinüsü döşeyen yassı bazal hücrelerin, sekretuar epitelin kök hücreleri olduğuna inanılır(12).

1.1. Prostatın Zonal Anatomisi

Lowsley sınıflamasına göre prostat; anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral loblar olmak üzere 5 lobdan oluşmaktadır.

Mc Neal 1968'de günümüz zonal anotomi kavramını getirmiştir. Buna göre glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üç, nonglandüler yapıları ise anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır(11)(Şekil 1).



Şekil 1. Prostatın zonal anotomisi. A: Koronal kesit, midprostat; B: Sagital orta hat kesiti; C: Lateral prostat ve seminal vezikül sagital kesiti; D: Prostat tabanının aksiyel kesiti; E: Periferal zon, üretral ve periüretral glandüler alanı gösteren bez apeksinin aksiyel kesiti.

Periferal Zon: Prostatın en büyük bölümüdür. Total glandüler dokunun % 70'ini içerir(11). Prostat bezinin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin % 70'i bu zondan kaynaklanır, ayrıca kronik prostatit tarafından en sık etkilenen zondur(12).

Santral Zon: Proksimal üretral segmentin posteriorunda yerleşmiş kama şeklinde vezikülo seminalislerden verumontanuma doğru uzanan, ejekülatör duktusları saran glandüler bir dokudur. Prostatın glandüler fonksiyon yapan diğer % 20'lik bölümünü oluşturur. Kanalları ejekülatör kanalların yanına açılır. % 10 kanser orjin yeri olup, periferal zonun tutulduğu olgularda sıklıkla invaze olmaktadır(13,14).

Transizyonel Zon: Proksimal ve distal üretranın birleştiği bölgede küçük bir grup glanddan oluşur. Tüm prostatın % 5'inden azını oluşturmasına rağmen

fonksiyonel önemi çok fazladır. BPH'nin köken aldığı zon olarak bilinmektedir(11). Prostat adenokarsinomunun % 20'si bu zondan köken alır(12).

Anterior Fibromüsküler Stroma: Prostat hacminin üçte birini oluşturur ve glandüler yapı içermez. Bu bölge mesane boynundan çizgili sfinktere kadar uzanır, ancak büyük bir kısmı prostatın adenomatöz büyümesinde glandüler doku tarafından kaplanır. Prostatik kapsül, anterior visseral fasia ve preprostatik sfinkterin ön kısmı ile devamlılık gösterir. Elastin, kollojen, düz ve çizgili kastan oluşmuştur. Bu zon nadiren kanser tarafından invaze edilir(12).

Preprostatik Sfinkter: Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler elemanlar içermez ve retrograd ejekülasyonu önlemekle görevlidir(11).

1.2. Prostatın Vasküler Ve Lenfatik Yapısı: Prostatın temel kan akımı hipogastrik arterin anterior dalının bir parçası olan inferior vezikal arterden sağlanır. Arteria pudenta interna ile arteria rektalis media da prostatın arterial beslenmesine katkıda bulunur. Prostatın venöz drenajı ise derin dorsal venle birleşerek internal iliak venlere olmaktadır. Prostatın primer lenfatik akımı obturatuar, internal ve eksternal iliak lenf nodlarına olmaktadır(11).

1.3. Prostat Embriyolojisi:

Prostat mezonefrik kanal girişinin yukarı ve aşağısındaki üretral epitelyum tomurcuklarından gelişir. Bu basit tubüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanırlar. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tubüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. Haftada musküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür. Beş grup epitelyum tomurcuğundan beş farklı lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirinden oldukça ayrık olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşirler. Her bir lobun tubülleri iç içe girmeyip yan yana bulunurlar(15).

2. Prostat Spesifik Antijen

PSA, 19. kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanan 33 k dalton ağırlığında bir glikoproteindir(16,17). Yapısal olarak 237 amino asit rezidüsüyle 5 disülfid bağı ve N oligosakkarid zinciri formunda karbonhidrat içermektedir(18,19). PSA, kimotripsine benzer şekilde serin proteaz aktivitesine sahiptir(20).

Prostat bezinin duktal ve asiner epitelyumunda sentezlenen PSA, seminal plazmaya 0,5-2.0 gr/L konsantrasyonunda salgılanmaktadır(21). Bu konsantrasyon serumdaki miktarın (0,1-4.0 ng/mL) yaklaşık bir milyon katıdır. Prostat dokusu dışında PSA üretimi düşük konsantrasyonlarda paraüretral ve perianal bezlerde yapılmaktadır. PSA ayrıca apokrin ter bezleri, normal meme dokusu ve anne sütünde bulunmaktadır. Adrenal neoplazmlar (nöroblastoma), renal hücreli karsinom ve meme kanseri gibi malign dokularda da düşük konsantrasyonlarda PSA sentezlenebilmektedir(22,23,24,25,26).

PSA' nın vucüttaki fonksiyonu, bir seminal protein olan Semenogelin'in proteolizisini sağlayarak seminal sıvının likefaksiyonunu oluşturmaktır. Bu fonksiyonundan dolayı fertilizasyonda rolünün olabileceği düşünülmektedir(27,28).

PSA'nin metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği öne sürülsede ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanamamıştır(29). PSA'nin yarı ömrünü etkileyen bir hastalık bilinmemektedir. Toplam PSA'nın (serbest ve bağlı formları) ortalama yarı ömrü 2,6 gündür (2.0-3.1 gün arası)(30). Serbest PSA göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu için normal klirens ile elimine edilebilir. Serbest PSA'nin ortalama yarı ömrü ise 1,5 saattir(31).

PSA değerlerinin BPH ve prostat kanserli hastalarda önemli oranlarda kesişmesi, prostat kanserinde PSA'nın spesifite ve sensitivitesinin yetersizliği nedeniyle prostat kanserinin erken tanı, evreleme ve izleminde kullanılmak üzere PSA bazlı farklı türevler geliştirilmiştir.

PSA'nın klinik uygulamadaki etkinliğini arttırmak amacıyla 4 metod önerilmektedir.

1. Yaşa spesifik PSA

2. PSA velositesi

3. PSA dansitesi

4. PSA'nın moleküler formları

1. Yaşa spesifik PSA: Yaşa spesifik PSA değerlerinin kullanılması ile PSA'nın özgüllük ve duyarlılığının artırılabileceği gösterilmiştir. Kanser olmayan olgularda PSA'nın her yıl 0,04 ng/ml ve BPH'lı erkeklerde ise 0,2 ng/ml yükseldiği belirlenmiştir. Buna göre olabilecek en yüksek normal PSA düzeyleri 40-49 yaş arası için 2,5 ng/ml, 50-59 yaş için 3,5 ng/ml, 60-69 yaş için 4,5 ng/ml ve 70-79 yaş için 6,5 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Bu değerlerin ortaya konulması ile bu ölçünün yaşlılardaki özgüllüğü ve gençlerdeki duyarlılığı artırılmış olmaktadır. Duyarlılığın yükselmesi nedeniyle de PSA'sı yüksek yaşlı erkeklerde daha az biyopsiye ihyiyaç duyulacaktır. Yaşa spesifik PSA değerleri göz önüne alınarak kür şansı fazla olan genç hastalarda erken evrede daha fazla tanı konulabilecek, tedavinin gerekmediği yaşlı hastalarda ise daha az tanı konulabilecektir.

2. PSA Velositesi: Biyopsi sonucu negatif olmasına rağmen yüksek PSA değeri olan hastaların takiplerinde biyopsinin tekrarlanma gerekliliği açısından PSA velositesi belirlenmelidir. Yapılan çalışmalarda kanserli erkeklerin PSA'nin yılda 0,75 ng/ml veya daha fazla yükseldiği gösterilmiştir. 0, 6 veya 12. aylarda alınan üç PSA değeri 0.75 ng/ml veya daha üstünde bir yükselme trendi gösteriyorsa biyopsi tekrarlanmalıdır(32).

3. PSA Dansitesi (PSAD): PSAD, toplam serum PSA değerinin (ng/ml), TRUS ile ölçülen prostat hacmine (cc) bölünmesiyle hesaplanan ve biyopsi gerekliliğini belirlemek için kullanılan bir yöntem olarak önerilmiştir.

PSAD toplam PSA değeri 4-10 ng/ml arasında ve parmakla rektal muayene (PRM)'de normal prostat dokusu palpe edilen erkeklerde prostat kanseri ile BPH'nin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır(33).

İlk biyopsinin negatif ve takip PSA'leri yükselme trendinde olanlar ve yükselmiş PSA'nin BPH nedeniyle büyümüş prostata bağlı olabileceği durumlarda PSAD'ne bakılmalıdır(32). PSAD ile saptanan değerin 0,15 düzeyinin üzerinde olmasının prostat kanseri, 0,15 oranının altında olmasının ise benign hastalık lehine olduğu kabul edilmektedir. PSA dansitesi için 0,15 eşik değer olarak alındığında toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda prostat kanseri saptama oranı artmaktadır(33).

Hiperplazinin histolojik lokalizasyonu nedeniyle PSA'nın büyük çoğunluğunun transizyonel bölgede üretilmesi, periferal ve santral alanlarda PSA üretiminin sabit veya daha az olmasından dolayı prostat kanseri tanısında özgünlüğü arttırmak amacıyla transizyonel zon PSA dansitesi oluşturulmuştur. PSA/transizyonel bölge hacmi (cc) oranlamasıyla hesaplanmaktadır(34). Çalışmalar transizyonel zon PSAD'nin 0,35'in altında olmasının BPH lehine, üstünde olmasının ise malignite lehine olduğunu ortaya koymaktadır(32).

4. PSA'nın Moleküler formları:

PSA'nın 3 major moleküler formu tanımlanmıştır.

1. Alfa-1 antikimotripsine bağlı PSA (PSA-ACT)
2. Serbest PSA (fPSA)
3. Alfa-2 makroglobuline bağlı PSA (PSA-A2M)

PSA, serumda primer olarak PSA-ACT olarak bulunur. Çok az bir kısmı PSAF halindedir.Günümüz teknikleri ile bu iki PSA formu tesbit edilebilmektedir. PSA-A2M ise immünoreaktif olmayıp herhangi bir teknik ile tesbit edilemez. PSA-ACT belirlenirken katepsin-G ile çapraz reaksiyona bağlı olarak inhibe edildiği için yüksek oranda yanlış sonuçlar elde edilmektedir. Dolayısıyla çalışmalar fPSA ve tPSA seviyelerinin belirlenmesi ve bunların oranı üzerine odaklanmıştır.

Total PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olanlarda fPSA/tPSA oranının, kanser belirlemede en geçerli beliryeyici olduğu düşünülmektedir. fPSA/tPSA oranının eşik değeri % 15 olup, bu değerin altı tümör varlığını düşündürüp biyopsi endikasyonu doğurmaktadır(32).

3. Serum PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler

Klinik kullanımda serum PSA değeri prostat kanseri ile özdeşleştirilse de PSA gerçekte kansere değil organa spesifik bir belirleyicidir ve hiperplazik, neoplazik ve non-kanseröz prostat epitelyal hücreleri tarafından üretilebilir(5).

PSA, kanser dışında enfekte ve BPH'li prostat dokusunda da yüksek seviyede bulunmaktadır. BPH'li hastalarda transizyonel zonun büyüklüğü kan PSA seviyesinin yüksekliği ile doğru orantılıdır. Bir gram BPH'li doku kan PSA seviyesinin 0,3 ng/ml yükseltirken, 1 gram kanser dokusu kan PSA seviyesini 3,5 ng/ml yükseltmektedir. Kan prostat bariyeri BPH'li hastalarda PSA'nın sirkülasyona geçişini engellemektedir. Ancak kapsül invazyonu veya tümör hücrelerinin ekstraveziküler yayılımında, prostatın hiperplazik büyümesiyle konnektif doku ve stromadaki bütünlüğün bozulması durumunda, enfeksiyon varlığında ve manüplasyonda bu bariyer kırılmakta ve PSA sirkülasyona yüksek konsantrasyonda geçmektedir(32).

Serum PSA düzeyleri çeşitli farmakolojik tedaviler, prostat hastalıkları ve ürolojik girişimlerden geçici olarak etkilenmektedir. Özellikle BPH'ne yönelik uzun süreli tıbbı tedavilerin PSA düzeylerine etkileri her zaman güncelliğini korumaktadır. Günümüzde alfa-1 adrenerjik blokerlerin PSA düzeyini etkilemediği kabul edilmektedir(35). Buna karşın BPH tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç olan finasterid ise 6 aylık tedavi sonrasında hastaların serum PSA düzeylerini ortalama % 50 oranında düşürmektedir(36).

Ejekülasyon da PSA düzeyinde artışa neden olmaktadır(37). Bu artış toplam, serbest ve yüzde PSA düzeylerinde görülmektedir(38). Akut prostatit, subklinik prostatit ve üriner retansiyon değişik derecelerde PSA düzeyini etkilemektedir(39,40,41). Prostat masajı sonrası serum PSA düzeyi yaklaşık 2 kat artarsa da PRM'nin serum PSA değeri üzerinde anlamlı etkisi

saptanamamıştır(42). Sistoskopi veya üretral kateterizasyon ise serum PSA düzeyinde klinik olarak anlamlı artış meydana getirir(43). TRUS'un serum PSA değeri üzerinde anlamlı etkisinin olmamasına karşın, prostat iğne biyopsisiyle PSA düzeylerinde ciddi artış bildirilmektedir(44).

PSA yarı ömrünün 2.0-3.1 gün olmasına karşın PSA değerinin gerçek serum düzeyine dönmesi artışa neden olan girişimin veya hastalığın doğası ve süresinden etkilenmektedir(44). Ejekülasyon sonrası bu süre 48 saattir ve fPSA düzeyi ejekülasyondan 6 saat sonra gerçek serum düzeyine inmektedir(38). Üriner retansiyon sonrasında ise 24-48 saat içerisinde serum PSA düzeyi %50 oranında düşmektedir(43). Akut prostatitin ardından serum PSA düzeyinin taban değere gerilemesi 6-8 haftalık bir dönemde olsa da bazı asemptomatik olgularda düzey yüksek kalabilir(39,40). Prostat biyopsisi sonrası gerçek PSA değerine dönüş süresi 14-17 gün olabileceği gibi bazı hastalarda girişim sonrası PSA yüksekliği 30 gün sürebilir(43,44). Bu nedenle serum PSA değeri klinik tanıda önemli bir etkinliğe sahip olacaksa, akut prostatit veya prostat biyopsisi gibi PSA düzeylerini ciddi oranlarda etkileyen olaylardan sonra 4-6 hafta beklenmesi gerekmektedir(45).

4. Transrektal Ultrasonografi ve Prostat Biyopsisi

TRUS'nin primer rolü, rektal tuşe veya ultrason ile tesbit edilmiş lezyonlara biyopsi işleminin gerçekleştirilmesidir. Prostat kanserinin sonografik görünümü değişkenlik göstermekle birlikte, lezyonların çoğu periferik bölgede hipoekoik özellikte diğerleri ise hiperekoik veya kompleks olarak izlenmektedir. Maligniteler tek nodül veya infiltratif hipoekoik lezyonlar şeklinde izlenir. Prostatit, atrofi, fibrozis, infarkt ve benign prostat büyümesi gibi lezyonlar da hipoekoik görünüm verirler(46).

TRUS ile prostat glandı taban bölümünden apeks bölümüne kadar transvers ve longitüdinal pozisyonlarda incelenmelidir. İnceleme seminal vezikülleri, prostat bezini, mesane tabanını, periprostatik alanı ve rektum duvarını kapsamalıdır.

TRUS klavuzluğunda sistematik 4 veya 6 kadran biyopsi tekniği ile kanserin tanısı, stage ve grade'i daha doğru olarak belirlenmektedir. En sık kullanılan teknik otomatik olarak dizayn edilen bir biyopsi cihazı ile uygulanan tekniktir. Her iki prostat lobundan apeks, orta ve taban olmak üzere toplam 6 kadrandan alınan biyopsiler prostat kanseri için en fazla histolojik ve klinik bilgiyi sağlamaktadır. Prostatın 4-6 segmentinden 8-12 biyopsi alınması en doğru örneklemeyi sağlar(32).

TRUS klavuzluğunda yapılan altı kadran sistematik biyopsilerle günümüzde bir çok periferik zon kanserleri tanımlanmaktadır. Fakat bu biyopsiler transizyonel zon kaynaklı tümörlerin tanısında yetersiz kalmaktadır. Bunun sonucu olarak TRUS eşliğinde anteriordan transizyonel zona doğru yönlendirilen ek biyopsilerle sistematik biyopsiler modifiye edilerek sekize çıkarılmıştır. Böylece transizyonel kaynaklı tümörlerede tanı konulması mümkün olmuştur(47).

TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisinde ulaşılan teknik ilerlemeler ve otomatik biyopsi tabancalarının kullanılmasıyla hastaların duydukları rahatsızlık ve komplikasyonların görülme oranı oldukça azalmıştır.

Biyopsi sonrası en sık görülen komplikasyon hematüridir. Hastaların % 50'sinde bir haftaya kadar uzayan hematüri olabilmektedir. Hematospermi % 30 oranında görülmekte ve işlemi takip eden birkaç hafta içinde geçmektedir. Hastaların % 8'inde vazovagal reaksiyon gelişebilmektedir. Prostat biyopsisinin en önemli komplikasyonu acil müdahale gerektiren bakteriyel sepsisdir. Sepsise bağlı nadirde olsa ölüm olguları bildirilmiştir. Biyopsi sonrası bakteriüri ve bakteriyemi oranları sırası ile % 20-53 ve % 16-73 olarak bildirilmekle birlikte bunlar çoğunlukla asemptomatiktirler. Prostat biyopsisinin diğer komplikasyonları arasında ishal veya kabızlık, üriner retansiyon (% 1-2), subfebril ateş, hematom, perineal şişlik, işeme zorlukları, bulantı, kusma, epididimit ve orşit sayılabilir(48,49).

Profilaktik antibiyotik rejiminin şekli hakkında kesin bir fikir birliği olmamasına karşın, işlem öncesinde başlanan ve biyopsi sonrası birkaç gün kullanılan bir kinolon türevi antibiyotikten oluşan proflaksi rejimi önerilmektedir.

5. Benign Prostat Hiperplazisi ve Prostat Spesifik Antijen

BPH ileri yaş erkek populasyonunda oldukça sık rastlanan önemli bir halk sağlığı problemidir. Kırk yaş ve üzeri erkek populasyonda alt üriner sistem semptomlarının en sık sebebidir. Tedavi edilmediği takdirde semptomlarda artma, yaşam kalitesinde bozulma, akut üriner retansiyon ve cerrahi ile sonlanabilir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, BPH'nin progresif bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle son yıllarda BPH'ne yaklaşım sadece semptomların ortadan kaldırılması ile sınırlı olmaktan çıkmış, progresyonu önlemeye yönelik stratejiler önem kazanmıştır. Klinik progresyon için risk faktörlerinin ortaya konması ve hangi hastanın progresyon gösterebileceğinin tahmin edilmesi, önerilecek tedavi yönteminin belirlenmesi için önemlidir. Uzun süreli izlem sonuçları prostat hacminin yaşla birlikte arttığını, ilk hesaplanan prostat hacmi büyük olan bireylerde prostat büyüme hızının daha yüksek olduğunu, bu bireylerde akut üriner retansiyon ve BPH nedeni ile cerrahi riskinin daha fazla olduğunu göstermiştir.

PSA'nın organa özgü bir protein olması nedeni ile prostat hacmi ile ilişkisi bilinmektedir. Çalışmalar serum PSA değeri yükseldikçe prostat büyüklüğünün arttığını ve klinik progresyon ile PSA arasında güçlü bir bağıntı olduğunu ortaya koymuştur(50). BPH'sı olan erkeklerin yaklaşık %25'inde serum PSA düzeyi 4 ng/mL den fazladır(51). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda PSA testi BPH'sinde ilk değerlendirme testi olarak önerilmiştir(52). PSA düzeyi hem prostat kanseri olasılığı hemde prostat volümü hakkında bilgi vermektedir. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzunda 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan ve PSA düzeyi ile alt üriner sistem semptomlarına bağlı tedavi planının değişebileceği kişilerde PSA düzeyinin ölçümü önerilmektedir(51).

Serum PSA değeri; prostatın büyümesini, semptomların ilerlemesini, yaşam kalitesinin kötüleşmesini, idrar akım hızı ile ilgili parametrelerdeki bozulmayı, akut üriner retansiyon ve prostat cerrahisi gereksinimini öngörmede yararlı bir belirleyici olarak ortaya çıkmaktadır(50).

6. Benign Prostat Hiperplazisinde Cerrahi Tedavi

BPH'nin gelişim mekanizmasının tam anlaşılamadığı ve bu nedenle BPH gelişimini engelleyen tıbbı tedavilerin bulunamadığı için, cerrahi girişime ihtiyaç duyulmakta olup transüretral prostatektomi ve özellikle büyük hacimli prostatlarda açık prostatektomi tedavide halen altın standart konumundadırlar.

6.1. Açık Prostatektomi

Büyümüş prostat adenomlarının alt batın insizyonuyla retropubik veya transvezikal yaklaşımla çıkartılması operasyonudur(53).

Açık prostatektomi endikasyonları:

1. Akut idrar retansiyonu
2. Tekrarlayan veya inatcı üriner enfeksiyon
3. Mesane çıkım obstruksiyonundan kaynaklanan ve medikal tedaviye yanıt vermeyen şiddetli semptomların varlığı
4. Prostattan kaynaklanan şiddetli kanamalar
5. Prostatik obstruksiyon sonucu üst üriner sistemde gelişen patofizyolojik durumlar
6. Obstruksiyona bağlı mesane taşı oluşumu olarak standardize edilmiştir(54).

Cerrahi girişim gerektiren mesane divertikülü, çok büyük multipl veya kırılamayacak kadar sert mesane taşlarının varlığı, üretra darlığı, hipospadias ameliyatlıları ve ortopedik özür nedeniyle litotomi pozisyonu verilemeyen hastalarda da açık prostatektomi gerekmektedir(55). Açık prostatektominin TUR-P ye göre morbiditesi daha yüksek, kateterizasyon ve hastanede kalış süreleri de daha uzundur. Günümüzde TUR-P'nin gelişmesi ve yaygınlaşması ile birlikte sadece büyük prostatlara yapılmaktadır. Büyük prostatlara TUR-P yapıldığında

özellikle uzun operasyon süresine bağlı morbidite oranı artmaktadır. Aynı şekilde küçük prostatlara da açık prostatektomi yapıldığında özellikle mesane boynu kontraktürü olmak üzere komplikasyon oranları yükselmektedir(53).

Operasyonu yapan hekim anotomiyi iyi bilmeli, dış sfinkterin yırtılması ve kapsül perforasyonundan kaçınmalı, hipertrofik prostat dokuların tamamını çıkarmalı, iyi hemostaz yapmalı ve mesane boynunu çok iyi restore etmelidir(56).

Açık prostatektomi sonucu oluşan mortalite ve morbidite oranları son derecede düşüktür. Operasyon sonucu erken ve geç dönemde çeşitli komplikasyonların görülmesi olasıdır(54). Açık transvezikal prostatektominin erken komplikasyonları olarak kanama, idrar ekstravazasyonu, akçiğer embolisi, derin ven trombozu, sistit, epididimit ve yara yerinde abse görülebilir. Son zamanlarda antibiyotik kullanımı, operasyon sırasında pelvik bölge ve venaların fazla travmatize edilmemesi, pasif hareketler, erken mobilizasyon ve bacaklara hava yastıkları kullanılması bu gibi komplikasyonları ileri derecede azaltmış ise de sıfıra indirememiştir(56).

Geç komplikasyon olarak urge veya stres inkontinansı, mesane boynu kontraktürü(%2-5) oluşabilir. Hastaların % 80-90'ında retrograd ejekülasyon, %3-5'inde erektil disfonksiyon oluşabilir(54).

6.2. Transüretral Prostat Rezeksiyonu

TUR-P, bir transüretral rezektoskop ve elektrokoter kullanarak prostatın obstruksiyon yapan adenomatöz kısmının çıkarılması esasına dayanır(57). TUR-P 30 ml'den 80-100 ml rezeksiyon ağırlığına kadar olan prostatlarda uygulanabilen bir tedavi seçeneğidir. Peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar, prostat ağırlığı ve operasyon süresi ile yakın ilişkili olduğu için, işlemin 60 dakikadan daha kısa sürede bitirilmesi gerekmektedir(58).

Obstruktif adenomatöz dokunun rezeke edilmesi için pek çok yöntem (Barnes, Nespit, Alcock-Flocks v.b) tanımlanmıştır. Yöntemlerin tamamının temelinde yatan prensip rezeksiyonun sistematik olarak adım adım yapılmasıdır. Düzensiz yapılacak rezeksiyondan beklenen başarı belirgin olarak düşmektedir(59).

Operasyon uygulanan erkeklerin yaş ortalaması yükselmesine rağmen, TUR-P'ye bağlı gelişen morbidite oranı geniş serilerde % 1'in altında iken mortalite oranı % 0-0,25 olarak bildirilmektedir(60).

TUR-P'ye bağlı en sık görülen intraoperatif komplikasyonlar transfüzyon gerektiren kanama, kullanılan solüsyonların absorbsiyonu neticesinde gelişen dilüsyonel hiponatremi (TUR-P sendromu) ve ekstravazasyondur. Geç dönem komplikasyonlar ise üretral darlık, mesane boynu kontraktürü, inkontinans, impotans ve retrograd ejekülasyondur.

Günümüzde artık BPH'ne yönelik pek çok tedavi alternatifleri sunulmuş olsa da TUR-P, uzun dönem etkinliği kanıtlanmış, kısa dönemde düşük komplikasyon oranına sahip bir tekniktir. Diğer tedavi yöntemlerinin uzun dönem etkinlikleri ortaya konana kadar da altın standart olarak yerini koruyacaktır(53).

6.3. Diğer Tedavi Yöntemleri

- Transüretral prostat elektrovaporizasyonu(TUEV)
- Transüretral prostat insizyonu(TUIP)
- Transüretral lazer prostatektomi(TULAP)
- Transüretral iğne ablasyonu(TUNA)
- Transüretral prostat plazma kinetik vaporizasyonu(PKVP)
- Yüksek şiddetli odaklanmış ultrason(HIFU)
- Hipertermi-Termoterapi
- Balon dilatasyonları
- Stent uygulamaları

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Haziran 2006- Aralık 2008 tarihleri arasında alt üriner sistem semptomları ile kliniğimize başvuran, serum PSA yüksekliğinden dolayı (PSA>4 ng/mL) tru-cut prostat biyopsisi yapılıp patoloji sonuçları tümör negatif olarak rapor edilen ve BPH tanısı ile TUR-P veya açık prostatektomi operasyonu uygulanan toplam 100 hasta dahil edildi.

Kliniğimize başvuran ve çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)'nu da içeren detaylı anamnez alındı. BPH nedeni ile medikal tedavi kullanıp kullanmadığı sorgulandı. Fizik muayene, PRM ve tüm hastaların rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü, üroflowmetri ve üriner sistem USG incelemeleri yapıldı.

Hastaların serum PSA örnekleri PRM işleminden önce alındı. Çalışmaya alınan hastalara son 4 hafta içinde rektal tuşe, sistoskopi, üretral katater, TUR, rektal endoskopik girişimler, prostat masajı, TRUS, prostat biyopsisi gibi herhangi bir ürolojik veya rektal manipülasyon yapılmamıştı.

Serum PSA değerini tesbit etmek için hastaların brakial venlerinden 5 cc kan alınarak vacutanier tüplerine aktarıldı. Alınan kan örnekleri Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi Biyokimya laboratuarına gönderildi. Kanlar 3000 rpm'de 10 dakika soğutmalı santrifüjde santrifüj edildikten sonra serumu ayrıştırıldı. Serumlar 2-8 C' de bekletildikten sonra 24 saat içerisinde PSA konsantrasyonlarına bakıldı. Serumların PSA seviyeleri E-170 Modular cihazında Electro Chemiluminescent immünometric ölçüm yöntemiyle Roche PSA kiti kullanılarak otomatik analizörde ölçüldü.

Serum PSA değeri 4 ng/mLnin üzerinde olan hastalardan prostat hacmi ve morfolojisini belirlemek için TRUS ve prostat histopatolojisini belirlemek için de tru-cut prostat biyopsi alındı. Biyopsi sonucu malignite şüphesi ve PRM'de özelliği olan hastalar çalışmaya alınmayarak 2. biyopsiye yönlendirildi.

TRUS ve tru-cut biyopsi işlemi, kliniğimizde kullanılan Siemens Sano Line-1 (SLE-1) marka ultrasonografi cihazının 7,5 mHz'lik transrektal probu

kullanılarak yapıldı. Biyopsi öncesi tüm hastalara proflaksi amacı ile 1 gün önce oral antibiyotik (Ciprofloksasin 500 mg tablet 2x1) başlanarak işlem sonrası 48-72 saat devam edildi. İşlemden 1 saat önce TRUS'da görüntü artefaktlarını engellemek için lavman (Libalaks®) uygulandı.

TRUS sol dekübit pozisyonda transrektal prob ile yapıldı. Prostat hacmi organın elipsoid olduğu kabul edilerek antero-posterior çap x transvers çap x longitudinal çap x $\pi/6$ formülü ile hesaplandı.

Biyopsi işlemi için tru-cut 18G 22/30 cm otomatik biyopsi iğnesi kullanıldı. Tüm hastalardan sagittal eksende sağ ve sol apex, apex perifer, median, median perifer, bazal, bazal perifer ve sağ ve sol transizyonel zon olmak üzere sistematik 14 kadran prostat biyopsisi alındı. Bu esnada üretraya zarar vermemeye çalışılarak makroskopik olarak 10-15 mm uzunluğunda, 1-2 mm çapında biyopsi örnekleri alındı. Alınan biyopsi materyalleri holland solüsyonunda tesbit edildi. Fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Bunlar değişik oranlarda etil alkolden geçirilerek dehidrate edildi. Ardından Xylol'den geçirilip parafine gömüldü. Bu parafin bloklardan 5µ kalınlığında longitudinal seri kesitler alındı. Preparatlar hematoxylen eozin ile boyanarak Olympus BX50 ışık mikroskopu ile incelendi.

Tüm materyallerin incelenmesi sonrası histopatolojik tanıları tümör negatif olarak rapor edilen hastaların tamamı çalışmamıza dahil edildi. Hastalara klinik BPH nedeni ile açık prostatektomi veya TUR-P uygulandı.

BPH tanısı alan hastaların prostat volümleri 40 cc'den büyük olanlarına suprapubik transvezikal yaklaşımla açık prostatektomi, prostat volümleri 40 cc'nin altında olan hastalara ise cerrahi kapsül görülene kadar tüm adenom dokularının rezeksiyonunu içeren standart TUR-P operasyonu uygulandı. TUR-P operasyonu tercihe göre devamlı akımlı 24 F yada 26 F rezektoskop ile (K.Storz, Olympus) gerçekleştirildi. İrrigasyon solüsyonu olarak %5 mannitol içeren rezektisol kullanılarak operasyon optimum süre olan bir saatte tamamlandı. Operasyon bitiminde hastalara 20 Fr. üç yollu üretral prostatektomi kateteri

takıldı. TUR-P sonrası ortalama 3. günde ve açık prostatektomi sonrası ortalama 5. günde üretral kataterler alındı.

Transvezikal prostatektomi materyalleri ve TUR-P ile rezeke edilen dokular % 10'luk tamponlanmış formaldehit'de tesbit edildi. Fakültemiz Patoloji labaratuarında 5 mm kalınlığında örnekler alındı. Değişik oranlarda etil alkolden geçirilerek dehidrate edildi. Ardından Xylol'den geçirilip parafine gömüldü. Bu parafin bloklardan 5μ kalınlığında longitudinal seri kesitler alındı. Preparatlar hematoxylen eozin ile boyanarak Olympus BX50 ışık mikroskopu ile incelendi.

Histopatolojilerine göre hastalar; prostat kanseri, BPH ve prostatit+BPH olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Operasyon sonrası 3. ve 6. ayda serum PSA düzeylerinin saptanması için hastalar kontrole çağrılarak yeniden değerlendirildi.

Preoperatif serum PSA düzeyleri ile postoperatif 3. ve 6. ay serum PSA düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilerek, PSA'deki değişimlerin histopatolojik tanıyla olan korelasyonu analiz edildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.0 Windows® programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama±standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov ile analiz edildi. Pre-operatif, post-operatif 3. ay ve post-operatif 6. ay fPSA ve tPSA değerleri Friedman varyans analizi ile karşılaştırıldı. İleri analizler ise Wilcoxon testi ile yapıldı. $P < 0.05$ olması durumunda aradaki istatistiksel fark anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kliniğimize Haziran 2006 – Aralık 2008 tarihleri arasındaki 30 aylık peryotta alt üriner sistem semptomları ile başvuran ve serum PSA yüksekliği nedeni ile prostat biyopsisi yapılıp patoloji sonuçları tümör negatif olan 100 hasta BPH tanısı ile opere edildi.

BPH tanısı konulan 100 hastanın 79 (% 79)'una suprapubik transvezikal prostatektomi, 21 (% 21)'ine TUR-P operasyonu yapıldı. Opere edilen hastaların yaş aralığı 43 ile 82 arasında değişmekte olup, ortalama 68,7±7 yıl idi. Hasta grubunun TRUS ile ölçülen ortalama prostat volümü 77,5±45,2 (23-261) cc olarak tespit edildi.

Ameliyat öncesi total PSA (Pre-op tPSA) ortalaması 16,89±16,85 (5-86) ng/mL, ameliyat sonrası 3. ay total PSA (Post-op tPSA 3. ay) ortalaması 1,34±1,27 (0-8) ng/mL, ameliyat sonrası 6. ay total PSA (Post-op tPSA 6. ay) ortalaması 1,59±1,44 (0,2-8,3) ng/mL olarak tespit edildi. Tablo 1'de ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 3. ay ve ameliyat sonrası 6. aydaki total PSA ortalama değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmaları verilmiştir.

Tablo 1. Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 3. ve 6. aydaki total PSA ortalamaları ve istatistiksel olarak karşılaştırılmaları

	Hasta sayısı (n)	**Ortalama serbest PSA (ng/mL)±sd**	**Minimum (ng/mL)**	**Maksimum (ng/mL)**	**P değeri**
Pre-op tPSA	100	16,89±16,85	5,0	86,0	–
Post-op tPSA 3. ay	100	1,34±1,27	0	8,0	0,0001
Post-op tPSA 6. ay	100	1,59±1,44	0,2	8,3	0,0001

ort±sd: ortalama±standart sapma

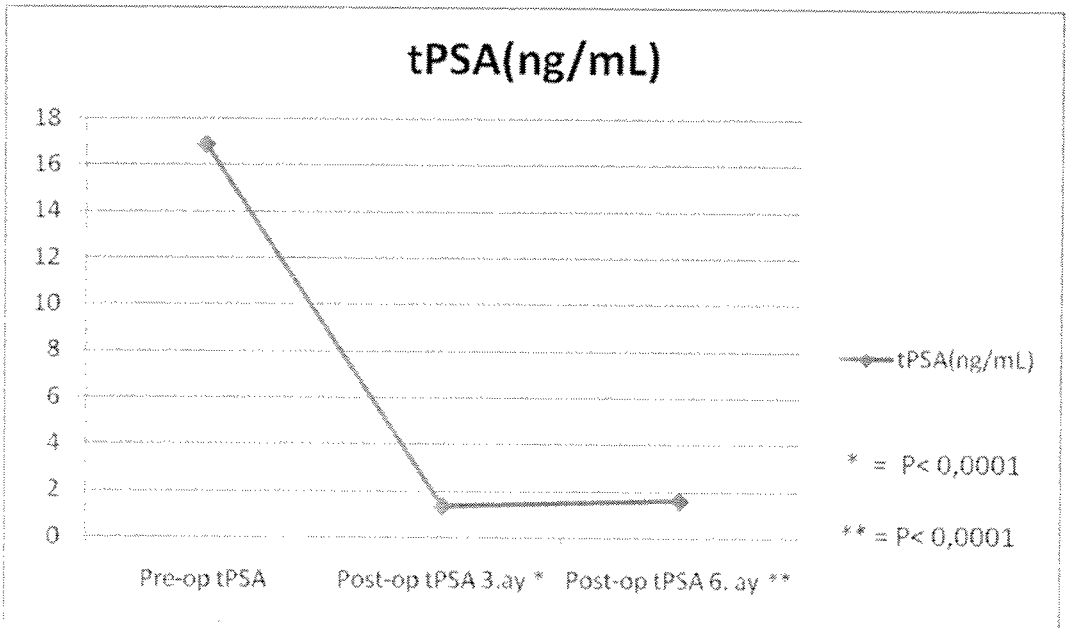
Ameliyat sonrası 3. aydaki ortalama tPSA'da ameliyat öncesi ortalama tPSA'ya göre 15,55 ng/mL (% 92) azalma olduğu tespit edildi. Ameliyat öncesi ortalama tPSA ile ameliyat sonrası 3. aydaki ortalama tPSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,0001).

Ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama tPSA'da ameliyat öncesi ortalama tPSA' ya göre 15,30 ng/mL (% 90,5) azalma olduğu tespit edildi. Ameliyat öncesi ortalama tPSA ile ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama tPSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,0001).

Ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama tPSA da ameliyat sonrası 3. aydaki ortalama tPSA ya göre 0,25 ng/mL (% 18,6) artma olduğu tespit edildi. Ameliyat sonrası 3. ay ortalama tPSA değerleri ile ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama tPSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,0001).

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 3. ay ve ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama tPSA değerlerinin grafiksel görünümü şekil 2'de verilmiştir.

Şekil 2. Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 3. ay ve 6. ay daki ortalama tPSA değerleri



Ameliyat öncesi serbest PSA (Pre-op fPSA) ortalaması 3,65±5,87 (0,01-48,7) ng/mL, ameliyat sonrası 3. aydaki serbest PSA (Post-op fPSA 3. ay)

ortalaması 0,40±0.27 (0,03-1,9) ng/mL, ameliyat sonrası 6. aydaki serbest PSA (Post-op fPSA 6. ay) ortalaması 0,56±0,29 (0,03-1,6) ng/mL olarak bulundu. Tablo 2'de ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 3. ay ve ameliyat sonrası 6. aydaki serbest PSA ortalama değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılmaları verilmiştir.

Tablo 2. Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 3. ve 6. aydaki serbest PSA ortalamaları ve istatistiksel olarak karşılaştırılmaları

	Hasta sayısı (n)	**Ortalama serbest PSA (ng/mL)±sd**	**Minimum (ng/mL)**	**Maksimum (ng/mL)**	**P değeri**
Pre-op fPSA	100	3,65±5,87	0,01	48,70	_
Post-op fPSA 3. ay	100	0,40±0,27	0,03	1,90	0,0001
Post-op fPSA 6. ay	100	0,56±0,29	0,03	1,60	0,0001

ort±sd: ortalama±standart sapma

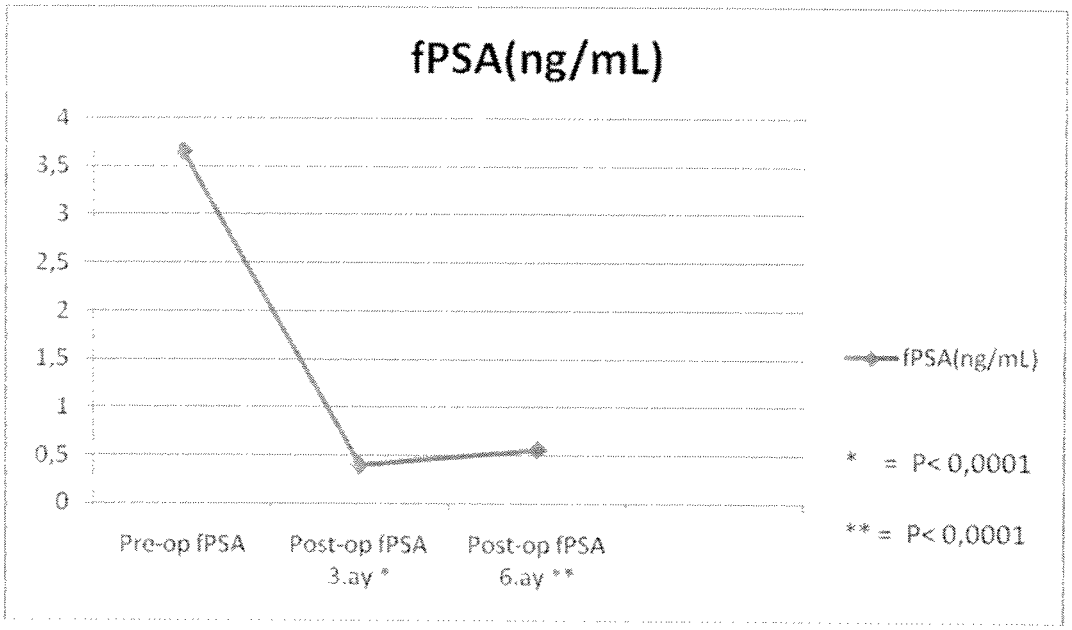
Ameliyat sonrası 3. aydaki ortalama fPSA'da ameliyat öncesi ortalama fPSA'ya göre 3,25 ng/mL (% 89) azalma olduğu tespit edildi. Ameliyat öncesi ortalama fPSA ile ameliyat sonrası 3. aydaki ortalama fPSA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,0001).

Ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama fPSA'da ameliyat öncesi ortalama fPSA' ya göre 3,09 ng/mL (% 85) azalma olduğu tesbit edildi. Ameliyat öncesi ortalama fPSA ile ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama fPSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,0001).

Ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama fPSA da ameliyat sonrası 3. aydaki ortalama fPSA ya göre 0,16 ng/mL (% 40) artma olduğu tespit edildi. Ameliyat sonrası 3. ay ortalama fPSA değerleri ile ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama fPSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,0001).

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 3. ay ve ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama fPSA değerlerinin grafiksel görünümü şekil 3'de verilmiştir.

Şekil 3. Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 3. ay ve 6. ay daki ortalama fPSA değerleri



Çalışmaya dahil edilen hastalardan sadece açık prostatektomi operasyonu uygulanan iki hasta ve TUR-P operasyonu uygulanan bir hastanın post-op 3. ay ve post-op 6. ay serum PSA değerleri normal serum PSA (4,0 ng/mL) değerinin üzerinde idi. Bu hastalar PRM, PSA ve TRUS ile normal takip prosedürüne alındı.

Hastaların operasyon sonrası materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda % 84'ünde BPH, % 12'sinde BPH+prostatit ve %4'ünde de prostat kanseri tespit edildi. Prostat kanseri tespit edilen hastaların tümünde postoperatif 3. ve 6. ayda PSA değerleri 4 ng/mL'nin altında idi. Postoperatif histopatolojik sonuçlarına göre hastaların dağılımı tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Postoperatif histopatolojik sonuçlara göre hastaların dağılımı

Histopatolojik Tanı	**Hasta sayısı (n)**	**Yüzde (%)**
BPH	84	84,0
BPH+Prostatit	12	12,0
Prostat Kanseri	4	4,0
Toplam	100	100,0

TARTIŞMA

Serum PSA tespiti günümüzde prostat kanseri tanısında çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Erken tanı için 50 yaştan sonra yıllık PSA seviyesi bakılması önerilmektedir. Diğer taraftan BPH'lı hastalarda PSA seviyesi ile prostat volümü arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Hatta çalışmalar bu kişilerde akut idrar retansiyonu gelişimi riski veya BPH cerrahisi ihtiyacını belirlemede PSA'nın rolü olabileceğini vurgulamaktadır(61).

PSA, Prostat kanseri için spesifik olmayıp, BPH, prostatit gibi durumlar ile sistoskopi, prostat biyopsisi ve parmakla rektal inceleme gibi ürolojik işlemlere bağlı olarak da arttığı belirtilmektedir(62). Prostata yönelik işlemlerin ve prostat operasyonlarının serum PSA düzeyleri üzerindeki erken ve uzun dönem etkilerini araştıran klinik çalışmalar mevcuttur.

Prostatik glandüler epitelyal bazal membranın özel yapısı ve bir bariyer gibi davranması nedeniyle duktal ve glandüler lümende yüksek konsantrasyonda bulunan PSA çok düşük oranda plazmaya geçmekte ve normal bir kişide ortalama serum PSA seviyesi 4 ng/mL'yi geçmemektedir(63). Diğer taraftan bir gram benign hiperplazik doku kanserli dokudan daha fazla PSA üretmektedir. Buna karşılık serum PSA seviyesini 1 gram BPH'ın 0,3 ng/mL, 1 gram kanser dokusunun ise 3,5 ng/mL yükselttiği gösterilmiştir(32). Prostat kanserinde serum PSA değerlerinin BPH'ne göre daha fazla yükselmesi prostat–kan bariyerinin bozulması ile izah edilebilmektedir. Bundan dolayı prostat histopatolojisini bozan durumlarda PSA seviyelerinin yükselmesi beklenir. BPH ve prostatın enflamatuar hastalıkları da bu durumlardan biridir. BPH'sinde serum PSA düzeyinin yükselmesinde artan prostat volümünün önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir(64).

TUR-P veya açık enükleasyon gibi parsiyel prostatektomi operasyonlarından sonra, PSA salgılayan epitelyal hücrelerin bulunduğu

transizyonel zonun çıkarılması sonucunda bir süre sonra PSA düzeyinin, çıkarılan doku miktarına bağlı olarak azalması beklenir(65). BPH nedeni ile adenomektomi uygulanan hastalarda serum PSA düzeylerinin ani olarak düştüğü ve bunun rezeke edilen prostat volümü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kullanılan tarama yöntemine göre değişmekle birlikte 1 gr BPH dokusunun rezeke edilmesi sonucu, serum PSA düzeylerinde 0,1-0,3 ng/mL'lik azalma meydana geldiği bildirilmiştir(64). Literatürde yapılan çalışmalarda, prostata yönelik operasyonun uzun dönem sonuçları irdelenmiş ve sonuçta çıkarılan gram doku adenom başına PSA'da yaklaşık 0,1 ng/mL azalma olduğu bildirilmiştir(66,67).

Böylece serum PSA seviyesinin prostat kanseri nedeniyle yapılan radikal prostatektomi sonrasında azaldığı gibi BPH nedeniyle uygulanan adenomektomi sonrasında da azalacağı görülmektedir. BPH transizyonel zondan kaynaklanır. Dolayısı ile büyük transizyonel zon volümü, yüksek serum PSA seviyesi ile koreledir(67).

Günümüzde transüretral girişimler veya açık enükleasyon BPH'nin cerrahi tedavisinde yaygın olarak başvurulan yöntemlerdir. Ülkemizde açık prostatektomi TUR-P kadar yaygın yapılmaktadır. Açık prostatektomi yapılmasında yüksek volümlü BPH olguları asıl hasta grubunu oluşturmaktadır. Prostatektomi ameliyatları sonrasında transizyonel zon çıkarılmakta ve serum PSA değeri önemli derecede azalmaktadır. Aus ve arkadaşları yaptıkları çalışmada TUR-P sonrası 3. ayda ortalama serum PSA'nın 6 ng/mL'den 1,9 ng/mL'ye düşerek ortalama serum PSA'da yaklaşık % 70 azalma olduğunu saptamışlardır(68). Ülkemizde yapılan bir çalışmada açık prostatektomi sonrası 3. ayda ortalama total PSA'nın 11,8 ng/mL'den 1,3 ng/mL'ye düşerek ortalama total PSA'da % 89 azalma olduğunu, ortalama serbest PSA'nın 2,4 ng/mL'den 0.18 ng/mL'ye düşerek ortalama serbest PSA'da % 95 azalma olduğunu tespit etmişlerdir(69). Furuya ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada prostatektomi sonrası 3. ayda ortalama serum PSA değerinin 6,2 ng/mL'den 2 ng/mL seviyesine düşerek ortalama serum PSA'da % 67 azalma tespit etmişlerdir(70). Bizim çalışmamızda da operasyon sonrası 3. aydaki ortalama tPSA'da ameliyat öncesi ortalama tPSA'ya göre % 92 azalma olduğu, ortalama fPSA'da ise ameliyat

öncesi ortalama fPSA'ya göre % 89 azalma olduğu tespit edilerek yukarıdaki bilgileri destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.

Ayrıca operasyon öncesi serum PSA değerleri ile operasyon sonrası 6. aydaki serum PSA değerlerini karşılaştırmak amacı ile ülkemizde yapılan başka bir çalışmada TUR-P sonrası 6. ayda serum PSA değerlerinde % 87 azalma olduğu bildirilmiştir(71). Marks ve arkadaşları postoperatif 6. ayda ortalama serum PSA değerlerinin 4,6 ng/mL den 0,7 ng/mL ye düştüğünü ve PSA'nın 5 yıl boyunca sabit kaldığını bildirmişlerdir(66). Literatürde Brezilya kökenli yapılan bir çalışmada ise TUR-P sonrası 6. ayda ortalama tPSA değeri preoperatif 6,19 ng/mL'den 1,79 ng/mL ye düşerek % 71 azalma olduğu bildirilmiştir(72). Yine Özden ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada postoperatif 6. ayda PSA'da ortalama % 71,34 azalma olduğu bildirilmiştir(73). Bizim çalışmamızda ise, ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama tPSA'da ameliyat öncesi ortalama tPSA'ya göre % 90,5 azalma olduğu, ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama fPSA'da ameliyat öncesi ortalama fPSA' ya göre % 85 azalma olduğu tesbit edilmiş olup literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur.

Marks ve arkadaşları prostatektomi sonrası 6. aydaki serum PSA düzeylerinin 5. yıl sonundakiler ile benzer olduğunu tespit ederek, prostatektomi sonrası PSA velositesinin sıfıra yakın olduğunu bildirmişlerdir(66). Renterghem ve arkadaşlarının çalışmasında ise TUR-P sonrası yapılan 2 yıllık takip süresinde 1. yıl ve 2. yıl serum PSA seviyelerinde önemli bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir(74). Bizim çalışmamızda ise serum PSA seviyesinde postoperatif 6. ayda 3.aya göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuş olup, operasyon ve operasyon sonrası ilk 2 aylık dönemde devam eden antibiyotik tedavisinin kesilmesini takiben ikinci 3 ay içerisinde enfeksiyon artışı görülebilmekte ve bu post operatif 6. aydaki serum PSA artışının enfeksiyona bağlı olabileceği kanaatine varılmıştır.

Literatürde yüksek serum PSA seviyeleri olupta BPH tanısı ile TUR-P veya açık prostatektomi uygulanan hastaların postoperatif takiplerinde serum PSA seviyesinin normale inmesi gerektiği rapor edilmiştir. Yüksek serum PSA'sı olan hastalara uygulanan komplet TUR-P sonrası PSA seviyelerinin hastaların %

90'ında postoperatif 4 ng/mL'nin altına indiği bildirilmiştir(68). Renterghem ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek serum PSA seviyelerine sahip multipl prostat biyopsi sonuçları negatif olan klinik BPH'lı tüm hastaların TUR-P sonrası serum PSA seviyelerinin normale döndüğü belirlenmiştir(74). Yine aynı yazar tarafından yapılan diğer bir çalışmada BPH'lı hastaların tamamında TUR-P'den sonraki 1 yıl içinde serum PSA seviyelerinde düşüşler izlenmiştir. Vakaların çoğunda PSA seviyesi 1 ng/mL'nin altında tespit edilmiştir. Postoperatif 1. yılda 1 hasta, 2. yılda sadece 2 hastanın serum PSA seviyesi 4 ng/mL'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir(75). Özden ve arkadaşlarının çalışmasında ise preoperatif yüksek serum PSA'sı olan 32 hastadan postoperatif 6. ayda 7'sinin (% 21,8) hala yüksek serum PSA düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir(73). Yine literatürde 94 hasta ile yapılan bir çalışmada prostatektomiden 3 ay sonra hastaların 9'unda serum PSA seviyesinin 4 ng/mL'nin altına düşmediği ve bu 9 hastanın 7'sine TUR-P uygulandığı bildirilmiştir(70). Bizim çalışmamıza dahil olan hastalardan sadece açık prostatektomi operasyonu uygulanan 2 hasta ve TUR-P operasyonu uygulanan 1 hastanın post-operatif 3. ay ve post-operatif 6. ay serum PSA değerleri normal serum PSA (4,0 ng/mL) değerinin üzerinde olup literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Prostatektomiden sonra PSA seviyesi normale inmeyen BPH'lı hastalar için ileri tedavi stratejileri klinisyenine bağlıdır. Çoğu ürolog prostat kanserinden şüphelenmedikçe postoperatif yüksek PSA tedavisine gerek duymaz. Ancak bazı hastalarda prostat kanseri olma olasılığı her zaman vardır. Akut veya kronik enflamasyonun varlığı ve periferal zondaki epitel volümü prostatektomiden sonra yüksek PSA seviyelerine neden olabilir(70).

Literatürde prostatitin PSA değerleri üzerine etkisi konusunda çelişkili bulgular mevcuttur. İlk olarak 1989'da Dalton tarafından akut prostatitli 2 hastada serum PSA düzeyleri yüksek tespit edilmiş, antibiyotik tedavisini takiben PSA düzeylerinin normale indiği ve alınan prostat biyopsisi sonucunun BPH ve kronik prostatit olarak rapor edildiği bildirilmiştir(76). Literatürde PSA'sı > 4 ng/mL olan ve PRM'si normal olan 131 BPH'lı hastayı içeren çalışmada TUR-P veya retropubik adenomektomi materyallerinin histopatolojik incelenmesi sonucu

hastaların % 64'ünde fokal akut prostatit, kronik prostatit, prostat enfarkt alanları abse formasyonu ve prostat taşları tespit edilmiş ve prostatın bu hastalıkları ile PSA yükselmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir(77). Nadler ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada prostat volümü, enflamasyon, şüpheli TRUS bulgusu ve prostat taşlarının PSA üzerine olan etkisi incelenmiş ve sonuçta prostat kanseri bulunmayan hastalardaki PSA yüksekliğinde en önemli etkenlerin prostatın volüm artışı ve enflamasyon olduğu bildirilmiştir(78).

Literatürde 30 hastayı içeren bir çalışmada preoperatif PSA değerleri yüksek olupta TUR-P operasyonu geçiren hastaların operasyon sonrası histopatolojik incelenmesi sonucu hastaların % 40'ına kronik prostatit ile birlikte BPH ve % 60'ına BPH tanısı konulduğu bildirilmiştir(72). Yine Özden ve arkadaşlarının çalışmalarında postoperatif histopatolojik incelemede 64 hastanın % 76,5'inde BPH, % 21,8'inde kronik prostatit ve % 1,56'sında prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) tespit edilmiştir(73).

Prostatitli hasta grubunda görülen serum PSA düzeylerindeki anlamlı yükselmenin enflamatuar procesle birlikte glandüler hücreler tarafından PSA üretiminin artması, fizyolojik bariyerin yıkılması ve vasküler permabilite artışı ile ilişkili olabileceği kanaatine varılmıştır(79).

Bu bilgilere karşılık yüksek serum PSA düzeylerinin prostatit ile ilişkili olmadığını bildiren çalışmalarda vardır. BPH'lı 66 hastayı içeren bir çalışmada biyopsi sonuçları PSA düzeyi ile olan ilişki yönüyle incelenmiş ve prostatın subklinik enflamasyonunun yüksek PSA düzeyi ile ilişkili olmadığı ve prostatik enflamasyon ile serum PSA yüksekliği arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir(80). Renterghem ve arkadaşlarının çalışmasında da 74 BPH'lı hastanın postoperatif histopatolojik incelenmesinde sadece 5 hastada enflamasyon ve prostatit tespit edilmiş olup, bu hasta grubunda da enflamasyonun artmış PSA seviyelerinin temel bir nedeni olmadığı kanaatine varılmıştır(75). Bizde çalışmamızda postoperatif histopatolojik inceleme sonucu 100 hastanın sadece % 12'sinde kronik prostatit ile birlikte BPH tespit ederek, yüksek serum PSA düzeylerinin prostatitle ilişkili olmadığını bildiren çalışmalarla benzer sonuç elde etmiş bulunmaktayız.

Renterghem ve arkadaşlarının PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi yapılıp preoperatif histopatoloji raporu tümör negatif olup TUR-P operasyonu yapılan 82 hastayı içeren çalışmalarında hastaların postoperatif histopatolojik incelenmesi sonucunda % 9,8'inde prostat kanseri tespit edilmiştir(75). Özden ve arkadaşlarının çalışmasında ise postoperatif yapılan histopatolojik incelemede 64 hastanın % 1,56'sında PIN bulunmuştur(73). Yine Marks ve arkadaşları yaptıkları çalışmada TUR-P sonrası 5 yıllık takipte 82 hastanın % 7,3'ünde prostat kanseri saptamışlardır(66). BPH cerrahisinden sonra prostat kanseri gelişen hastalarda ortalama PSA velositesi kanser gelişmeyen hastalara göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. (TUR-P için 0,38–0,06 ng/mL/yıl, açık prostatektomi için 0,47-0,13 ng/mL/yıl; $p<0,05$). BPH cerrasisinden sonra postoperatif PSA velositesinin takipte kullanılabileceği bildirilmiştir(81). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 100 hastanın %4'ünde prostat kanseri tespit edilerek, prostat kanseri tespit edilen hastaların tamamında postoperatif 3. ve 6. ayda serum PSA değerleri 4 ng/mL'nin altında bulunmuştur. Bu hastalar Avrupa Üroloji Derneği (EAU)'nin tedavi prensiplerine bağlı kalınarak tedavi edilmiştir.

Sonuçta; prostat kanseri tanısı almayan ve PSA yüksekliği ile seyreden semptomatik BPH'li olgulara güvenle BPH cerrahisi yapılabilir. Bunlardan hem semptomların düzelmesi hem de PSA seviyelerinin normal seviyelere dönmesi açısından rahatlatıcı ve olumlu sonuçlar alınabilmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışma kapsamına serum PSA yüksekliğinden dolayı (PSA>4 ng/mL) tru-cut prostat biyopsisi yapılıp patoloji sonuçları tümör negatif olarak rapor edilen ve BPH tanısı ile TUR-P veya açık prostatektomi operasyonu uygulanan toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların ameliyat sonrası 3. ay ve 6. aydaki fPSA ve tPSA düzeylerine bakılarak, ameliyat öncesi fPSA ve tPSA düzeyleri arasındaki değişimler ayrı ayrı değerlendirildi. Ayrıca hastaların operasyon esnasında elde edilen materyallerinin histopatolojik incelemesinin sonuçlarına bakıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. Hastaların % 79'una suprapubik transvezikal prostatektomi, % 21'ine TUR-P operasyonu uygulandı.

2. Opere edilen hastaların yaş aralığı 43 ile 82 arasında değişmekte olup, ortalama 68,7±7 yıl idi.

3. Hasta grubunun TRUS ile ölçülen ortalama prostat volümü 77,5±45,2 (23-261) cc olarak tespit edildi

4. Hastaların pre-op tPSA ortalaması 16,89±16,85 (5-86) ng/mL, post-op 3. ay tPSA ortalaması 1,34±1,27 (0-8) ng/mL, post-op 6. ay tPSA ortalaması 1,59±1,44 (0,2-8,3) ng/mL olarak tespit edildi.

5. Hastaların pre-op fPSA ortalaması 3,65±5,87 (0,01-48,7) ng/mL, post-op 3. ay fPSA ortalaması 0,40±0.27 (0,03-1,9) ng/mL, post-op 6. ay fPSA ortalaması 0,56±0,29 (0,03-1,6) ng/mL olarak bulundu.

6. Ameliyat sonrası 3. aydaki ortalama tPSA'da ameliyat öncesi ortalama tPSA'ya göre 15,55 ng/mL (% 92) azalma tespit edildi. Ameliyat öncesi tPSA ile ameliyat sonrası 3. aydaki tPSA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

7. Ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama tPSA'da ameliyat öncesi ortalama tPSA'ya göre 15,30 ng/mL (% 90,5) azalma tesbit edildi. Ameliyat öncesi tPSA

ile ameliyat sonrası 6. aydaki tPSA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

8. Ameliyat sonrası 3. aydaki ortalama fPSA'da ameliyat öncesi ortalama fPSA'ya göre 3,25 ng/mL (% 89) azalma tespit edildi. Ameliyat öncesi ortalama fPSA ile ameliyat sonrası 3. aydaki ortalama fPSA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

9. Ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama fPSA'da ameliyat öncesi ortalama fPSA'ya göre 3,09 ng/mL (% 85) azalma tespit edildi. Ameliyat öncesi ortalama fPSA ile ameliyat sonrası 6. aydaki ortalama fPSA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

10. Hastalardan sadece açık prostatektomi operasyonu uygulanan iki hasta ve TUR-P operasyonu uygulanan bir hastanın post-op 3. ay ve post-op 6. ay serum PSA değerleri normal serum PSA (4,0 ng/mL) değerinin üzerinde idi.

11. Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat sonrası materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda % 84'ünde BPH, % 12'sinde BPH+prostatit ve % 4'ünde prostat kanseri tespit edildi.

12. Operasyon materyallerinin histopatolojik incelenmesi sonucu prostat kanseri tespit edilen hastaların tümünde postoperatif 3. ve 6. ayda PSA değerleri 4 ng/mL'nin altında idi.

13. Sonuç olarak; literatürdeki çalışmalara benzer şekilde yüksek serum PSA seviyelerine sahip olup, prostat biyopsi sonuçları negatif olan semptomatik BPH'lı hastalara rahatlıkla BPH cerrahisi uygulanabilir. Postoperatif patoloji benign gelirse bu hastalar prostat kanseri şüphesi göz ardı edilmeden BPH hastaları gibi takip edilebilirler.

KAYNAKLAR

1. Kirby RS,McConnell JD(1999). Benign Prostatic Hyperplasia. Health press, Oxford.

2. Chan DW, Sell S.(1999). Tumor markers. "Tietz textbook of Clinical chemistry". Burtis CA, Ashwood ER (Editors). WB Saunders company press. Philadelphia. 722-749

3. Catalona WJ,Riehie JP,Ahmann FR,et al.(1994).Comparison of digital rectal examination and serum prostate spesific antigen in the early detection of prostate cancer:results of a multicenter clinical trial.J Urol.151:1283-1290

4. Catalona WJ,Smith DS,Ornstein DK.Prostate cancer detection in men with serum PSA con- centrations of 2,6 to 4,0ng/ml and benign prostate examination.Enhancement of specificity with free PSA measurements.JAMA 277:1452-5,1997.

5. Stamey TA , Yang N, Hay AR ,et al:Prostate spesific antigen as a serum marker for adenocarsinoma of the prostate.New Engl J Med, 317:909-916,1987.

6. Benson MC,Whang IS,Pantuck A, et al.Prostate spesific antigen density:a means of disinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer.J Urol 147:815-6,1992

7. Clements R.Prostate spesific antigen :an opinion on its value to the radiologist.Eur Radiol.1999;9:529-535.

8. Lee F,Littrup PJ,Loft-Christensen L et al.Predicted prostate spesific antigen results using transrectal ultrasound gland volume.Cancer 1992 ;70:211-220.

9. Choyke PL.Imaging of prostate cancer .Abdom Imaging 1995;20;505-5015.

10. Van renterghem K, Van Koeveringe G, Achten R, Van Kerrebroeck P.Clinical relevance of transurethral resection of the prostate in " asymptomatic " patients with an elevated prostate-specific antigen level.Eur Urol. 2007 Sep:52(3):819-26

11. Anafarta K; Ürogenital Organların Anotomik ve Histolojik Yapısı. İçinde Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (yazarlar). Temel Üroloji. Ankara: Güneş kitabevi, 2007: 1-19.

12. Mc Neal JE: Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988; 12: 619-633.

13. Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Campbell's Urology, Walsh PC, Retik DB (editörs). W.B. Saunders Company. Philadelphia. 7 edition 1998; Vol: 1: 89-128.

14. Emil A Tanagho, MD: Anatomy of the Genitourinary Tract. Smith's General Urology 1995; 1-17.

15. Emil A Tanagho, Jak W. McAninch. Smith's General Urology. Çeviri: Zorlu A.D. Ürogenital sistemin embriyolojisi. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. , 2004: 18-30

16. Riegman PH, Vliestra RJ, Van Der Koput J et al: Charecterization of the PSA gene. Biochem Biophys Res Commun 1989; 159: 95-102.

17. Lilja HA. Kallikrein like serin protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest 1985; 76: 1899-903.

18. Lundwall A, Lilja H. Molecular Cloning of human PSA cDNA. FEBS Lett 1987; 214: 317-22.

19. Schaller J, Akiyama K, Tsuda R, et.al. Isolation, characterization and amino-acid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. Eur J Biochem 1987; 170: 111-20.

20. Schedlich LJ, Bennetts BH, Morris BJ. Primary structure of a human glandular kallikrein gene. DNA 1987; 6: 429-37.

21. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. Prostate 1988; 12: 29-38.

22. Clements J and Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. J Clin Endocr Metab 1994; 78:1536-9.

23. Yu H and Diamandis EP. Measurement of prostate specific antigen level in the serum of females and prostatectomized males with an ultrasensitive immunoassay technique. J Urol 1995; 153: 1004-8.

24. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. Clin Biochem 1994; 27: 75-9.

25. Yu H and Diamandis EP. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. Clin Chem 1995; 41: 54-8.

26. Levesque MA, Yu H, D'Costa M, Diamandis EP. Prostate specific antigen expression by various tumors. J Clin Lab Anal 1995; 9: 123-5.

27. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. J Clin Invest 1987; 80: 281-5.

28. McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen. Biol Reprod 1988; 39: 499-510.

29. Williams PB, Eastham JE, Culkin DJ et al. Influence of hepatic function on serum levels of PSA. J Urol 1997; 158: 1867-69.

30. Pruthi RS. The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. BJU Int 2000; 86:652-8.

31. Bjork T, Abrahamsson PA, Lilja A. Rates of clearance of free and complexed forms of PSA in serum after radical prostateetomy and transurethral microwave therapy. J Urol 1995; 153: 295A.

32. Polat Ö, Biçgi O: Prostat Kanseri. Ürogenital Sistem Tümörleri. Polat Ö (editör). Erzurum 1999; 24-55.

33. Seaman E, Whang IS, Olsson CA et al: PSA density (PSAD); Role in patient evaluation and management. Urol Clin North Am 1993; 20: 653-63.

34. Djavan B, Marberge M, Zlotta A, Schulman CC: PSA, f/t-PSA, PSAD, PSA-TZ, and PSA-velocity for prostate cancer prediction: a multivariate analysis. J Urol part 2, 1998;159: 235, A 898.

35. Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ, et al: Hytrin Community Assessment Trial: Serial prostate-specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12-month placebo-controlled study vvith terazosin. Urology 1997; 50: 556-61.

36. Stenman UH, Alfthan H and the Scandinavian BPH study group: Effect of long term treatment with finasteride on free and total PSA in serum. J Urol, part 2, 1996; 155: 698A.

37. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al. Ejaculation increases thc serum prostate-speci¬fic antigen concentration. Urology 1996; 47: 511-6.

38. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. Urology 1997; 50: 239-43.

39. Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostadtis. Urology 1989; 33: 465.

40. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate-specific antigen levels. J Urol 1995; 154: 407-13.

41. Semjonow A, Roth S, Hamm M, Rathert P: RE: Nontraumatic elevation of prostate specific an¬tigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. J Urol 1995; 155: 295.

42. Chybowoski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE: The effect of digital rectal examination on the se¬rum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. J Urol 1992; 148: 83-6.

43. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N, et al: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. Urol Int 1994; 53:186-90.

44. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ: Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. Urology 1993; 42: 276-82.

45. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW: Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. J Urol 1999; 162: 293-306.

46. Hagen-Ansert SL. Textbook of Diagnostic Ultrasonography. Çeviri: Akhan O.

Tanısal Ultrasonografi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi Ltd. Şti. 2005: 408-427.

47. Lui PD, Terris MK, Mc Neal JE, Stamey TA: Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. J Urol 1995; 153: 1000-1003.

48. Cartner HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate canser. Campbell's Urology, In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE, Wein AJ, WB Saunders eds. Company Philedelphia 2002: 3055-73.

49. Rodriguez LV, Terris MK. Risksand complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: A prospective study and review of the literature. J Urol 1998; 160: 2115-20.

50. Aki F K, Özen H: Benign prostat hiperplazisi ve prostat spesifik antijen. Üroonkoloji kitabı. Türkeri L, Özel H (editör). Ankara 2007: Cilt 1, 460-468.

51. Atan A: Benign prostat hiperplazisi:semptom,bulgu ve tanı yöntemleri. Prostat. Balbay M D. (editör). Ankara: Güneş kitabevi, 2008: 125-133.

52. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al: EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms

suggestive of benign prostatic obstruction (BPH Guideline). Eur Urol , 2004; 46: 547-554.

53. Aktaş A, Çevik İ; Benign Prostat Hiperplazisi. İçinde Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (yazarlar). Temel Üroloji. Ankara: Güneş kitabevi, 2007: 855-70.

54. Memiş A, Özden C: Prostat. Açık Prostatektomi. Balbay MD(editör). Ankara 2008; 169-176.

55. Stutzman RE: Open prostatectomy; In: Graham SD(ed). Glenn's Urologic Surgey, 5 th ed. Philadelphia: JB Lippincott 1998; 255-268.

56. Göğüş O. Açık Prostatektomi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Üroloji 2005; 1: 99-105.

57. Özbey İ, Cansunar BS: Benign Prostat Hiperplazisi. Ürogenital Sistem Tümörleri. Polat Ö (editör). Erzurum 1999; 142-162.

58. May F, Hartung R. Surgical treatment of BPH. Techniques and result. EAU Update Series 2004; 2:15-23.

59. Hartung R, May F. Transurethral resection of prostate. Aktuelle Urol 2002; 33: 469-82.

60. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of Transurethral resection of the prostate (TUR-P)- Incidence, Manegement, and Prevention. Eur Urol 2006; 12: 42.

61. Roehrborn CG, JOHN D. MCconnell JD, Lieber M, et al: Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. Urology, 1999; 53: 473-480.

62. Dew T, Coker C, Saadeh F, et al: Influence of investigative and operative procedures on serum prostate-specific antigen concentration. Ann Clin Biochem. 1999; 36 (3): 340-346.

63. Coker CB, Coptcoat MJ, Mulvin D, et al: The release of free prostate specific antigen into the circulation during transurethral resection of the prostate: kinetics and interaction with serum protease inhibitors. Br J Urol. 1998; 81(1):105-108.

64. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 1987; 8; 317(15):909-916.

65. Wolff JM, Boekels O, Borchers H, et al: Altered prostate specific antigen reference range after transurethral resection of the prostate. Anticancer Res. 2000; 20(6): 4977-4980.

66. Marks LS, Dorey FJ, Rhodes T, et al: Serum prostate specific antigen levels after transurethral resection of prostate: a longitudinal characterization in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1996; 156(3): 1035-1039.

67. Lloyd SN, Collins GN, McKelvie GB, et al: Predicted and actual change in serum PSA following prostatectomy for BPH. Urology. 1994; 43(4): 472-479.

68. Aus G, Bergdahl S, Frösing R, et al: Reference range of prostate-specific antigen after transurethral resection of the prostate. Urology. 1996; 47(4):529-531.

69. Gümüş E, Horosanlı K, Tanrıverdi O, et al: BPH ön tanısıyla açık prostatektomi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası serbest ve total PSA seviyeleri. Türk Üroloji Dergisi. 2004; 30(2):235-238.

70. Furuya Y, Akakura K, Tobe T, et al: Changes in serum prostate-specific antigen following prostatectomy in patients with benign prostate hyperplasia. Int J Urol. 2000; 7(12): 447-451.

71. Erden D, Şenkul T, Karademir K, et al: Prostatın transüretral rezeksiyonu sonrası prostat spesifik antijen. Türk Üroloji Dergisi. 2004; 30(2): 220-223.

72. Fonseca RC, Gomes CM, Meireles EB, et al: Prostate specific antigen levels following transurethral resection of the prostate. Int Braz J Urol. 2008; 34(1): 41-48.

73. Ozden C, Inal G, Adsan O, et al: Detection of prostate cancer and changes in prostate-specific antigen (PSA) six months after surgery for benign prostatic hyperplasia in patients with elevated PSA. Urol Int. 2003; 71(2):150-153.

74. Van Renterghem K, Van Koeveringe G, Van Kerrebroeck P. Rising PSA in patients with minor LUTS without evidence of prostatic carcinoma: a missing link? Int Urol Nephrol. 2007; 39(4):1107-1113.

75. Van Renterghem K, Van Koeveringe G, Achten R, et al. Clinical relevance of transurethral resection of the prostate in "asymptomatic" patients with an elevated prostate-specific antigen level. Eur Urol. 2007; 52(3): 819-26.

76. Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. Urology. 1989; 33(6): 465.

77. Ferrero Doria R, Pérez Flores D, Terrer Artes C, et al: Impact of prostatic benign hyperplasia and prostatic inflammation on the increase of prostate specific antigen levels. Actas Urol Esp. 1997; 21(2):100-104.

78. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol. 1995; 154(2): 407-413.

79. Toktaş G, Ağlamış E, Ünlüer E, et al: Kronik prostatitin prostat spesifik antijen üzerine olan etkisi. Türk Üroloji Dergisi. 2001; 27(3): 350-355.

80. Irani J, Levillain P, Goujon JM, et al: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. J Urol. 1997; 157(4):1301-1303.

81. Helfand BT, Anderson CB, Fought A, Kim DY, Vyas A, McVary KT. Postoperative PSA and PSA velocity identify presence of prostate cancer after various surgical interventions for benign prostatic hyperplasia. Urology. 2009; 74(1): 177-83.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK SERUM PSA SEVİYESİ VE NEGATİF PROSTAT BİYOPSİ SONUCU OLAN BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ HASTALARDA PROSTATEKTOMİ SONRASI TEKRAR DEĞERLENDİRME

Dr. Şenol ADANUR

Dekanlık makamının 03.09.2009 tarih ve 4641 sayılı yazı ile gönderilen, Üroloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Şenol ADANUR'a ait "Yüksek serum PSA seviyesi ve negatif prostat biyopsi sonucu olan benign prostat hiperplazili hastalarda prostatektomi sonrası tekrar değerlendirme" isimli tez tarafımızdan incelendi.

Amaç, genel bilgiler, materyal ve metod, bulgular ve tartışma ve sonuç bakımından yeterli nitelikte olup, doyurucu ve güncel literatür kullanımı ile bu tezin uzmanlık tezi için yeterli olduğu kanaatine varıldı.

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 29.05.2004
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 29.09.2009
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 29.09.2009
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Özkan POLAT
Jüri üyesi : Prof. Dr. Güray OKYAR
Jüri üyesi : Prof. Dr. Azam DEMİREL
Jüri üyesi : Prof. Dr. Özkan POLAT
Jüri üyesi : Prof. Dr. K.Yalçın POLAT
Jüri üyesi : Doç. Dr. H.Ahmet ALICI

Prof. Dr. Güray OKYAR
Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

Eylül 2009
ERZURUM