T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ OLAN HASTALARDA PROSTAT HACMİ İLE SERUM PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Ercüment KESKİN

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Azam DEMİREL

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **II**
TEŞEKKÜR ..... **III**
ÖZET ..... **IV**
ABSTRACT ..... **VI**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **VIII**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **IX**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Anatomi 2
2.2. Histoloji 4
2.3. Fizyoloji 5
2.4. Prostat Spesifik Antijen 5
2.5. Benign Prostat Hiperplazisi 11
2.6. Tanı 16
2.7. Tedavi 21
2.8. Transrektal Prostat Ultrasonografisi 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM **31**
4. BULGULAR **32**
5. TARTIŞMA **36**
6. SONUÇLAR **46**
KAYNAKLAR **47**

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığının 21.10.2011 tarih ve 217 nolu kararı ile "Benign prostat hiperplazisi olan hastalarda prostat hacmi ile serum prostat spesifik antijen düzeyleri arasındaki ilişki " adlı tez konusunun Araştırma Görevlisi Dr. Ercüment KESKİN tarafından çalışması uygun görülmüş ve etik kurul onayına sunulmuştur. Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 07.12.2011 tarih ve 4 sayılı oturum 23 nolu kararı ve Etik Kurul 24.05.2012 tarih ve 3 sayılı oturum ve 10 nolu kararı ile tez çalışması olarak uygun olduğuna karar verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca daima büyük bir hoşgörü ve özveri ile tüm tıbbi birikim ve sanatını öğretmeye çalışan, ancak daha da önemlisi bir hekim olmanın yanısıra iyi bir insan olmayı sabırla öğreten hocalarım Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr.Güray OKYAR'a, Prof. Dr. Azam DEMİREL'e, Prof. Dr. Özkan POLAT'a, Prof. Dr. İsa ÖZBEY'e, Prof. Dr. Yılmaz AKSOY'a, Doç. Dr. Turgut YAPANOĞLU'na, Yard. Doç. Dr. Tevfik ZİYPAK'a, Yard. Doç. Dr. Şenol ADANUR'a, tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan tez hocam Prof.Dr. Azam DEMİREL'e, asistanlığım boyunca sorumluluğu ve pekçok bilgiyi paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, hayat boyu desteklerini hiç esirgemeyen sevgili eşim ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ercüment KESKİN

ÖZET

Benign Prostat Hiperplazisi Olan Hastalarda Prostat Hacmi ile Serum Prostat Spesifik Antijen Düzeyleri Arasındaki İlişki

Gerekçe ve Amaç: Benign prostat hiperplazisi (BPH) semptomlarının belirgin bir şekilde görüldüğü kişilerde, prostat hacminin (PH) doğru tahmini tedavi seçiminde, tedavi etkilerinin tahmininde, akut idrar retansiyon riski ve cerrahi tedavi ihtiyacı açısından önemlidir.

Klinik çalşma verileri BPH progresyonunun riskinin belirlenmesinde, serum PSA seviyesinin kullanılmasnın faydalı olduğunu doğrular. Var olan güçlü kanıtlar gösteriyorki bazal PSA seviyesi gelecekteki prostat büyüklüğünü tahmin etmede faydalıdır. Bu çalışmanın amacı klinik göstergelere bakılmaksızın BPH'sı histolojik olarak kanıtlanmış hastalardaki PH ve PSA arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: 2007 ve 2011 tarihleri arasında kliniğimize (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Bölümü) alt üriner sistem semptomları ile başvuran ve transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde 14 kadran biyopsi sonuçları patolojik olarak BPH olan 248 hasta çalışmaya alınmıştır. PSA >4ng/ml olan yada parmakla rektal muayenesi(PRM) anormal olan hastalardan biyopsi alındı. PH, TRUS eşliğinde ellipsoid (PH= anterior-posteror çap x transverse çap x saggital çap x π/6) yöntemle hesaplandı.PSA ölçümleri prostat biyopsisi, TRUS, PRM, transüretral girişim gibi herhangi bir prostat manüplasyonundan önce yapıldı. Akut üriner retansiyon, üriner enfeksiyon, 5-alfa redüktaz inhibitor kullanımı gibi PSA'yı etkileyecek faktörler çalışma dışında bırakıldı. Serum PSA düzeyi Beckman Coulter DX 1800 cihazı kullanılarak One-Step Sandwich (Dual Mono) yöntemi ile ölçüldü.

Hastalar yaş grubuna gore dört gruba ayrıldı. (50 yaş altı, 50-60 yaş, 60-70 yaş ve 70 yaş üstü) PH'ya göre üç gruba ayrıldı. (PH<30 ml, PH=30-60 ml, PH>60 ml).

Yaşa göre oluşturulan gruplarda yaşın prostat hacmi ve serum PSA düzeyine etkisini, prostat hacmine göre oluşturulan gruplarda ise prostat hacmi ve PSA düzeyi arasındaki ilişkiyi inceledik.

Gruplar arasındaki farklılığı tespit etmek için One Way Analiz yöntemi kullanıldı. P değeri 0, 05'ten küçük ise anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Ortalama yaş 66,97 (±1), ortalama PH 57,58 (±4 ml), ortalama PSA 6,89 (±0,4) ng/ml olarak hesaplandı. Hastaların %57'sinde serum PSA düzeyi 4 ng/ml'den yüksekti. PH ve PSA her ilerleyen yaş grubunda yükseldi. Ancak 70 yaş üstü grupta PSA ve PH, 60-70 yaş aralığındaki gruptan daha düşüktü. PH ve PSA'nın yaş ile arasındaki ilişki ya yoktu ya da çok düşük olarak gözlendi.($p>0,05$; $p<0,05$)

PH grupları ile ortalama PSA değerleri sırasıyla; PH<30 ml, PH:30-60 ml ve PH>60 ml; 2,69±0,2 ng/ml, 6,72±0,5 ng/ml ve 9,84±0,9 ng/ml olarak ölçüldü. Gruplardaki serum PSA seviyesi ile PH arasındaki ilişki istatistiksel olarak çok anlamlı yada ileri derecede anlamlı olarak bulundu.($p<0,01$; $p<0,001$)

Sonuç: Bu sonuçlar PSA ve PH arasında önemli korelasyon olması bakımından bundan önce yapılan bütün çalışmalarla uyumludur. Bununla birlikte PH'nın öngörülmesinde PSA'nın eşik bir değeri yoktur ve serum PSA değeri kullanılarak PH'nın kişisel olarak hesaplanması tam olarak mümkün değildir. PH'nın tam olarak ölçülmesine gerek olmadığı veya güvenilir yöntemlerin bulunmadığı durumlarda serum PSA düzeyi BPH'nın medikal tedavisinin düzenlenmesinde bir kriter olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, prostat hacmi, prostat spesifik antijen(PSA), transrektal ultrasonografi(TRUS)

ABSTRACT

Relatıonshıp Between Prostate Volume and Serum Prostate Specıfic Antıgen Level In Patıents Wıth Benıgn Prostatın Hyperplasıa

Background and Objctive: In men with symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH), an accurate estimation of the degree of prostate volume (PV) enlargement is important for the choice of treatment, and for prediction of treatment effect, the risk of acute urinary retention and the need for surgery.

Clinical trial data further confirm the utility of serum prostate specific antigen (PSA) level in determining risk of BPH progression. Strong evidence exist showing that baseline serum PSA level, like PV predicts future prostate growth. The purpose of this study was to evaluate the relationship between PSA and PV in patients with histologically proven BPH, regardless of their clinical presentation.

Materials and methods: Between 2007 and 2011, 248 men presented to our clinic (Atatürk University, School Of Medicine, Department of Urology) due to lower urinary tract symptoms and then had patologically proved to have benign prostatic hyperplasia by transrectal ultrasoun (TRUS) guided 14-core biopsy were enrolled in this study. The reasons for biopsy were increased PSA (> 4g/ml) or abnormal digital rectal examination (DRE). Prostat volume was calculated by TRUS with the formula of an ellipsoid (PV= height x with x lenght x 0,52). Measurements of PSA (ng/ml) were obtained prior to any prostate manipulation, including DRE, transurethral instrumentation, TRUS, and prostate biopsy. Factors affecting PSA, such as acute urinary retention, urinary tract infection and 5-α reductase inhibitor use were also excluded. Total serum PSA level was measured by One-Step Sandwich (Dual Mono) method using Beckman Coulter DX I800 device.

The patients were divided into four grups interms of their ages (**cohort of age**) (less than 50, 50-60, 60-70 and over 70 years of age) and divided into three grups according to their PV range **(cohort of PV**) (PV < 30 ml, PV: 30-60 ml, PV > 60 ml).

We investigated the effect of the patient age on the PV and serum PSA level in t**he age cohort**, and relationship between PV and serum PSA level in the **cohort of PV**. One way analyses of variance were used to test the difference among groups. The P value less than 0,05 was considered statistically significant.

Results: The mean age was 66,97(±1), mean PV was 57,58(±4) ml, and mean serum PSA was 6,89(±0,4) ng/ml. Fifty-seven percent of the patients have a serum PSA value greater than 4 ng/ml. Mean PSA and PV increased with each advancing cohort of age. However, in the cohort >70 years of age the mean PSA and PV values were lower than in the cohort between 60-70 years of age. There was a weak or no correlation of PV with age, and PSA with age ($P<0,05$, $P> 0,05$).

The mean PSA values in the cohort of PV; PV < 30 ml, PV: 30-60 ml, and > 60 ml, were 2,69±0,2 ng/ml, 6,72±0,5 ng/ml, and 9,84±0,9 ng/ml, respectively. There was statistically very significant or highly significant correlation between PV and serum PSA in the groups ($p< 0,01$, $p< 0,001$).

Conclucion: The results of this study agree with all previos studies in terms of significant correlation between serum PSA and prostate volume. However, there is no cut-off value of PSA in the estimation of prostate volume and the exact individual prostae volume using serum PSA is not possible. In the absence of reliable direct measurement of PV or when it is not necessary to measure the exact volume of prostate, serum PSA determination may be used to designe of medical management for patients with BPH.

Key Words: Benign prostatic hyperplasia, prostate volume, prostate specific antigen(PSA), transrectal ultrasonography(TRUS).

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Irklara göre yaşa özgü PSA (ng/ml) referans aralıkları 8
Tablo 2. BPH tanısında EAU ve AUA önerileri 16
Tablo 3. Farklı α blokerlerin α adrenoseptör alttipleri üzerindeki rölatif etkinlikleri ... 26
Tablo 4. Yaş gruplarına göre ortalama PSA ve Prostat hacimleri..... 32
Tablo 5. Yaş grupları arası PSA ve prostat hacimlerinin anlamlılık düzeyi..... 33
Tablo 6. Prostat hacim gruplarına göre ortalama PSA ve ortalama yaş 34
Tablo 7. Prostat hacim grupları arası PSA ve yaş açısından anlamlılık düzeyi..... 35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prostatın Zonal Anatomisi 3
Şekil 2. Transrektal Ultrasonografide Prostat Anatomisi.....30

1. GİRİŞ

Prostat hacminin bilinmesi benign prostat hiperplazisinde (BPH) tedavi yönteminin seçilmesinde, hastalığın klinik progresyonunun kestirilmesinde, akut idrar retansiyonu (AİR) ve cerrahi tedavi gereksinimi gibi komplikasyonların öngörülmesinde önem arz etmektedir(1). Özellikle medikal tedavide 5-α redüktaz inhibitörlerinin (5-ARI) kullanımı prostat hacminin 30-40 mililitreye ulaştığı durumda önerilmektedir (2, 3, 4). Bazen cerrahi tedavi yönteminin seçilmesinde de prostat hacmi belirleyici olabilmektedir. Bütün bu nedenlerle BPH'da tedaviye başlamadan önce prostat hacminin tespiti başarıyı etkileyen bir parametre olarak düşünülebilir.

Prostat hacminin ölçülmesinde en doğru yöntem transrektal ultrasonografidir (TRUS) (5, 6). Ancak bütün hastalara TRUS yapılması mümkün değildir. Prostat hacminin tespitinde abdominal ultrasonografi ve parmakla rektal muayene (PRM) diğer yöntemlerdir (7, 8, 9). Bu yöntemlerle prostat hacmi tam olarak hesaplanamaz.

Bu konuda diğer bir yaklaşım da serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyini ölçerek prostat hacmi hakkında bir öngörüde bulunmaktır (11,12). Zira serum PSA düzeyi prostat hacmi ile korelasyon göstermektedir(14, 16, 17, 18, 19). Böyle bir yöntemle prostat hacminin tespiti hasta ve hekim açısından oldukça pratiktir. Ancak burada doğru sonuca ulaşılması BPH dışında serum PSA düzeyini etkileyen birçok nedenin ekarte edilmesiyle mümkün olabilir.

Biz bu çalışmamızda alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile kliniğimize baş vuran ve PRM bulgusu malignite kuşkusu oluşturan ya da serum total PSA düzeyi 4 ng/ml'den yüksek olan ve TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi BPH olarak rapor edilen hasta grubunda, yine TRUS ile tespit edilen prostat hacmi ile biyopsi öncesinde ölçülen serum total PSA düzeyi arasındaki ilişkiyi ve hasta yaşının bu parametreler üzerine olan etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Prostat yetişkinlerde fibromüsküler bir stroma içinde 30-50 adet tübüloalveoler gland içeren 2.5×3.5×4.5 cm boyutlarında 18-20 gr ağırlığında sekretuar bir organdır (20) ve 16-32adet kanal ile verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılır. Prostat bezi sıkıştırılmış, ters çevrilmiş konik bir yapı olarak erkek üretrasını sarar ve mesane boynu ile devam eder. Apeksi inferiordadır ve ürogenital diyafragmanın süperior fasyasının üstünde uzanır (21). Prostatın yaklaşık %30'u fibromüsküler doku, kalanı glandüler epitelyumdan oluşur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitelyum ile döşelidir. Prostatik duktuslar prostatik üretranın posterioruna drene olurlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromüsküler yapıdadır. McNeal glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olarak üç, non-glandüler yapıları ise fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır(21).

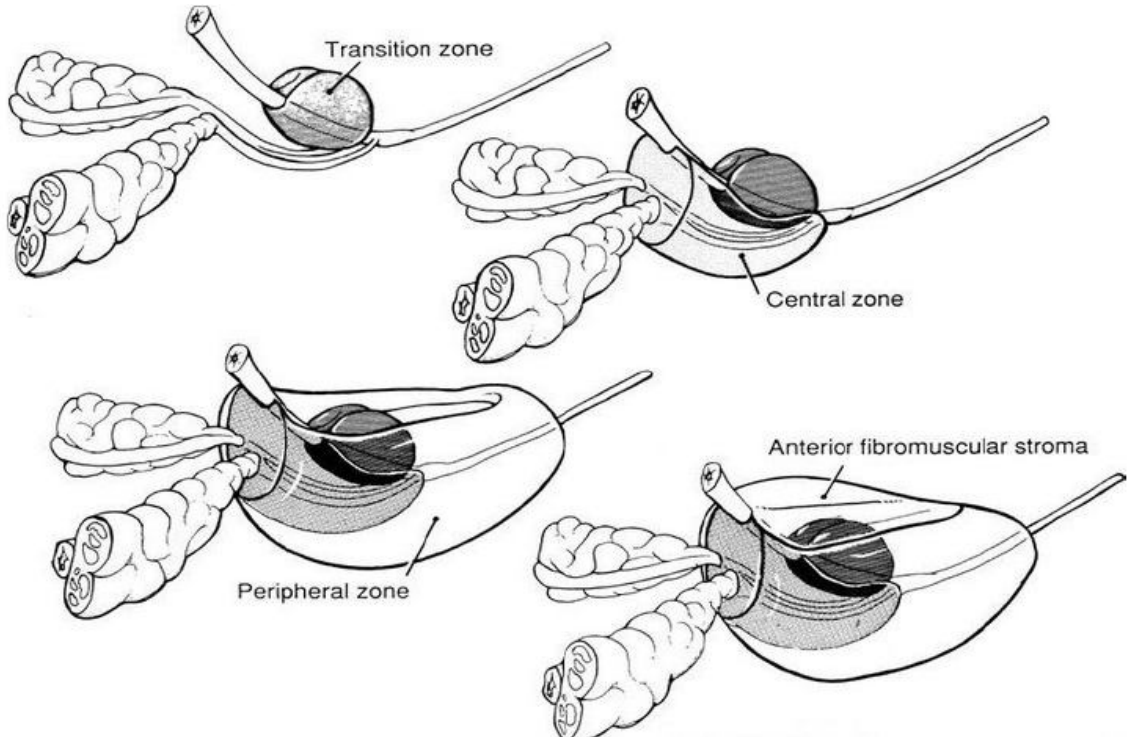
Anterior fibromüsküler stroma: Fibröz ve müsküler dokudan oluşur, glandüler yapılar içermez. Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturur. Detrüsor kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar.

Preprostatik sfinkter: Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler elemanlar içermez ve retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.

Santral zon: Glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında üretrayı dışarıdan saracak biçimde yerleşmiştir.

Transizyonel 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. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır.

Periferik zon: Glandüler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür. Prostat karsinomunun sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir.



Şekil 1. Prostatın Zonal Anatomisi

Vasküler - lenfatik yapı ve prostat inervasyonu: Prostatın temel kan akımı hipogastrik arterin anterior dalının bir parçası olan inferior vezikal arterden sağlanır. Arteria pudenta interna ile arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine katkıda bulunur. Venöz drenajı ise derin dorsal venle birleşerek internal iliak venlere olur. Prostatın primer lenfatik akımı; obturator, internal ve eksternal iliak gruplara doğru olur (21). İnferior hipogastrik pleksustan gelen sinir lifleri prostatın çevresinde prostatik pleksusu meydana getirirler. Prostatik pleksus prostat bezi ve kapsülündeki düz kas liflerini inerve eden birçok kısa noradrenerjik nöronlar içerir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisinden de zengin sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler hipogastrik (presakral) sinirlerden (T10-L2) köken alır ve muhtemelen tümüyle sekretuardır, fakat bazı lifler preprostatik sfinkteri de inerve ederler. Parasempatikler ise spinal kordun sakral segmentlerinden (S2-S4) kaynaklanarak prostatın müsküler stromasında dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler, bu sayede preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar (21).

2.2. Histoloji

Prostat dokusu bağ ve kas dokusundan oluşan fibromüsküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Tubüloalveolar yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik yapıda ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Prostat taşlarının bulunduğu durumlarda izoprizmatik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Bez içinde çoğu yerde epitelden lümene doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromüsküler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla veru montanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar (22). Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır:

a. Prostatik sekretuar hücreler: Glandın luminal yüzeyinde yerleşip epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Kolumnar ya da küboidal şekilli, soluk ya da berrak sitoplazmalı hücrelerdir. Bu hücreler olgun hücreler olup seminal sıvı salgılarlar. Prostatik asit fosfataz ve prostat spesifik antijenin sentezlendiği hücreler olduklarından, prostat spesifik antijen (PSA) ve prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) ile pozitif boyanırlar.

b. Bazal hücreler: Bazal membranda bulunurlar. Sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran devamlı bir hücre tabakası oluştururlar.

c. Transisyonel epitelyum: Prostat duktuslarının proksimal kısımları, üretradakine benzeyen transisyonel epitel ile döşelidir. Duktusların distal kısımlarında ve bazı asinüslerde transisyonel epitel ile karışık küboidal ve kolumnar epitel odakları izlenir.

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

2.3. Fizyoloji

Prostat glandı içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalen bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalen yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat osmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir.

2.4. Prostat Spesifik Antijen

PSA temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde üretilen 33 kDa ağırlığında bir glikoproteindir **(**23). Seminal plazmaya 0,5-2,0 gr/lt konsantrasyonunda salgılanan PSA semen içinde yüksek konsantrasyonlarda (1000000 ng/ml) bulunmasına rağmen, dolaşıma geçen miktarı oldukça düşüktür. PSA ilk olarak 1970 yılında insan prostat dokusu ekstrelerinde tespit edilmiş (24), 1979 yılında özellikleri tanımlanarak saflaştırılmış (25) ve nihayet 1980 yılında serumda saptanmıştır (26). 1980'li yılların sonlarına doğru PSA yaygın bir şekilde klinik kullanıma girmiş ve prostat kanseri için en önemli tümör belirteci haline gelmiştir (27). PSA, kromozom 19 üzerindeki genler tarafından kodlanır **(**28). Yapısal olarak 237 aminoasit kalıntısı, 5 disülfid bağı ve N-oligosakkarid zinciri formunda karbonhidrat içermektedir (29, 30). PSA kallikrein ailesinin bir üyesi olup hK-3 olarak isimlendirilmektedir. PSA kimotripsine benzer şekilde serin proteaz aktivitesi taşımaktadır(31). PSA'nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelin'in proteolizini sağlayarak seminal sıvıyı likefiye etmektir ve bu nedenle PSA'nın fertilizasyonda bir rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir (32, 33). PSA serumda temel olarak 3 ayrı moleküler formda bulunmaktadır: (1) Serbest form olarak 30 kDa ağırlığında, (2) Alfa- 2-makroglobulin'e bağlı olarak 780 kDa ağırlığında (A2M-PSA) ve (3) alfa -1-antikimotripsin'e bağlı olarak 90 kDa ağırlığında (ACT-PSA) (34, 35). Serbest PSA ile ACT-PSA'nın enzimatik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir (36).Serbest PSA ve ACT-PSA konvansiyonel laboratuvar testleri ile saptanabilir. Fakat A2M-PSA immün-reaktif olmadığı için bu yöntemlerle saptanamaz ancak yüksek PSA düzeyleri söz konusu ise immuno-blotting ile tespit edilmesi mümkündür (5). Dolayısıyla erişkin

erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85'i ACT-PSA'dan, %5-30'u ise serbest PSA'dan ibarettir (36). PSA'nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği ileri sürülmüş ise de (37) ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanamamıştır

(38). PSA'nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalık da bilinmemektedir. Total PSA'nın ortalama yarı ömrü 2,6 gündür (39). Serbest PSA göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu için renal klirens ile elimine edilebilir ve ortalama yarı ömrü 1,5 saattir (40).

Prostat kanseri tanısında PSA: PSA'nın klinik kullanıma girmesinden bu yana lokalize prostat kanseri insidansı giderek artmıştır. Çünkü hastalara erken dönemde kanser tanısı koymak mümkün hale gelmiştir. Öte yandan PSA prostat kanseri taramasındaki bu önemli etkisi yanı sıra bir anlamda klinik açıdan önemsiz sayılabilecek hastalıklarda da gereksiz yere tedavi verilmesine yol açmıştır. Fakat yine de PSA testi ile tespit edilen klinik önemsiz tümörlerin oranı %20'yi geçmez. Günümüzde tespit edilen prostat kanserlerinin yaklaşık yarısı lokal evrede ve definitif lokal tedavilerle kür şansı bulunan tümörlerdir (41).

PSA'nın prostat kanseri için bir belirteç olarak kullanılabileceğini ilk kez 1981 yılında Kuriyama ve arkadaşları ortaya koymuştur (42). Çeşitli çalışmalarda PSA eşik değerinin 4,0 ng/ml alınması durumunda testin en optimal duyarlılığa ve özgüllüğe yaklaştığı gösterilmiştir (43,44). Eşik değer 4,0 ng/ml olarak kabul edildiği zaman PSA'nın duyarlılığı %72 ila %90 arasında değişir (45, 46, 47,48, 49). Fakat PSA'nın özgüllüğü yeterince yüksek değildir. Bunun sebebi prostat kanseri ile ilişkisiz bazı faktörlerin serum PSA seviyesini etkileyebiliyor olmasıdır. Bu faktörler arasında PSA ölçümleri ile ilgili yöntemsel farklılıklar, hastanın yaşı, prostat hacmi, prostatı etkileyecek manipülasyonlar ve prostatik enflamasyon ilk akla gelenlerdir (10,12,44,50-54). Bu nedenle, eşik değer 4,0 ng/ml iken PSA'nın pozitif prediktif değeri %11 ile %45 arasında kalır (45,46,47,48,49).

PSA'nın güvenilirliğini artırma amaçlı yöntemler: PSA testinin yukarıda değindiğimiz sebeplerle prostat kanserinin ayırıcı tanısında %100 güvenilirliğe ulaşamaması araştırmacıları bu testin güvenilirliğini ve özgüllüğünü artıracak farklı

yöntemler bulmaya itmiştir. Normal serum PSA değerinde üst sınır genel olarak 4,0 ng/ml olarak kabul edilir. Ancak, prostat kanserli olguların yaklaşık %20 kadarında serum PSA düzeyi 4,0 ng/ml'den düşüktür. Diğer bir deyişle, PSA değeri <4,0ng/ml olan her beş erkekten birisindeki kanser için tanı konulmamaktadır (55). Fakat diğer taraftan, serum PSA değeri 4,0-10 ng/ml arasında olan erkeklerden alınan biyopsilerde kanser tespit etme oranının yaklaşık sadece %25 olması da PSA'nın özgüllüğü konusunda akılları karıştırmaktadır. Bu nedenle özellikle "gri bölge" olarak adlandırılan 4-10 ng/ml aralığında, PSA testinin güvenilirliğini desteklemek için yaşa özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artış hızı, serbest PSA ve kompleks PSA ölçümü gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir. Ancak unutulmaması gereken nokta şudur ki; PSA'nın özgüllüğü artırılırken kanserin gözden kaçırılma riski, duyarlılığı artırılırken de gereksiz biyopsi sayısı artmaktadır.

Yaşa özgü PSA: Yaşla birlikte prostattaki BPH dokusunun büyümesi beraberinde volüm artışını getirdiği için standart PSA referans aralığı (0-4ng/ml) hatalı yorumlara neden olabilmektedir. Bu nedenle PSA değerindeki yaşa bağlı değişimler dikkate alınarak, prostat kanseri tanısında gençlerde duyarlılığı, yaşlılarda ise özgüllüğü artıracak daha etkili bir yöntem olarak "yaşa özgü PSA" ileri sürülmüştür (56). Irklara göre önerilen yaşa özgü PSA aralıkları aşağıda görülmektedir (Tablo 1). Beyaz ırkta PSA aralığı 0-4 ng/ml olarak alınırsa genç erkek popülasyonunun sadece %1'i, yaşlı erkeklerin ise %15'i normal sınırların üzerinde değerlendirilir. Yaşa özgü PSA referans aralığına göre erkekler değerlendirildiğinde ise, genç erkeklerin %3'ü, yaşlıların ise sadece %9'u normal sınırlar üzerinde PSA değerine sahiptir. Bu yöntemle 60 yaşın altındaki kür şansı olan genç hastalara daha düşük evrelerde daha çok tanı konabilmekte, tedavinin gerekmediği yaşlı hastalarda ise daha az tanı konmaktadır.

Tablo 1. Irklara göre yaşa özgü PSA (ng/ml) referans aralıkları (57, 58, 59)

Yaş Aralığı	Beyaz ırk	%Özgünlük	Siyah ırk	%Özgünlük	Sarı ırk	%Özgünlük
40-49	0,0-2,5	95	0,0-2,0	93	0,0-2,0	95
50-59	0,0-3,5	95	0,0-4,0	88	0,0-3,0	95
60-69	0,0-4,5	95	0,0-4,5	81	0,0-4,0	95
70-79	0,0-6,5	95	0,0-5,5	78	0,0-5,0	95

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

PSA Dansitesi: PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda biyopsi ile kanser yakalama oranı yaklaşık %25-30'dur. Geri kalan hastalarda PSA yüksekliğinin en olası nedeni BPH'a bağlı prostat hacmindeki artıştır (60). Bu nedenle Benson ve arkadaşları tarafından serum PSA düzeyini prostat ağırlığına göre düzeltmeyi amaçlayan PSA dansitesi (PSAD) yöntemi geliştirilmiştir(61). PSAD toplam PSA değerinin TRUS ile belirlenen prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanır. Alınacak eşik değer konusunda görüş birliği olmamakla beraber, genel kabul gören yaklaşım; saptanan değerin 0,15'in üzerinde olmasının prostat kanserini, 0,15'in altında olmasının ise benign hastalığı işaret ettiği yönündedir. PSA dansitesi için 0,15 eşik değer olarak alındığında toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda prostat kanseri saptama oranı artmaktadır (62). Bunun yanında, eşik değerin 0,15 olmasının yaklaşık %50 olguda prostat kanseri tanısının atlanmasına yol açacağı da öne sürülmüştür (60). Ölçümdeki subjektiflik nedeniyle TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde %10-30 oranında farklı sonuçlar elde edilmesi, prostat konfigrasyonundaki bilinen farklılıklar nedeniyle kullanılan formüllerin hacim belirlemede sınırlı kalmaları, yaşla birlikte PSAD değerinde görülen oynamalar ve BPH dokusundaki epitel/stroma oranının hastadan hastaya değişiklik göstermesi gibi faktörler nedeniyle PSA dansitesinin yararlılığı

tartışmalıdır (62). PSAD'nin yararlılığı konusundaki bu şüpheler nedeniyle Kalish ve ark. daha detaylı bir yöntem olan "transisyonel zon PSA dansitesi"ni tanımlamıştır. Bu yöntemde TRUS ile ölçülen transisyonel bölge hacmi esas alınmaktadır. PSA/TZ değeri 0,35'in üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur (63).

PSA velositesi: PSA, prostat kanserli olgularda benign hiperplazili olgulara göre daha hızlı yükselir. Bu nedenle PSA'nın belirli bir zaman içindeki yükselme hızını temel alarak prostat kanserli olguların benign hiperplazili olgulardan ayırt edilmesini amaçlayan bir yaklaşımla PSA velositesi tanımlanmıştır. En az altı ay aralarla alınan üç PSA örneğine ihtiyaç olduğu için, PSA velositesi 18-24 aylık bir takip gerektirir (64). İlk tanımlandığı çalışmada 0,75 ng/ml veya daha yüksek yıllık PSA artışının %72 duyarlılık ve %95 özgüllükle prostat kanserini öngördüğü bildirilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, özellikle ilk PSA değeri 4 ng/ml'nin üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir (65). Hesaplanmasının zor olması, PSA'nın kansere özgü olmaması, uzun bekleme ve takip süresi gerektirmesi nedeniyle hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek olması, PSAV'de yaşa bağlı değişimlerin öngörülememesi gibi sebeplerle bu yöntemin kullanımı çok yaygınlaşamamıştır.

Serbest PSA: Serumda PSA'nın yaklaşık %5'i serbest formda bulunur ve serbest PSA'nın serum toplam PSA'sı içindeki yüzdelik oranı prostat kanserli olgularda düşüktür (8,9,10). Serbest PSA ölçümü, toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu hastalarda kanser saptama duyarlılığını artırmak; toplam PSA'nın yükseldiği (4-10 ng/ml) hastalarda ise özgüllüğü artırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Prostat kanserinin saptanmasında serbest PSA'nın kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda farklı "serbest/toplam PSA" (SPSA %) kullanılmış olmasına karşın, %19-64 orandaki hasta grubunda negatif prostat biyopsisinin önlenebileceği gösterilmiştir. Örneğin eşik değer olarak %25 oranı kabul edildiğinde, toplam PSA toplam PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olan olgularda gereksiz biyopsi insidansı %20 oranında azalmakta ve %95 kanser saptama oranı elde edilmektedir (66). Yaş ve prostat hacmi SPSA %değerini bağımsız olarak etkileyebilir, serbest PSA'nın yaşla artabileceği gösterilmiştir. Prostat hacmi de serbest PSA değerini ve kullanılacak eşik değerlerin seçimini etkileyen bir parametredir (6, 8).

Kompleks PSA: PSA'nın önemli bir bölümü serumda ACT ile kompleks halde bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir (4). Kompleks PSA'nın toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda serbest PSA'ya benzer bir özgüllük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (67).

Serum PSA düzeyini etkileyen faktörler: Prostat kanserinin olmadığı durumlarda serum PSA seviyesi yaşla, ırkla ve prostat volümü ile değişmektedir. BPH olmayan bireylerde PSA'adaki artış oranı her yıl için 0.04 ng/ml dir (56,65). Prostat dokusunun her bir mililitresi PSA'da %4 artışa neden olur. Serum PSA seviyesinde artış PSA'nın prostat dokusu içine difüzyonunu sağlayan normal prostat yapısının bozularak normal yapısını kaybetmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilmekte ve PSA'nın dolaşıma katılmasına neden olabilmektedir. Bu durum prostat hastalıklarında (BPH, prostatit, prostat kanseri) ve prostat manüplasyonları (prostat masajı, prostat biyopsisi) sonucunda meydana gelir (68). Prostat inflamasyonu (akut ve kronik) ve üriner retansiyon değişik derecelerde PSA yükselmelerine neden olabilir. Prostat biyopsisinden sonra oluşan prostat travmaları PSA'nın dolaşıma fazlasıyla karışmasına neden olur. Normal değerlerine dönmesi için 4 haftadan daha fazla beklenmesi gerekir. Ejakülasyonun serum PSA seviyesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu artış toplam PSA, serbest PSA ve yüzde serbest PSA düzeylerini etkiler (69,70). Prostat masajı sonrasında serum PSA düzeyi yaklaşık iki kat artar. Fakat parmakla rektal muayene sonrasında PSA'da saptanan artış ihmal edilebilir düzeylerde olduğu için klinik bir anlam taşımaz (71). PSA yükselmesi bir prostat hastalığının varlığını düşündürür, fakat prostatında hastalık olan erkeklerin tümü yüksek PSA değerine sahip değildir. Ayrıca, PSA yükselmeleri prostat kanseri için spesifik değildir. Prostat kanseri tedavisi için hormonal manipülasyonlar, orşiektomi, LHRH analogları ve finasterid tedavisi, radyoterapi ve prostat dokusunun cerrahi olarak ablasyonu serum PSA düzeyinde düşüşe neden olabilir. BPH tedavisinde kullanılan ve bir alfa redüktaz inhibitörü olan finasterid'in, tedavinin 12. ayında serum PSA düzeyini %50 azalttığı gösterilmiştir (72). Sistoskopinin, üretral kateterizasyonun ve prostat iğne biyopsisinin serum PSA düzeyinde klinik açıdan anlamlı yükselmelere neden olduğu unutulmamalıdır (73,74).

2.5. Benign Prostat Hiperplazisi

Prevalans ve insidans: Akı ve arkadaşları tarafından 40-79 yaş arası 266 gönüllü erkekte, IPSS ve üroflowmetri kullanılarak yapılmış olan çalışma, BPH epidemiyolojisi alanında ülkemizdeki ilk çalışmadır. Hiç yakınması olmayan birey oranı %14.8, ortalama IPSS ise 4, 5, 6, 7. dekatlarda sırası ile 2, 3, 5, 6 olarak bulunmuştur. Yakınma düzeyi yaşla doğru orantılı artarken, yaşam kalitesi değeri ile de anlamlı bağlantı saptanmıştır (75). Başka bir çalışmada 40 yaş üstü erkeklerde IPSS, PVR ve prostat hacmi parametreleri kullanılmış ve 255 hastanın %19.2'sinde hiç yakınma tespit edilmezken, hafif derecede semptomatik olanlar %77.6, orta derecede semptomatik olanlar %18.8 ve ciddi derecede semptomatik olanlar %3.6 olarak tespit edilmiştir. Toplam ortalama IPSS puanı 4, 5, 6 ve 7. dekatlarda sırası ile 2.2, 4.4, 6 ve 9.7 olarak rapor edilmiştir. Noktüri, idrar akımında azalma ve sık idrara çıkma en sık gözlenirken, en az gözlemlenen yakınma, gecikmeli idrara başlamadır (76,77).

Prostat büyümesi ve histolojik hiperplazi: Prostat, fetal gelişim sırasında, puberte sırasında, çoğu erkekte genç-orta yaşlarda da belirgin olarak büyümeye devam eder. Puberte sonunda, prostat yaklaşık 26 grama ulaşır ve BPH gelişmedikçe bu ağırlığını korur. 4. dekadın başlarında erkeklerin sadece %8'inde histolojik BPH varken 51 ile 60 yas arasındaki erkeklerin %50' sinde ve 90 yaş üzeri erkeklerin %90'ında benign prostat hiperplazisinin histolojik bulguları vardır. BPH gelişmeyecekse 45 yaşından sonra atrofi başlar ve prostat giderek küçülür. Otopside histolojik olarak konfirme edilen benign prostat hiperplazisinde prostat ağırlığının 33±16 gr. olduğu tespit edilmistir (78). Johns Hopkins Üniversitesi Hastanesi'nde enükleasyon ile alınan BPH lezyonlarının lojistik büyüme analizi, büyük ihtimalle benign prostat hiperplazisinin 30 yaşından önce başladığını göstermiştir (75). Erkeklerde prostat ağırlığının hesaplanan ikiye katlanma zamanı 31 ile 50 yaş arasında 45 yıl, 51–70 yaş arası erkeklerde 10 yıl, 70 yaş üzeri erkeklerde 100 yıldır. Bu veriler yaşlı erkeklerde prostatik büyümenin çok yavaş olduğunu ve bu dekattaki semptomların progresyonunun detrüsor disfonksiyonu gibi non-prostatik faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir (79).

Etiyolojik risk faktörleri: Yaş ve normal androjen hormon durumu BPH için majör etiyolojik risk faktörleridir; hastalık 20 yaşındaki erkeklerde veya puberteden önce kastrasyon yapılan erkeklerde görülmez. Otopsi ve popülasyona dayalı çalışmalar,

prostat boyut ve prostatizm prevalansında yaşa bağlı artışı açık olarak göstermektedir. Tahminen prostatik yaşlanma, ya büyümeyi başlatan etkilerin kazanılması ya da büyümeyi inhibe eden etkilerin kaybı ile beraberdir ki bunların her ikisi de normal androjen seviyesini gerektirir (79). Japon erkeklerindeki düşük prevalans haricinde, benign prostat hiperplazisinin histopatolojik prevalansında, prostat boyutunda ve klinik olarak tanı konulan benign prostat hiperplazisinde açık ırksal farklılıklar belirgin değildir (80). Histolojik benign prostat hiperplazisinin yaşa spesifik otopsi prevalansı çok az etyolojik ve ırksal farklılık gösterir (81). Örneğin Japon erkekleri, Minnesota veya İskoçya'daki erkeklere nazaran daha düşük prostat büyüme prevalansına ve üriner sistem semptomlarına sahip bulunmuştur (82). Epidemiyolojik çalışmalarda sigara ile BPH ve prostatizm arasındaki ilişki açık değildir. Eğer sigaranın BPH üzerine negatif bir etkisi varsa bu nikotinin hormonal etkilerine bağlı değildir. Nikotinin insanlarda serum testosteron seviyelerini artırdığı (83) ve köpek prostatında dihidrotestosteronu artırdığı (84) bilinmektedir. Hepatik siroz ve BPH arasındaki ilişkiyi inceleyen otopsi çalışmalarının çoğunda siroz olan erkeklerde daha düşük otopsi prevalansı bulunmuştur (80). Yüksek alkol tüketimi plazma testosteron seviyelerini düşürebilir ve östrojen seviyelerini artırabilir ve karaciğer hastalığından bağımsız olarak prostat büyümesini negatif olarak etkileyebilir (85).

Etiyoloji: BPH histopatolojik olarak, prostatın periüretral bölgesinde stromal ve epitelyal hücrelerin sayıca artması olarak ifade edilir. Etiyolojisinde, androjenler, östrojenler, stromal-epitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler birlikte veya tek başına rol alabilir. Bununla beraber iki faktörün BPH etiyolojisinde kesin gerekliliği ortaya konmuştur: yaş ve fonksiyonel testis. (79, 86).

Patofizyoloji: Prostatik hiperplazi üretral rezistansı arttırarak, mesane fonksiyonunda kompansatuar değişikliklere sebep olur. Detrüsör fonksiyonunda obstrüksiyonun etkilediği değişiklikler, hem mesane hem de sinir sistemi fonksiyonunda yaşa bağlı değişikliklerle uyuşan ve en çok yakınılan BPH şikayetleri olan pollakiüri, urgency ve noktüriye sebep olur.

Anatomik özellikler: McNeal 1978'de ilk olarak, benign prostat hiperplazisinin prostatın periüretral transisyonel zonundan geliştiğini gösterdi (87). Transisyonel zon, preprostatik sfinkterin hemen eksternalinde iki ayrı gland içerir. Transisyonel zonun ana duktusları, verumontanum yakınındaki üretral açılanma noktasındaki üretral duvarın

laterallerinden çıkar. Transizyonel zon duktuslarının orijini, üretra aksına uzanan ve preprostatik sfinkter içerisinde tanımlanan periüretral zon glandlarıdır. Tüm BPH nodülleri ya transisyonel zonda ya da periüretral bölgede gelişir (79,86,88). Benign prostat hiperplazisinin erken dönemlerinde transisyonel zon nodülleri preprostatik sfinkterin ya hemen yakınında ya da içerisinde oluşur görünmesine rağmen, hastalık ilerledikçe ve küçük nodüllerin sayısı arttıkça, transisyonel veya periüretral zonların herhangi bir kısmında bulunabilirler. Bununla birlikte, transisyonel zon, nodüllerin gelişiminden bağımsız olarak yaş ilerledikçe de büyür (79,88). İnsan prostatının önemli özelliklerinden biri, alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) gelişiminde önemli rol oynayan prostatik kapsülün varlığıdır (89). Doğal olarak BPH oluşumunun geliştiği bilinen tek diğer cins olan köpekte, prostat kapsülü olmadığı için prostatizm semptomları nadiren gelişir. Olasılıkla kapsül, doku ekspansiyonunun basıncını üretraya iletir ve üretral rezistansta artışa neden olur. Böylece, insanlarda benign prostat hiperplazisinin klinik semptomları sadece prostatik boyuttaki yaşa bağlı artışa değil aynı zamanda insan glandının anatomik yapısına da bağlı olabilir. Kapsülün öneminin klinik bulgusu; prostatik kapsülün insizyonunu takiben, prostat hacmi aynı kalmasına rağmen, belirgin derecede idrar akım hızı iyileşmesinin gösterilmesi ile açıkça saptanmıştır.. Dinamik üretral rezistans, prostatik kapsül ve anatomik pleomorfizm, klinik semptomların oluşumunda, glandın boyutundan daha önemlidir. Bazı vakalarda, mesane boynundaki periüretral nodüllerin baskın büyümesi median loba sebep olur. Median lob, periüretral orijinli olmalıdır, çünkü bu alanda transisyonel zon yoktur. Median lob büyümesinin rastgele mi oluştuğu, yoksa bu büyüme paterninde altta yatan bir genetik hassasiyet mi olduğu açık değildir.

BPH ilerledikçe hiperplastik doku prostatik üretraya daha fazla bası yaparak idrar akımında tıkanıklığa ve detrusör kasında hipertrofiye neden olur (90).

Obstrüksiyona mesane cevabı: Bulgular obstrüksiyona mesane cevabının büyük oranda adaptatif tipte olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, klinik alt üriner sistem semptomlarının çoğu, direkt olarak çıkım obstrüksiyonundan çok, mesane fonksiyonunda ortaya çıkan obstrüksiyonun etkilediği değişikliklere bağlıdır. Yaklaşık olarak hastaların 1/3'ünde, obstrüksiyonun cerrahi olarak kaldırılmasından sonra da miksiyon disfonksiyonu belirgin derecede devam eder. Mesanede obstrüksiyona bağlı ortaya çıkan değişiklikler iki basit tiptedir. İlk olarak, detrüsor instabilitesine veya azalmış kompliyansa yol açan değişiklikler; klinikte pollaküri ve urgency semptomları

ile beraberdir. İkinci olarak da bozulmuş detrüsor kontraktilitesi ile beraber olan değişiklikler; klinikte üriner akım gücünde kötüleşme, kesik kesik ve aralıklı miksiyon, artmış rezidüel idrar ve çok az vakada detrüsor yetmezliği ile beraberdir. Akut idrar retansiyonu (AİR), bu olayın kaçınılmaz bir sonucu olarak görülmemelidir. Obstrüksiyona mesanenin cevabı hakkında çoğu bilgimiz, deneysel hayvan çalışmalarına dayanır. Obstrüksiyona insan mesanesinin cevabı hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Hayvan deneyleri ile mesanenin parsiyel obstrüksiyona cevabı araştırılmış ve üç evreden geçtiği saptanmıştır:

1. Başlangıç,
2. Kompansatuar,
3. Dekompansatuar evre.

İlk olarak mesanede oluşan distansiyonun başlattığı ve çeşitli büyüme faktörlerinin rol aldığına inanılan inflamatuar cevap oluşmakta, bunu takiben de tüm mesane duvarını içeren proliferasyon görülmektedir. Üroepitelyal hiperplazi, düz kas hipertrofisi, tip III kollajen sentezi ve depolanması neticesinde mesane ağırlığında belirgin bir artma görülmektedir. İlk baştaki mesane kontraktilitesindeki bozulma hızla düzelmekte, mesane basınçtaki artışı karşılayabilmekte ve özellikle boşalma fonksiyonunu yerine getirebilmektedir. Bu fazda adaptatif bir cevap olarak ortaya çıkan kas kitlesindeki artış; detrüsor instabilitesine yol açan düz kas hücresindeki belirgin intraselüler ve ekstraselüler değişiklikler ile beraberdir. Obstrüksiyon, aynı zamanda hücre-hücre iletişiminde, enerji üretiminde ve düz kas hücresi kontraktil protein ekspresyonunda da değişikliklere neden olur (91). Kompansatuar dönemde kitle artışı stabilize olmakta, mesane normale yakın basınçla ve boşalma fonksiyonu ile çalışabilmekte ise de düz kas ve kollajen dağılımı açısından morfolojik değişiklikler devam etmektedir. Ancak, bir süre sonra mesane normal fonksiyonlarını yerine getirememekte ve dekompansatuar döneme girmektedir. Bu dönemde de kas dokusunun yerini bağ dokusunun almasıyla yeniden mesane ağırlığında hızlı bir artma izlenmektedir. Sonuçta özelikle boşalma fonksiyonu progresif olarak bozulmaktadır (86). Mesanede çıkım direncinin artması, mukozadaki fibroproliferatif gelişme ve kollajen depolanması sebebiyle kaybolan vizkoelaztisite sonucu azalan kompliyans, basınçta artmaya yol açmaktadır. Burada en önemli rolü kollajen üretimi oynamaktadır. Her ne kadar tip III kollajen elastik özellik taşımakta ise de, önce fibroblastlarca daha

sonra da bizzat kas hücreleri tarafından üretilen kollajen, sonuçta mesanenin viskoelastik yapısını tahrip etmektedir. Son zamanlarda yapılan biyokimyasal çalışmalarla, detrüsor kollajen içeriğinin kadınlarda da yaş ilerledikçe arttığı ve kontraktilitede azalmaya sebep olduğu ileri sürülmüştür. Detrüsörde kollajen artışının, belirli bir bulgu olmaksızın, çıkış obstrüksüyonu ile değil, benign prostat hiperplazisi olan erkeklerde mesane yaşlanması (Aging Detrusor) ile ilgili olduğu iddia edilmiştir. Aynı zamanda, kolinerjik innervasyonun da yaş artışı ile birlikte belirgin derecede azaldığı düşünülmüştür (92).

Obstrüksiyon ve semptomlar arasındaki ilişki: Yapılan toplumsal çalışmalar, prostatik büyüme ve semptomların gelişimi sırasında herhangi bir açık ilişki gösterememiştir. Bu sebepten 'alt üriner sistem semptomları' (AÜSS) terimi, prostatizme göre daha uygun olabilir. Periüretral dokuda pasif ve aktif tonus derecesi, prostat konfigürasyonu ve prostatik hacim ile birlikte üretral rezistansı oluşturur. Verilen bu kompleks ilişkiye göre sadece prostatik boyut veya aktif düz kas kontraksiyonuna göre tasarlanan tedavi stratejilerinin etkisinin sınırlı olması doğaldır (79).

Benign prostat hiperplazisinin komplikasyonları: Prostat cerrahisi geçiren erkeklerin %20-%50'sinde AİR vardır (93). Benign prostat hiperplazili hastalar arasında kronik renal yetmezlik ve obstrüktif üropatinin kümülatif riski hakkında halen çok az şey bilinmektedir. Çok nadir olmasına rağmen; histolojik hiperplazi ve ürodinamik obstrüksiyonu olan, ama sıkıntı verici semptomları olmayan hastalarda sessiz BPH vardır (93). Hangi hastaların sıkıntı verici semptomları olmadan, ciddi BPH komplikasyonları geliştireceğini tahminde yararlı olabilecek klinik bir belirleyici tanımlamak zordur (79). BPH nedeniyle tedavi edilen hastaların bir kısmında, üriner sistem enfeksiyonları bulunmaktadır. Bu enfeksiyonların da renal fonksiyonların kötüleşmesine zemin hazırladığı bilinmektedir. Prostatektomi ameliyatı olanların yaklaşık %7'sinde yüksek kreatinin düzeyleri saptanmıştır. AÜSS ile gelen hastaların %5'inde de üst üriner sistem dilatasyonları rapor edilmiştir. Yaşlı bir erkekte, böbrek fonksiyonlarında bozulma söz konusu ise benign prostat hiperplazisine bağlı olarak gelişen infravezikal obstrüksiyon ayırıcı tanıda ilk sırada olmalıdır (9, 86). BPH nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda mesane taşı prevalansı yaklaşık %1-2'dir. Mesane taşları; mesane çıkış obstrüksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, yabancı cisim ve diyet faktörleri sebebiyle oluşabilir (93). Semptomatik BPH olan erkeklerde zamanla

mesane taşı gelişme insidansı bilinmemektedir (79). Primer ölüm sebebi olarak BPH ile ilgili gerçek veriler, dünyada birçok ülke için net değildir. Benign prostat hiperplazisine bağlı mortalite bölgeden bölgeye ve ülkeden ülkeye değişir. 50 ülkede, benign prostat hiperplazisine bağlı ölüm oranlarını saptamak için yapılan bir çalışmada, ülkeler arasında belirgin farklılıklar saptanmıştır. 45 yaş üstü her 100.000 erkek için bu oran; Doğu Almanya'da %29.7, Singapur'da %0.5, Amerika'da %1.8 olarak bulunmuştur (94). Benign prostat hiperplazisinin sebep olduğu ölümlerle ilgili uniform bir kriterin olmaması, bu verilerin kullanılabilirliğini kısıtlar. Ancak, özellikle gelişmiş ülkelerde, müdahale stratejilerinin gelişmesi ile benign prostat hiperplazisine bağlı ölüm oranları belirgin şekilde azalmıştır (79).

2.6. Tanı

Tablo 2. BPH tanısında EAU ve AUA önerileri

Yöntemler	EAU Önerileri	AUAÖnerileri
Medikal öykü	Önerilir	Önerilir
IPSS	Önerilir	Önerilir
PRM	Önerilir	Önerilir
PSA	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
İVU	Önerilmez	Kapsam Dışı
Dolum Sistometri	Önerilmez	Kapsam Dışı
Üretrografi	Önerilmez	Kapsam Dışı
BT	Önerilmez	Kapsam Dışı
Transrektal MR	Önerilmez	Kapsam Dışı

Hikaye: Detaylı bir hikaye ile ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar hakkında bilgi edinilmesi mümkündür. Nörolojik bir hastalık hikayesi nörojenik mesaneyi, pelvik travma veya üretral kateterizasyon hikayesi üretra darlığını düşündürmelidir. Mesane fonksiyonlarını etkileyebilecek antikolinerjik, antidepresan gibi ilaçların kullanımı da sorgulanmalıdır. Klasik olarak klinik BPH oluşturan, hastayı doktora getiren semptomlara AÜSS verilir ve iki ana gruba ayrılır.

Bunlar;

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

2. Boşaltım fazı semptomları (obstrüktif semptomlar): idrar yapmaya başlamadan önce bekleme (hesitancy), idrar yaparken zorlanma, son damlaların ayak ucuna düşmesi (terminal dribling), idrar zamanında uzama, idrar retansiyonu ve taşma tarzında idrar kaçırma olarak sınıflandırılır.

Ancak bu semptomların BPH için spesifik olmadığı, başta yaşlanma olmak üzere birçok durumda da görüldüğü unutulmamalıdır. Dolayısı ile belki de bu yakınmaları "alt üriner sistem semptomları" olarak adlandırmak daha doğrudur (79). Obstrüktif semptomların, mesane fonksiyonlarından özellikle de boşalma fonksiyonunun bozulması sonucunda oluştuğuna inanılmaktadır. İrritatif semptomların oluşumunda ise detrüsor instabilitesinin ve azalan mesane kompliyansının rol oynadığı düşünülmektedir (79, 86). Bu semptomları objektif olarak değerlendirmek, derecelendirebilmek, zaman içerisinde takip etmek ve tedavi sonrası değişiklikleri saptayabilmek gerekmektedir. Bu amaçla anket formu şeklinde çeşitli semptom skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en çok kullanılanı IPSS' dir. Ancak semptom skor derecesi de BPH için nonspesifiktir. Obstrüksiyonun şiddeti ile de ilişkisi söz konusu değildir. Dolayısı ile semptom skorlarının klinik uygulamadaki yeri, sadece hasta takibinde ve tedavi sonrası değerlendirmede kullanımıdır (79,86).

IPSS: Hastanın AÜSS'nı objektif olarak değerlendirmek, derecelendirebilmek, zaman içerisinde takip etmek ve tedavi sonrası değişiklikleri saptayabilmek gerekmektedir. Bu amaçla anket formu şeklinde çeşitli semptom skorlama sistemleri (Madsen-Iversen, Boyarsky, Fowler, AUA, IPSS) geliştirilmiştir. Bunlar içinde hastanın

kendi başına uygulaması, kontrol BPH hastalarını ayırmada daha üstün olması nedeni ile AUA semptom skoru kabul görmüş uluslar arası kullanımı söz konusu olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü ve Prostat Konseyi tarafından da uluslar arası prostat semptom skoru (IPSS) olarak kabul edilmiştir.

IPSS Semptom Skoru Değerlendirmesi:

0-7: Hafif derecede semptomatik

8-19: Orta derecede semptomatik

20-35: Ciddi derecede semptomatik

Fizik muayene: Tam bir fizik muayene mutlaka yapılmalı, nörojen mesane olasılığı açısından nörolojik muayene de ihmal edilmemelidir. Fizik muayenenin en önemli kısmı parmakla rektal muayenedir (PRM). En önemli husus prostat kanserini düşündürecek nodül veya endurasyon saptanmasıdır. Tek başına prostat kanseri açısından düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olsa da, PRM basit ve ucuz bir yöntem olması bakımından her hastaya mutlaka yapılmalıdır (79, 86).

Tam idrar tetkiki: Tam idrar tetkiki BPH'ya spesifik sonuçlar vermemesine rağmen mesane kanseri ve üriner sistem enfeksiyonu gibi durumların saptanması için önemlidir. Ancak, mikroskobik hematüri varlığında ileri radyolojik tetkiklerin ve endoskopinin yapılması gereklidir. En azından mikroskobik hematüri saptanmış olsa dahi cerrahi tedavi planlanan hastalarda, operasyon esnasında sistoskopi yapılmasının hastaya ek bir zarar getirmeyeceği açıktır (79, 86).

Serum BUN-Kreatinin düzeyleri: Benign prostat hiperplazisinde her ne kadar böbrek yetmezliğinin ne oranda görüldüğü net bilinmese de, bunun postoperatif komplikasyonları arttırdığı saptanmıştır. Dolayısı ile böbrek fonksiyonlarına bakılması ve yüksek bulunanlarda ileri radyolojik tetkiklere başvurulması uygun olacaktır (79, 86).

Prostat spesifik antijen (PSA): Serum PSA ölçümü iki hasta grubuna özellikle önerilir: En az 10 yıl yaşam beklentisi olan ve prostat kanseri teşhisinin BPH tedavi şeklini değiştireceği hastalar ve PSA değerinin tedavi şeklini değiştireceği hastalar. PSA değeri BPH'lı hastaların %25'inde 4ng/ml'den yüksektir. Bu nedenle klinik lokalize prostat kanserini atlamamak için PSA hızı, serbest/total PSA, kompleks PSA, yaşa

özgül PSA ve PSA dansitesi değerlerini de göz önüne almak gerekir. PSA'nın PRM ile birlikte kullanımı, prostat kanseri açısından kabul edilebilir bir özgüllük ve duyarlılık değerine sahiptir. Bunun yanında BPH tanısı ile tedavi planlanan bir hastada mutlaka prostat kanseri araştırılmalıdır.

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

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

İşeme Günlüğü: İşeme günlüğü basit ve doldurması kolay günlük tablolardır. Tedavi seçiminde objektif klinik bilgi verebilir. Standart bir çizelge yoktur. 24 saatlik idrar çizelgesinin doldurulması fazla sıvı alımına bağlı ve idyopatik nokturiye bağlı sık idrara çıkmayı ayırmaya yardım eder. Zorunlu olmayıp, isteğe bağlı yapılacak tanı araçları arasında yer alır.

Üroflowmetri: İşeme sırasında akım hızının elektronik olarak kaydedilmesini sağlayan basit ve temel bir ürodinamik bir testtir. Ancak akım hızının, detrüsor kasının oluşturduğu itme gücüyle, mesane çıkımı ve üretranın direncinin etkileşimi sonucunda oluştuğu unutulmamalıdır. Dolayısı ile düşük akım hızı, prostata bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu sonucunda oluşabileceği gibi detrüsor disfonksiyonunda veya üretra darlıklarında da görülebilmektedir. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), Guideline Panel üroflowmetri ile ilgili şu sonuçlara varmıştır (93):

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

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

– Pik akım hızı (Qmax), ortalama akım hızına (Qave) nazaran benign prostat hiperplazisi olan hastaları daha spesifik tanımlar.

– Kesin olmamakla birlikte, Qmax'ı 15 ml/sn den büyük olan hastalar, Qmaks'ı 15 ml/sn den küçük olan hastalara nazaran prostatektomi sonrası daha kötü tedavi sonuçları verir. Qmax'ın 15 ml/sn altında olması, obstrüksiyon ve mesane disfonksiyonunu birbirinden ayırt edememektedir. Bu kısıtlamalara rağmen BPH teşhisinde akım hızı kaydı bir miktar duyarlılık göstermekte; en azından, semptomlara nazaran daha objektif bir kriter oluşturmaktadır (79).

Postmiksiyonel rezidü idrar (PMRİ): İşeme sonrası mesanede kalan 100 ml.'nin üzerindeki bir rezidüel idrar miktarı boşaltım bozukluğunun varlığına işaret eder. Ancak işeme sonrası rezidüel idrar da yine detrüsor fonksiyonu ve üretral rezistansın etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Dolayısı ile özellikle nörojenik mesane disfonksiyonunda da görülebilmektedir. Nonspesifik bir bulgu olmasına rağmen, önemli miktarda rezidüel idrar saptandığında ileri invaziv ürodinamik testler için bir kriter oluşturması açısından önemlidir (78).

Basınç-akım çalışması(BAÇ): Basınç-akım çalışması, invaziv ürodinamik çalışmalardan biri olup, işeme esnasında üroflowmetride kaydedilen akım hızının yanı sıra detrüsor basıncının da ölçülmesi ile yapılmaktadır. Günümüzde basınç-akım çalışmaları, infravezikal obstrüksiyon tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (95). En önemli parametre maksimum akım hızı ile o andaki detrüsor basıncının karşılaştırıldığı grafikler (Schäfer vb.) yardımı ile obstrüksiyon tanısının konması ve şiddetinin saptanması mümkündür (96). Ancak bu sayede düşük Qmax değerinin detrüsor yetmezliğine bağlı olmadığı anlaşılabilir. Aynı şekilde normal Qmax değeri saptanan hastalarda da yüksek detrüsor basınçlarının varlığı gösterilerek obstrüksiyon tanısı konulabilir. Ayrıca cerrahi tedavinin başarısını önceden saptayabilen yegane yöntem de basınç-akım çalışmasıdır (86). Eğer ilk değerlendirmelerde, mesane çıkış obstrüksiyonunun saptanmasında yetersiz kalınıyorsa basınç-akım çalışmaları yapılmalıdır (79). Basınç-akım çalışmaları, hastaların daha doğru kategorizasyonunu sağlar. Yapılan bir çalışmada, prostatizmi olan hastalarda sadece Qmax değeri kullanılarak obstrüksiyonun doğru bir şekilde sınıflandırılması ancak yarısında mümkün olurken, Qmax ile beraber detrüsor basıncının da kullanılması ile bu oran yaklaşık

olarak 2/3'e yükselmiştir (97). Pasif ve dinamik üretral rezistans ölçümleri tanımlamak için basınç-akım verilerinin analizinin yapıldığı çalışmalarda, transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) yapılan hastaların yaklaşık %25'inde bu hastaların düşük Qmax'a sahip olabilmelerine rağmen, araştırmacıların kriterlerine göre obstrüksiyon olmadığı dokümante edilmiştir. Objektif ölçümlere (Qmax, PMRİ) dayanan iyileşme oranı, ciddi derecede obstrüksiyonu olan hastalarda %100 fakat hafif derecede obstrükte ve nonobstrükte hastalarda daha düşük olarak bulunmuştur (98,99). Basınç-akım çalışmaları, detrüsor fonksiyonu ve miksiyon disfonksiyonunun etiyolojisinde, akım hızı ölçümlerine nazaran daha spesifik görüş sağlarlar. Bununla birlikte, sonuca dayalı araştırmaların ancak sınırlı bir kısmı, basınç-akım çalışmalarının, semptom ve akım hızı değerlendirmesine üstün olduğunu göstermiştir. Qmax değeri 15 ml/sn'den fazla ve belirgin semptomları olan veya ilk değerlendirmede benign prostat hiperplazisinden ziyade semptomlarının sebebinin mesane disfonksiyonu olduğu düşünülen hastalarda, basınç-akım çalışmalarının yararı çok açıktır (79).

Endoskopi: Sistoüretroskopi alt üriner sistemin anatomo-patolojik durumunu en iyi gösteren yöntemdir. Klasik olarak, endoskopik yolla prostat loblarının büyüklüğünün ve mesane içi değişikliklerin görülmesi obstrüksiyonun değerlendirilmesinde ve uygun cerrahi tedavinin seçilmesinde kullanılmaktadır. Ancak endoskopik görünüm işeme anındaki mesane boynu ve üretradaki fonksiyonel durumu ortaya koyamamaktadır. Ayrıca trabekülasyon ve divertiküllerin varlığı da BPH için spesifik değildir. Dolayısı ile endoskopi ile obstrüksiyonun derecesi ve detrüsor kontraktilitesi hakkında bilgi edinilmesi mümkün değildir. Bu sebepten klinik kullanımı, uygun cerrahi tedavinin planlanması amacıyla hemen cerrahi öncesinde yapılmasıyla sınırlı olmalıdır (79, 86).

2.7. Tedavi

İzlem: Hafif derecede prostatizm yakınmaları olan, rutin fizik muayene ve laboratuar tetkikleri normal olan hastalarda uygulanabilir.

Medikal tedavi: BPH'ya ikincil tıkanıklık 2 nedenden dolayı oluşur: Bunlar çoğunlukla adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği prostatik üretra ve prostat düz kaslarının kasılmasını içeren bir dinamik bileşen, diğeri ise üretra lümenini baskılayan ve sıkıştıran hiperplazik asiner veya stromal doku kitlesi ile bağlantılı bir mekanik obstrüktif bileşendir. BPH tedavisinde alfa blokör kullanmanın mantığı, prostat düz

kasının kontraktil özelliklerinin alfa 1 adrenoseptörlerle düzenlendiği gözlemine dayanmaktadır. Barsch ve daha yakın zamanda da Shapiro ve ark. normal prostatlarda stromal-epitelyal doku oranının 2:1, buna karşın BPH'lı olgularda 5:1 olduğunu göstermişlerdir. Hiperplazik dokunun %20-30'u epitelyum, %70-80'i stromadan oluşmaktadır. Bu stromanın %40'ını düz kaslar oluşturmaktadır. Ayrıca prostat, üretra ve mesane boynu BPH semptomlarına neden olan önemli yoğunlukta düz kas içermektedir. Caine ve arkadaşları 1973 yılında prostat düz kaslarının kontraktil özelliklerinin aslında alfa adrenerjik reseptörler tarafından düzenlendiğini bildirmiştir. Bu nedenle alfa 1 aderenerjik blokerler, detrusör kontraktilitesini bozmaksızın mesane boynundaki direnci selektif olarak azaltabildiklerinden, mesane boynu tıkanıklığının dinamik bileşeninin tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hormonal tedavide temel amaç prostat hacminin küçültülmesidir. Prostat büyüme ve gelişmesi için belli düzeyde androjene ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Prostatın gelişme ve büyümesi için fonksiyon gören testislere ihtiyaç olduğu ilk kez 1786 yılında John Hunter tarafından gösterilmiştir. 1895 yılında White, 1896 yılında ise Cabot orşiektomi sonrası prostatın küçüldüğünü ve semptomların gerilediğini saptamışlardır. Hipotalamus-hipofiz-testis aksı ile hipotalamustan pulsatil olarak salınan LHRH, adenohipofizden LH salınımına yol açar. LH ise testis stromasında bulunan leydig hücrelerini stimüle ederek testosteron üretimine yol açmaktadır. Testosteron prostat epitelyum hücreleri içinde 5 alfa redüktaz enzimi tarafından daha potent olan dihidrotestosteron'a (DHT) dönüştürülmektedir. Mitojenik etkiye sahip bu androjenler nükleer reseptörlere bağlanarak DNA sentezinin artmasına ve hücre çoğalmasına yol açmaktadır. Androjenler dışında östrojenler, prolaktin ve büyüme faktörlerinin de (epidermal growth faktör, insulin benzeri growth faktör vb) prostat büyümesinde rolü olduğu çok sayıda çalışmalarla kanıtlanmıştır. Hormonal tedavi seçeneklerindeki temel amaç prostatın glandüler dokusunu küçülterek obstrüksiyona yol açan mekanik bileşenin etkinliğini azaltmaktır.

Klinik Etki: BPH nedeniyle medikal tedavi alan erkeklerin 1/3'ünde anlamlı semptomatik düzelme gerçekleşmemektedir. Olgulardan hangilerinin alfa blokör tedaviye yanıt vereceğini öngörebilen bir yöntem mevcut değildir. Alfa blokör tedavinin etkinliğini konu alan çalışmaların yorumlanması gerek klinik çalışmaların metodolojisinde, gerekse yazılmasındaki farklılıklar nedeniyle güçleşmektedir. Bu nedenle bu çalışmaların sonuçlarını karşılaştıran meta analize dayalı yayınlar oldukça

yararlı olmaktadır. Lepor, 30 klinik alfa blokör çalışmasına ilişkin yayınları irdeledi. Toplam 2254 deneğin 1595'i aktif ilaç ve 659'u plasebo aldı. Semptom skorlarında genelde ortalama iyileşme %49 olarak saptandı. Djavan ve Marberger'in meta analizinde (6840 olgu) ise alfa blokörler plasebo ile karşılaştırıldığında genel olarak semptomlarında %30-40, akım hızlarında %16-25 iyileşme olduğu belirlendi. Heimbach ve arkadaşları 52 randomize çift kör çalışmayı ve 40 klinik çalışmayı (44.000 olgu) irdelediler. Ortalama semptom skoru düzelmesi %35, maksimum akım hızı artışı 1,8-2,5 ml/sn olarak tespit edildi. Alfa blokörler arasında klinik etki açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Alfa blokörlerin etkisi prostat hacminden bağımsızdır. Alfa blokör tedavi başlandıktan sonra 48 saat içinde düzelme görülmektedir. Semptom skoru değerlendirmesi için en az 1 aylık tedavi gerekmektedir. Yanıt vermeyen olgularda tedaviyi uzatmak veya başka bir alfa blokör ilaca geçmek anlamsızdır.

Uzun Dönem Etkinlik: Bu konuda doksazosinin araştırıldığı bir çalışmada 4 yıl sonunda semptom skorunun %13.5 azaldığı ve maksimum akım hızının 2.64 ml/sn arttığı saptanmıştır. Buna göre doksazosin ile tedavinin ilk aylarında elde edilen etkinin 4. yılın sonunda da devam ettiği bildirilmiştir. Etkinliğinin takip süresince azaldığını gösteren bir kanıt yoktur.

Medikal tedavi endikasyonları:

- Kesin ameliyat endikasyonu olmayan semptomatik hastaların tedavisi
- Ameliyat olması kontrendike olan hastalar
- Ameliyata istekli olmayan hastalar
- Ameliyat bekleyen hastalar
- Başka nedenle (inguinal herni vb) ameliyat olacak hastalarda akut retansiyon proflaksisi

Medikal tedavi kontrendikasyonları:

- BPH'ya ikincil böbrek yetmezliği
- Konik üriner retansiyon
- Msane taşı veya büyük divertikül
- Cddi postural hipotansiyon

Medikal tedavinin dikkatli kullanılması gerekenler:

- Gçirilmiş SVO
- Pzitif bayılma öyküsü
- Tekrarlayan akut idrar retansiyonu
- Tekrarlayan üriner enfeksiyon
- Rezidü idrar fazlalığı (200-300 cc)

Medikal tedavi seçenekleri:

Alfa Adrenerjik reseptör blokerleri

1. Non selektif alfa blokerler
   - Fenoksibenzamin
   - Fentolamin
2. Selektif alfa 1 blokerler
   - Prazosin
   - Alfuzosin
   - İndoramin
3. Selektif uzun etkili alfa 1 blokerler
   - Terazosin
   - Doksazosin
   - Alfuzosin
   - Tamsulosin

Hormonal tedaviler

1. 5 alfa redüktaz enzim inhibitörleri (5-ARI)
   - Finasterit
   - Dutasterit
2. Diğer hormonal yöntemler
   - Cerrahi kastrasyon, GnRH agonistleri
   - Antiandrojenler
   - Progestasyonel ajanlar

-Kombine tedaviler

- Fitoterapi

α bloker tedavinin temelleri: Adrenerjik reseptör blokerlerinin BPH tedavisinde kullanılması, M.Caine'in fenoksibenzamini BPH hastalarına vermesi ile başlamıştır. Etkin olmasına rağmen yan etkilerinin fazla olması bu tedavinin terk edilmesine neden olmuştur. Prazosin, BPH tedavisi için bulunan ilk alfa 1 reseptör blokörüdür ve fenoksibenzamine benzer etkinlikte olmakla beraber daha az yan etkiye sahiptir. Prazosinden sonra ise kısa etkili alfuzosin ve indoramin bulunarak kullanıma girmiştir. Ardından uzun yarı ömre sahip ve günde tek doz olarak kullanılabilen terazosin, doksazosin ve alfuzosin kullanıma girmiştir. Prostatik stromadaki α reseptörlerin %60-%85 kadarı α1a alt tipidir (100). α1d (%66) ve daha az olarak da α1a mRNA' sının insan detrüsor hücrelerinde bulunduğu ancak α1b ' nin bulunmadığı gösterilmiştir (101). Erkek prostat ve prostatik üretrasındaki predominant α1a adreneseptörlerinin blokajı çıkım direncine bağlı semptomları azaltırken α1d adreneseptörlerin de bloke olmasıyla irritatif semptomların azalacağı öne sürülmüştür. Her üç adrenoseptör alt tipi de adrenerjik stimulasyona vasküler cevabın modülasyonunda rol oynarlar (102). İnsanlarda kan damarlarındaki düz kasların kasılmasında ve dolayısıyla da kan basıncının düzenlenmesinde hangi α1 adrenoseptör alt tipinin aracılık ettiği konusundaki veriler çok azdır. Bir çalışmada, insanlardaki, arteria iliaka gibi büyük arterlerin daralmasından sorumlu alt tipin, büyük olasılıkla α1B adrenoseptörler olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmayı yapan araştırmacıların yorumuna göre α1b adrenoseptör afinitesi düşük bir α1 adrenoseptör antagonisti, mesane çıkısındaki tıkanıklığı, daha az sayıda yan etkiyle ortadan kaldırabilir. Ancak bu yorumun, daha başka araştırma sonuçlarıyla da doğrulanmasına ihtiyaç vardır (103). Başka bir çalışmada, insan detrüsor kasındaki α1d adrenoseptörlerinin sayısının, α1a adrenoseptör sayısının 2 katı olduğu, α1b adrenoseptörlerinin ise gösterilemediği, hem mRNA hem de protein düzeyinde (gerçek reseptörler) ortaya konmuştur (101). Noktüri, urgency ve pollakiüri gibi dolum semptomlarından sorumlu olduğuna inanılan, inhibe edilmemiş detrüsor kasılmaları, en azından kısmen, mesanedeki baskın α1 adrenosptör alt tipi aracılığıyla gerçekleşiyor olabilir. Belirli bir dozda bütün α1 adrenoseptör alt tiplerini aynı derecede antagonize eden, yani alt tip selektif olmayan α1 adrenoseptör antagonistlerinin, hem üretra direncini hem de kan basıncını azaltması beklenir. Bilinen α1 adrenoseptör antagonistlerinden alfuzosin, doksazosin, prazosin ve terazosinin hiçbiri, herhangi bir α1 adrenoseptör alt tipi üzerinde selektif etkiye sahip değildir (104.

Oysa tamsulosinin α1a ve daha hafif olarak α1d selektif bir adrenoseptör antagonisti olduğu, birçok çalışmada gösterilmiştir. Tamsulosin insanlarda, prostattaki α1 adrenoseptörler üzerine, aorttaki α1 adrenoseptörlerden 12 kat daha selektif etkiye sahiptir (105). Bir çalışmada tamsulosinin, klonlanmış insan α1a adrenoseptör alttipi afinitesinin, klonlanmış α1b adrenoseptör alt tipi afinitesinden 20 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir (106). İncelenen diğer α1 adrenoseptör antagonistlerinden hiçbirinin, α1a adrenoseptör afinitesinin, α1b adrenoseptör afinitesinden yüksek olduğu gösterilememiştir. Başka bir çalışmada tedavide kullanılan α blokör ilaçların α adrenoseptör alt tipleri üzerine rölatif etkinliği araştırılmış ve sonuçlar Tablo.3'te özetlenmiştir (107)

Tablo 3. Farklı α blokerlerin α adrenoseptör alttipleri üzerindeki rölatif etkinlikleri (101)

α1 bloker	**α1B ye karsı α1A aktivitesi**	**α1D ye karsı α1Aaktivitesi**
Alfuzosin	0,3	0,7
Doksazosin	0,2	0,5
Prazosin	0,3	1,0
Tamsulosin	15,8	2,7
Terazosin	0,2	0,6

Tamsulosinin α1a ve α1d adrenoseptör afiniteleri, birbirine çok yakındır (108). Yalnızca ileri α1a adrenoseptör selektif bileşenlerin, BPH'ya eşlik eden dolum semptomlarının giderilmesinde etkili olmaması, bu semptomların giderilmesi için α1d adrenoseptörlerin bloke edilmesine de ihtiyaç olduğunu göstermektedir (109). Bu nedenle tamsulosinin α1b adrenoseptör değil de ikili olarak α1a ve α1d adrenoseptör selektif olması, bu ilacın, benign prostat obstrüksiyonuna eşlik eden hem obstrüktif semptomların hem de irritatif semptomların giderilmesinde etkili olmasını sağlar. Uzun süreli plesebo verilen çalaışmalarla karşılaştırıldığında terapotik potansiyelin kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir yan etki oluştrmadığı görülmüştür. α1 adrenoseptör antagonistleri, (alfuzosin, doksazosin, prazosin ve terazosin) damarların düz kaslarındaki post-sinaptik α1 adrenoseptörlerini selektif olarak inhibe etmelerinden dolayı ilk başta, antihipertansif ilaçlar olarak geliştirilmiştir (111). Bu ilaçlar ayrıca noradrenelinin prostatta, üretrada ve mesane boynunda yer alan α1 adrenoseptörlerdeki

etkisini antagonize ederek BPH'nın dinamik komponentini azaltırlar, α1 adrenoseptör antagonistleri ayrıca, obstrüksiyon nedeniyle mesanedeki sayıları artmış olan α1 adrenoseptörlerini de bloke edebilir. Alt idrar yollarındaki boşaltım ve dolum semptomlarının hafifletilmesi ve aynı zamanda idrar akışının artırılması amacıyla α1 adrenoseptör antagonistlerinin kullanımının nedeni: prostattaki, üretradaki, mesanedeki düz kasların gevşetilmesidir. α1 adrenoseptör antagonistlerinin etkisi çabuk başlar; semptomatik düzelme ve idrar akışının artması, birkaç hafta içerisinde sağlanır (111). Finasterid ile α1 adrenoseptör antagonistlerini doğrudan karşılaştıran 3 ayrı çalışmanın sonuçları (112); α1 adrenoseptör antagonistlerinin yalnızca, semptomların ve obstrüksiyonun finasteride kıyasla daha çabuk giderilmesini sağlamakla kalmadığını, aynı zamanda finasteridden daha fazla etkili olduklarını, prostatın boyutları ne olursa olsun terapötik etki gösterdiklerini ortaya koymuştur. α1 adrenoseptör antagonistleri ayrıca, PSA (prostat-spesifik antijen) üzerinde negatif etkiye de sahip değildir (113). Bu nedenle, 1998 yılında Avrupa ve ABD'de BPH tedavisi amacıyla en fazla reçete edilen ilaçların α1 adrenoseptör antagonistleri olması hiç de şaşırtıcı değildir (114). α1 adrenoseptör antagonistlerine, finasteridin aksine cinsel disfonksiyon eşlik etmez. Ancak vazodilatör etkiye sahip olan α1 adrenoseptör antagonistlerinin, kan basıncının düzenlenmesini aksatma ve bununla bağlantılı olarak göz kararması, asteni, taşikardi, semptomatik ortostatik hipotansiyon ve senkop gibi yan etkilere yol açma potansiyeli vardır. Bunların en fazla sıkıntı vereni, hastanın yere düşmesine ve muhtemelen kemik kırıklarına neden olabilen, semptomatik ortostatik hipotansiyondur. ABD' de düşmeler, yaşlılarda en fazla karşılaşılan ölüm nedenleri arasında 6. sırada yer almaktadır; düşme sonucu meydana gelen kırıkların bu ülkedeki yıllık tedavi maliyeti oldukça yüksektir.

BPH'lı hastaların tedavisinde kullanılan α-blökorlerin başlangıç PH ve PSA düzeyi üzerine olan etkisini ortaya koyan veriler mevcut değildir. Bu tedaviden sonra semptomlarda iyileşme ve idrar akım hızında artış ilk birinci ayda gözükmektedir. Bu durum α-blokörlerin etkisinin PH ve belki de PSA düzeyinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (113). Ancak α-blokör tedavisi BPH progresyonunu, AİR riskini ve BPH ilişkili cerrahi tedavi risklerini ortadan kaldırmaz. Bu risklerin engellenmesi prostat hacminde küçülmeye yol açan 5-ARI (finasteride, dutasteride) tedaviye eklenmesiyle mümkün olabilir. Bu tedavinin temel amacı prostatın glandüler dokusunu küçülterek obstrüksiyona yol açan mekanik bileşenin etkinliğini azaltmaktır.

Dolayısıyla AÜSS ile gelen BPH'lı hastalarda PH ve PSA düzeyi dikkate alınmadan sadece α- blokör tedavisi başlanırsa büyük prostatlar için noksan bir tedavi, küçük prostatlar için 5-ARI tedaviye eklenirse bu da fazladan bir tedavi olur. 5-ARI'nın tedaviye ilave edilmesi için PH'nın belli düzeyde olması gerekir. 5-ARI epitelyal atrofi oluşturmak suretiyle PH'yı azaltır. PH arttıkça epitelyal doku oranı ve bununla bağlantılı olarak PSA düzeyi artmaktadır. 5-ARI'nın etkinliği PH ve özellikle glandüler dokunun artmasıyla yakından ilişkilidir. BPH'lı hastalarda 5-ARI kullanıldığında 6 ay sonar serum PSA düzeyi %40-%50 azalmaktadır (15). Bu durum epitelyal dokunun azalmasıyla ilgilidir. Ancak bu tedaviye başlamak için hangi PSA düzeyinin ya da hangi PH'nın esas alınacağı konusu tartışmalıdır. Yapılan randomize, plasebo kontrollü 6 finasterid çalışmasının analizinde başlangıç prostat hacmi > 40 ml olanlarda finasteride cevabın daha iyi olduğu ve bu cevabın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (13).

Cerrahi tedavi: Benign prostat hiperplazisinin cerrahi tedavi endikasyonları; tekrarlayan akut retansiyonu, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, obstrüksiyona sekonder oluşan mesane taşları, böbrek fonksiyonlarında bozulma olması ve makroskopik hematürinin varlığıdır.

- Açık prostatektomi: Günümüzde TUR-P teknik ve teknolojisindeki gelişmeler neticesinde açık prostatektomi sadece büyük prostatlara yapılmaktadır. TUR-P'a göre morbiditesi daha yüksektir. Suprapubik prostatektomi uygulanan hastalarda kateterizasyon ve hastanede kalış süreleri daha uzun (3-7 gün) olmakla beraber retropubik prostatektomi uygulanan hastalarda kateterizasyon ve hastanede kalış süreleri daha kısadır (ortalama 3 gün) (115).

- Transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P): Prostat dokusunun endoskopik olarak üretral yoldan çıkarılmasıdır. TUR-P giderek açık prostatektominin yerini almıştır. Tecrübeli ellerde 100 cc ve üzeri prostatlara da uygulanabilmektedir. Benign prostat hiperplazisine yönelik tüm tedavi alternatifleri arasında, klinik başarı dikkate alındığında, altın standarttır (116). TUR-P'nin etkinliğine karşın %18'lere varan oranda morbidite oluşturması, alternatif cerrahi girişimlerinin araştırılmasına yol açmaktadır (79, 86).

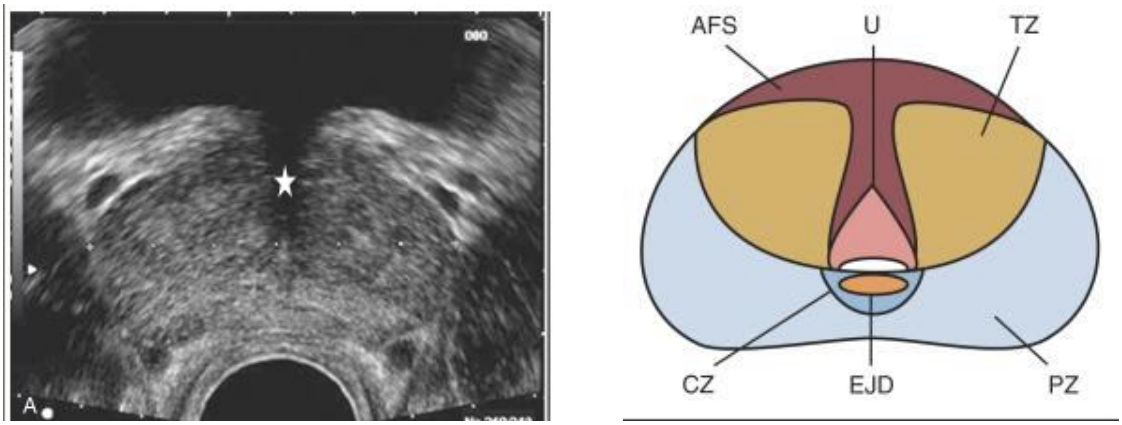
d) Diğer tedavi metotları:

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

2.8. Transrektal Prostat Ultrasonografisi

Tarihçe: Askeri bir cihaz olarak geliştirilen ultrasonografi (US) ürolojide ilk olarak böbrek taşlarının saptanması amacıyla kullanılmıştır.(117) US ile prostatın değerlendirilmesi ise ilk olarak Wantanabe ve ark.'ları tarafından (1968) bildirilmiştir (118). 1980'li yılların başında US teknolojisindeki gelişmeler, Hodge ve ark.'larının TRUS eşliğinde sistemik sekstant biyopsiyi tanımlamaları bu yöntemin rutin klinik kullanıma girmesinde rol oynamıştır (119).

Transrektal Ultrasonografide Prostat Anatomisi: Prostat rektumun önünde mesane boynu ile ürogenital diyafram arasında uzanır ve ideal olarak TRUS ile değerlendirilebilir. Zonal anatomi olarak anterior fibromusküler stroma (AFS), transizyonel zon (TZ), periüretral zon, santral zon (SZ) ve periferal zondan (PZ) oluşur, ancak farklı histolojik yapıları olmasına rağmen bu yapılar US ile ayrı ayrı değerlendirilemez (Şekil 4).



Şekil 2. Transrektal Ultrasonografide Prostat Anatomisi

Normal SZ ve PZ prostatın posterior 1/3'ünü kaplayan homojen, açık orta gri tonlarında izlenir. Anteriorda lokalize olan TZ bu iki zona oranla heterojen ekojenite göstermektedir. Artan benign prostat hiperplazisi (BPH) ile birlikte belirginleşen heterojenite ve hipoekojenite muhtemelen BPH'yi oluşturan glandlara ve stromadaki değişimlere bağlıdır. TZ normal prostatın %5'ini, BPH'li prostatın ise %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. Normalde TZ verumontanum düzeyini geçmez. Bununla birlikte genişleyen TZ distale doğru büyüyerek apikal kesimle PZ'nin üzerine doğru uzanır. TZ ile PZ arasındaki sınır diğer deyişle cerrahi kapsül normalde hipoekoik konveks bir çizgidir. Bu sınırda sıklıkla dağınık noktasal görünümlü hiperekoik "*korpora amilesea*" izlenir. Bu birikintiler daha da kalsifiye olup yoğunlaşarak TZ'nin izlenmesini engelleyen bir posterior gölgelenmeye neden olurlar (120). Bu tip kalsifikasyonlar patolojik durumdan ziyade enflamasyon hikayesi olmayan sağlıklı erkeklerde de yaşla orantılı olarak sıklıkla görülmektedir (121).

Kalın musküler duvarları ve sıvıyla dolu lümenleri olan seminal veziküller (SV) prostatın posteriorunda yer alır ve ortalama 4,5–5,5 cm boyunda, 2 cm genişliğindedir. Vas deferensleri ise tranvers planda orta hatta yakın genellikle hipoekoik olarak görebiliriz. Baskın olarak adipoz yapılarına bağlı olarak periprostatik dokular genellikle hiperekoiktir. Prostatın posterolateral kesiminde beze giren nörovasküler yapılar ince duvarlı sıvı içerikli venlere sekonder anekoik alanlar içeren koyu gri yapılar olarak izlenir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2007-2011yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğine AÜSS nedeniyle başvuran, serum PSA düzeyi ölçülen, TRUS ve eşliğinde yapılan biyopsinin histopatolojik sonucu BPH olarak rapor edilen hastaların prostat hacmi (PH) ile PSA düzeyleri arasındaki ilişki ve hasta yaşının bu parametreler üzerindeki etkisi incelendi.

Serum PSA düzeyi Beckman Coulter DX I800 cihazı kullanılarak One-Step Sandwich (Dual Mono) yöntemi ile ölçüldü.

TRUS işlemi, periprostatik alana %1 jetokain tatbikinden 10 dakika sonra sol lateral dekübit pozisyonunda, kliniğimizde bulunan General Electric LOGIQ P5 marka USG cihazının 6,5 MHz transrektal probu kullanılarak üroloji ekibi tarafından yapıldı. Transvers ve sagital planlarda boyut ölçümleri yapılıp, elipsoid yöntemle prostat hacmi hesaplandı. Prostat haminin ölçülmeside **prostat hacmi= anterior-posteror çap x transverse çap x saggital çap x π/6** formülü kullanıldı. TRUS ile PH hesaplandıktan sonra bütün hastalardan 14 kor prostat biyopsisi alındı. Patolojik sonuçları prostatit, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, atipik küçük asiner proliferasyon veya prostat kanseri olarak rapor edilen, idrar retansiyonu ile gelen ve 5-ARI alan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca serum PSA düzeyinin ölçülmesi için kan örneklerinin alınmasından hemen önce yapılmış prostat manipülasyonları, kateter ve endoskopik işlemleri yapılan hastalar da çalışma kapsamı dışında tutuldu. Prostat hacminin <30 ml, 30-60 ml ve >60 ml olmasına ve bu hacimlere tekabul eden PSA düzeylerine göre 3 grup oluşturuldu. Ayrıca hastalar yaş gruplarına göre <50, 50-60, 60-70 ve >70 olarak 4 gruba ayrıldı ve bu gruplar PSA ve prostat hacmi açısından değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar **oneway** yöntemleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi. $P<0,05$ ise anlamlı, $p<0,01$ ise çok anlamlı, $p<0,001$ ise ileri derecede anlamlı, $p> 0,05$ ise anlamsız olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 248 hastanın yaş ortalaması 66.97±1 (40-86), ortalama PSA düzeyi 6,89 (±0,4) ng/ml ve ortalama prostat hacmi 57,58(±4) ml olarak hesaplandı. TRUS ile ölçülen en küçük prostat hacmi 11 ml, buna tekabul eden PSA düzeyi 0,9 ng/ml, en yüksek prostat hacmi 336 ml ve buna tekabul eden PSA düzeyi 13 ng/ml olarak tespit edildi. Serum total PSA düzeyi en düşük 0.3 ng/ml, buna tekabul eden PH 19 ml, PSA düzeyi en yüksek 55 ng/ml ve buna tekabul eden PH 83 ml olarak bulundu. Hastaların %57'sinde (143/248) serum PSA düzeyi 4 ng/ml'den büyüktü.

Hastalar ilk olarak yaşlarına göre 4 gruba ayrılarak gruplar arasında PSA ve prostat hacmi açısından istatistiksel olarak fark olup olmadığı araştırıldı. (Tablo 4, Tablo 5).

Yaş gruplarına göre ortalama PSA ve prostat hacimlerini gösteren tabloya bakıldığında (Tablo 4) 50 yaş altındaki hastaların (grup1**)** ortalama PSA düzeyleri 2,35(±0,7) ng/ml, ortalama prostat hacimleri 30,18(±4) ml, 50-60 yaş grubunda (grup 2) ortalama PSA düzeyleri 6,23(±0,6) ng/ml, ortalama prostat hacimleri 43,12(±3) ml, 60-70 yaş grubunda (grup 3) ortalama PSA düzeyi 7,87(±0,7) ng/ml ve 70 yaş üstü hastalarda (grup 4) ortalama PSA düzeyi 6,55(±0,8) ng/ml ve ortalama prostat hacimleri 61,57(±2) olarak bulunmuştur.70 yaş üstü hastalar (grup 4) dışındaki 3 grupta yaşın ilerlemesi ile birlikte hem PSA düzeyi hem prostat hacminin arttığı görülmektedir. Tablo 4'te görüldüğü gibi50 yaş altında 11 hasta, 50-60 yaş arasında41 hasta, 60-70 yaş arasında 108 hasta ve 70 yaş üzerinde ise 88 hasta bulunmaktadır.

Tablo 4. Yaş gruplarına göre ortalama PSA ve Prostat hacimleri

Yaş	n	Ortalama PSA (ng/ml)	Ortalama prostat hacim (ml)
Tüm hastalar	248	6,89(±0,4)	57,58(±4)
50 yaş altı (grup 1)	11	2,35(±0,7)	30,18(±4)
50-60 arası (grup 2)	41	6,23(±0,6)	43,12(±3)
60-70 arası (grup 3)	108	7,87(±0,7)	62,62(±5)
70 yaş üstü (grup 4)	88	6,55(±0,8)	61,57(±2)

Tablo 5. Yaş grupları arası PSA ve prostat hacimlerinin anlamlılık düzeyi

Bağımlı değişken		(I) yaş kod	(J) yaş kod	farkı (I-J)	Standart hata	Anlamlılık düzeyi	95%güven aralığı	
							Alt sınır	Üst sınır
Prostat hacmi	LSD	1,00	2,00	-12,940	13,950	,355	-40,42	14,54
			3,00	-32,439(*)	13,003	,013	-58,05	-6,83
			4,00	-31,386(*)	13,138	,018	-57,27	-5,51
		2,00	1,00	12,940	13,950	,355	-14,54	40,42
			3,00	-19,498(*)	7,536	,010	-34,34	-4,65
			4,00	-18,446(*)	7,768	,018	-33,75	-3,14
		3,00	1,00	32,439(*)	13,003	,013	6,83	58,05
			2,00	19,498(*)	7,536	,010	4,65	34,34
			4,00	1,052	5,900	,859	-10,57	12,67
		4,00	1,00	31,386(*)	13,138	,018	5,51	57,27
			2,00	18,446(*)	7,768	,018	3,14	33,75
			3,00	-1,052	5,900	,859	-12,67	10,57
PSA	LSD	1,00	2,00	-3,8772	2,3401	,099	-8,486	,732
			3,00	-5,5186(*)	2,1811	,012	-9,815	-1,222
			4,00	-4,2023	2,2039	,058	-8,543	,139
		2,00	1,00	3,8772	2,3401	,099	-,732	8,486
			3,00	-1,6414	1,2642	,195	-4,132	,849
			4,00	-,3251	1,3031	,803	-2,892	2,242
		3,00	1,00	5,5186(*)	2,1811	,012	1,222	9,815
			2,00	1,6414	1,2642	,195	-,849	4,132
			4,00	1,3163	,9897	,185	-,633	3,266
		4,00	1,00	4,2023	2,2039	,058	-,139	8,543
			2,00	,3251	1,3031	,803	-2,242	2,892
			3,00	-1,3163	,9897	,185	-3,266	,633

Tablo 4'te hastaların yaş gruplarına göre ortalama PSA ve prostat hacimleri gösterilmiştir. Tablo 5'te ise yaş grupları arasında PSA ve prostat hacmi açısından istatiksel olarak fark olup olmadığı gösterilmiştir.

Prostat hacmi ile yaş grupları karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark bulunmaz iken ($p>0,05$); grup 1 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Grup 2 grup 3 ile grup 4 arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). grup 3 ile grup 4 arasındaki fark istatiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$).).

PSA ile yaş grupları karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark bulunmaz iken (p>0,05); grup 1 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Grup 2 ile diğer gruplar arasındaki fark istatiksel olarak anlamsızdır (p>0,05). grup 3 ile grup 4 arasındaki fark istatiksel olarak anlamsızdır (p>0,05).).

Hastalar prostat hacmine göre 3 gruba ayrılarak gruplar arasında PSA ve yaş açısından istatiksel olarak fark olup olmadığı araştırıldı. (tablo 6, tablo 7)

Prostat hacimlerine göre ortalama PSA ve ortalama yaş gruplarını gösteren tabloya (Tablo 6) bakıldığında prostat hacmi 30 ml'den küçük olan 55 hastanın (grup 1) ortalama PSA düzeyleri 2,69 (±0,2 ng/ml) ve yaş ortalamaları 64,5(±0,8), prostat hacmi 30-60 ml olan 109 hastanın (grup 2) ortalama PSA düzeyi 6,72(±0,5 ng/ml) ve yaş ortalaması 66,9 (±0,7) ve prostat hacmi 60 ml üzerinde olan 84 hastanın (grup 3) ortalama PSA düzeyi 9,84(±0,9ng/ml) ve yaş ortalaması 68,6(±0,5) olarak bulunmuştur. Elde edilen bu bulgulara genel olarak bakıldığında hem prostat hacminin artışı ve hem yaşın artışına paralel olarak serum PSA düzeyinin arttığı görülmektedir. Bu çalışmada 109 hasta ile en büyük grubu prostat hacmi 30-60 ml olan hastalar oluşturmuştur. Hastaların sadece %22'si 30 ml'den küçük prostat hacmine sahipti.

Tablo 6. Prostat hacim gruplarına göre ortalama PSA ve ortalama yaş

Prostat hacmi	**n**	**Ortalama PSA (ng/ml)**	**Ortalama yaş**
Tüm hastalar	248	6,89(±0,4)	66,9(±1)
Prostat hacmi <30 (grup 1)	55	2,69(±0,2)	64,5(±0,8)
Prostat hacmi 30-60 arası(grup 2)	109	6,72(±0,5)	66,9(±0,7)
Prostat hacmi >60 (grup 3)	84	9,84(±0,9)	68,6(±0,5)

Tablo 7. Prostat hacim grupları arası PSA ve yaş açısından anlamlılık düzeyi

Bağımlı değişken		(I) grup	(J) grup	Farkı (I-J)	Standart hata	Anlamlılık düzeyi	95% güven aralığı	
							Alt sınır	Üst sınır
PSA	LSD	1	2	-4,0312(*)	1,0695	,000	-6,138	-1,925
			3	-7,1447(*)	1,1216	,000	-9,354	-4,935
		2	1	4,0312(*)	1,0695	,000	1,925	6,138
			3	-3,1135(*)	,9388	,001	-4,963	-1,264
		3	1	7,1447(*)	1,1216	,000	4,935	9,354
			2	3,1135(*)	,9388	,001	1,264	4,963
Yaş	LSD	1	2	-2,390	1,439	,098	-5,22	,44
			3	-4,169(*)	1,509	,006	-7,14	-1,20
		2	1	2,390	1,439	,098	-,44	5,22
			3	-1,779	1,263	,160	-4,27	,71
		3	1	4,169(*)	1,509	,006	1,20	7,14
			2	1,779	1,263	,160	-,71	4,27

Tablo 6'da hastaların prostat hacimlerine göre ortalama PSA ve ortalama yaşları gösterilmiştir. Tablo 7'de prostat hacimlerine göre ayrılan gruplar arasında PSA ve yaş açısından istatiksel olarak fark olup olmadığı gösterilmiştir.

Prostat hacimleri ile PSA karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasındaki fark istatiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$). grup 2 ile grup 3 arasındaki fark istatiksel olarak çok anlamlıdır ($p<0,01$).

Prostat hacimleri ile yaş karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark bulunmaz iken ($p>0,05$); grup 1 ile grup 3 arasındaki fark istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Grup 2 ile diğer gruplar arasındaki fark istatiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

BPH'nın progresif bir hasatlık olduğu konusunda literatürde önemli delillerin varlığına dayanan genel bir kabul bulunmaktadır. BPH progresyonu; semptomların ilerlemesi, hayat kalitesinin bozulması, idrar akım hızında azalma, AİR gelişmesi ve BPH ilişkili cerrahi işlemlere ihtiyaç duyulması gibi klinik durumların kötüleşmesi şeklinde tanımlanabilir. Geleneksel kabule göre prostat büyüklüğü semptomlar ve idrar akım hızıyla ilişkili değildir. Bununla birlikte başlangıç prostat hacminin BPH progresyonunda ve özellikle AİR ve cerrahi tedavi riskinin oluşmasında en önemli faktör olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur. SCARP (Scandinavian Reduction of the Prostate Study), PROSPECT (The Proscar Safety Plus EfficacyCanadian Trial) ve PROWESS (Proscar Worldwide Efficacy and Safety Study) çalışmaları büyük prostat hacminin AİR riskini arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmaların plasebo kolunda prostat hacmi 40 ml'den küçük olanlarda 2 yıl içinde AİR gelişme oranı %1,6 iken, prostat hacmi 40 ml ve üzerinde olanlarda bu oran %4,2 olmuştur (11, 122). Ortalama prostat büyümesi yılda %1,9'dur. Başlangıç prostat hacmi 30 ml veya altında ise yıllık büyüme %1,7 iken, başlangıç hacim 30 ml üzerinde ise yıllık büyüme %2,2 olmaktadır (123).

Boyle ve ark.'ları (13) randomize, plasebo kontrollü 6 finasterid çalışmasının analizinde başlangıç prostat hacmi > 40 ml olanlarda finasteride cevabın daha iyi olduğunu ve bu cevabin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir.

Bütün bu bilgiler BPH progresyonunda en önemli parametrenin prostat hacmi olduğunu ve tedavi planının buna göre yapılması gerektiğini açık bir şekilde göstermektedir. O halde prostat hacmini nasıl ortaya koyabiliriz?

Prostat hacminin öngörülmesinde parmakla rektal muayene (PRM) (124, 125), abdominal ultrasonografi (AUSG) (17, 126), MR görüntüleme (127, 128) ve TRUS (5, 129) başvurulan yöntemlerdir. PRM yöntemi ile yapılan öngörülerde özellikle küçük prostatların hacimlerinin tespiti zorluk arz etmektedir (124, 125). MR ve TRUS ile ilgili teknik ekipman birçok sağlık ünitesinde bulunmadığından AUSG non-invazif olması bakımından üriner sistemin görüntülenmesinde ve prostat hacminin öngörülmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

İn vivo koşullarda TRUS ile ölçülen prostat hacimleri, radikal prostatektomi ile çıkarılan prostat hacimleri ile en iyi uyumu göstermiştir. Bundan dolayı prostat hacminin hesaplanmasında TRUS (planimetric step sectionTRUS) üstün doğruluk oranı ile altın standart olarak düşünülmektedir (5, 128). Daha önce kliğimizde yapılan bir çalışmada 50 hastanın ameliyat öncesi TRUS ile tespit edilen prostat hacimleri ile açık prostatektomi ile çıkarılan prostat dokusu hacimleri karşılaştırılmıştır. Ortalama 3.08 ml'lik bir hata ile prostat hacmi istatistiksel olarak çok yüksek bir doğruluk oranı ile ($p<0.001$) öngörülebilmiştir (130). Kliniğimizde yapılan çalışma ve diğer çalışmalar prostat hacminin hesaplanmasında TRUS'un gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ancak birinci basamak sağlık hizmetlerinin verildiği merkezlerde bu işlem için rektal prop ve uzman eleman bulunmadığından gibi TRUS yapılma imkanı olan yerlerde de invazif bir işlem olması nedeniyle rutin bir tetkik olarak uygulanması zorluk arz etmektedir. Prostat hacmini öngörmede TRUS yerine geçebilecek yöntem olarak serum PSA düzeyinin ölçülmesi önemli bir alternatif olarak gündeme gelmiştir.

Wang'ın 1979 yılında PSA'nın prostata spesifik olduğunu keşfinden sonra bu tümör belirteci prostat kanserinin tanısında ve takibinde bir devrim oluşturmuştur (25). Tanısal doğruluktaki iyileşmeyi sağlamak amacıyla PSA ve prostat hacmi arasındaki korelasyon incelenmiştir (3, 131). Daha sonra prostat kanserinin erken tanısında bir yöntem olarak PSA'nın istatistiksel olarak performansının arttırmak için prostat hacmi ile PSA oranı (PSA-dansitesi, PSAD) kullanılmıştır (132).

Yukarıda belirtilen bilgiler ışığında yaşlı erkek nüfusunda BPH ve AÜSS'nın yüksek prevalansta görülmesi nedeniyle BPH'lı hastaların değerlendirilmesinde PSA'nın rolüne yönelme olmuştur. Bir çok çalışmada prostat hacminin artışı şile PSA artıştı arasında korelasyon bulunmuştur (6, 8, 11, 17, 18, 19). Klinik çalışma verileri BPH'nın progresyon riskinin belirlenmesinde PSA düzeyinin kullanılabilirliğini teyit etmiştir. Başlangıçtaki serum PSA düzeyinin, başlangıç prostat hacmi gibi, daha sonraki prostat büyümesini gösterdiğine dair kuvvetli deliller bulunmaktadır (11, 17, 133, 134). PSA'nın maligniteyi göstermesi açısından kesin bir eşik değeri yoktur. Genelde 4 ng/ml'ye kadar olan değerler normal kabul edilmektedir. 4-10 ng/ml değerleri de genellikle BPH'ya bağlıdır. Ancak 4 ng/ml ve üzerindeki değerlerde biyopsi yapılması gereği doğmaktadır ve kliğimizin yaklaşımı da bu yöndedir.

Biz de bu çalışmamızda AÜSS ile polikliniğimize başvuran, PRM ile prostat kanseri (PK) şüphesi bulunan ya da serum total PSA değeri 4 ng/ml üzerinde olan, TRUS eşliğinde 14 kor biyopsi yapılıp histopatolojik sonucu BPH olarak rapor edilen 248 hastada TRUS ile tespit edilen prostat hacmi ile serum total PSA düzeyi arasındaki ilişkiyi ve hasta yaşının bu değerler üzerine olan işliksini inceledik.

Çalışmaya alınan 248 hastanın yaş ortalaması 66.97±1 (40-86), ortalama PSA düzeyi 6,89 (±0,4) ng/ml ve ortalama prostat hacmi 57,58(±4) ml olarak hesaplandı. Hastaların %57'sinde (143/248) serum PSA düzeyi 4 ng/ml'den büyüktü.

Hastalar yaş gruplarına göre; 50 yaş altı (grup1), 50-60 arası (grup 2), 60-70 arası (grup 3) ve 70 yaş üstü (grup 4) dört gruba ayrılarak bu gruplardaki PSA düzeyi ve prostat hacimleri incelendi. Ayrıca prostat hacimlerine göre de (< 30 ml, 30-60 ml, >60 ml) üç grup oluşturularak bu gruplardaki PSA düzeyi ile PH arasındaki ilişki incelendi.

Yaş gruplarına göre ortalama PSA ve prostat hacimlerini gösteren tabloya bakıldığında (Tablo 4) 50 yaş altındaki hastaların (grup1) ortalama PSA düzeyleri 2,35(±0,7) ng/ml, ortalama prostat hacimleri 30,18(±4) ml, 50-60 yaş grubunda (grup 2) ortalama PSA düzeyleri 6,23(±0,6) ng/ml, ortalama prostat hacimleri 43,12(±3) ml, 60-70 yaş grubunda (grup 3) ortalama PSA düzeyi 7,87(±0,7) ng/ml ve 70 yaş üstü hastalarda (grup 4) ortalama PSA düzeyi 6,55(±0,8) ng/ml ve ortalama prostat hacimleri 61,57(±2) olarak bulunmuştur.70 yaş üstü hastalar (grup 4) dışındaki 3 grupta yaşın ilerlemesi ile birlikte hem PSA düzeyi hem prostat hacminin arttığı görülmektedir.

Hochberg ve ark.'rının (6) 2270 BPH'lı hastayı kapsayan çalışmalarında ortalama PSA düzeyi 9,2±0,2 ng/ml ve ortalama prostat hacmi 57,4±0.8 ml olarak bulunmuş, en büyük grubu (1018 hasta) ile 60-70 yaş arasındaki hastalar oluşturmuştur. Ayrıca yaşın ilerlemesiyle hem PSA düzeyi hem prostat hacmi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p<0,001$) olmak üzere artmıştır. Bizim çalışmamızda 70 yaş üstü hastalar hariç tutulursa benzer bulguların olduğu, ancak PSA düzeyi ve prostat hacminin yaşla ilişkisi açısından farkların istatistiksel olarak aynı düzeyde anlamlı olmadığı söylenebilir.

Collins ve ark.'nın (3) 472 hastayı kapsayan çalışmalarında ortalama PSA düzeyi 2,4 ng/ml ve ortalama prostat hacmi 32 ml(±13,4) hesaplanmış ve hastaların %85'inde PSA düzeyinin < 4 ng/ml olduğu tespit edilmiştir. Yaş ve prostat hacminin

PSA düzeyini bağımsız olarak etkilediği vurgulanmıştır. Yine bu çalışma 40-49 yaş aralığında PSA düzeyi 1,5 ng/ml, prostat hacmi 25 ml, 50-59 yaş aralığında PSA düzeyi 1,6 ng/ml, prostat hacmi 27 ml, 60-69 yaş aralığında PSA düzeyi 3,1 ng/ml, prostat hacmi 36 ml, 70-79 yaş aralığında ise PSA 3,3 ng/ml ve prostat hacmi 40 ml olarak tespit edilmiş ve tüm yaş gruplarında PSA ve prostat hacmi arasındaki korelasyonun istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p< 0,001$) olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada bütün yaş aralıklarında elde edilen PSA düzeyleri ve prostat hacimleri bizim elde ettiğimiz ve Hochberg ve ark.'rının (6) elde ettiği değerlerden düşüktür. Ancak yine bizim çalışmamızdaki 70 yaş üstü grup ayrı tutulursa prostat hacminin ve yaşın artışıyla PSA düzeyinin artması açısından benzerlik olduğu söylenebilir.

Prostat hacimlerine göre ortalama PSA ve ortalama yaş gruplarını gösteren tabloya (Tablo 6) bakıldığında prostat hacmi 30 ml'den küçük olan 55 hastanın (grup 1) ortalama PSA düzeyleri 2,69 (±0,2ng/ml) ve yaş ortalamaları 64,5(±0,8), prostat hacmi 30-60 ml olan 109 hastanın (grup 2) ortalama PSA düzeyi 6,72(±0,5ng/ml) ve yaş ortalaması 66,9 (±0,7) ve prostat hacmi 60 ml üzerinde olan 84 hastanın (grup 3) ortalama PSA düzeyi 9,84(±0,9ng/ml) ve yaş ortalaması 68,6(±0,5) olarak bulunmuştur. Elde edilen bu bulgulara genel olarak bakıldığında hem prostat hacminin artışı ve hem yaşın artışına paralel olarak serum PSA düzeyinin arttığı görülmektedir. Bu çalışmada 109 hasta ile en büyük grubu prostat hacmi 30-60 ml olan hastalar oluşturmuştur.

Prostat hacimleri ile PSA düzeyleri karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3 arasındaki fark istatistiksel olar ileri derecede anlamlı ($p<0,001$), grup 2 ve 3 arasındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlıdır ($p<0,01$)

Prostat hacimleri ile hasta yaşları karşılaştırıldığında sadece grup 1 ve 3 arsındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,5$).

Bizim bulgularımız PSA düzeyinin esas olarak prostat hacmiyle ilişkili olduğunu, ancak yaş faktörünün de bunu etkilediğini göstermektedir.

Morote ve ark.'ları (8) 4448 BPH'lı hastada serum PSA düzeyi ve prostat hacmi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, ortalama PSA düzeyini 2,6±0,03 ng/ml ve ortalama prostat hacmini 43,7±0,38 olarak tespit etmişlerdir. Yani 2,6 ng/ml'lik PSA düzeyi, yaklaşık 47 ml'lik prostat hacmine tekabul etmektedir. Bizim çalışmamızda ise ortalama PSA düzeyi 6,89 (±0,4) ng/ml ve ortalama prostat hacmi 57,58(±4) ml olarak

bulunmuştur. Yani hem PSA düzeyi hem de prostat hacmi yüksek bulunmuştur. Bu durum Morote'nin çalışmasında olası okkült prostat kanseri nedeniyle 80 yaş üzerindeki hastaların ve PSA düzeyi 10 ng/ml üzerinde olan hastaların çalışma kapsamına alınmamasıyla izah edilebilir

Morote ve ark.'larının (8) çalışmasında prostat hacmi 40 ml olarak ölçülen hastaların 50'li, 60'lı ve 70'li yıllardaki PSA düzeyleri sırasıyla; >1,6 ng/ml, >2,0 ng/ml ve >2.3 ng/ml olduğu tespit edilmiştir. Yani prostat hacmi aynı olduğu halde yaşın ilerlemesiyle PSA düzeyleri de artış göstermiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızla kısmen uyumlu gözükmektedir.

Basawaraj ve ark.(17) klinik BPH bulgusu olan 115 hastada serum PSA düzeyi ile AUSG ile tespit ettikleri PH arasında oldukça önemli korelasyon ($p<0,0001$) bulmuşlardır. Bu çalışmada hasta yaşı ile PSA düzeyi arasında istatistiksel olarak zayıf bir korelasyon tespit edilmiş, ancak hasta yaşı ile prostat hacmi arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgular da özellikle PH ve PSA düzeyi korelasyonu bakımından bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.

Mochtar ve ark.'nın (2) çalışması bu konuyla ilgi en kapsamlı bilgileri içermektedir. Yaş ortalaması 63,5 olan 1859 semptomatik BPH'lı hastada ortalama PSA düzeyini 3,1 ± 0,06 ng/ml, ortalama prostat hacmini 43,9± 0,52 ml olarak bulmuşlardır. 40-49 yaş grubundaki hastaların ortalama PSA düzeyi 1,4±0,16 ng/ml, prostat hacmi 27,7±1,14 ml, 50-59 yaş grubundaki hastaların ortalama PSA düzeyi 2,6±0,10 ng/ml, ortalama prostat hacmi 37,7±0,79, 60-69 yaş grubundaki hastaların ortalama PSA düzeyi 3,2±0,08 ng/ml, prostat hacmi 44,5±0,73 ml ve 70-80 yaş grubundaki hastalarda ortalama PSA düzeyi 3,8±0,12 ng/ml ve prostat hacmi 52,3±1,26 ml olarak tespit edilmiştir. Hem PSA düzeyi hem de prostat hacmi yaşla birlikte artmış ve bu artışlar semptom skorunun artışı ile korelasyon göstermiştir. 50 yaş altındaki hastalarda prostat hacminin 30 ml'yi geçmediği dikkat çekmektedir. Ayrıca bütün yaş grupları için optimal PSA eşik değerinin, 30 ml'den büyük prostatlar için 2,0 ng/ml, 40 ml'den büyük prostatlar için 2,5 ng/ml olarak alınabileceğini belirtmişlerdir. PSA eşik değeri 2,0 ng/ml olarak alınırsa hastaların %91,7'sinde prostat hacminin >30 ml olduğu doğru tahmin edilmiş olacaktır [PPV(pozitif kestirim değeri): %91,7]). PSA eşik değeri 2,5 ng/ml olarak alınırsa prostat hacminin >40 ml olduğu %71,3 oranında doğru tahmin

edilmiş olacaktır (PPV: %71,3). Buradan anlaşıldığı gibi PSA düzeyine bakarak prostat hacminin tam olarak kestirilmesi mümkün olmamaktadır. Mochtar'ın çalışmasıyla karşılaştırıldığında bizim sonuçlarımız bütün yaş gruplarında hem PSA düzeyi bakımından hem prostat hacmi bakımından yüksektir. Bizim çalışmamızda prostat hacmi <30 ml olanlarda ortalama PSA düzeyi 2,69 ng/ml iken Mochtar'ın çalışmasında 1,4 ng/ml'dir. Mochtar'ın çalışması sadece semptomatik BPH'lı hastaları kapsamaktadır. Ayrıca PSA düzeyi >10 ng/ml ve prostat hacmi >200 ml olan hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. Dolayısıyla elde edilen sonuçların bariz farklılığı bu dışlama kriterleriyle izah edilebilir.

Turkbey ve ark. (128) AÜSS olan 503 hastada T2 ağırlıklı MR görüntüleme ile total prostat, santral gland (SG) ve periferik zon (PZ) hacimlerinin doğru olarak tespit edilebildiğini, lineer regresyon analizi ile total prostat hacmi, SG hacmi ve hasta yaşı; total PH, SG ve serum PSA düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu (p <0,001), aynı şekilde IPSS 'in de total prostat hacmi ve SG ile pozitif korelasyon gösterdiğini (p <0,001) rapor etmişlerdir. Burada vurgulanan husus yaşla birlikte prostatın total büyümesinde, PSA artışında ve semptom skoru artışında transizyonel zonu da içine alan SG en önemli rolü oynadığıdır. Dolayısıyla birçok çalışmada PSA düzeyi ilgili farklı sonuçların elde edilmesi bu zonal yapı ile doğrudan ilişkili olabilir. Turkbey'in çalışmasında ortalama PSA düzeyi 8,2 ng/ml ve ortalama prostat hacmi 47,5 ml olarak hesaplanmıştır. Bu çalışma prostat kanseri olan olguları da kapsadığı için PSAD yüksektir (%17). Bizim çalışmamızda 248 hastanın ortalama PSAD %12 olup, bütün yaş gruplarındaki PSAD, malignite lehine olan %15'in altındadır.

Bosch ve ark.(135) yaşları 50 ile 78 arasında değişen 1688 hastada yaptıkları çalışmada serum PSA düzeyinin prostat hacminin öngörülmesinde PRM'den daha iyi olduğunu, ancak TRUS kadar doğru sonuç vermediğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada PSA 1,5 ng/ml olarak alındığında prostat hacminin > 30 ml olma olasılığı %79,9 (PPV), >40 ml olasılığı %47, >50 ml olasılığı %25,9 olarak hesaplanmıştır. PSA düzeyi 2,5 ng/ml olarak alınırsa prostat hacminin > 30 ml, > 40 ml ve > 50 ml olma olasılıkları sırasıyla %90,5, %62,7 ve %41,9 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Mochtar ve ark.'nın (2) sonuçları ile kısmen benzerlik göstermektedir.

Tayvan'da Chang ve ark.'nın (1) yaptığı çalışmada patolojik olarak BPH olduğu doğrulanan, yaş ortalaması 71,4 olan 233 hastada, prostatın hem total hem de transziyonel zon hacminin PSA düzeyi ile önemli derecede korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Bu çalışmada PSA düzeyleri 1,4 ng/ml, 1,5 ng/ml, 2ng/ml ve 5,4 ng/ml olan hastalarda prostat hacimleri sırasıyla 27 ml, 27,6 ml, 30 ml ve 40 ml olarak bulunmuştur (1). Bu sonuçlar Mochtar (2), Roehrborn (8) ve Bosch'un (135) elde ettiği sonuçlardan farklıdır. Beyaz erkeklerde PSA düzeyinin 1,4 ng/ml'den yüksek olması 40 ml'den daha büyük prostat hacmi ile uyumlu iken (8), Tayvan'lı erkeklerde 1,4 ng/ml düzeyindeki PSA düzeyinde prostat hacminin 27 ml olması nasıl izah edilebilir? Aoki ve ark. (141) BPH'nın sellüler kompozisyonunda ırksal farklılıkları araştırdıkları çalışmalarında beyaz ve siyah Amerikan erkeklerine göre Japon erkeklerde glandüler komponentin stromal komponenten daha yüksek olduğunu buldular. Japon erkeklerde prostat birim hacmine tekabul eden yüksek PSA düzeyinin, görece yüksek glandüler komponentle izah edilebileceğini savundular. Chang ve ark.(1) da kendi çalışmalarında daha küçük prostat hacmi olanlarda görece daha yüksek PSA düzeylerini Japon erkeklerde olduğu gibi prostat dokusundaki glandüler komponentin fazlalığı ile izah etmişlerdir.

Buradaki önemli sorun AÜSS ile gelen BPH'lı hastalarda hangi prostat hacminde ve PSA düzeyinde 5-ARI'lerinin tedaviye dahil edileceği hususudur. Chang'ın çalışmasında 5-ARI ile tedavi seçiminde prostat hacmi için eşik değer 40 ml olarak alınırsa hastaların %59,2'si bu tedaviden mahrum olacaktır. PSA eşik değeri 1,4 ng/ml olarak alınırsa bu hastaların %95'ine 5-ARI tedavisi başlanmış olacaktır. PSA değeri 2 ng/ml ve prosta hacmi 30 ml olarak alınırsa hastaların %90'ı 5-ARI tedavisinden istifade edecektir.

Yapılan bazı çalışmalarda prostat hacminin > 30 ml olması durumunda daha küçük hacimlere göre AİR gelişmesi olasılığının 3-4 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (137,138, 139). Ortalama prostat büyümesi yılda %1,9'dur. Başlangıç prostat hacmi 30 ml veya altında ise yıllık büyüme %1,7 iken, başlangıç hacim 30 ml üzerinde ise yıllık büyüme %2,2 olmaktadır (123).

Crawford ve ark. (140) prostat hacmi > 31 ml olan BPH'lı hastalarda progresyon riskinin önemli derecede arttığını göstermişlerdir.

Maalesef, BPH'lı hastaların tedavisinde kullanılan α-blokörlerin başlangıç PH ve PSA düzeyi üzerine olan etkisini ortaya koyan veriler mevcut değildir. Bu tedaviden sonra semptomlarda iyileşme ve idrar akım hızında artış ilk birinci ayda gözükmektedir. Bu durum α-blokörlerin etkisinin PH ve belki de PSA düzeyinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (113,122). Ancak α-blokör tedavisi BPH progresyonunu, AİR riskini ve BPH ilişkili cerrahi tedavi risklerini ortadan kaldırmaz. Bu risklerin engellenmesi prostat hacminde küçülmeye yol açan 5-ARI'nın tedaviye eklenmesiyle mümkün olabilir. Hormonal tedavi seçeneklerindeki temel amaç prostatın glandüler dokusunu küçülterek obstrüksiyona yol açan mekanik bileşenin etkinliğini azaltmaktır. Dolayısıyla AÜSS ile gelen BPH'lı hastalarda PH ve PSA düzeyi dikkate alınmadan sadece α- blokör tedavisi başlanırsa büyük prostatlar için noksan bir tedavi, küçük prostatlar için 5-ARI tedaviye eklenirse bu da fazladan bir tedavi olur. 5-ARI'nın tedaviye ilave edilmesi için PH'nın belli düzeyde olması gerekir. 5-ARI epitelyal atrofi oluşturmak suretiyle PH'ı azaltır. PH arttıkça epitelyal doku oranı ve bununla bağlantılı olarak PSA düzeyi artmaktadır. 5-ARI'nın etkinliği PH ve özellikle glandüler dokunun artmasıyla yakından ilişkilidir. Ancak bu tedaviye başlamak için hangi PSA düzeyinin ya da hangi PH'nın esas alınacağı konusu tartışmalıdır.

Büyük PH olarak > 30 ml'yi (123,137-139,140,141) ve > 40 ml'yi (11,13,122) kabul eden çalışmalar bulunmaktadır. Basawaraj ve ark.(17) PH ve PSA ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında PH'ya göre: 21-30 ml, 31-50 ml, 51-80 ml ve 80 ml üstü olmak üzere dört grup oluşturmuşlardır. Açık prostatektomi kriteri olarak da PH'nın 75 ml üzerinde olması gösterilmiştir (16,17). Görüldüğü gibi hangi hacmi küçük, hangi hacmi veya hacim aralığını büyük prostat olarak değerlendirmemiz gerektiği konusu açık değildir.

Kaplan ve ark.'nın (142) yaptığı bir çalışmada prostat hacmi > 25 ml olan BPH'lı hastalarda doksazosin ve finasterid kombine tedavisinden oldukça fayda sağlandığı belirtilmiştir.

Yapılan randomize, plasebo kontrollü 6 finasterid çalışmasının analizinde ise başlangıç prostat hacmi > 40 ml olanlarda finasteride cevabın daha iyi olduğu ve bu cevabın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (13).

Chang ve ark. (1) ve Aoki ve ark. (142) ise Tayvan'lı ve Japon erkeklerde epitelyal doku-stromal doku oranının diğer ırklara göre daha yüksek olduğunu ve daha yüksek PSA düzeylerinin elde edildiğini, bu nedenle BPH'lı hastalarda 5-ARI'nın tedaviye eklenmesinde PH'nın değil, PSA düzeyinin esas alınmasını önermektedirler. Bu çalışmada PSA düzeyi 5,4 ng/ml olan hastalarda PH 40 ml olarak bulunmuştur. Roehrborn ve ark. (8) ise hasta yaşıyla ilgili olmak üzere 40 ml PH olanlarda PSA düzeyinin 1,6 ng/ml ve 2,3 ng/ml arasında değiştiğini tespit etmişlerdir. Dolayısıyla hangi PSA düzeyinin hangi PH'ya tekabul ettiği açık değildir.

Bizim sonuçlarımız PH ile PSA düzeyi arasındaki korelasyonun istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olması bakımından yukarıda belirtilen bir çok çalışmayla (6,8,17,18,19) uyumludur. Yaş gruplarında bulduğumuz ortalama PH ve PSA düzeyleri Hochberg ve ark.'nın (6) elde ettiği değerlerden düşük, diğer bir çok çalışmaya (1,2,8,17) göre ise yüksektir. Bu durum dışlama kriterleriyle izah edilebilir. Bir çok çalışmada (1,2,8,17) PSA düzeyi > 10 ng/ml olan hastalar, 80 yaş üstü hastalar (8) ve 200 ml üzerinde PH olan hastalar (2) çalışma kapsamına alınmamıştır. Bizim çalışmamızda ise PSA, yaş ve PH ile ilgili dışlama kriterleri uygulanmadı.. Histolojik olarak BPH olduğu doğrulanan hastaların %28'inde serum PSA düzeyi 4 ng/ml'den yüksektir (15). Bizim çalışmamızda ise bu oran %57 olarak bulunmuştur. Collins ve ark.'nın (3) çalışmalarında hastaların sadece %15'inde PSA düzeyi 4 ng/ml'den yüksektir. Dolaysıyla yüksek bulduğumuz ortalama PH ve PSA değerleri başlangıç PSA düzeyi ile ilişkili gözükmektedir. Bizim çalışmamızda TRUS işleminin sürekli değişen bir ekip tarafından yapılmış olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

Sonuç

Bu çalışmada PH ile PSA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık derecesi yüksek olan bir korelasyon bulunmuştur. Elde edilen bulgular PSA düzeyinin esas olarak PH ile ilişkili olduğunu, ancak yaş faktörünün de bunu etkilediğini göstermektedir.

Bu konuda yapılan çalışmalarda hangi serum PSA düzeyinin hangi PH'ya tekabul ettiği konusunda farklı bulgular elde edilmiştir. Farklı sonuçların elde edilmesinde; etnik özellikler, epitelyal doku-stromal doku oranı, dışlama kriterlerinin farklı oluşu, hastaların biyopsi sonucuna veya sadece klinik bulgulara göre

değerlendirilmesi ve TRUS için farklı ekipmanların kullanılması gibi birçok etken söz konusu olabilir. Bu farklı bulgulara rağmen, prostat hacminin tam olarak ölçülmesine gerek olmadığı veya güvenilir yöntemlerin bulunmadığı durumlarda serum PSA düzeyi BPH'nın medikal tedavisinin düzenlenmesinde bir kriter olarak kullanılabilir. Genel olarak literatür bilgileri dikkate alındığında 1,5 ng/ml ila 2 ng/ml arası veya üzeri PSA değerlerinde prostat hacminin 30 ml üzerinde olduğu varsayılabilir ve 5-ARI tedavi programına ilave edilebilir.

6. SONUÇLAR

Prostat biyopsisi ile BPH olduğu kanıtlanan 248 hastanın %57'sinde PSA düzeyi 4 ng/ml'den büyüktü.

248 hastanın ortalama prostat hacmi 57,58 (±4) ml olup, buna karşılık gelen ortalama PSA düzeyi 6,89(±0,4) ng/ml'dir.

Prostat hacmi 30 ml altında olan hastalarda ortalama PSA düzeyi 2,69(±0,2) ng/ml'dir.

50 yaş altındaki hastalarda ortalama prostat hacmi 30,18(±4) ml ve ortalama PSA düzeyi 2,35(±0,7) ng/ml'dir.

Hasta yaşlarına göre oluşturulan gruplandırmada70 yaş üstü hastalar dışındaki 3 grupta yaşın ilerlemesi ile birlikte hem PSA düzeyi hem prostat hacmi artış göstermiştir.

Prostat hacmine göre yapılan gruplandırmada prostat hacmi ile PSA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık derecesi yüksek olan bir korelasyon bulunmaktadır.

Prostat hacmi 30-60 ml arasında olan hasta sayısı 109 olup tüm hastaların %44'ünü oluşturmaktadır.

Bizim bulgularımız PSA düzeyinin esas olarak prostat hacmiyle ilişkili olduğunu, ancak yaş faktörünün de bunu etkilediğini göstermektedir.

Bu çalışmada BPH'lı hastalarda hangi PSA düzeyinde 5-α redüktaz inhibitörlerinin tedaviye eklenmesi gerektiği konusunda bir eşik değer elde edilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Chang YL, Lin ATL, Chen KK, et al. Correlation between serum prostate specific antigen and prostate volume in Taiwanese men with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. J Urol 2006; 175: 196-199.
2. Mochtar CA, Kiemeney LALM, van Riemsdijk MM, et al. Prostate-specific antigen an as estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2003; 44: 695-700.
3. Collins GN, Lee J, McKelvie GB, Rogers ACN and Hehir M. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. Br J Urol 1993; 71: 445-450.
4. Gupta A, Aragaki C, Gotoh M, et al. Relationship between prostate specific antigen and indexes of prostate volume in Japanese men. J Urol 2005; 173: 503-506.
5. Terris MK and Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. J Urol 1991; 145: 984-7.
6. Hochberg DA, Armenakas NA and Fracchia JA. Relationship of prostate-specific antigen and prostate volume in patients with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. The Prostate 2000; 45: 315-319.
7. Silverio FD, Gentile V, Matteis AD, et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma, in histolocically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. Eur Urol 2003; 43(2): 164-175.
8. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-spesific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1999; 53: 581-9.
9. Morote J, Encabo G, Lopez M, de Torres IM. Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate-specific antigen: is it reliable? Eur Urol 2000; 38: 91-5.
10. Roehrborn CG, McConnel JD, Lieber M, et al, for the PLESS Study Group. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinic benign prostatic hyperplasia. Urology 1999; 53: 473-80.

11. 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(5): 563-8.

12. Roehrborn CG. Prostate size: Doe s it matter? Rev Urol 2000; 2(2): 95-8.

13. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. Urology 1996; 48: 398-409.

14. Ceylan C, Ceylan T, Odabaş Ö, et al. Incidental detection of asymptomatic chronic prostatitis and benign prostate hyperplasia in patients with high seru PSA levels: a preliminary retrospective study. Turk J Urol 2011; 37 (2): 86-91.

15. Veltri R, Rodriguez R. Molecular biology, endocrinology, physiology of the prostate and seminal vesicals. In: Campbell-Walsh Urology, 9th ed, Edited by Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, and Peters CA. Philadelphia: W. B. Saunders Co, vol 3, chapt. 85, 2007; P: 2677-2727.

16. Roehrborn C, Mc Connel JD. Bening prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology,epidemiology, and natural history. In: Campbell-Walsh Urology, 9th ed, Edited by Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, and Peters CA Philadelphia: W. B. Saunders Co, vol 3, chapt 86, 2007; P: 2

17. Basawaraj N G, Arul Dasan T, Ashok kumar, Srinath MG. Can sonographic prostate volume predicts prostate specific antigen(PSA)levels inblood among non prostatic carcinoma patients ?Int J Biol Med Res. 2012; 3(3): 1895-1898

18. Babian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate grand volume: Correlation and clinical application. Journal of Clinical Laboratory Analysis 1990; 4(2): 135-137.

19. Bon Djavan. Treatment of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Current and Future Clinical Practice in Europe – What is Really Happening? Eur Urol 2007; 6(6): 446-453.

20. Batislam E, Başar MM. Erkek Üreme Sisteminin Anatomisi, Erkek Reprodiktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi. Kadıoğlu Atayan S, Semerci B, Orhan İ (Editörler) 2004; 25-34

21. Baydinç C. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı.Temel Üroloji. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (Editörler) 1998; 3-27.

22. Tanagho EA. Anatomy of the Genitourinary Tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange 1995; 1-16.

23. Pollen JJ, Dreilinger A. Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatese and prostate specific antigen in female periurethral glands. Urology 1984; 23:303.

24. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. J Reprod Fertil 1970; 22: 573.

25. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979; 17: 159-163.

26. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res 1980; 40: 2428.

27. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen update. J Urol 1994; 152: 1358.

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

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

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

31. Schedlich LJ, Bennets BH, Morrsi BJ. Primary structure of a human kallikrein gene. DNA 1987; 6: 429-37.

32. 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.

33. McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate specific antigen (or P-30). Biol Reprod 1988; 39: 499-510.

34. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era Urology 1995; 45: 729

35. Lilja H. Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostatespecific antigen. World J Urol 1993; 11: 188.

36. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostatespecific antigen. Urol Clin N Amer 1997; 24: 275.

37. Arıf HA, Eliot S, Johnny BR, et al. Prostate specific antigen is metabolized in the liver J Urol 1996; 155: 1332-1335.

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

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

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

41. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage Tlc) prostate cancer. JAMA 1994; 271: 368.

42. Kuriyama M, Wang MC, Lee CI, et al. Use of human prostate-specific antigen in monitoring of prostate cancer. Cancer Res 1981; 41: 3874.

43. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, et al. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II early detection strategies. Urology 1995; 46: 125.

44. Brawer MK, Benson MC, Djavan B, et al: Prostate serum markers. In Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer. Edited by G. Murphy, S. Khoury, A. Partin and L. Denis. Paris, France: Health Publication Ltd 1999; 27–29.

45. Powell CS, Fielding AM, Rossel P. Prostate specific antigen- a screening test for prostatic cancer? Br J Urol 1989; 64: 504.

46. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991; 324: 1156.

47. Babaian RJ, Camps JL. The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. Cancer 1991; 68: 2060.

48. Labrie F, Dupont A, Suburu R, et al. Serum prostate pecific antigen as prescreening test for prostate cancer. J Urol 1992; 147: 846.

49. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990; 143: 1146.

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

51. Stenman UH. Prostate-specific antigen, clinical use and staging an overview. Br J Urol, Suppl 1997; 79: 53.

52. Nakamura RM, Abrahamsson PA, Chopin D, et al. Progress in standardization and quality assessment of free PSA (Prostate Specific Antigen), total PSA, and complexed PSA immunoassays. In: Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer. Edited by G. Murphy, S. Khoury, A. Partin and L. Denis. Paris, France: Health Publication Ltd 1999; 27–29.

53. Semjonow A, De Angeles G, Oberpenning F, et al. The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. BJU Int 2000; 86: 590.

54. Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA. Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. J Urol 1995; 153: 111.

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

56. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate specific antigen i a community-based population of healthy men: establishment of agespecific reference ranges. JAMA 1993; 270: 860-4.

57. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. New Engl J Med 1996; 335-340.

58. Moul JW, Sesterhenn IA, Connelly RR, et al. Prostatespecific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. JAMA 1995; 274: 1277.

59. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. Brit J Urol 1995; 75: 347.

60. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol 1994; 152: 2031.

61. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. Cancer 1994; 74:1667.

62. Seaman E, Whang IS, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. Urol Clin N Amer 1993; 20: 653.

63. Kalish J, Cooner WH, Graham SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. Urology 1994; 43: 601.

64. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. Urol Clin North Am 1997; 24: 333.

65. Carter HB, Pearson JD, Metter J, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. JAMA 1992; 267: 2215.

66. Catalona WJ, Partin AW, Slawin et al.: A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. J Urol 1997; part 2, 157:111.

67. Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox JL, et al. Is complexed PSA alone clinically useful? J Urol 1998; part 2, 159. 34.

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

69. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al. Ejaculation increases the serum prostate specific antigen concentrations. Urology 1996; 47: 511-6.

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

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

72. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, et al. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with bening prostatic hyperplasia: Results from the North American Phase III Clinical Trial. Urol Clin North Am 1993; 20: 627.

73. 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.

74. 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.

75. 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.

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

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

78. Gary D, Fergus V. Benign Prostatic Hyperplasia: Clinical Overviewand value of Diagnostic Imaging. The Radiological clinics of North America Prostate gland 2000; 38(1): 31-47.

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

80. Guess, H. Epidemiology and natural history of BPH. Urol Clin North Am, 1995. 22: p. 247-261.

81. Isaacs, J. Coffey, DS. Etiology and disease processes of BPH. Prostate 1989; 2 (2): p.33-40

82. Tsukamoto, T. Japanese men have lower increase in prostate growth and greater decrease in peak urinary flow rate with age than American men. J Urol, 1995; 153: 477A.

83. Dai W.S, Gutai J.P., Kuller L.H., Cauley j.A. Cigarette smoking and serum sex hormones in man. Am J Epidemiol. 1998;128:796-805.

84. Meikle AW, Liu XH, Taylor GN, Stringham JD. Nicotine and cotinine effects on 3 alpha hydroxysteroid dehydrogenase in canine prostate. 1988;43:1845-1850

85. Chopra L. Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Ann İntern Med 1973;79:198.

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

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

88. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. Urol Clin North Am 1990; 17: 477.

89. Caine M, Schuger L. The capsule in benign prostatic hypertrophy. U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication 1987; 221.

90. Roger S. Kirby, John D. McConnell. Benign Prostatic Hyperplasia 2002;85:90-95

91. Levin R. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. Urol Clin North Am 1995; 22: 263-283.

92. Elbadawi A.Pathology and Pathophysilogy of Detrusor in incontinence. Urol Clin North Am 1995; 22 (3): 499-512.

93. McConnell J. Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline. No:8 AHCPR Publication 1994; 582: 36-42.

94. Ekman P. BPH epidemiology and risk factors. Prostate. 1989; 2(2): 23-28.

95. Kojima M. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction measurement of bladder using ultrasonic measurement of bladder weight. J Urol 1997; 157: 476-479.

96. Schafer W. Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. Urol Clin North Am 1990; 17: 53.

97. Abrams PH. The result of prostatectomy a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. J Urol 1979; 121(5): 640-2.

98. Schafer W. The value of free flow rate and pressure/flow-studies in the routine investigation of BPH patients. Neurourol Urodyn 1988;7: 219-221.

99. Schafer W. Obstruction and unobstructed prostatic obstruction. A plea for urodynamic objectivation of bladder outflow obstruction in benign prostatic hyperplasia. World J Urol 1989; 6: 198-203.

100. Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic alpha-1 adrenoceptors and uroselectivity. Prostate 1997; 30(3): 202-15.

101. Malloy B, Price DT, Price RR, et al. Alpha adrenergic receptor subtypes in human detrussor. J Urol 1998; 160: 937-43.

102. Mey C. Alpha 1 Blokers for BPH: Are There Difference? Eur Urol 1999; 36(3): 52-63.

103. Hatano A, Takahashi H, Tamaki M, et al. Pharmacological evidence of distinct alpha- adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic uretra and peripheral artery. Br J Pharmacol 1994; 113: 723-28.

104. Faure C. Expression of alpha adrenoceptor subtypes in rat tissues: implications for alpha adrenoceptor classification. Eur J Pharmacol 1994; 268(2): 141-9.

105. Yamada S. Comparative study on alpha adrenoceptor antagonist binding in human prostate and aorta. Clin Exp Pharmacol Physiol 1994; 21(5): 405-11.

106. Foglar R. Use of recombinant alpha adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. Eur J Pharmacol 1995; 288(2): 201-7.

107. Martin DJ. Comparative alpha adrenoceptor subtype selectivity and functional uroselectivity of alpha adrenoceptor antagonisit. J Pharmacol Exp Ther 1997; 282(1): 228-235.

108. Han C, Hollinger S, Theroux TL, et al. 3-H Tamsulosin binding to cloned alpha adrenergic receptor subtypes stably expressed in human embryonic kidney 293 cells: antagonist potencies and sensivity to inactivation by alkilating agents. Pharmacol Commun 1995; 5(2): 117-126.

109. Ford A. RS- 17053 a selective alpha -1a adrenoceptor antagonist, displays low affinity for functional alpha adrenoceptors in human prostate: implications for adrenoceptor classification. Mol Pharmacol, 1996; 49: 209-15.

110. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha 1 adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol 1999; 36: 1-13.

111. Chapple C. Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia- the potential for alpha-1 1adrenoceptor subtype-specific blockade. B J Urol, 1998; 81 (Suppl.1): 34-47.

112. Kirby R. Results of the PREDĐCT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy) trial. J Urol 1999; 161(4 suppl): 266 (abs. 1027).

113. Lepor H. The efficacy of terazosin, finasteride or both in benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1996; 335: 533-39.

114. Chapple C. *Introduction and concluding remarks.* Eur Urol 1999; 36(suppl 3): 6.

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

116. Holtgrewe HL. and Mebust WK. Transurethral prostatectomy: Practice aspects of the dominant operation in American Urology. J Urol 1989; 141: 248.

117. Schlegel JU, Diggdon P, Cuellar J. The use of ultrasound for localizing renal calculi.J Urol 1961; 86: 367-9.

118. Wantanabe H, Kato H, Kato T, MasayoshiM. Diagnostic application of the ultrasonotomography for the prostate. *Jpn J Urol* 1968; 59: 273-279.

119. Hodge KK,McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-75.

120. Halpern EJ. Anatomy of the prostate gland. In: Halpern EJ, Cochlin DL, Goldberg BB, (eds). Imaging of the Prostate. London: Martin Dunitz. 2002; 3-15.

121. Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. Eur Urol 2004; 45: 333-337.

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

123. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen DJ, et al. Longitudinal prostate volume in a communitybased sample: 7 year followup in the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status among Men. J Urol. 2000; 163(suppl): 249. Abstract 1105.

124. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. Urology. 1997; 49: 548–557.

125. Roehrborn CG. Accurate Determination of Prostate Size Via Digital Rectal Examination and Transrectal Ultrasound. Urology 1998; 51(4): 19-22.

126. Roehrborn CG, Chinn HK, Fulgham PF, et al.The role of transabdominal ultrasound in the preoperative evaluation of patients with benign prostatic hypertrophy. J Urol 1986; 135(6): 1190–3.

127. Rahmouni A, Yang A, TempanyCM, et al. Accuracy of in-vivo assessment of prostatic volume by MRI and transrectal ultrasonography. J Comput Assist Tomogr 1992; 16: 935–40.

128. Turkbey B, Huang R, Vourganti S, et al. Age-related changes in prostate zonal volumes as measured by high-resolution magnetic resonance imaging (MRI): a cross-sectional study in over 500 patients. BJU Int 2012; 110(11): 1642-1647.

129. Rietbergen JBW, Kranse R, Hoedemaker RF, et al. Comparison of PSA corrected for total Prostate volume and transition zone volume in a population based screening study. Urology 1998; 52: 237–46.

130. Gül O, Polat Ö, Özbey İ, ve ark. Transrektal ultrasonografi ile prostat volumünün hesaplanması. Türk Üroloji Dergisi 1996: 22(3): 251-53.

131. Babaian RJ, Miyashita H, Evans RB, Ramirez EI. The distribution of prostate specific antigen in men without clinical orpathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume and age. J Urol 1992;147:837–840.

132. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer.J Urol 1992;147:815–816.

133. Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, et al. Serum prostate-specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia: Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. J Urol 2000; 163:13–20.

134. Roehrborn CG, McConnell J, Jacobs S, et al. Baseline prostate volume and serum PSA Predictrate of prostate growth: analysis of the MTOPS data. J Urol. 2003; 4: 364.

135. Bosch JLHR, Bohnen AM, Groeneveld FPMJ. Validity of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Estimation of Prostate Volume in Community-Based Men Aged 50 to 78 Years: The Krimpen Study. Eur Urol 2004; 46: 753-759.

136. Aoki Y, Arai Y, Maeda H, et al. Racial differences in cellular composition of benign prostatic hyperplasia. The Prostate 2001; 49: 243-250.

137. Mc Connell JD, BruskewitzR, Walsh P, et al. The effect of finasterid on the risk of acute retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1998; 338: 557–63.

138. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002; 60: 434.

139. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ*etal*. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997; **158**: 481–7.

140. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD*etal*. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol* 2006; 175: 1422–7.

141. Aoki Y, Arai Y, Maeda H, et al. Racial differences in cellular composition of benign prostatic hyperplasia. The Prostate 2001; 49: 243-250

142. Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, et al. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. J Urol 2006; 175: 217–21.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

"Benign Prostat Hiperplazisi Olan Hastalarda Prostat Hacmi ile Serum Prostat Spesifik Antijen Düzeyleri Arasındaki İlişki"
Dr. Ercüment KESKİN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi	: 25.10.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi	: 21.02.2013
Uzmanlık Sınavı Tarihi	: 21.02.2013
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Azam DEMİREL
Jüri Başkanı	: Prof.Dr.Güray OKYAR
Jüri Üyesi	: Prof.Dr.Azam DEMİREL
Jüri Üyesi	: Prof.Dr.İsa ÖZBEY
Jüri Üyesi	: Prof.Dr. İlhan YILDIRGAN
Jüri Üyesi	: Doç.Dr.Mustafa KELEŞ

Prof. Dr.Güray OKYAR
Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

ŞUBAT 2013
ERZURUM