

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

**METABOLİK SENDROM OLAN VE OLMAYAN ALT ÜRİNER
SİSTEM SEMPTOMLU ERKEK HASTALARDA ALFA BLOKER
TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ**

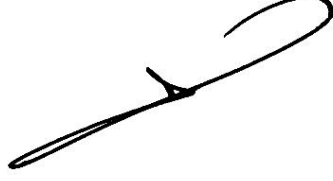
**UZMANLIK TEZİ
Dr. Selçuk ALTIN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Rahmi ONUR**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN
DEKAN



Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. A. Rahmi ONUR
Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

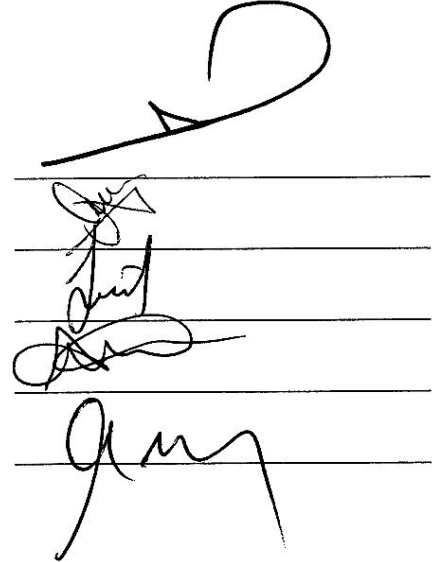
Prof. Dr. İrfan ORHAN

Prof. Dr. A. Rahmi ONUR

Yrd. Doç. Dr. Fatih FIRDOLAŞ

Yrd. Doç. Dr. Ayşe Belin ÖZER

Yrd. Doç. Dr. Koray KARABULUT



Yakışıklı Oğullarıma...

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması süresince yardım ve desteklerinden dolayı değerli hocam Prof. Dr. A. Rahmi ONUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum çok değerli hocalarım; Prof. Dr. İrfan ORHAN, Prof. Dr. A. Rahmi ONUR, Prof. Dr. Enver ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Fatih FIRDOLAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Tunç OZAN'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beraber uyum içerisinde çalıştığım tüm üroloji kliniği asistanları, hemşireleri ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ediyorum...

Bu araştırma FÜBAP TF-11.26 nolu proje olarak desteklenmiştir.

ÖZET

Metabolik sendrom (MetS), son yıllarda alt üriner sistem semptom (AÜSS) gelişiminde mevcut risk faktörlerine ek olarak etyolojide önemli bir etken olarak dikkat çekmektedir. Bu çalışmada; MetS olan ve olmayan AÜSS'li hastalarda alfuzosin tedavisinin etkinliği plasebo kontrollü olarak incelendi.

Mayıs 2011–Mayıs 2012 arasında Üroloji ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran ve AÜSS'si olan 68 hasta MetS ve non-MetS olarak 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar: MetS olan ve alfuzosin (Xalfu 10 mg, Generica-İstanbul) uygulanan (grup 1), MetS + plasebo kullanılan (grup 2), MetS olmayan ve alfuzosin kullanılan (grup 3) olarak ve plasebo uygulanan non-MetS (grup 4) idi. Değerlendirmede; detaylı öykü, parmakla rektal muayene, uluslararası kabul görmüş sorgulama formları kullanıldı. Tüm sorgulamalar tedavi sonrasında da tekrarlandı. Metabolik sendrom tanısı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III kriterlerine göre konuldu. Tüm hastalarda üroflowmetri, işeme sonrası artık idrar ve biyokimyasal analizler için iNOS, TNF- α , COX-2, bioavailable testosteron (bT) incelemesi yapıldı.

Çalışmamızda alfa bloker ile tedavi öncesi grup 1 ve 3'deki ortalama Q max değerleri sırası ile $12,19 \pm 2,13$ ve $10,59 \pm 2,63$ iken, tedavi sonrasında; Q max'da grup 1'de %32,8 ($16,25 \pm 5,48$), grup 3'de %30,1 ($13,32 \pm 3,33$) artma saptandı. Plasebo gruplarına göre grup 1 ve 3'de IPSS'de azalma grup 1'de 6,7 (-%37,7), grup 3'de ise 5,1 (-%27,8) düzeyinde idi. IPSS-YKS skorunda azalma grup 1'de -%21,5, grup 3'de -%20,3, BPH-YKÖ skorunda azalma grup 1'de -%50,1, grup 3'de -%42,6 düşme şeklindeydi. Gruplar arasında prostat ve PVR (Post Voiding Rezidü) hacimleri, bT, IEFF skorlarında ve iNOS, TNF- α , COX parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamadı. Sonuç olarak Grup 1'deki olguların α -bloker tedavisi sonrası; IPSS, IPSS-YKS, BPH-YKÖ ve Q max açısından diğer gruplara göre en yüksek oranda düzelme/iyileşme gösterdikleri saptandı.

Çalışmamızda, MetS ile birlikte olan veya olmayan AÜSS'li erkek hastalarda α -bloker ilaç tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında; semptomlarda anlamlı oranda iyileşmeye yol açtığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Benign Prostat Hiperplazisi, α -bloker, Alfuzosin

ABSTRACT

In the recent years, metabolic syndrome draws attention as an important etiological factor in the development of lower urinary tract syndrome (LUTS) in addition to the other risk factors. In this study, the effect of alfuzosin treatment in patients with lower urinary tract symptoms with and without metabolic syndrome is evaluated with comparison of placebo control.

Between May 2011 and May 2012, a total of 68 patients presented to Urology and Endocrinology outpatient clinics with LUTS were divided into four groups as having metabolic syndrome or not. These groups were: MetS patients treated with alfuzosin (Xalfu 10 mg, Generica-İstanbul)(Group 1), MetS patients receiving placebo (Group 2), non MetS patients treated with alfuzosin (Group 3), and non MetS patients taking placebo (Group 4). Evaluation was performed by taking detailed history, digital rectal examination and completing internationally validated questionnaires before and after the therapy. Metabolic syndrome was diagnosed according to the criteria of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Uroflowmetry, postvoiding residual volume measurement, iNOS, TNF- α , COX-2 and bioavailable testosterone (bT) analysis were also performed.

In our study, the mean Qmax values in the groups 1 and 3 before α -blocker therapy were $12,19 \pm 2,13$ and $10,59 \pm 2,63$, respectively. After treatment, there was a %32,8 ($16,25 \pm 5,48$), and %30,1 ($13,32 \pm 3,33$) increase in groups 1 and 3, respectively. The decrease in IPSS in group 1 and 3 were 6,7 (-%37,7) and 5,1 (-%27,8), respectively, compared to placebo groups. The percentage of decrease in the IPSS-QoL (IPSS-YKS) were detected as -%21,5 and -%20,3 in the groups 1 and 3 respectively. Decrease in BPH-QoL (BPH-YKÖ) score was -%50,1 in group 1 and -%42,6 in the group 3. There was no statistically significant difference between the groups due to prostate and postvoiding residual volumes, bT, IEFF scores, iNOS, TNF- α and COX parameters before and after therapy.

In the present study, it was determined that, α -blocker drug treatment led to significant improvement of symptoms in patients with and without metabolic syndrome having LUTS when compared to placebo.

Key Words: Metabolic Syndrome, Benign Prostate Hyperplasia, α -blocker, Alfuzosin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Alt Üriner Sistem Semptomları Etiyolojisi ve Ayırıcı Tanı	2
1.1.2. Alt Üriner Sistem Semptomları ve Metabolik Sendrom İlişkisi	4
1.1.3. Metabolik Sendrom Varlığında AÜSS Gelişimi: Patofizyolojik Teoriler	5
1.2. Metabolik Sendrom.....	13
1.2.1. Metabolik Sendrom	13
1.2.2. Metabolik Sendrom Prevalansı	13
1.2.3. Metabolik Sendrom Etiyolojisi	14
1.2.4. Metabolik Sendrom Patofizyolojisi	15
1.2.5. Metabolik Sendrom ve Erektile Disfonksiyon.....	16
1.3. Benign Prostat Hiperplazisi	17
1.3.1. Benign Prostat Hiperplazisi Prevalansı.....	17
1.3.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	17
1.3.3. Benign Prostat Hiperplazisi Patofizyolojisi	18
1.3.4. Benign Prostat Hiperplazisi Semptomları ve Tanı	19

1.3.5. Tedavi	21
1.3.5.1. Medikal Tedavi	23
1.3.5.2. Cerrahi Tedavi.....	30
1.3.6. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisi ve Metabolik Sendrom İlişkisi	31
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
3. BULGULAR.....	38
4. TARTIŞMA.....	48
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ	77
EKLER:	78

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Alt üriner sistem semptomları ayırıcı tanısındaki patolojiler	3
Tablo 2. NCEP ATP III kriterleri	13
Tablo 3. Alfa adrenerjik reseptör blokerleri.....	26
Tablo 4. $\alpha 1$ adreno reseptörler alt tiplerinin ürogenital sistemde dağılımı	27
Tablo 5. Grupların çeşitli özellikleri ve laboratuvar değerleri.....	39
Tablo 6. Grupların tedavi öncesi ve sonrası değerleri ve gruplar arası karşılaştırmaları	42
Tablo 7. Grupların tedavi öncesi ve sonrası niceliksel değişimleri.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	BPH ve Erektile disfonksiyon patofizyolojisinde sempatik aktivite artışının rolü.....	6
Şekil 2.	Otonomik hiperaktivite, metabolik sendrom ve AÜSS ilişkisi.	7
Şekil 3.	Metabolik sendromda AÜSS oluşturan patofizyolojik oluşumlar.....	8
Şekil 4.	Ateroskleroz gelişimi. Stary HC ve ark.'dan uyarlanmıştır	8
Şekil 5.	NO seviyesini azaltan faktörler ve AÜSS/ED ile olan ilişkileri.....	9
Şekil 6.	Metabolik sendrom patofizyolojisinde Nitrik oksidin rolü	11
Şekil 7.	AÜSS/BPH'nin risk faktörlerinin insülin ile etkileşimleri	12
Şekil 8.	MetS'de patofizyolojik mekanizmalar.....	15
Şekil 9.	Erişkin prostatın zonal anatomisi.....	18
Şekil 10.	Adrenoreseptörlerin sınıflaması.....	26
Şekil 11.	Erkek ürogenital sisteminde $\alpha 1$ adrenoreseptörlerin dağılımı.....	27
Şekil 12.	Çalışmaya alınan hastaların randomize edilmeleri.....	34
Şekil 13.	Grup 1'de incelenen tüm parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri.....	43
Şekil 14.	Grup 2'de incelenen tüm parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri.....	44
Şekil 15.	Grup 3'de incelenen tüm parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri.....	45
Şekil 16.	Grup 4'de incelenen tüm parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri.....	46

KISALTMALAR LİSTESİ

5 AR	: 5-alfa redüktaz
ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
AUA-SI	: Amerikan Üroloji Derneği semptom indeksi
AÜSS	: Alt üriner sistem semptomları
BACH	: Boston Area Community Health
BAÇ	: Basınç akım çalışması
bFGF	: Bazik fibroblast growth faktör
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
DDAH	: Dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz
DHT	: Dehidrotestosteron
ED	: Erektile disfonksiyon
HIFU	: Yüksek Şiddetli Odaklanmış Ultrason
IDF	: Uluslararası Diabet Birliği
IGF	: İnsulin growth faktör
MÇO	: Mesane çıkım obstruksiyonu
MetS	: Metabolik Sendrom
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
NCEP ATP III	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NHANES III	: Third National Health and Nutrition Examination Survey
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PRİ	: Parmakla rektal inceleme
PSA	: Prostat spesifik antijen
PVR	: Rezidüel idrar miktarı

Qmax	: Maksimum idrar akım hızı
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TEKHARF	: Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TUR-P	: Transüretal Prostat Rezeksiyonu
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) gelişiminde benign prostat büyümesi ve obstrüksiyonu yanı sıra; diyabet, kalp hastalıkları gibi kronik hastalıkların, Metabolik Sendrom (MetS) komponentlerinin, fiziksel aktivite, alkol ve sigara kullanımı gibi yaşam tarzı faktörlerinin de etkisi olduğu klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır (1-4). Son dönemlerde, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve MetS arasında da yakın bir ilişki olduğu ve her iki patolojinin AÜSS'nin ortaya çıkmasında önemli rol oynadıkları bildirilmiştir. Elli yaş üstü erkek popülasyonda ülkemizde de sıklıkla BPH ve MetS birlikte bulunabilmektedir. Bu nedenle, biz bu çalışmada; AÜSS'nin medikal tedavisinde yaygın olarak kullanılan alfa bloker ilaçların MetS'si olan ve olmayan BPH'li erkek hastalardaki tedavi etkinliğini incelemeyi amaçladık.

1.1. Genel Bilgiler

Alt üriner sistem semptomları terimi, üriner sistemde mesane ve altı alanlarda idrar dolum ve boşaltım bozukluklarında ortaya çıkan semptomların tamamına verilen isimdir. Uluslararası Kontinans Derneğine göre AÜSS; depolama, boşaltma ve işeme sonrası semptomlar olmak üzere üç grupta tanımlanmıştır (5). Depolama semptomları: sık idrara çıkma (Pollaküri: günde 7'den fazla idrara çıkma ya da 2 saat içinde tekrar işeme isteği duyma), gece idrara çıkma (noktüri), ani idrar sıkışması (urgency), ani idrar sıkışması nedeniyle tualete yetişmeden idrar kaçırma (sıkışma tipi kaçırma) ve idrarda sızı, yanma (dizüri) şeklindedir. Boşaltma semptomları: idrara başlarken bekleme (hesitancy), kesik kesik işeme (intermittency), idrar sonunda damlama (terminal dribbling), idrarın ileri atımında bozukluk (projeksiyon bozukluğu), idrar akış çapında azalma (kalibrasyon bozukluğu) ve tam boşaltamama duygusu (incomplete emptying) biçimindedir (6). İşeme sonrası belirtileri ise; yetersiz mesane boşaltım hissi, işeme sonrasında damlama şeklindedir (7)

Altmış beş yaş üstündeki erkek popülasyonunda %30 oranında AÜSS semptomları bulunduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde; 50-80 yaş arasındaki erkeklerin %90'ında AÜSS olduğu gösterilmiştir (8). Semptomların tipine bakıldığında; boşaltım semptomlarının depolama semptomlarından daha sık görüldüğü

saptanmıştır. Öte yandan, depolama tipi semptomların artması ile hastaların daha sık hekime başvurdıkları gözlenmektedir (9).

1.1.1. Alt Üriner Sistem Semptomları Etiyolojisi ve Ayırıcı Tanı

Alt üriner sistem semptomları, 40 yaş üzeri erkeklerde, en sık BPH'ye bağlı olarak oluşmakla birlikte, üretra darlığı, nörolojik bozukluklar ve diabetes mellitus gibi patolojilere ikincil olarak da ortaya çıkabilir (10,11). Alt üriner sistem semptomları, sadece büyümüş prostata bağlı değil, aynı zamanda mesane disfonksiyonuna bağlı da oluşabilir. Alt üriner sistem semptomları oluşumunda rol oynayan patolojiler ve ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir:

Tablo 1. Alt üriner sistem semptomları ayırıcı tanısındaki patolojiler (12)

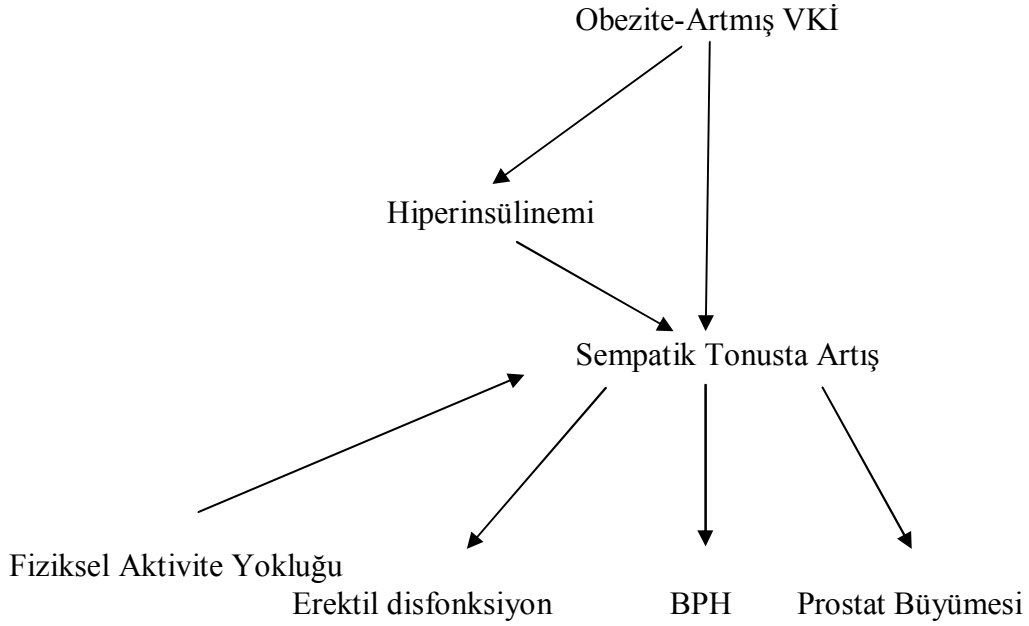
Ürolojik Nedenler	Ürolojik olmayan Nedenler
Üreter Akut distal üreteral irritasyon Taş, kitle, yabancı cisim veya stente sekonder	1) Aşırı sıvı alımı Öğrenilmiş işeme bozukluğu İlaçla indüklenmiş polidipsi Psikojenik polidipsi Hipotalamik hastalık
Mesane a) Artmış postvoid rezidüel idrar i) Mesane çıkım obstruksiyonu nedeniyle ii) Detrüzör hipo- veya arefleksi nedeniyle b) İstemsiz detrüzör kontraksiyonu i) Detrüzör instabilitesi ii) Detrüzör hiperrefleksi c) İntrensek mesane duvar bozukluğu i) Kötü kompliyans d) Bakteriyel sistit e) İnterstisyel sistit f) Trigonit g) Mesane yaşlanması h) Mesane neoplazmi	2) Uygunsuz tübüler su reabsorbsiyonu a) Diabetes insipidus i) Santral ii) Nefrojenik 3) Değişmiş renal solut absorbsiyonu a) Glikoz (diabetes mellitus) b) Mannitol c) Diüretikler Uyku bozuklukları Supin pozisyonundayken aşırı sıvı mobilizasyonu Pelvik taban kas spazmı
Prostat Benign prostat büyümesi Prostat kanseri Prostatit Üretra a) Üretrit b) Striktür	4) SSS bozuklukları a) Multipl skleroz b) Parkinson hastalığı c) Serebrovasküler olay d) Travma 5) PNS bozuklukları a) Travma i) İatrojenik (örn. abdominal perineal rezeksiyon sonrasında) ii) Noniatrojenik b) Enfeksiyon Herpes zoster
	6) İlaçlar a) Mesane kasılmasını inhibe edenler i) Antihistaminikler ii) Antimuskarinikler iii) β - antagonistler iv) Psikotropik ilaçlar b) Çıkım direncini artıranlar i) Adrenerjik agonistler ii) İmipramin c) Renal kan akımını artıranlar i) Kafein

1.1.2. Alt Üriner Sistem Semptomları ve Metabolik Sendrom İlişkisi

Hiperinsülinemi, beden kitle indeksi artışı, santral obezite, dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransının bir ya da bir kaçının eş zamanlı bir hastada bulunması MetS olarak tanımlanır (13-16). Metabolik sendromun tüm sistemlerde olduğu gibi üriner sistem üzerine de olumsuz etkileri vardır. Obezite, hipertansiyon, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, HDL düzeyindeki düşüklük gibi MetS komponentlerinin, mikrovasküler orijinli patofizyolojik yollar sonucunda hem erkek hem de kadın hastalarda dolum ve işeme fazında depolama ve boşaltma tipi AÜSS'ye neden olduğu ya da var olan semptomların şiddetinde artışlara neden olduğu gösterilmiştir (17). Diyabeti olanlarda 1,67 ve hipertansiyonu olanlarda da 1,76 kat artmış AÜSS belirlenmiştir. Üç veya daha fazla MetS komponentine sahip olgularda ise AÜSS riski 1,8 kat artmıştır (17). Rohrmann ve ark., NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) kohort çalışmasında 25 yaş üzerinde beden kitle indeksinde artış ile AÜSS arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiş ve ayrıca 102 cm.'den geniş bel çevresi varlığında AÜSS görülme sıklığının arttığını da eklemiştir. 2009 yılında, Kupelian ve ark., BACH (Boston Area Community Health) çalışmasında 1899 erkek hasta üzerinde AÜSS ve MetS arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada MetS tanısı için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) kılavuz kriterleri ve ürolojik semptomlardan AÜSS tesbitinde ise Amerikan Üroloji Derneği semptom indeksi (AUA-SI) kullanılmıştır. 1999-2000 de yapılan NHANES III kohort çalışmasındaki MetS'li hastalarda görülen AÜSS gelişme prevalansı %19,3 iken, BACH çalışmasında %29 gibi bir değere yükselmiştir. Hiç AÜSS semptomu olmayan ya da sadece bir semptomu olan erkek hastalarda MetS gelişme prevalansı %20 ile en düşük değere sahipken, AUA-SI 2-7 arası hafif semptomu olan hastalarda prevalans %40'dır. Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) çalışmasında ise metabolik ve non metabolik 2 grup arasında ortalama IPSS ($11,1 \pm 8,2$ ve $12,3 \pm 8,8$) ve yaşam-kalite skorları ($2,1 \pm 1,4$ ve $2,4 \pm 1,6$) arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

1.1.3. Metabolik Sendrom Varlığında AÜSS Gelişimi: Patofizyolojik Teoriler

Metabolik Sendromlu olgularda artmış AÜSS gelişimi ile ilgili çeşitli teoriler bulunmaktadır. Uzun süreli hiperglisemi sonucunda, pelvik gangliyonlardaki parasempatik nöronlarda hasar ve canlılıkta azalma, AÜSS gelişimindeki muhtemel mekanizmalardan biri olarak bildirilmiştir (18). Bu sendromda, özellikle işeme semptomlarının daha çok bozulması hipergliseminin parasempatik nöron hasarı yapması sonucu sempatik aktivite baskısı ile mesane boynunun kapanması ve mesane gücünde azalma olmasına bağlanmaktadır (19). Metabolik Sendrom komponentlerinden biri olan diyabetin yol açtığı glukoz mobilizasyonu, transportu ve metabolizmasındaki sistemik bir bozukluk sonucunda meydana gelen multiorgan vasküler hastalıklar, otonomik sinir sistemi disfonksiyonuna ve periferik nöropatiye yol açıp AÜSS'ye neden olabilmektedir (20). Hayvan çalışmaları da bu hipotezi desteklemektedir (20). Şekil 2'de de belirtildiği gibi otonomik nöronlardaki bu dengesiz kayıp, sempatik etkinin parasempatik etkiyi baskılamasına ve mesane boynu obstrüksiyonu gelişimi ve mesane kontraktilesinin azalmasına, dolayısıyla obstrüktif semptomların gelişimine neden olabilmektedir. Rat modellerinde MetS nedeniyle gözlenen otonomik hiperaktivite, parasempatik ve sempatik disregülasyon sonucunda prostatta büyüme, nöral farklılaşma ve sonuçta BPH/AÜSS ortaya çıkması ile sonuçlanabilir (Şekil 1) (21,22). Ayrıca gelişen hiperinsülinemi sonucu insülin benzeri büyüme faktörü artışı ile prostatta mitojen etki oluşmaktadır. Troisi ve ark., aşırı kilolu kişilerde metabolik bozuklukların görüldüğü ve bunun neticesinde sempatik aktivitenin arttığı ve ayrıca prostat büyüme faktörlerinin de arttığını tespit etmişlerdir (23).



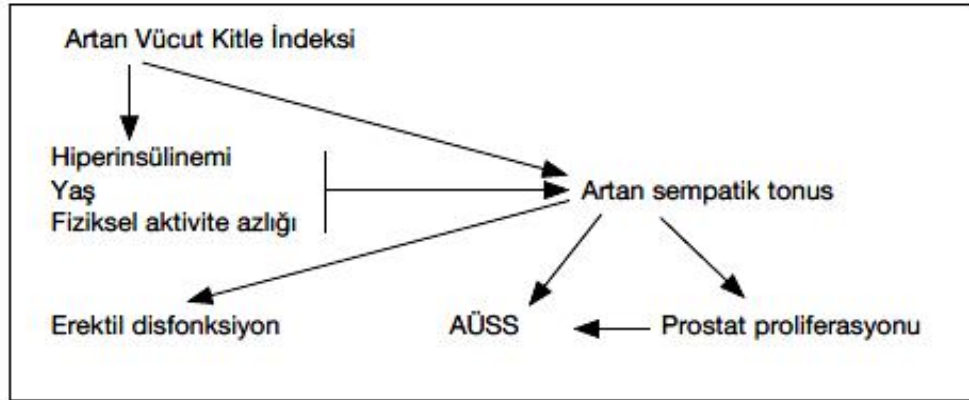
Şekil 1. BPH ve Erektıl disfonksiyon patofizyolojisinde sempatik aktivite artışının rolü (21,22)

Metabolik sendromda prostat ve mesane boynunda vasküler perfüzyonun azalması semptomların oluşmasında rol oynamaktadır. NO/cGMP yolu, mesane veya prostata nitrinerjik uyarım yaparak veya mesaneye kan akımı sağlayarak semptomlarda düzelme yapmakta iken bu yol MetS vakalarında bozulmaktadır (24). Nitrik oksit azalmasıyla AÜSS gelişebileceği öngörülmüştür (25,26). Yaşlanma, diyabet, sinir hasarı gibi durumlarda da düz kas miktarında azalma ve kollajen miktarında artma sonucunda doku relaksasyonunda azalma ve buna bağlı AÜSS gelişebilir (25-28). Azalan bu relaksasyon sonrası oluşan sempatik aktivite artışı ve oluşan prostatik proliferasyonun AÜSS oluşumuna kakısı Şekil 2’de şematize edilmiştir.

Metabolik Sendroma bağlı AÜSS gelişiminde, mikrovasküler orijinli ve ateroskleroz ilişkili kronik mesane iskemisi de suçlanmaktadır (29). Detrüözör hipoksisi, anjiyogenezisi artırmakta, hipoksi ile indüklenen faktör, vasküler endotelial büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi faktörlerin artmasına neden olarak uzun dönemde prostatik stromanın büyümesi ile sonuçlanabilmektedir

(30-33). Tavşan modellerinde geliştirilen arteriyel yetmezlik sonucunda mesane aşırı aktivasyonu, fibrozis, nöropati ve mesane kompliyansında azalma belirlenmiştir (Şekil 3)(34). Tüm bu modeller MetS komponentleriyle AÜSS gelişimindeki ilişkiyi desteklemektedir. Tai ve ark., Tip 2 diyabetli 850 kadın hasta ile yaptıkları çalışmada MetS komponentlerinin AÜSS üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Hastaların, %36.7'sinde orta şiddette AÜSS varlığını saptamışlardır. Metabolik sendromlu kadın hastalarda, sendromu olmayanlara göre total ve dolum fazı semptom skorlarındaki artışın, işeme fazı semptom skorlarındaki artıştan daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (29).

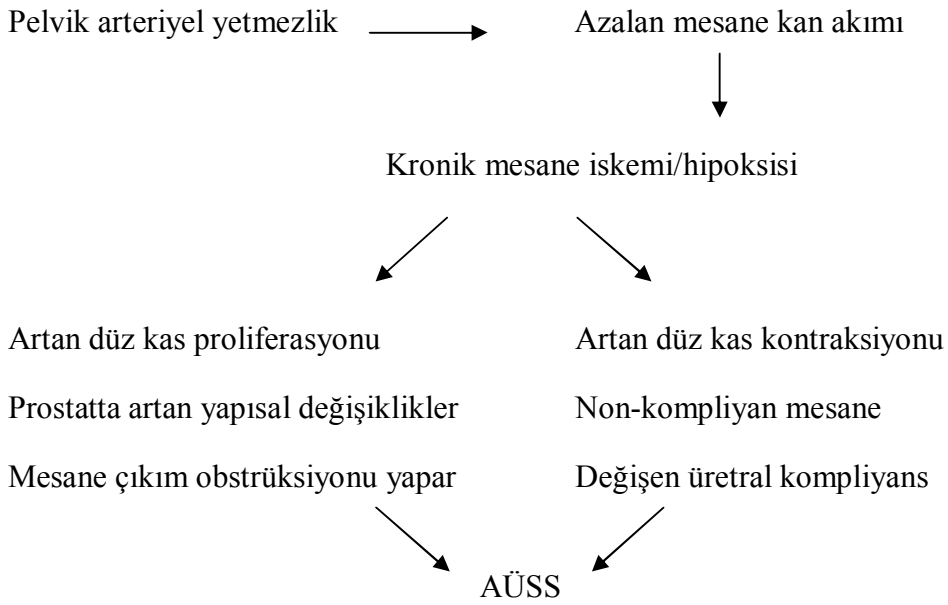
Obezite, endotelial disfonksiyon ile direkt olarak ilişkilidir. Peri-viseral adipositler diğer adipositlere göre daha fazla proinflatuar sitokin üretirler. Sürekli düşük derecede inflammatuar süreç, nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin azalması ile sonuçlanır. Buna ek olarak visseral obezitesi olan erkeklerde sempatik sinir sistemi aktivitesi belirgin artmıştır (21,22). Bunun da AÜSS gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir.



Şekil 2. Otonomik hiperaktivite, metabolik sendrom ve AÜSS ilişkisi (24).

Metabolik sendrom varlığında ortaya çıkan AÜSS gelişimindeki bir diğer teori de pelvik aterosklerozdur. Aterosklerozda etkilenen endotel, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından biridir. Endotelin başlıca fonksiyonları damar tonusunun, geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu ve trombosit agregasyonunun ayarlanması ve damar duvarının biçimlenmesidir (35).

Aterosklerozun prostat dokusunda endotel ve düz kas hasarı yaparak hipoksiye neden olması ve bu oluşan kronik iskemik süreçte TGF- β gibi fibrotik prosesi hızlandıran faktörleri artırıp düz kas proliferasyonunu artırıp düz kasların relaksasyon etkisini azaltarak AÜSS'yi arttıracakı bildirilmiştir (Şekil 3) (34). Ayrıca Şekil 4'de belirtilen endotel disfonksiyonu sonrası gelişen ateroskleroza bağlı kronik iskeminin prostatta stromal fibrozis, glandüler kistik atrofi ve düz kas kontraktilitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (36).

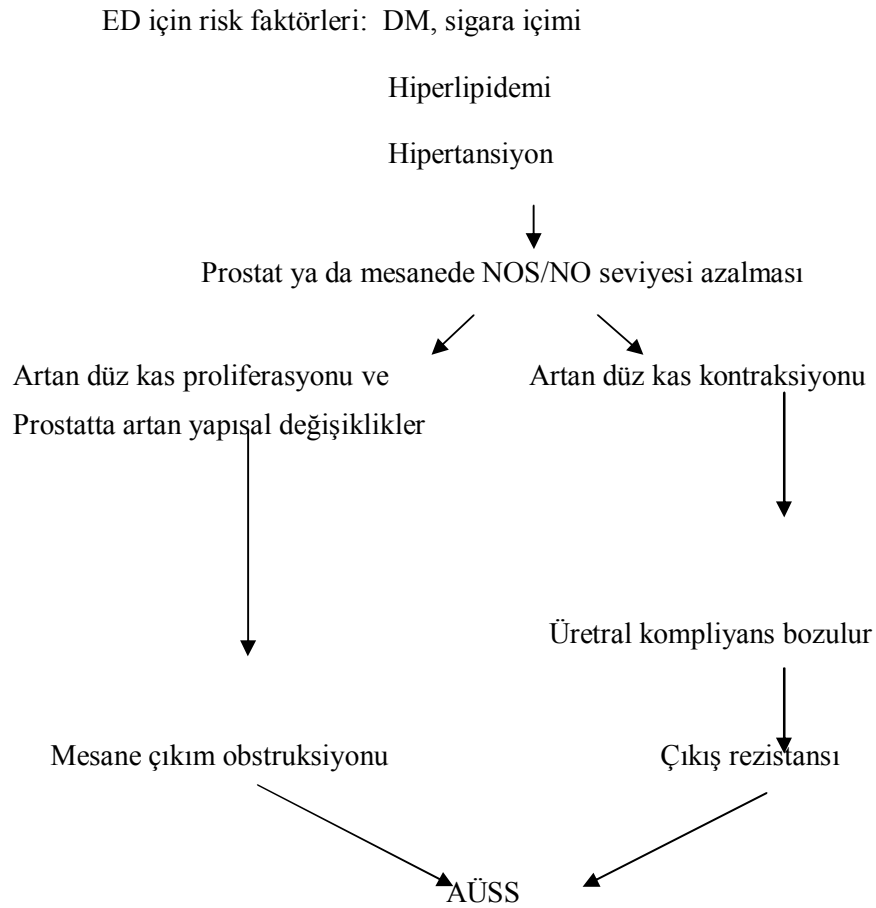


Şekil 3. Metabolik sendromda AÜSS oluşturan patofizyolojik oluşumlar (34).



Şekil 4. Ateroskleroz gelişimi. Stary HC ve ark.'dan uyarlanmıştır (37).

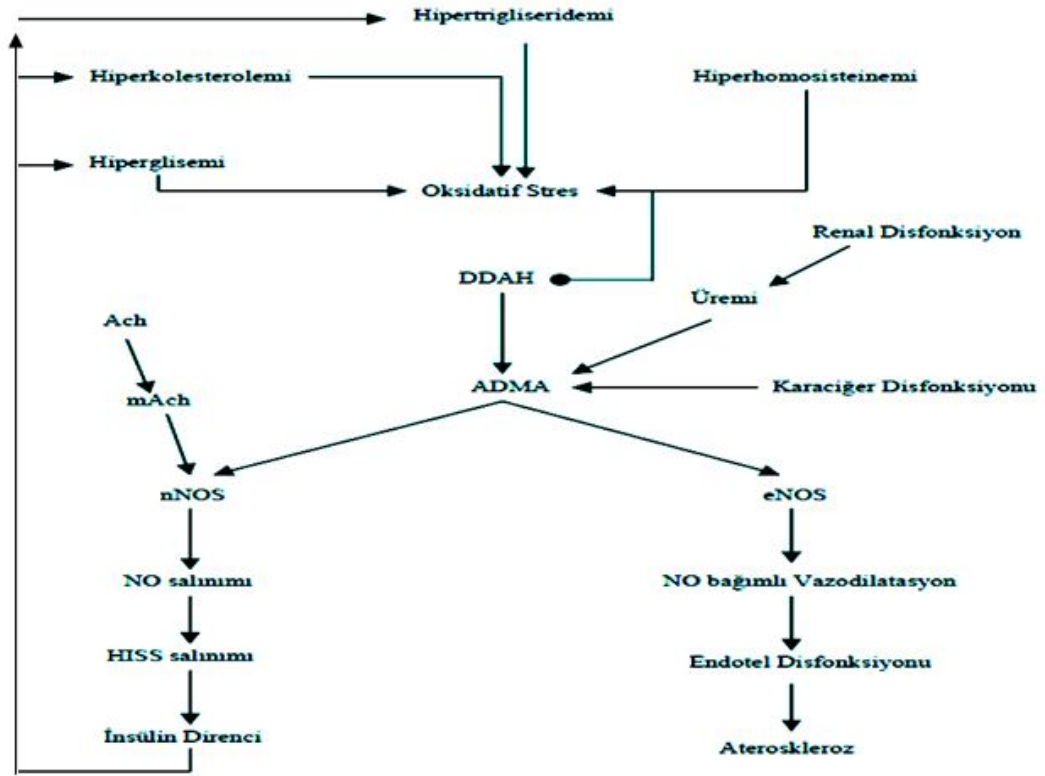
Tip 2 DM, hipertansiyon, obezite gibi patolojilerin merkezinde rol oynayan insülin direnci, nitrik oksit (NO) aracılı vazodilatasyonu bozar. Bu mekanizmayla Şekil 5’deki yollar sonucu gelişebilecek pelvik arteriyel yetmezlik kronik mesane hipoksisine, NO seviyelerindeki azalmaya ve AÜSS’ye yol açabilir. Nitrik oksit azalınca prostat stroması ve kapsülünde bulunan düz kaslar ile mesane dokusunda bulunan kaslarda kontraktil etkiler ortaya çıkacak ve sonrasında dinamik obstrüksiyon nedeniyle depolama ve boşaltım semptomlarının artabileceği bildirilmiştir. Bu teoriyi destekleyen çalışmalarda NO antagonistlerinin verilmesi ile prostat hücre proliferasyonunun arttığı ve NO agonisti verilmesiyle proliferasyonun azaldığı gösterilmiştir (38).



Şekil 5. NO seviyesini azaltan faktörler ve AÜSS/ED ile olan ilişkileri (24).

Metabolik sendromun düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yağ dokusuna yerleşen makrofajların, lokal ve sistemik

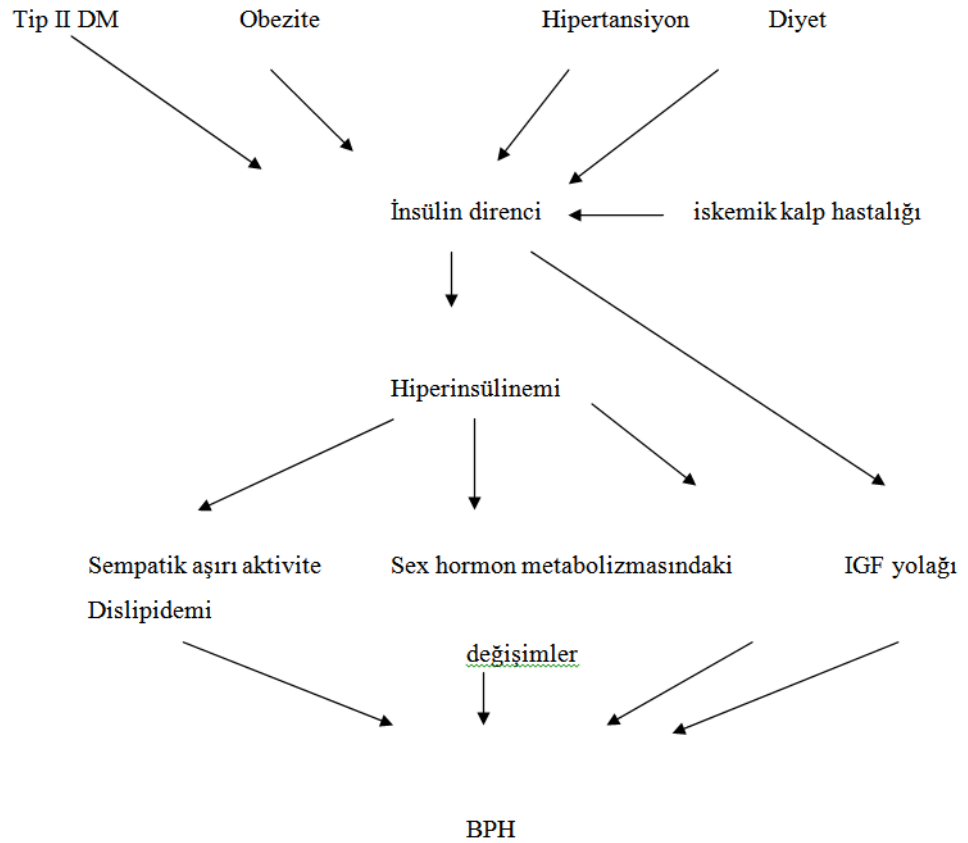
dolaşımdaki proinflatuar sitokinlerin (CRP, TNF- α , IL-6) kaynağı olabileceği ileri sürülmektedir. Metabolik sendrom komponentlerinde yaygın olarak görülen oksidatif stres, NO azalması ve dislipidemi beraberliği transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunu arttırarak TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar mediyatörlerin sentezini arttırır. İnflamasyon, doku hasarına karşı bölgesel koruyucu bir cevap oluşturarak IL-6 ve TNF alfa gibi sitokinler ile akut faz proteinleri olan CRP, kompleman, serum amiloid A, alfa 1 asid glikoprotein, haptoglobin ve fibrinojeninin sentezini uyarır. İnsülin direnci ile ilişkili bozuklukların patogenezinde kronik subklinik inflamasyonun rolü bilinmektedir (39). Diğer bir proinflatuar sitokin olan TNF- α , hedef dokuların insülin'e olan duyarlılığına etki eder (40,41). Dolaşımdaki kısmının en büyük kaynağı yağ dokusu olan TNF- α 'nın visceral yağ dokusunda üretimi deri altı yağ dokusuna göre 67 kat daha azdır ve obezlerde kilo kaybıyla miktarı azalır. Metabolik sendrom komponentlerinden olan hiperglisemide artan glukoz, protein veya lipidlerin üzerindeki serbest aminoasitlere non-enzimatik yolla bağlanabilir. Bir dizi oksidatif ve nonoksidatif reaksiyon sonrası geri dönüşümsüz olarak ileri glikolizasyon son ürünleri olan serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur ve zamanla dokularda, özellikle endoteliyal ve vasküler düz kas hücrelerinde birikir (42). Serbest oksijen radikalleri oluşumu, normal yaşlanma sırasında doğal olarak meydana gelse de, artan glikoza bağlı olarak diyabette önemli oranda artar (43). Serbest oksijen radikalleri oluşumu yükselmiş süperoksit anyon düzeyi ile birlikte ve SOR'ların invitro olarak NO'yu baskıladığı gösterilmiştir (44). Oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna ve damarlarda inflamasyona yol açar. Bu da vazodilatör etkili NO düzeyini düşürerek oksidatif stresi daha da arttırır. Nitrik oksit azalması ile prostat stroması ve kapsülünde bulunan düz kaslar ile mesane dokusunda bulunan kaslarda kontraktıl etkiler ortaya çıkacağı ve sonrasında dinamik obstrüksiyon nedeniyle depolama ve boşaltım semptomlarının artabileceği öne sürülmüştür (25,26). Şekil 6'da gösterilen MetS patofizyolojisi içinde ki muhtemel süreçlerden hiperinsülinemi ve daha sonrasındaki dislipidemik süreç ve oksidatif stresin endotel disfonksiyona ve NO azalmasıyla ateroskleroz gelişimine zemin hazırladığı gösterilmektedir.



Şekil 6. Metabolik sendrom patofizyolojisinde Nitrik oksidin rolü (45).

Metabolik sendrom-AÜSS patofizyolojik yollarından biri de RhoA/Rho-kinaz yoludur. RhoA/Rho-kinaz yolunun insan endotel hücrelerinde NOS gen ekspresyonunu ve enzim aktivitesini baskılayarak endotel kaynaklı NO üretiminin azalmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (46). Nitrik oksit azalınca daha önce belirtildiği gibi prostat stroması ve kapsülünde bulunan düz kaslar ile mesane dokusunda bulunan kaslarda kontraktıl etkiler ortaya çıkmakta ve dinamik obstrüksiyon nedeniyle depolama ve boşaltım semptomlarının artacağı öngörülmektedir (25,26). Ayrıca, Rho-kinaz düz kas hücrelerini Ca^{+} 'ya karşı duyarlı hale getirip kontraksiyona neden olmaktadır (47,48).

Metabolik sendrom komponentlerinden hiperinsülinemi, azalmış seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (Şekil 7). Seks hormonu bağlayıcı globulinin azalması prostat içine giren androjen/östrojen miktarında artmaya ve BPH/AÜSS gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (49).



Şekil 7. AÜSS/BPH'nin risk faktörlerinin insülin ile etkileşimleri (49).

Metabolik sendromun bir parçası olan obezite, düşük testosteron ve AÜSS ile ilişkili olabilir. Metabolik sendrom, otonomik sistemde hiperaktivite ile karakterizedir. Bazı çalışmalar plazma testosteron seviyelerinin normale getirilmesinin MetS komponentlerine pozitif katkı sağladığını ve spesifik olmayan inflamasyon belirteci üzerine pozitif etki gösterdiğini ve IPSS skorlarını (index 3) düzelttiğini göstermiştir (50,51). Haider ve ark., tarafından MetS'li olgularda azalmış testosteron seviyesinin normale döndürülmesinin AÜSS'leri azalttığı gösterilmiştir (52). Bir başka çalışmada, testosteron undekanoatın geç başlayan hipogonadizmlili olgularda AÜSS'ye olan pozitif etkileri gösterilmiştir (53). Literatürde parenteral testosteron undekanoat'ın AÜSS üzerine anlamlı etki gösterdiği ve IPSS skorlarını azalttığı bildirilmektedir (54). Ancak, MetS'de azalan testosteron seviyelerinin mi yoksa artan otonomik hiperaktivitenin mi AÜSS'yi daha çok arttırdığı net değildir (55,56).

1.2. Metabolik Sendrom

1.2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom 2000’li yılların epidemisi olarak kabul edilen ve önemli oranda morbidite ve mortaliteyle seyreden kronik bir sağlık sorunudur. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diabetes gelişmesi ile ilişkili olarak, bozulmuş glukoz ve insülin metabolizması, obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan proinflamatuvar, protrombotik bir durumdur (57). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III raporuna göre; MetS tanı kriterlerinden en az üçünün bulunması ile bu tanı konulur (58).

Tablo 2. NCEP ATP III kriterleri

	Kadın	Erkek
Bel çevresi	>88 cm	>102 cm
Trigliserid	≥150mg/dl	
HDL	< 50 mg/dl	<40mg/dl
Kan Basıncı	≥ 130/85 mmHg veya üç aydan önce tedavi edilmiş hipertansiyon	
Açlık kan şekeri	≥110 mg/dl	

Son yıllarda MetS’nin değerlendirilmesi ve tanısı ile ilgili değişik birlikler ve topluluklarca farklı kriterler geliştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa İnsulin Direnci Çalışma Grubu, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Uluslararası Diabetes Birliği (IDF) tarafından MetS tanısı için farklı kriterler de geliştirilmiştir (59). 2001’de yapılan klinik tanımlama olan NCEP ATP III, günümüzde en sık kullanılan MetS tanı kriterleridir.

1.2.2. Metabolik Sendrom Prevalansı

Amerika Birleşik Devletleri erişkin popülasyonunda, NHANES, 1999-2002 verilerine göre, IDF kriterleri baz alındığında % 39, NCEP ATP III kriterlerine göre ise % 34,5 oranında MetS sıklığı saptanmıştır (60). Ülkemizde farklı çalışmalar yapılmış olmakla birlikte bu alanda Türkiye Metabolik Sendrom Araştırmasının (METSAR) 2004 yılı verilerine göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MetS sıklığı

%35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda MetS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41, erkeklerde % 28,8) (61).

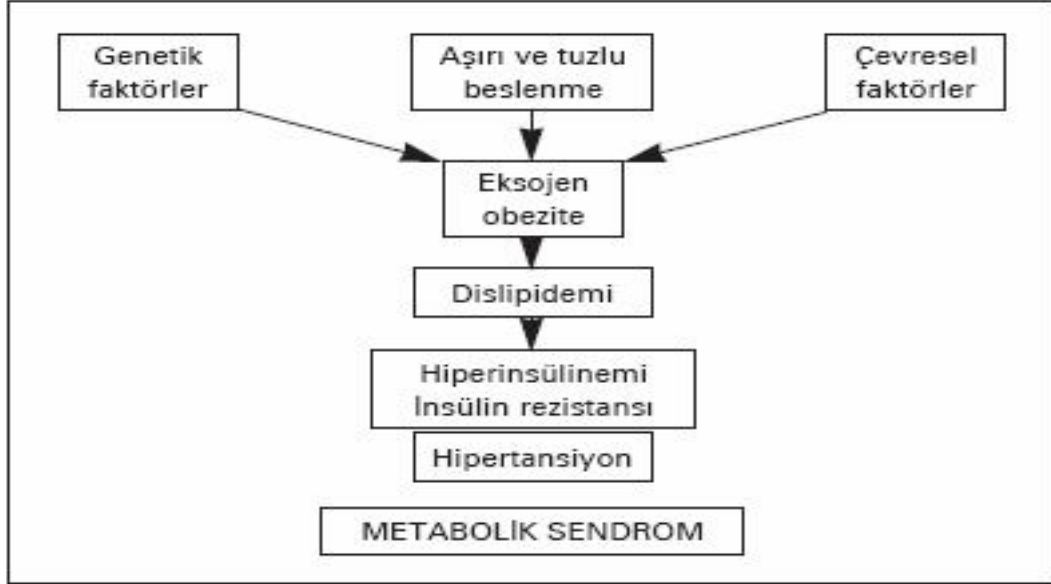
Metabolik sendrom, yaşla birlikte artar. Yirmi-29 yaş grubunda % 10'lar civarında seyreden risk, 30-39 yaş grubuna gelince yüzde 30'lara çıkar. Kırk-49 yaş grubunda her iki kişiden biri tanım olarak MetS hastalığına sahip olarak kabul edilebilir. Sonraki yaş gruplarında ise yüzde 60'lar civarında görülür (62). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan "Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF)" çalışmasında ise MetS sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (63). Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı çalışmasında, yeni NCEP ATP III kılavuzunun önerdiği kriterlerin uygulanması yoluyla Türkiye'de MetS'nin 30 yaş ve üstü nüfusun %37'sinde yani 9.1 milyon yetişkinde bulunduğu tahmin edilmektedir. Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı çalışmasında tanım için bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm olarak kullanıldığında, erkeklerde %22.6 kadınlarda %61 abdominal obezite saptanmıştır. Bu sonuçlara göre abdominal obezitenin toplam 10.5 milyon Türk yetişkininde (2.8 milyon erkek ile 7.6 milyon kadında) bulunduğu tahmin edilmektedir (64).

1.2.3. Metabolik Sendrom Etiyolojisi

Metabolik sendromun etyolojisi günümüzde tam olarak bilinmemektedir (65). Patolojinin kaynağı hakkında yapılmış olan çalışmalar özellikle insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerine dikkat çekmektedir. Metabolik sendromun temelinde, dokuların insüline yanıtında bir direnç olduğu ve insülin direncine bağlı olarak pankreasdaki beta hücrelerinden fazla miktarda insülin salgıladığı ve sonuç olarak hiperinsülinemi geliştiği ortaya konulmuştur. Obezite, hipertansiyon, dislipidemi, tip2 DM ve aterosklerotik damar hastalığı da insülin direnci ve hiperinsülinemi zemininde gelişerek MetS'nin komponentlerini oluşturduğu bilinmektedir (66). Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin birbirleriyle ve insülin direnciyle olan ilişkilerini gösteren birçok çalışma mevcuttur (65). Bazı kişiler genetik olarak insülin direncine yatkındırlar. Bu kişilerdeki vücut yağının artmasıyla ve fizik aktivitedeki azalma sonucunda MetS ortaya çıkmaktadır. İnsülin direnci olan kişilerin büyük bir kesiminde abdominal obeziteye rastlanmaktadır (66).

1.2.4. Metabolik Sendrom Patofizyolojisi

Metabolik Sendrom patogenezi ile ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (Şekil-8) (67,68).



Şekil 8. MetS’de patofizyolojik mekanizmalar (67,68)

Metabolik sendrom gelişiminde öne sürülen en önemli teorilerden biri insülin direnci olarak gösterilmiştir (69). İnsülin direnci her ne kadar insüline duyarlı dokularda (kas ve yağ dokusu) insülinle indüklenen glukoz transportundaki bozulma olarak tanımlanabilirse de yol açtığı klinik sonuçları dolayısı ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonuna da neden olmaktadır (70). İnsülin direnci plazma glikoz düzeyleri normal iken de bulunabilir ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir (71).

Obezite, MetS komponentlerinin en önemlisi olan insülin rezistansını artıran güçlü bir faktördür. Viseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır (72). İnsülin, sağlam endotelde NO yoluyla vazodilatasyon sağlar. İnsülin direnci hipertansiyon ve vasküler sinyalizasyon üzerine NO gibi mediatörler vasıtasıyla doğrudan etki gösterebilmektedir (67). İnsülin direncinde, azalmış NO, endotelin-1’in vazokonstriktif etkisini karşılayamadığı için arteriyel

vazokonstriksiyon olur. Azalan mesane kan akımının AÜSS oluşumuna yol açabileceği düşünülebilir (34). Ayrıca insülin direnci ve hiperinsülineminin renal sodyum atılımında azalmayla, sempatik sistem aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulmaya sebep olarak hipertansiyon gelişiminde etkili olduğu görülmüştür (73). Hipertansiyonun uygun farmakolojik ilaçlarla düşürüldüğünde ise insülin direncinin gerilediği görülmüştür. İnsülin ve IGF-1, damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu artırmaktadır, bu da AÜSS oluşumunda patofizyolojik değişimlerden biridir (24).

Metabolik sendromda ki hiperglisemi doğrudan reaktif oksijen radikallerini arttırıcı etkiye sahiptir. Diyabetiklerde glikolize olan LDL daha aterojenik hale gelerek kolayca okside olmaktadır. Oksidatif stresin yanında, NO yapımının azalmasına yol açan ileri glikolizasyon ürünlerinin oluşumuna neden olan hiperglisemi, yağ dokusundan tokluk dönemlerinde dolaşıma salınan serbest yağ asitlerinin etkisiyle 'transcription factors nuclear factor-Kb' ve aktivatör protein 1 aktivasyonunu arttırır. Bu faktörler endotel hücrelerinde çeşitli genlerin ekspresyonunda artışa neden olarak IL-1, TNF gibi proinflamatuvar ve kemoatraktan sitokinlerin salgılanmasına yol açar.

1.2.5. Metabolik Sendrom ve Erektile Disfonksiyon

Nitrik oksidin korpus kavernozumda ereksiyon için temel mediatörlerden biri olduğu bilinmektedir (74,75). Metabolik sendromda özellikle hipertansiyon durumunda otonomik hiperaktivitenin ortaya çıktığı ve bununda, korpus kavernozum düz kasları ile prostat düz kaslarında kontraksiyon yaparak AÜSS ve erektil disfonksiyona (ED) neden olduğu ileri sürülmektedir (24). Ayrıca, MetS'nin kendisinin de NO salınımını bozarak ED ve AÜSS'ye neden olacağı bildirilmektedir. Metabolik sendromlu olgularda AÜSS gelişmesinde testosteron seviyesinin azalmasının da; önemli olabileceği bildirmiştir. Buna göre prostat, mesane boynu ve üretrada bulunan testosteron reseptörlerinin olduğu, testosteronun bu reseptörler aracılığı ile NO üzerinden relaksan etkiye sahip olduğu, aynı mekanizma ile de detrüör düz kası üzerinde süpresör etki gösterdiği ve yetersizliğinin de bu mekanizmalar aracılığı ile AÜSS ve ED'ye neden olabileceği öne sürülmüştür.

1.3. Benign Prostat Hiperplazisi

Prostatik stromanın ve glandüler yapıların proliferasyonundan kaynaklanan, transizyonel ve periüretral alanların aşırı büyümesi ile karakterize prostat patolojisi BPH olarak tanımlanmaktadır (76,77).

1.3.1. Benign Prostat Hiperplazisi Prevalansı

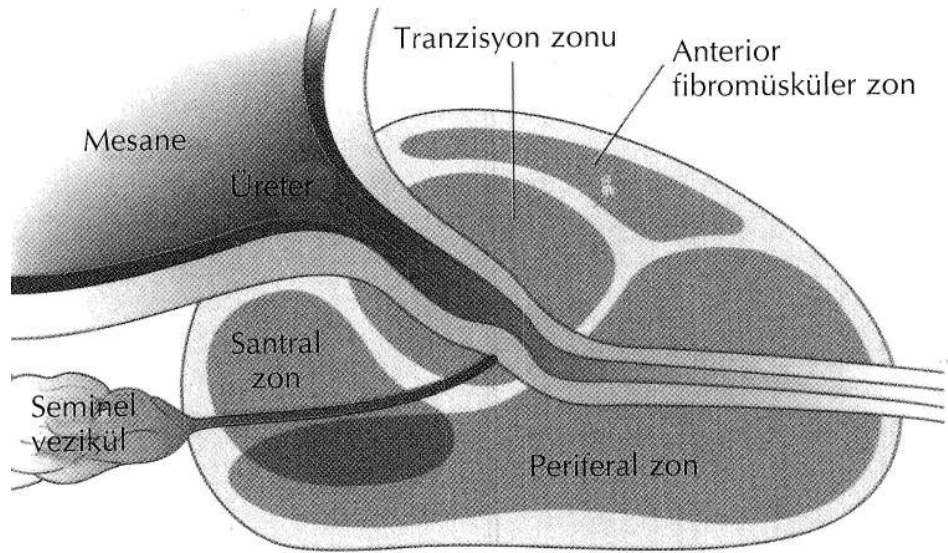
Benign Prostat Hiperplazisi, yaşlanan erkeklerdeki en sık malignite dışı prostat patolojisidir (78). Histolojik bulgulara göre 40-50 yaş arası erkeklerin yaklaşık %25'ini, 50 yaş üzerindekiilerin %50'sini, 70 yaş üstünde ise %80'ini etkilemektedir (79,80). Erkeklerde otopside BPH'nin patolojik olarak teşhis edilme oranı dördüncü on yıldan sonra her yıl artar. Benign Prostat Hiperplazisi 51-60 yaşları arasında % 50, dokuzuncu on yılda ise % 90 oranında görülür. Elli beş yaşındaki erkeklerin yaklaşık %25'inin idrar akım gücü azalmıştır, 75 yaşında bu oran %50'dir (78). Benign Prostat Hiperplazisi'ne bağlı gelişen AÜSS, yaşlanan erkeklerde en sık saptanan rahatsızlık nedenlerinden biridir. Elli yaş üzeri erkeklerin yaklaşık %20'sinde en azından orta dereceli AÜSS vardır (81). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada 46 yaşında semptomsuz bir erkeğin bu yaştan sonraki 30 yıllık yaşamında AÜSS/BPH olma olasılığı %45 bulunmuştur (82).

1.3.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

İnsanda BPH'ye yol açan nedenler yoğun olarak araştırılmış ve hastalığın birçok nedene bağlı olabileceği düşünülmüştür. BPH gelişimi için mutlak gerekli olan iki faktörden birisi yaşlanma, diğeri de fonksiyonel bir testisin varlığıdır yani erkek cinsiyet varlığıdır (83-85). Benign Prostat Hiperplazisi multifaktöryel bir hastalıktır. Aile öyküsü (86), etnik/ırk (87), immunolojik (88) ve endokrin faktörlerin BPH gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Androjenler (89), östrojen (90), büyüme hormonu (89), prolaktin (91), IGF (92), fibroblast büyüme faktörü (93) ve dönüştürücü büyüme faktörü (transforming growth factor) (94) gibi birçok molekülün BPH gelişiminde etkili olduğu tanımlanmıştır.

BPH gelişiminde, çevresel ve genetik faktörlerle birlikte beslenmenin de önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (49). BPH'nin coğrafi ve etnik dağılımındaki farklılığının temelinde diyet ve diğer yaşam tarzı alışkanlıklarının olduğu

düşünülmektedir. Çin’de, yapılan bir çalışmada, hayvansal gıda, yağ tüketimindeki artış, sebze ve tam tahılların tüketimindeki azalmanın BPH prevalansında artışa neden olduğu gösterilmiştir (95). Asya erkeklerinde BPH insidansının daha az olması bir derlemede daha az yağ ve daha fazla lif tüketmeleri ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (96). Yüksek miktarda enerji alımı sempatik sinir sistemin aktive olmasına ve prostatik düz kaslarının kasılmasına neden olmaktadır. Prostatik düz kasların kasılması da AÜSS’nin daha şiddetlenmesi ile sonuçlanmaktadır (23). Tahıllar yüksek glisemik yükleri ile serum insülin ve IGF artmasına neden olmakta ve BPH gelişimine zemin hazırlamaktadır (97,98). Prostatın her türlü hücresel elemanı hiperplaziye gidebilir. Ancak bunların en yaygın olanı glandüler hiperplazidir (99,100) (Şekil 9).



Şekil 9. Erişkin prostatın zonal anatomisi (101).

1.3.3. Benign Prostat Hiperplazisi Patofizyolojisi

Benign Prostat Hiperplazisi gelişimi testosteron yapım hızının azalmakta olduğu ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık, bu dönemde serum östrojen düzeyleri sabit kalmaktadır, yaşla birlikte artan SHBG testosteronu yüksek oranda bağlaması nedeniyle serumdaki serbest östrojenlerin, serbest testostere oranı artmaktadır. Östrojenler ise prostatik hücreleri ve androjen reseptör sayısını artırır. Bunun yanında prostat dokusunda steroid metabolizmasını değiştirerek

dehidrotestosteron (DHT) yapımında da net bir artışa yol açar. Böylelikle prostat üzerindeki androjenik uyarıyı arttırarak dolaylı olarak prostatik hücrelerin ölüm hızlarını azaltan östrojenler, serumdaki androjenlerin sinerjistik bir etkileşim içinde BPH gelişiminde rol oynamaktadır (102,103). Sonuç olarak, çoğalan stromal doku beraberinde epitelial proliferasyonu getirmekte ve sonuçta prostatta morfolojik olarak büyüme görülmektedir. 5-alfa redüktaz (5 AR) enzimi aktivitesi sonucu üretilen DHT, androjen bağımlı bu hücrelere etki ederek büyümelerini ve çoğalmalarını sağlar. Prostatın büyümesini sağlayan bu sistem bir 5 AR inhibitörüyle kesintiye uğrarsa hücresel atrofi, prostat boyutlarında küçülme ve üriner şikayetlerde azalma olmaktadır (104-106). Benign Prostat Hiperplazisi gelişiminde prostat düzeyindeki apoptozun da rolü vardır. Prostat fizyolojik düzeyde androjenler varlığında, proliferasyon ve programlanmış hücre ölümü (apoptozis) arasındaki denge nedeniyle sabit hacimde kalır. Androjenler bu dengeyi epidermal growth faktör (EGF), bazik fibroblast growth faktör (bFGF), IGF ve tümör growth faktör- β 1 (TGF- β 1) aracılığı ile sağlarlar (107,108). Benign Prostat Hiperplazisinde bu moleküler düzenleyici mekanizmanın hücre proliferasyonu lehine bozulması nedeniyle prostatın büyümesi ortaya çıkar. Çalışmalar prostatik hücre nükleusunda en çok miktarda bulunan androjenik hormonun DHT olduğunu göstermiştir ve günümüzde BPH patogenezinde DHT'nin en önemli faktör olduğu bilinmektedir (104,109).

1.3.4. Benign Prostat Hiperplazisi Semptomları ve Tanı

BPH'li hastalardaki AÜSS'leri daha önce de belirtildiği gibi depolama, boşaltma ve işeme sonrası belirtiler olmak üzere üç gruba ayrılır (5). Bu hastalarda teşhis amaçlı yapılacak ilk iş, semptomların BPH'ye bağlı olup olmadığını göstermektir. Bununla birlikte, hastaların büyük çoğunluğunda semptomların prostat harici nedenleri medikal öykü, fizik muayene ve idrar tetkiki ile ayırt edilebilir (110). Alt üriner sistem semptomları bulunan bir hastada özellikle sorgulanması gereken konular; hematüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, diyabet, nörolojik hastalıklar (Parkinson, serebrovasküler patolojiler), üretra darlığı, idrar retansiyonu ve semptomların soğukla alevlenip alevlenmediğidir. Hastalara, mesane kontraktilesini bozan (antikolinerjikler) ya da idrar akım direncini arttıran (α -sempatomimetikler) herhangi bir ilaç alıp almadığı sorulmalıdır. Geçirilmiş alt üriner

sistem cerrahisine ait bir hikaye, üretra darlığı ya da mesane boynu darlığı ihtimalini arttırır (111,112).

Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology – EAU) BPH kılavuzu BPH'ye bağlı AÜSS düşünülen bir hastanın tedavisine başlamadan önce bazal değerlendirme olarak hikayenin alınmasını, parmakla rektal muayene dahil olmak üzere fizik incelemenin yapılmasını, valide edilmiş symptom skoru doldurulmasını, işeme günlüğünün yapılmasını, idrar tahlili, kan kreatinin seviyesi ile seçilmiş hastalarda PSA tahlilinin yaptırılmasını önermektedir (110). Aynı kılavuz özellikle cerrahi uygulanacak hastalarda idrar akım ölçümü ile işeme sonrası rezidüel idrar miktarı (PVR) tayini tetkiklerinin de yapılmasını önermektedir. Avrupa Üroloji Derneği'nin BPH kılavuzunda AÜSS ile başvuran hastalardan genç olanlarına (50 yaşından küçük), ileri yaş olanlarına (80 yaşından büyük), PVR'si 300 ml.'den fazla olanlarına, maksimum akım hızı (Qmax) değeri 15 ml./sn.'den yüksek olanlarına, nörojenik mesane disfonksiyonu kuşkusu bulunanlarına, radikal pelvik cerrahi yapılmış geçirmiş olanlarına ve daha önce başarısız invaziv tedavi uygulanmış olanlarına herhangi bir cerrahi tedavi uygulamadan önce dolum sistometrisi ve basınç akım çalışması (BAÇ) yapılması gerektiğini özellikle vurgulanmıştır. Parmakla rektal muayene ve üriner sistemi ilgilendiren nörolojik muayene yapılması şarttır (111,112). Ayrıca, eksternal mea darlığını ya da palpabl üretral bir kitleyi ayırt etmek için dış genital muayene, retansiyondaki bir mesaneyi tespit etmek için ise abdominal muayene yapılmalıdır. Hematüri ve üriner sistem enfeksiyonunu ekarte etmek ve semptomların BPH dışı sebeplerini belirlemek için ya dipstick (idrar çubuğu) yöntemi ya da sediment mikroskopisi yöntemi ile yapılmalıdır (111,112). İdrar yolu enfeksiyonları ve mesane tümörü, BPH'yi taklit eden semptomlara neden olabilir.

Benign prostat hiperplazili hastalarda boşaltma (zayıf akım, idrara başlarken bekleme, tam boşalamama hissi, idrar bitiminde damlama) ve depolama (gece ve gündüz sık idrara çıkma, dizüri, urgency) semptomları mevcuttur (5). Alt üriner sistem semptomları olarak da bu semptomların değerlendirilmesinde; IPSS ve buna eşdeğer olan AUA-SI kullanılması önerilmektedir (111,112). Dünya Sağlık Örgütü, bu skora sistemine üriner semptomların yaşam kalitesine etkisini değerlendiren

bir soru ekleyerek; IPSS'yi geliştirmiştir. Uluslararası prostat semptom skoru, BPH ve AÜSS hakkındaki çalışmaların eksenini oluşturur (113). Gelişimi, geçerliliği ve çeşitli dil ve kültürlere göre tercüme edilerek standardize edilmiş haliyle, kendi kendine uygulanabilen yedi tane sorudan oluşan semptom skoru toplamda 0'dan 35'e kadar olabilir. Uluslararası prostat semptom skoru 0-7 arasındaki hastalar hafif, 8-19 arasındakiler orta, 20-35 arasındakiler şiddetli derecede semptomatik olarak kabul edilir. Uluslararası prostat semptom skoru, BPH'li hastalarda semptomların değerlendirilmesi ve tedavi uygulansın veya uygulanmasın, semptomlardaki değişme yönünden hastaların takip edilebilmesi amacıyla geliştirilmiştir (114).

Alt riner sistem semptomlu hastaların incelenmesinde IPSS dışında idrar akım hızı lm (Qmax), işeme sonrası rezidüel idrar miktarı lm (PVR) ve basınç-akım alışması (BA), orta-şiddetli düzeyde semptomları bulunan hastaları (IPSS≥8) incelemek için uygun testlerdir (111). Cerrahi memnuniyetsizlik oranını azaltmak için, ciddi olarak prostatizm semptomları olan, fakat Qmax değeri 15ml/sn'den daha yüksek olan hastalara BA gibi ileri ürokinamik testler yapılması uygun olabilir (115). Gerek Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) gerekse "International Consensus guideline"ları, hastanın tekrarlayan üriner retansiyon öyküsü varsa (en az 1 defa kateter çıkarılmasına rağmen tekrar retansiyon gelişmişse) ya da BPH'ye sekonder olarak tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, gross hematüri, mesane taşı, böbrek yetmezliği ya da büyük boyutta mesane divertikülü varsa cerrahi girişim önermektedirler (116,117). Özellikle bir invaziv tedavi düşünülüyorsa ya da daha önce başarısız bir cerrahi sonuç alınmışsa, BA ile daha ileri tetkik yapılmalıdır (111).

1.3.5. Tedavi

Benign Prostat Hiperplazisi tedavisinin hedefi; semptomları iyileştirmek, obstruksiyonu gidermek, rezidüel idrar miktarı (PVR) ve buna bağlı oluşan enfeksiyon riskini ortadan kaldırmak ve st üriner sistemi korumaktır (118). Benign Prostat Hiperplazisinin etyolojisi ve doğal seyri tam olarak anlaşılamadığından, semptomatik evredeki hastalarda konzervatif izlem konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Nihai olarak medikal tedavi ile hastaların yasamları süresince akut

üriner obstruksiyon atağı geçirme ve BPH'ye sekonder cerrahi gereksinimleri azalmakta ve hastaların hayat kaliteleri arttırılmaktadır (119).

BPH'de tedavi endikasyonları;

- Tedavi kabul eden semptomatik hasta
- Hidronefroz, azotemi, taşma inkontinanslı dekompanse mesanesi olanlar. Bu grup hastalarda kateter drenajından sonra üst üriner sistemde düzelme meydana gelir.
- Akut üriner retansiyon
- Rezidüel idrar artışı ile birlikte rekürren üriner sistem enfeksiyonu
- Mesane instabilitesi: Obstrüksiyonda, detrüözör kasında hipertrofi meydana gelir ve mesane instabilitesi gelişir. Hastaların %50-80'inde mesane instabilitesi tesbit edilmiştir.
- Ciddi rekürren hematüri

Tedavi başlıca konzervatif izlem, medikal ve cerrahi olmak üzere üç şekilde uygulanmaktadır (120).

Konzervatif İzlem:

Birçok çalışma sonucunda şiddetli semptomları bulunan hastaların cerrahi ile tedavi edilmesi gerekirken hafif-orta şiddette semptomları bulunan hastaların konzervatif olarak izlenmesi ya da medikal tedavileri uygun görülmektedir (120). Hem AUA hem de EAU kılavuzunda da hafif şiddette AÜSS'si olan hastalarda, ayrıca komplike olmamak kaydıyla orta ve hatta şiddetli AÜSS'si bulunan hastalarda izlem bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. Ancak hastaya bu alternatif belirtilmeden önce içinde bulunduğu durum ve ilerleme riski detaylıca anlatılmalı ve düzenli takibin gerekliliği belirtilmelidir. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda izlem önerilen hastalarda periyodik olarak semptom skoru-hayat kalitesi değerlendirilmesi, idrar akım hızı ve PVR ölçümünün yapılması önerilmektedir. Ball ve ark. hafif

derecede prostatizm semptomu bulunan, 107 hastayı içeren serilerinde yalnızca 10 hastanın cerrahi olarak tedavi edildiğini, 97 hastanın semptomlarında artış görülmediğini vurgulamışlar (121). Benzer şekilde Craigen ve ark., orta derecede prostatizm semptomlu hastaların %48'inde 4 ile 7 yıl sonunda semptomların gerilediğini saptamışlardır (122). Arrighi ve ark. (123), 1057 erkekte, idrar akımında azalmanın, mesanenin tam boşalmaması hissinin ve rektal muayenede büyük prostatın prostatektomiye belirleyici üç risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır. Bu risk faktörlerini taşıyan 112 hastanın %37'si prostatektomiye giderken, bu risk faktörlerini taşımayan 945 hastada ise bu oran %8 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; hafif derecede AÜSS'si bulunan hastalara ait ilk değerlendirmede; detaylı bir medikal öykü, fizik muayene ve idrar tetkiki çoğu zaman yeterli olmaktadır. Bu aşamada hastalar, hastalığın doğal seyri hakkında bilgilendirilmeli ve daha sonra yakın takibe alınmalıdır.

1.3.5.1. Medikal Tedavi

BPH'nin medikal tedavisinde en sık hormonal ajanlar ve alfa-blokerler kullanılmakla beraber kolesterol düşürücü ajanlar, aminoasit kompleksleri, organ ekstreleri ve fitoterapötik ajanlar da kullanılır (124).

Fitoterapötik Ajanlar

Günümüzde kullanılan fitoterapötik maddeler ve ekstreler şunlardır (125): Polen özleri, Seronea repens/sabol serrulatum (bodur palmiye ağacı) meyvası, Secale cereale (çavdar), Hypoxis rooperi (Güney Afrika'da nergis zambağına benzer küçük bir bitki) kökü, Pygeum africanum (Afrika eriği) kabuğu, Cucurbita pepo (helvacı kabağı) tohumları, Populus tremula (yaprakları çok titreyen bir çeşit kavak ağacı, toz ağacı), Echinacea purpurea (mor renkli bir çiçek türü) kökleri, Herba (ısırgan otu) ve/veya kökleri.

Plasebo kontrollü çalışmalarda fitoterapötik ajanların etkisinin oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Bu ajanların BPH tedavisinde rasyonel bir tedavi seçeneği olabilmeleri için in-vitro ve özellikle de insanlar üzerinde in vivo çalışmalarla gerçek etkilerinin gösterilmesi gereklidir (125).

LHRH agonistleri

Bu ajanlarla prostat hacminde ortalama % 15 azalma ve tedavi kesilmesinden 6 ay sonra prostatların eski hacme ulaştığı gözlenmiştir. Uzun süreli tedavi, tedavi masrafları, parenteral uygulama gereği ve impotans gibi yan etkiler bu tedaviyi kısıtlayıcı faktörlerdir (124).

Progestasyonel ajanlar

Bu ajanlar hipofiz gonadotropin salınımının engellenmesi, androjen sentezi inhibisyonu, hedef organlarda androjen etkisinin engellenmesi gibi çeşitli mekanizmalarla etkili olur. Megestrol asetatla maksimum akımda önemli değişiklik olmamış ve % 70 libido kaybı gösterilmiştir (124).

Antiandrojenler

İlk kullanılan, antiandrojen siproteron asetat'tır. Objektif olarak maksimum akım artışı, plazma testosteron seviyesi azalmasına neden olur. Flutamide uygulamasıyla prostat hacmi % 40 azalırken maksimum akım % 46 artmıştır. Seksüel fonksiyon fazla etkilenmez (124).

5-alfa redüktaz inhibitörleri

Prostat içerisinde testosteron çok daha güçlü bir ajan olan DHT'ye çevrilir ve dönüşümü ise 5 AR enzimi katalize eder (126). Prostat dokusunda 5 AR'nin 3 izoenzim formu yer almaktadır. 5 AR Tip 1'in ve ağırlıklı olarak Tip 2'nin normal prostat dokusuna kıyasla BPH dokularında yüksek oranda yer aldığı izlenmiştir (127-128). Dolayısıyla bu enzim inhibisyonunun tedavide ve korumada faydalı olabileceği düşünülmüştür. Günümüzde iki 5 AR inhibitörleri, Finasterid ve Dutasterid, günlük hasta pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Finasterid üzerine yapılan geniş serili iki uluslararası, çok merkezli faz III çalışma gerçekleştirilmiştir. Her iki çalışmanın da ilk 12 aylık dönemi kontrollü ve randomizedir; günlük olarak 5 mg dozda finasterid kullanılmıştır. Oniki aylık tedavi sırasında serum DHT düzeyinde % 70 düşüş, prostatik volümde % 19 azalma, maksimum idrar akım hızında 1.6 ml/sn artış ve

toplam semptom skorlarında 2.6 puan azalma sağlanmıştır. Uluslararası çalışmada ise aynı parametrelerdeki 12 aylık değişimler sırasıyla % 59, % 26, 1.3 ml/sn ve 3.9 puandır. Finasterid kullanımı serum PSA düzeylerini 12 ayda ortalama % 50, 36 ayda % 55 oranında azaltmaktadır (129,130).

Dutasterid BPH tedavisinde kullanılan tip1-2 5 AR inhibitörüdür (393). Oniki ay dutasterid uygulanan hastalarda AUA-SI skorlarında 3,3 azalma (plaseboda 2.2), prostat hacminde % 22 azalma (plaseboda % 0.5) ile Qmax değerlerinde ortalama 1.6 ml/sn artış tesbit edilmiştir (131). Oniki ay dutasterid tedavisi sonrasında prostat hacminde önemli oranda azalma meydana gelmiştir. Hastaların başlangıçtaki prostat hacimleri ortalama 54 cc olup, dutasterid alanlarda ortalama % 22 azalma ve plasebo alanlarda % 0.5 azalma meydana gelmiştir (131). 5 AR inhibitörlerinin etkinliklerini tartışan bir çalışmada, hem Tip-1 hem de Tip-2'yi inhibe eden dutasteritin, sadece Tip-1'i inhibe eden finasteride göre BPH tedavisinde daha faydalı olabileceği söylenmiştir (132).

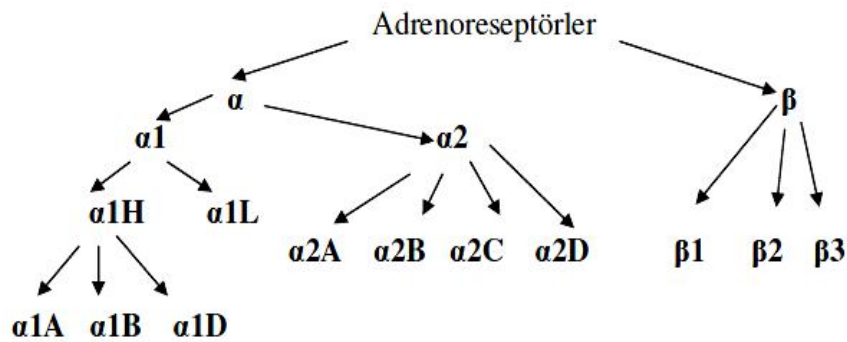
Alfa adrenerjik reseptör blokerleri

Benign Prostat Hiperplazisi'ne bağlı AÜSS semptomlarını medikal tedavisinde bugün için üroloji pratiğinde en sık kullanılan medikal ajanlar alfa adrenerjik reseptör blokerleridir. Alfa adrenerjik reseptörlerin blokajı ile prostatik üretrada ve mesane boynunda gevşeme ve bunun sonucunda da AÜSS şiddetinde azalma olduğu bildirilmiştir. Alfa adrenerjik reseptör blokerlerinin sınıflaması Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Alfa adrenerjik reseptör blokerleri.

1. Non selektif alfa blokerler
- Fenoksibenzamin
- Nisergolin
- Fentolamin
2. Selektif alfa 1 blokerler
- Prazosin
- Alfuzosin
- İndoramin
3. Selektif uzun etkili alfa 1 blokerler
- Alfuzosin XL (uzun salınlı tablet)
- Terazosin
- Tamsulosin
- Doksazosin XL (uzun salınlı tablet)

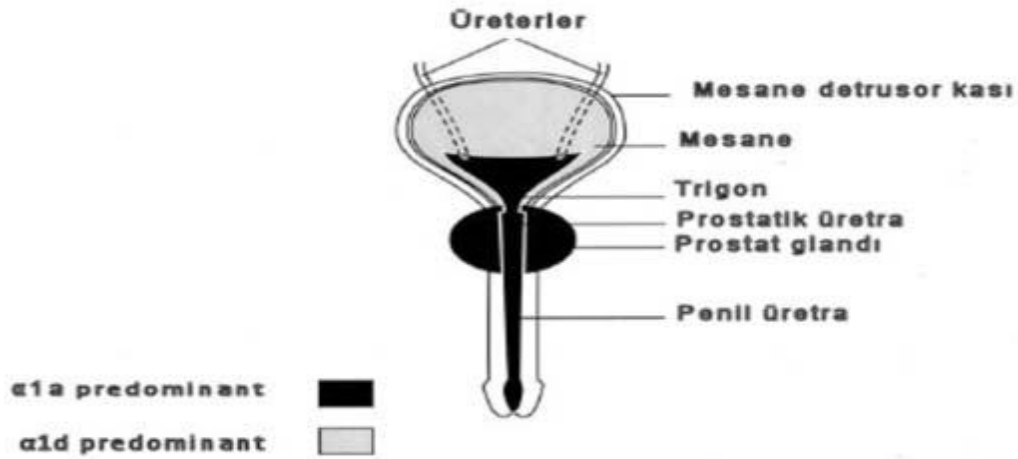
Farmakolojik teknikler kullanılarak adrenerjik reseptörler başlangıçta α ve β alt tiplerine, α reseptörlerde kendi aralarında $\alpha 1$ reseptör ve $\alpha 2$ reseptör alt sınıflarına ayrılmıştır (Şekil 10) (133).



Şekil 10.1 Adrenoreseptörlerin sınıflaması.

Alfa 1 adrenoseptör alt tiplerinin genitoüriner sistemde dağılımları farklılık gösterir. Örneğin, prostat stromasında $\alpha 1a$ adrenoreseptörler, $\alpha 1d$ adrenoreseptörlere

baskındır (Şekil 11) (134). Bu nedenle α 1a-adrenoreseptörlere bağlanan agonistler (normal olarak sempatik sinir sistemi stimülasyonu ile oluşan) prostat düz kas kontraksiyonuna neden olur ve AÜSS'nin bazılarında sorumlu olur. Alfa 1 adrenoseptör alt tiplerinden α 1a'nın yer aldığı bazı dokular; prostat stroma ve kapsülü, mesane boynudur. Alfa 1b ise; prostat epiteli, damar düz kasıdır. Alfa 1d'de ise; prostat stroması, detrüör, mesane boynu, damar düz kası, sakral-spinal korddur. (Tablo 4) (135).



Şekil 11. Erkek ürogenital sisteminde α 1 adrenoreseptörlerin dağılımı (134).

Tablo 4. α 1 adrenoreseptörler alt tiplerinin ürogenital sistemde dağılımı (135).

	α 1a	α 1b	α 1d
Prostat	+++ (%63)	+ (%6)	+ (%31)
Korpus kavernozum	+++ (68,7)	+ (3,9)	+ (27,5)
Vesikula seminalis	+++ (%75)	+ (11,7)	+ (13,3)
Vaz deferens	+++ (%97)	- (%0)	+ (%3)

Alfa-1b adrenoreseptörler insan merkezi sinir sistemi, dalak ve akciğerde çok yaygın bulunurken, α 1d adrenoreseptörler oldukça sınırlı bir dağılıma sahiptir (136). α 1d adrenoreseptörler mesanede hakim olan α 1 reseptör alt tipidir (137). Fare

modellerinde mesane çıkım obstruksiyonuna (MÇO) bağlı mesane hipertrofisinde artmış mesane α 1d ekspresyonu gösterilmiştir (138). Alfa 1a ve α 1b-adrenoreseptörler insan vasküler düz kaslarında lokalizedir ve bazı damarlarda α 1a/ α 1b oranı yaşla beraber değişmektedir (139). Özellikle α 1b'nin α 1a'ya relatif oranı yaş ile birlikte artar. Damar düz kasında 65 yaş üzerindeki hastalarda α 1b adrenoreseptörler önemli ölçüde bulunur fakat 55 yaş altındaki hastalarda α 1a adrenoreseptörler baskındır (140). Alt üriner sistem ve vasküler dokulara ek olarak bütün α 1-adrenoreseptörler alt tipleri insan spinal kordunda da gösterilmiştir. Özellikle sakral motor nöronlar ve parasempatik yollarda α 1d adrenoreseptörler baskındır (141). Yapılan klinik çalışmalar göstermiştir ki mesane kontraksiyonu ve işemenin kord ve mesanede bulunan parasempatik reseptörlerin aktivasyonu ile olduğu gösterilmiştir (142). Bütün bu veriler birlikte düşünüldüğünde prostatta, mesanede ve sempatik sinir sisteminde farklı olarak lokalize α 1 adrenoseptör aktiviteleri alt üriner sistemin çeşitli klinik semptomlarına katkıda bulunmaktadır. Alfa adrenoseptör antagonistleri α -reseptör alt tip afiniteleri ve selektivitelerine göre farklı sınıflandırılırlar (135).

Alfa-adrenerjik reseptör bloker tedavisi için endikasyonlar ve kontraendikasyonlar aşağıda özetlenmiştir (124).

Endikasyonlar:

Kesin ameliyat endikasyonu olmayan BPH hastalarının semptomatik olarak rahatlatılması, ameliyatın kontrendike olduğu hastalar, ameliyata istekli olmayan hastalar, ameliyat bekleyen hastalar, başka nedenle (inguinal herni gibi) ameliyat olacak hastalarda akut retansiyon profilaksisi

Kontrendikasyonlar

Kesin: BPH'ye sekonder böbrek yetmezliği, BPH'ye bağlı kronik üriner retansiyon, postural hipotansiyon, BPH nedeniyle tekrarlayan akut idrar retansiyonu, BPH ile birlikte tekrarlayan üriner enfeksiyon.

Göreceli kontraendikasyonlar: Geçirilmiş serebrovasküler olay, Kuvvetle pozitif senkop öyküsü, BPH ile mesane taşı varlığı.

Mesane boynu ve prostat düz kasında, alfa1-adrenerjik etki ile oluşan kasılmaları antagonize eden alfa-adrenerjik reseptör blokerleri ürodinamik çalışmalarda MÇO üzerine belirgin bir azalma yapmadıkları ancak hastaların idrar akım hızlarında artışa neden oldukları gösterilmiştir (143). Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda da belirtilen Djavan ve Marberger'in meta-analizinde alfa-adrenerjik blokerler ile plaseboya oranla idrar akım hızında %16-25, semptomatik olarak ise %30-40 iyileşme sağlandıkları belirlenmiştir (144). Amerikan Üroloji Derneği kılavuzuna temel oluşturan ve kanıta dayalı çalışmaların meta-analizlerine göre alfa-blokerler AUA semptom skorunda 4-6 puanlık düşme sağlamaktadır (145). Alfuzosinle klinik düzelme 6 haftadan sonra belirginleşmekte ve bazı çalışmalarda bu düzelmenin 30 aya kadar korunduğu belirtilmektedir (146). İdrar akım hızındaki artış ilk 6 ayda önemli değilken, 12. aydan sonra ve özellikle şiddetli semptomu olanlarda belirginleşmektedir (146). Yavaş salımlı alfuzosinle yapılan çalışmalarda, günde 10 mg dozla önemli semptomatik düzelme sağlanırken, ilaca bağlı vazodilatör etkilerin en aza indiği saptanmıştır (147). Yaşam kalitesinin birlikte değerlendirildiği çok merkezli çalışmalarda da, alfuzosinin etkin ve güvenli olduğu bildirilmektedir (148).

Lepor (149), BPH tedavisinde terazosinle elde edilen yanıtı incelediği bir çalışmada, Qmax'da 2,3-4,0 ml/s artış, irritatif, obstrüktif ve toplam semptom skorlarında %77,1'e varan iyileşme saptamıştır. İzlem sırasında elde edilen düzelmelerin, 42 aya kadar artarak sürdüğü gözlenmiş, buna karşın uzun vadede yan etkilerde önemli artış saptanmamıştır. Janknegt (150), plasebo kontrollü 5 çalışmayı özetlediği makalesinde (%84'ü 4 mg ve daha düşük doz olmak üzere 1-16 mg/gün doksazosin alan 287 hasta ve plasebo verilen 169 olgu), doksazosin grubunda semptomatik düzelmenin daha fazla olduğunu ve hipotansif etkinin terazosinden daha fazla olmasına karşın, diğer yan etkilerin mutad düzeyde kaldığını bildirmiştir.

Lukacs'ın 1996'da yayınladığı çalışmasında 5849 hastada alfuzosin kullanılmış ve bir yıl sonunda şiddetli semptomları olan grupta %98, orta derecede semptom tarif eden grupta ise %85 oranında düzelmeler olduğu bildirilmiştir (151). Yine 839 hasta ile yapılan ve hastalara 2 yıl süreyle günlük 10 mg alfuzosin'in verildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre; hastaların AÜSS'de azalma, hayat kalitesi

skorlarında iyileşme, kardiyovasküler sistem açısından iyi tolere edilebilme ve cinsel fonksiyonlarda (ereksiyon, ejakülasyon, libido) hafif düzelme saptanmıştır (152). Bir diğer çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada da; günlük tek doz alfuzosin 10 mg'ın akut idrar retansiyonu riskini ve BPH'ye bağlı ameliyat gereksinimini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (153). Buna karşılık semptomatik BPH hastalarının 4 yıllık takiplerinde %80 TUR-P endikasyonu oluştuğunu bildiren çalışma da mevcuttur (154).

Alfa bloker ilaçlar arasında minimal farklar olsa da genelde aynı yan etki profiline sahiptirler ve ortostatik hipotansiyon, yorgunluk hissi, baş ağrısı, asteni, nazal konjesyon ve retrograd ejakülasyona neden olabilirler (155). Hem EUA, hem de AUA kılavuzunda alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin, eşit etki ve benzer yan etki spektrumu ile BPH tedavisinde önerilmektedir. Bu bilgilere ek olarak, AUA kılavuzunda hipertansif ve kardiyak riski olan hastalarda, doksazosin tedavisi ile konjestif kalp hastalığı insidansında artış olduğu belirtilerek, bu hasta grubunda dikkatli olunması önerilmiştir (156).

1.3.5.2. Cerrahi Tedavi

Benign Prostat Hiperplazisi'ne bağlı MÇO bulunan hastaların cerrahi tedavi endikasyonları aşağıda özetlenmiştir.

A-Mutlak endikasyonlar

1. Akut idrar retansiyonu
2. Dolup-taşma inkontinansı
3. Böbrek fonksiyonlarında bozulma
4. Tekrar eden prostatik gros hematüri
5. Üst üriner sistem dilatasyonu
6. Mesane taşları
7. Tekrar eden üriner enfeksiyonları

B- Göreceli endikasyonlar

1. AÜSS
2. AÜSS'nin hayat kalitesinde aşırı azalmaya yol açması (157).

Benign Prostat Hiperplazisi, 60 yaş üstündeki erkeklerin %50'sinde işeme bozukluklarına yol açmakta, bunların %25'inde ise prostata yönelik

cerrahi riski bulunmaktadır. Kırk yaşındaki bir erkek, 80 yaşına kadar yaşarsa prostatektomi geçirme riski %29'dur (158). Benign Prostat Hiperplazisi cerrahi tedavisindeki seçenekler aşağıda özetlenmiştir.

Açık Prostatektomi

Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P)

TUI-P (Prostatın Transüretral İnsizyonu)

Lazer Prostatektomi

Benign Prostat Hiperplazisi Cerrahi Tedavisinde diğer cerrahi ve minimal invazif yöntemler

Prostatın Transüretral İğne Ablasyonu (TUNA)

Yüksek Şiddetli Odaklanmış Ultrason (HIFU)

Transüretral Mikrodalga Termoterapi (TUMT)

Balon Dilatasyonu

Prostatik Stentler

Prostatın Transüretral Elektrovaporizasyonu (TVP)

1.3.6. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisi ve Metabolik Sendrom İlişkisi

Metabolik sendrom ve bileşenlerinin, tüm sistemlerde olduğu gibi üriner sistem üzerine de etkileri vardır. Alt üriner sistemde gözlenen boşaltma ve depolama tipi semptomların sıklık ve şiddetindeki artışın MetS ve komponentleriyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (1,4). Geçmişte, yaşlı erkeklerde gözlenen AÜSS, genellikle doğrudan BPH, ya da indirekt mekanizmalarla benign prostat büyümesi ya da benign prostatik obstrüksiyonla ilişkili olduğu varsayılmıştır (159). Son yıllardaki gelişmeler ve bilgiler, yaşlı erkeklerdeki tüm mesane semptomlarının sadece prostatla ilgili olmayıp detrüözör hiper ya da hipoaktivitesi, noktürnal poliüri ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (160). Hammersten ve ark., BPH nedeniyle AÜSS gelişen 158 hastada, MetS komponentleri olan hastaların prostat volümlerinin ve yıllık prostat hacmindeki artışın daha fazla olduğunu tespit etmiş, prostat bezindeki büyüme ile obezite, açlık insülin seviyeleri ve sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptarken, HDL kolesterol seviyeleri ile negatif bir korelasyonun varlığını saptamışlardır (161). Prostat hacmi artmış erkeklerde serum insülin ve serum IGF bağlayan protein-3'de yüksek oranlarda bulunmuştur (162).

Metabolik sendrom ile AÜSS'nin ilişkili olduğuna dair pek çok çalışma bulunsa da; MetS ve AÜSS arasındaki ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Temml ve ark., 2371 erkek ve 731 kadın hasta ile yaptıkları çalışmada; MetS ve komponentlerinin hem erkeklerde hem de kadınlarda AÜSS'yi arttırmadığını ve MetS ile AÜSS arasında ilişki olmadığını iddia etmişlerdir (163). Öte yandan, MetS olduğu düşünülen ya da vücut kitle indeksi yüksek olan olgularda AÜSS'nin gelişim riskinin normal popülasyona göre daha fazla olduğu ve yaşam tarzı değişikliklerinin AÜSS riskini azaltacağı bildirilmiştir (Şekil 2) (24). Bu çalışmada, alfa bloker tedavinin MetS olan ve olmayan hastalar üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı. BPH'ye bağlı AÜSS'nin medikal tedavisinde kullanılan alfa blokerlerin MetS'li hastalarda da AÜSS üzerine bilinen etkilerini gösterip gösteremeyeceği plasebo kontrollü olarak literatürde ilk kez araştırıldı.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

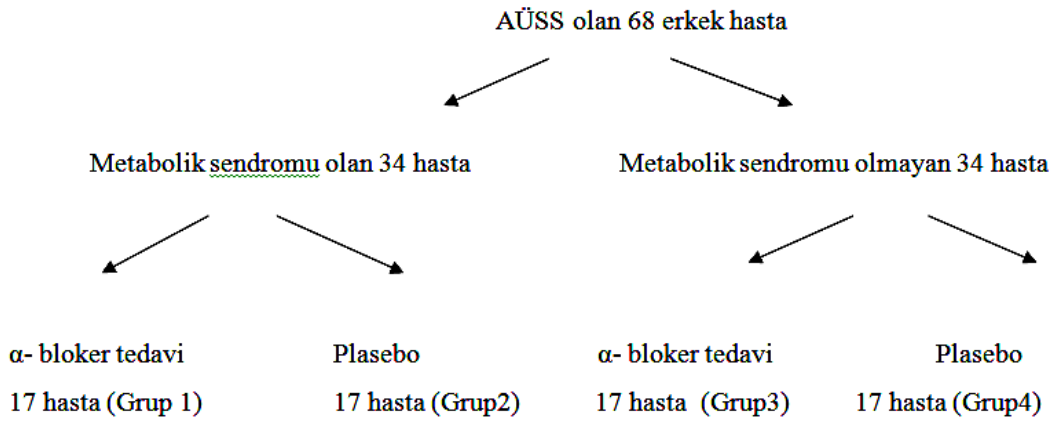
Bu çalışma; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı (22.04.2011 tarih, TF 11-26 no) alındıktan sonra Mayıs 2011 – Mayıs 2012 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji ve Endokrinoloji polikliniklerine AÜSS ile başvuran toplam 80 hasta dahil edildi. Çalışma süresince ilaç kullanan, kontrolde kalan ya da değerlendirme olanağı bulunabilen 68 erkek hasta bulundu ve çalışma verileri bu hastalar üzerinde incelendi. Fırat Üniversitesi hastanesi Üroloji ve Endokrinoloji kliniğine başvuran AÜSS'si olan hastalar, MetS olan ve MetS olmayan olarak 34 kişilik iki gruba ayrıldı. Daha önceden hazırlanmış, tez yürütücüsü tarafından önceden bilinen A ve B zarfları içerisinde dış görünüşleri piyasadaki ile aynı görünüşteki toplam 68 ilaç kutusuna 34 alfa bloker (alfuzosin 10 mg 1x1, Generica-İstanbul, Xalfu 10 mg tablet), 34 plasebo (1x1) blisterleri yerleştirildi. Plasebo blisterleri ve dış kutularında piyasadaki mevcut alfuzosin kutusu ile aynıydı ve plasebolarda yine bu firma tarafından üretildi. A zarfındaki 34 ilaç kutusu (17 plasebo, 17 alfuzosin) 34 MetS hastasına sorumlu öğretim üyesi tarafından rastgele verildi. B zarfındaki 34 kutu ise aynı şekilde 34 MetS olmayan hastaya sadece numaralar kapalı zarfta muhafaza edilerek rastgele verildi. Oniki hafta sonra hastalar blisterler ile kontrole geldiğinde önceden belirlenmiş numaralarla hangi hastaların hangi uygulamaları aldıkları (plasebo veya alfuzosin) belirlendi. Böylece çalışma, çift kör, plasebo kontrollü olarak dizayn edildi.

Olgu seçimi:

Alt üriner sistem semptomu olan toplam 68 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Üroloji polikliniğine başvuran AÜSS'li erkek hastalar ve Endokrinoloji polikliniklerinde MetS tanısı almış erkek hastalardan AÜSS yakınması olan hastalar değerlendirildi. Çalışmaya alınma kriterleri; 50 yaş veya daha yaşlı AÜSS olan erkekler, üroflowmetride Qmax <15 ml/sn olması (>100 cc işenen volüm), ultrasonografi ile en az 20 mL prostat hacmi, IPSS formunda en az 8 ve üstü puanı olan hastalar ile BPH-YKÖ >3 (index 1) olması, PSA değerinin 0-4 ng/dl olması veya 4 ng/dl üzerindeki değere sahip hastalar içinde prostat biyopsisi yapıp sonucu prostat kanseri olmayan hastalar, MetS tanısı için Tablo-2 deki kriterleri taşıması.

Çalışma dışında tutulma kriterleri ise; daha önceden prostat cerrahisi geçiren hastalar, üretra veya prostat patolojili hastalar, prostat büyümesi için medikal tedavi görmüş hastalar, üriner enfeksiyon, aşırı aktif mesane, nörojen mesane, postural hipotansiyon öyküsü olanlar, PSA değerleri 10 ve üzeri olanlar, PSA'sı 4-10 arasında prostat kanseri olan hastalar, son 6 ay içerisinde 10 kg'dan daha fazla vücut ağırlık artışı olan hastalar.

Hastaların randomize olarak gruplara ayrılmaları, alfa bloker ve plasebo uygulamaları Şekil 12'de detaylı olarak belirtilmiştir.



Şekil 12.2 Çalışmaya alınan hastaların randomize edilmeleri

Hastalardan ayrıntılı tıbbi öykü, sigara-alkol kullanımı, ilaç kullanımı öyküleri alındıktan sonra tüm olgular IPSS, BPH-YKÖ ve IIEF formları ile değerlendirildi. İndeks-4'de verilen IPSS, IPSS hayat kalite sorusu ve IIEF formları Türkçe'ye çevrilmiş, geçerlik ve güvenilirlikleri ispatlanmış sorgulama formlarıdır (164,165). Bu form ile; 7 ayrı soruda hastalarla AÜSS'nin şiddetini, depolama, boşaltma ve rezidü fazlarını incelenmesi hedeflenir. Her bir soru hastalar tarafından 0-5 arası bir puanla skorlandırılmakta ve buna göre AÜSS'leri hafif (0-7), orta (8-19) veya şiddetli (20-35) olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca AÜSS'nin yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla IPSS formuna 8. soru tamamlayıcı olarak hayat kalitesini değerlendirmek için entegre edilmiş olarak bulunmaktadır. Ayrıca BPH'nin yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek üzere 20 sorudan oluşan

BPH-YKÖ Formu da dolduruldu. Saptanan bu değerler içerisinde IPSS-YKS, IPSS sorgulama formunda 7 soruya ek olarak yaşamlarının geri kalanında mevcut semptomlarıyla yaşamlarını sürdürecek olduklarında ifade ettikleri memnuniyeti gösteren Türkçeye valide edilmiş bir sorgulama iken, BPH-YKÖ ise Türkiye’de Üroonkoloji grubu tarafından geliştirilmiş olup geçerlilik ve güvenilirliği ispatlanmış işemenin hayat kalitesi üzerine etkisini sorgulayan bir formdu. Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu 15 sorudan oluşan bir form olup skor sonucu erektil disfonksiyonun şiddetini belirlemektedir. Yok (26-30), hafif (17-25), orta (11-16), şiddetli (0-10) olarak sınıflanmaktadır. Bu form ile AÜSS olan erkek hastalarda erektil fonksiyonların değerlendirilip AÜSS ve ED arasındaki muhtemel ilişkilerin belirlenmesi amaçlandı. Alt üriner sistem semptomu olan hastaların tümü detaylı fizik muayene, kısa nörolojik inceleme, parmakla rektal inceleme (PRİ), PSA, üre, kreatinin ölçümü, üroflowmetri ve PVR ölçümü, gerektiğinde ürodinamik çalışma ile basınç akım incelemesi, ultrasonografi eşliğinde prostat boyutu ve TİT başlangıç değerlendirme testleri ile değerlendirildi. Prostat spesifik antijen yüksekliği söz konusu olan olgularda PRİ ile tanı doğrulanarak şüpheli olgularda transrektal prostat biyopsisi alındı. Biyopsi sonucu benign hiperplazi gelen olgular çalışmaya alındı. Metabolik sendrom açısından ise; 12 saatlik açlık serum glukozu, tokluk şeker düzeyi, serum trigliserit düzeyi, Htc, Hgb, HgbA1c, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total testosteron, SHBG, albumin, bel çevresi, vücut ağırlığı, boy ölçümü, vücut kitle indeksi (VKİ) belirlenmesi ile değerlendirildi. Ayrıca sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü ve antihipertansif ilaç kullanımında sorgulandı. Tüm hastaların en az 10 dakikalık istirahat sonrasında, sistolik ve diyastolik kan basınçları sağ koldan ölçüldü. Bel çevresi, alt kaburga hizası ile iliak kanadın orta noktasından ölçüldü. VKİ, hastanın kilogram cinsinden kilosu, metrekaresi cinsinden boyunun karesine bölünerek hesaplandı.

Metabolik sendrom tanısı ise NCEP-ATP III kriterlerine göre belirlendi ve en az 3 kriteri taşıyan hastalar bu sendrom tanısını aldılar. Bu kriterler:

1-Hipertansiyon (Sistolik kan basıncı 130 mmHg ve üstü, diastolik kan basıncı 85 mmHg ve üstü),

2- Hiperglisemi (Açlık kan şekeri 110 mg/dl ve üstü),

3-Obezite (Bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm ve üstü ya da VKİ 25kg/m² ve üstü),

4-Düşük HDL kolesterolü erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl

5-Hipertrigliseridemi 150 ve üstü.

Metabolik sendrom ve AÜSS arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek ve alfa bloker tedavinin etkinliğini ölçmek için bu çalışmada çeşitli biyokimyasal markerların da incelenmesi planlandı. Bu amaçla tüm hastalarda ilaç tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal analizler yapıldı. Metabolik sendroma bağlı gelişen hipoksi ve inflamasyonu değerlendirmek, serbest oksijen düzeyi artışını inceleyebilmek için, iNOS, TNF-alfa, COX-2 ölçümleri de yapıldı. Hastalardan çalışılacak kan parametrelerinin ölçümü için 8 ml kan alındı. Tedavi bitiminden sonra ise değişimleri değerlendirmek amacı ile aynı analizler tekrarlandı. Çalışma gruplarını oluşturan kişilerin her birinden 5 ml kan jelli biyokimya tüpüne alınarak 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar ölçülecek parametreler olan iNOS, COX-2, TNF alfa ve aktivitelerinin tayin edilmesi için -80 C'de saklandı.

Serum iNOS ve TNF alfa düzeyleri ELİZA yöntemi ile USCN Life Science marka (iNOS Katalog No: E90837 Hu, TNF alfa Katalog No: E90133Hu) test kitleri kullanılarak ölçüldü. iNOS düzeyleri ng/mL, TNF alfa düzeyleri pg/mL olarak ifade edildi. iNOS için test ölçüm aralığı : 0.156-10 ng/mL, duyarlılığı : 0.059 ng/mL TNF alfa için ölçüm aralığı : 15,6-1000 pg/mL, duyarlılığı: 6,2 pg/mL'dir. Serum COX-2 aktivitesi Western Blot yöntemi kullanılarak belirlendi. COX-2 aktivitesinin belirlenmesinde spesifik antikorlar kullanılarak İnvitrogen firması tarafından belirlenen protokole uygun olarak çalışıldı (www.invitrogen.com/.../western-blot-protocol.html). Sonuçların değerlendirilmesi için relatif yüzde değerinden faydalanıldı.

Sabah saat 8-10 arasında alınan kan ile serum total testosteron düzeyleri, albumin, SHBG ölçülerek biyoavailable ve serbest testosteron hesaplandı (166). Yukarıda belirtilen tüm tanısal testler ve incelemeler tamamlandıktan sonra medikal

tedavi alması uygun olan ya da cerrahi istemeyip medikal tedavi talep eden tüm hastalar tedavi başlanması için gruplara ayrıldı. Medikal tedavi planlanan hastalar için uygulanacak tedavi için araştırmada kullanılan plasebo ve ilaç gruplarının hangileri olduğu kayıt altına alındı. Bu kayıtlar kapalı zarf içerisinde saklandı, hastalar ve çalışmayı yürütecek hekim tarafından bilinmeden çalışma tamamlandı. Plasebo temini mevcut alfa bloker ilaç (alfuzosin) üreten firmadan elde edildi. Hastalara 12 hafta boyunca alfa bloker (Xalfu 10 mg tablet, Alfuzosin 10 mg) tedavi ya da plasebo uygulandı. İlaç ve plasebo günde tek doz olarak verildi. Tedavi basamakları, yan etkiler, kullanım süresi, etkinlik beklentileri, tedavi sonu değerlendirmeleri gibi tüm işlemler hastalara detaylı olarak anlatıldı ve ayrı ayrı bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı.

Tüm hastalarda alfa bloker tedavi ve plasebo uygulamalarına bağlı olası yan etkiler takip edildi. Çalışmamıza katılan hastaların aralıklı yapılan kontrollerinde hastalardan 3'ünün baş dönmesinden şikâyet ettikleri tesbit edildi ve hastaların tansiyon kontrollerinde hipotansiyona rastlanılmadı, hastaların ilacı gece uyku saatlerine denk getirmeleri önerisinden sonra şikayetlerinin azaldığı izlendi.

Hastalar 2. hafta, 4. hafta ve 8. haftalarda kontrol edildi ve toplam 12 haftalık süre sonunda yeniden laboratuvar, biyokimyasal analizler yapıldı ve sorgulama formları ile değerlendirildi. Bu süreç içerisinde yapılan kontrollerde ilaca bağlı yan etkilerin olup olmadığı, bir ara değerlendirme olarak semptomlarda düzelme veya artış olup olmadığı ve ilaca devam edip edilmediği sorgulandı. Metabolik sendromu olan ve olmayan tüm hasta gruplarında alfa bloker ve plasebo ile AÜSS'lerdeki değişim, hayat kalite skorlarında düzelme olup olmadığı, tedaviden fayda görenler ve görmeyenlerde biyokimyasal ve hormonal kan sonuçları ayrı ayrı incelenerek gruplar arası istatistiksel analizler yapıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin gruplararası karşılaştırmasında Kruskal Wallis ve Mann Whitney-U testleri, tedavinin etkinliğini her bir grup için ayrı ayrı değerlendirmek için de Wilcoxon testi kullanıldı.

3. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 68 olgunun yaş aralığı 50 ile 84 arasında olup, yaş ortalaması $64,18 \pm 7,61$ idi. Tablo 5’de olguların çeşitli özellikleri ve laboratuvar bulguları belirtilmiştir. Gruplar arası yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Dört hasta, PSA yüksekliği nedeni ile TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi yapıp sonucun benign çıkması üzerine çalışmaya dahil edildi. Hasta gruplarının total PSA değerleri Tablo 5’de gösterildi. Grup 1 ve 2’de VKİ değerleri grup 3 ve 4’e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Grup 1 ve 2’de HDL değerleri grup 3 ve 4’e göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). Grup 2’de TG değerleri grup 4’e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Sex Hormon Binding Globulin (SHBG) değerleri grup 1’de non metabolik gruplara göre düşük bulunurken, grup 2’nin değeri grup 4’e göre düşük izlendi ($p < 0,05$). Genel olarak Mets gruplarının SHBG düzeyleri non metabolik gruplara göre daha düşüktü. Total testosteron değerleri tedavi öncesi gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi ve normal seviyelerdeydi. Metabolik gruplarda kan basıncı değerleri daha yüksekti ($p < 0,05$). Total kolesterol ve LDL değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Total testosteron değerlerinin beklendiği üzere SHBG’nin daha düşük olduğu gruplarda (grup1 ve 2) yüksek çıktığını fakat bu değerlerin de normal aralıkta olduğu saptandı. Vücut ağırlığı ve HbA1c değerleri MetS gruplarda non metabolik gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0,05$).

Tablo 5. Grupların çeşitli özellikleri ve laboratuvar değerleri

	MetS+Alfuzosin Grup 1	MetS +Plasebo Grup 2	Alfuzosin Grup 3	Plasebo Grup 4
Yaş	63,94±6,05	66,88±7,45	65,67±9,68	60,18±5,21
SHBG (nmol/l)	33,13±15,92 ^{a,b}	37,13±19,88 ^b	48,94±17,88	40,27±17,89
T PSA (ng/ml)	0,9±2,37	1,9±1,10	1,67±1,25	1,07±1,23
T Testosteron (ng/dl)	350±119,24	348±112,61	278±95,73	320±86,04
TG (mg/dl)	203,18±93,66	190,76±98,86 ^a	124,00±61,30	139,41±63,33
HDL (mg/dl)	46,23±12,87 ^{a,b}	41,88±6,20 ^{a,b}	49,27±16,45	50,00±9,42
LDL(mg/dl)	116±26,79	114±39,51	123±18,47	119±24,17
Total Kolesterol (mg/dl)	190±41,19	189±33,04	198±28,35	193±31,46
VKİ (kg/ m2)	31,20±3,55 ^{a,b}	30,01±4,26 ^{a,b}	25,94±3,04	27,04±3,26
Bel çevresi (cm)	110±5,09 ^{a,b,c}	103±8,46 ^{a,b}	90±6,45	90±11,17
Vücut ağırlığı (Kg)	90±10,40 ^{a,b}	86±10,50 ^{a,b}	77±10,20	78±10,06
HbA1c	9,6±2,14 ^{a,b}	8±2,40 ^{a,b}	5,4±1,00	4,9±1,20
Prostat hacmi (cm³)	44,35±26,22	45,41±19,93	43,89±19,75	38,53±13,04
Tansiyon Sistol (mmHg)	140±16,29 ^{a,b}	130±16,99 ^{a,b}	120±15,20	120±9,43
Tansiyon Diastol (mmHg)	90±15,41 ^b	80±6,26	80±8,56	80±8,68

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir.

a, plasebo grubuna göre anlamlı farklılık,

b, alfuzosin grubuna göre anlamlı farklılık

c, met+ plasebo grubuna göre anlamlı farklılık p<0,05

Tablo 6’da belirtilmiş olan tedavi öncesi IPSS skorlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken, tedavi sonrasında MetS+alfuzosin grubunda grup 2 ye göre anlamlı bir azalma belirlendi (p<0,05). Aynı şekilde, tedavi uygulanan ancak MetS olmayan hastalarda da IPSS skoru plasebo alan gruba göre anlamlı olarak azaldı. Bu azalma Tablo 7’de belirtildiği gibi gruplar için sırasıyla %37, %10, %27, %19 olarak izlenmiştir. Grup 2 ve 4’de tedavi sonrasında IPSS’de anlamlı bir değişikliğe rastlanılmadı (Tablo 6). Grupların kendi içlerindeki tedavi öncesi ve sonrası IPSS değişimleri ve diğer parametreler açısından değişimler grafiksel olarak şekil 13, 14, 15, 16’da gösterilmiştir.

Yaşam kalite değişim ölçeği değerlendirmesi için ölçülen IPSS-YKS skorunda ise tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p<0,05$) (Tablo 6). Tedavi sonrası IPSS-YKS skorunda gruplarda sırasıyla %21, %11, %20, %19 azalma izlendi. Grupların kendi içinde yapılan analizlerde; grup 1 ve grup 3’de tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu izlendi ($p<0,05$). Grup 2 ve 4’de ise tedavi öncesine göre YKÖ skorlarında anlamlı değişim izlenmedi ($p<0,05$) (Şekil 13, 14, 15, 16). Bu değişimler yüzde olarak tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrasında her bir grup için sırasıyla %50, %4, %42, %13 azalma olarak saptandı (Tablo 7). Tablo 6’da belirtilen Qmax değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında, tedavi öncesinde grup 3’deki Qmax değeri; grup 4’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0,05$). Diğer gruplarda tedavi öncesinde anlamlı bir fark yoktu. Tedavi sonrası Qmax değerlerinde grup 1’de grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0,05$). Grup 2, 3 ve 4 arasında ise tedavi sonrasında Qmax açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Grupların kendi içerisinde yapılan istatistiksel analizlerinde, grup 1 ve 3’ün tedavi sonrası dönemde Qmax değerlerinin arttığı izlendi ve grup 2 ve 4’de ise tedavi sonrasında anlamlı artış belirlenmedi (şekil 13, 14, 15, 16). Tedavi sonrasında yüzde değişimlerde ise sırasıyla grup I, II, III ve IV’de %32, -%2, %30, -%2 değişim olduğu saptandı (Tablo 7).

Tüm gruplarda tedavi öncesinde hastaların IIEF skorları IIEF skor tablosuna göre (index 3) semptomatik düzeyde değildi. Metabolik sendrom gruplarında (grup 1 ve 2) tedavi sonrasında IIEF skorunda grup 4’e göre anlamlı olarak düşme izlendi ancak semptomatik olmadıkları için hasta şikayeti oluşmadı ($p<0,05$) (Tablo 6). Grupların IIEF değişimleri tedavi sonrasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tedavi öncesi her bir grubun ölçülen PVR değerleri ile tedavi sonrası dönemde ölçülen PVR’leri arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık bulunamadı ($p<0,05$). Metabolik sendromu olan ve alfuzosin 10 mg/gün uygulanan grubun tedavi öncesi ölçülen PVR değeri $54,59\pm26,64$ (ml) iken tedavi sonrasında $57,65\pm35,33$ (ml) ölçüldü ve istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Metabolik Sendrom

olmayan ve alfuzosin 10 mg/gün uygulanan grupta tedavi öncesi ölçülen ortalama PVR ölçümü $43,78 \pm 30,55$ (ml) iken tedavi sonrasında PVR ölçümü $47,11 \pm 30,99$ (ml) olarak ölçüldü ve bu grupta tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Bunların dışında ki gruplara ait tedavi öncesi ve sonrası PVR değerleri Tablo 6'da belirtildi ve bu gruplarda da istatistiksel anlamda bir farklılık saptanmadı.

Grupların bT değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde de normal sınırlar üzerinde oldukları, tedavi sonrası serum ortalama bT değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmadığı saptandı (Tablo 6). Grup 1'de Cox-2 ($p < 0.001$) ve TNF α ($p < 0.001$) değerleri tedavi sonrasında anlamlı olarak artmış bulundu (Tablo 6) fakat iNOS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanılmadı ($p < 0,05$) (Şekil 13). Grup 2'de iNOS ($p < 0.01$) değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma tesbit edildi ve TNF α ($p < 0.001$) değerlerinde anlamlı artış olduğu tesbit edildi. Ayrıca Cox-2'de istatistiksel olarak herhangi bir farklılığa rastlanılmadı (Şekil 14). Grup 3'de Cox-2 ($p < 0.05$) değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenirken, TNF α ($p < 0.001$) değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi (Şekil 15). Grup 4'e ait 12 parametrenin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin kendi içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 6. Grupların tedavi öncesi ve sonrası değerleri ve gruplar arası karşılaştırmaları

	MetS+Alfuzosin Grup 1	MetS +Plasebo Grup 2	Alfuzosin Grup 3	Plasebo Grup 4
IPSS tedavi öncesi	18,24±6,39	17,82±5,92	17,67±5,92	18,18±6,26
IPSS tedavi sonrası	11,53±8,35 ^c	16,06±6,99	12,50±6,36 ^a	14,18±7,83
IPSS-YKS tedavi öncesi	3,47±0,71	3,59±0,62	3,44±0,62	3,59±0,62
IPSS-YKS tedavi sonrası	2,65±0,79	3,18±0,95	2,72±0,83	2,82±0,95
IIEF tedavi öncesi	29,12±15,94 ^a	30,65±11,77 ^a	37,44±23,80	44,24±15,74
IIEF tedavi sonrası	29,59±16,56 ^a	30,65±13,12 ^a	34,67±19,97	42,53±14,27
BPH-YKÖ tedavi öncesi	16,53±11,54	18,88±6,72 ^b	12,78±6,65	15,71±10,91
BPH-YKÖ tedavi sonrası	9,65±12,26 ^c	16,94±7,62 ^{a,b}	7,06±6,37	12,18±10,82
Q-max (ml/sn) tedavi öncesi	12,19±2,13	12,51±2,59 ^b	10,59±2,63 ^a	13,26±1,71
Q-max tedavi sonrası	16,25±5,48 ^c	12,12±3,32	13,32±3,33	12,96±3,24
bT (ng/dl) tedavi öncesi	145,00±51,20 ^b	126,01±38,76 ^a	142,00±65,60	168,00±61,27
bT tedavi sonrası	138,00±62,67 ^a	134,00±43,42 ^a	137,35±63,80 ^a	178,00±45,77
PVR (ml) tedavi öncesi	54,59±26,64	43,71±29,24	43,78±30,55	45,88±32,76
PVR tedavi sonrası	57,65±35,33	41,18±20,80	47,11±30,99	42,76±27,97
iNOS (ng/ml) tedavi öncesi	21,39±3,23 ^a	21,87±2,37 ^{a,b}	20,38±1,82 ^a	30,00±7,41
iNOS tedavi sonrası	19,58±2,01 ^{a,b}	19,74±1,81 ^b	21,24±1,52	21,38±5,22
Cox2 tedavi öncesi (x10000)	3,69±1,18 ^{b,c}	4,01±1,16 ^b	4,93±1,35 ^a	3,62±1,86
Cox2 tedavi sonrası (x10000)	4,75±0,29 ^{a,b,c}	3,99±0,28 ^a	4,16±0,45 ^a	3,73±0,23
TNF α (pg/ml) tedavi öncesi	19,23±18,78 ^a	13,82±14,45 ^{a,b}	30,42±24,82 ^a	52,56±36,11
TNF α tedavi sonrası	94,25±32,70 ^a	83,25±17,03 ^{a,b}	112,05±33,93 ^a	44,64±59,00

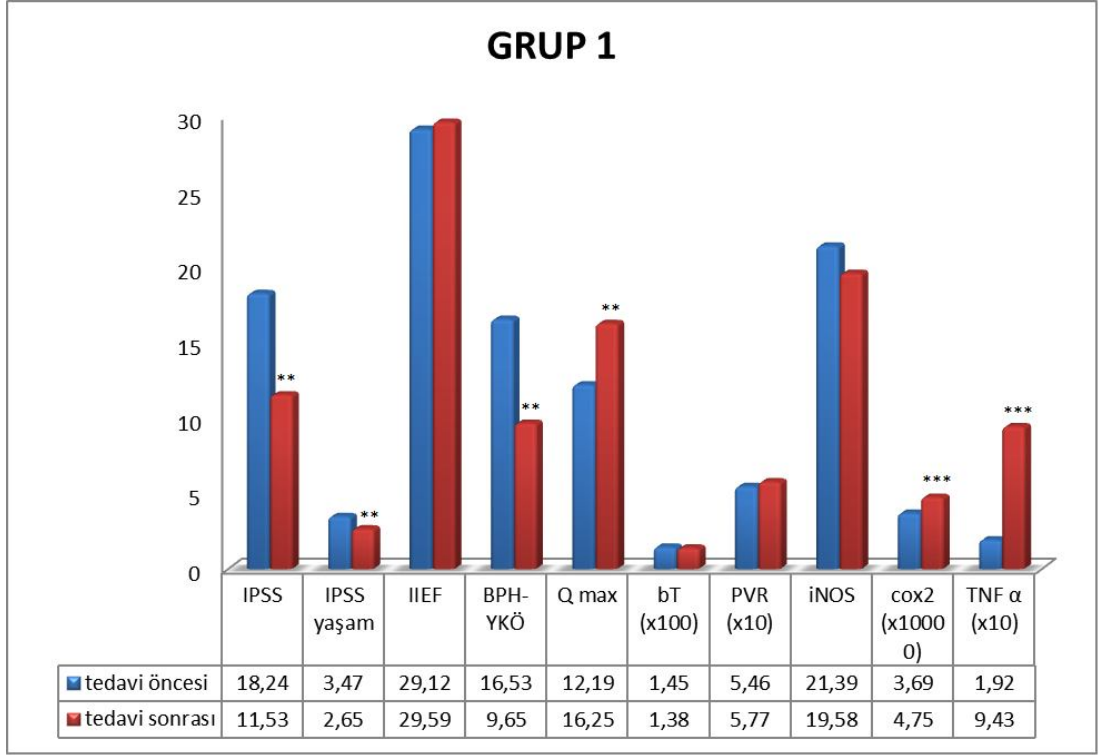
Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir.

a, plasebo grubuna göre anlamlı farklılık,

b, alfuzosin grubuna göre anlamlı farklılık,

c, met+ plasebo grubuna göre anlamlı farklılık vardır, p<0,05

bT alt sınır: 110 ng/dl

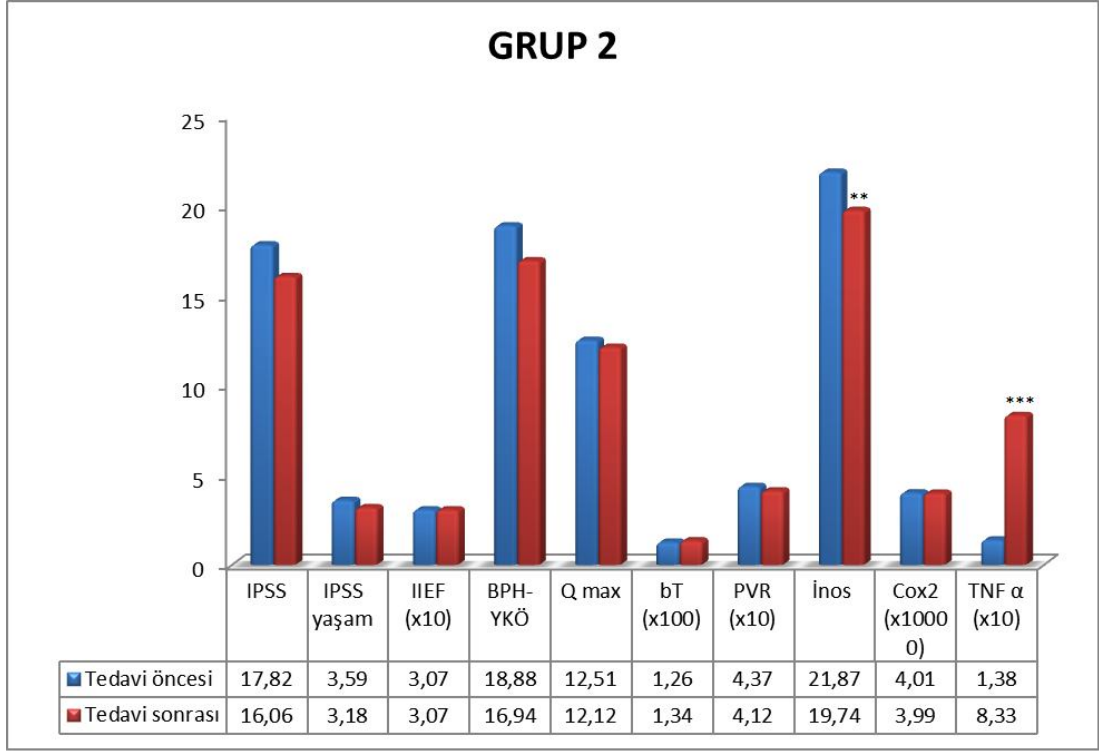


* p<0.05;

** p<0.01;

*** p<0.001 anlamlı fark mevcuttur.

Şekil 13. Grup 1’de incelenen tüm parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri

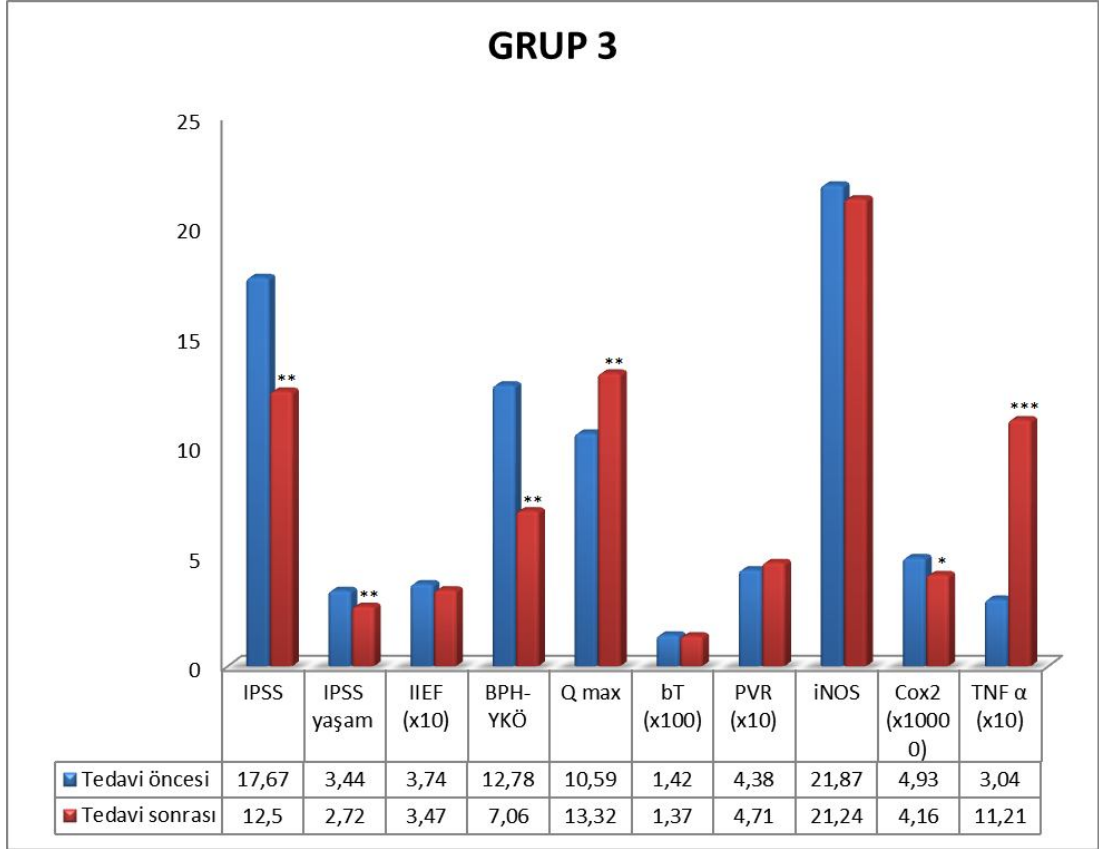


* p<0.05;

** p<0.01;

*** p<0.001 anlamlı fark mevcuttur.

Şekil 14. Grup 2’de incelenen tüm parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri

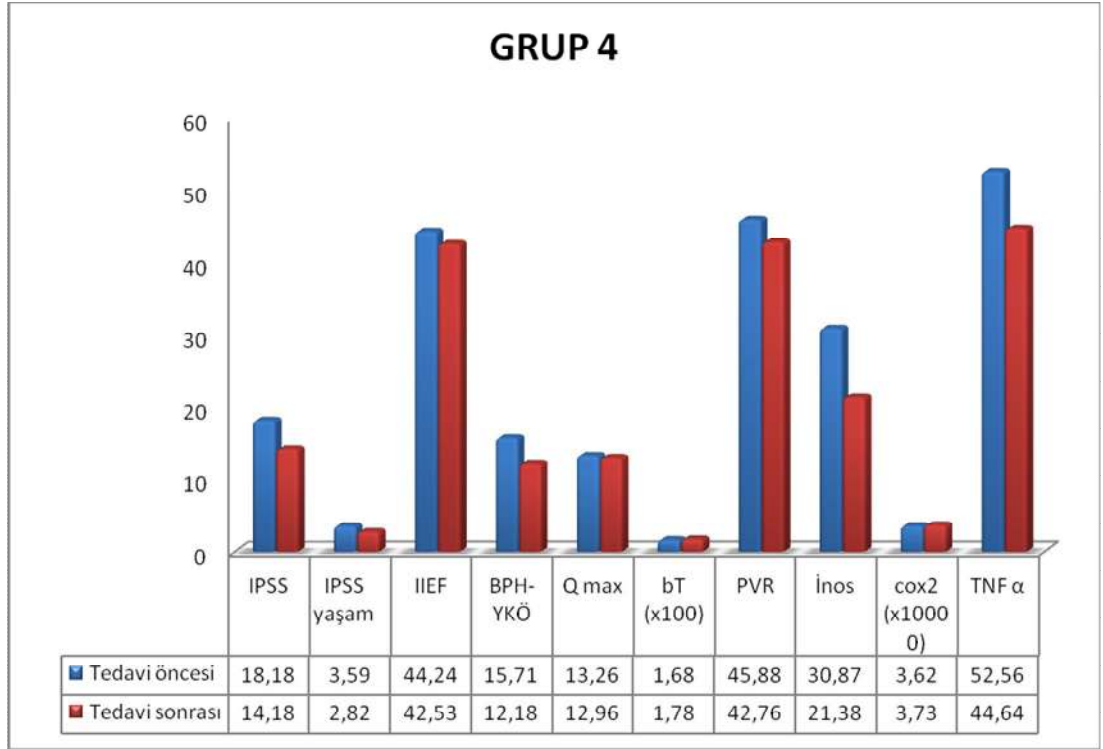


* p<0.05;

** p<0.01;

*** p<0.001 anlamlı fark mevcuttur.

Şekil 15. Grup 3’de incelenen tüm parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri



Şekil 16. Grup 4’de incelenen tüm parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri

Tablo 7. Grupların tedavi öncesi ve sonrası niceliksel değişimleri

	MetS+Alfuzosin Grup 1	MetS +Plasebo Grup 2	Alfuzosin Grup 3	Plasebo Grup 4
IPSS Δ	-37,77±34,59 ^c	-10,62±24,56 ^b	-27,89±33,02	-19,58±35,20
IPSS-YKS Δ	-21,57±22,45	-11,76±22,55	-20,37±21,43	-19,50±27,07
IIEF Δ	2,49±31,15	0,09±25,35	-3,73±13,15	-0,65±22,30
BPH-YKÖ Δ	-50,10±58,08 ^{a,c}	-4,76±45,48 ^b	-42,68±38,39 ^a	13,39±134,64
Q max Δ	32,82±52,46 ^{a,c}	-2,25±19,57 ^b	30,10±41,57 ^a	-2,67±18,00
bT Δ	5,81±71,14	10,03±31,23	2,00±28,89	12,57±30,09
iNOS Δ	6,52±17,91 ^{a,b}	9,18±9,35 ^{a,b}	4,76±10,06 ^a	-24,31±20,95
Cox2 Δ	52,41±82,35 ^{a,b,c}	22,13±86,32 ^b	3,29±74,87	13390,00±55012,00
TNF α Δ	1825,80±2316,04 ^a	2353,00±2613,77 ^a	1270,80±2183,03 ^a	32,75±254,10

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir.

a, plasebo grubuna göre anlamlı farklılık,

b, alfuzosin grubuna göre anlamlı farklılık,

c, met+ plasebo grubuna göre anlamlı farklılık vardır, p<0,05

4. TARTIŞMA

Uluslararası Kontinans Derneği tanımlamasına göre AÜSS; depolama, boşaltma ve işeme sonrası semptomlar olmak üzere üç grupta tanımlamıştır (5). Alt üriner sistem semptomları etyolojisinde, BPH'ye ek olarak, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklar, MetS komponentleri, fiziksel aktivite, alkol ve sigara kullanımı gibi yaşam tarzı faktörlerinin de etkileri olduğu bildirilmiştir (167,168). Metabolik sendrom sıklığı yaşlılar başta olmak üzere tüm dünyada her yaş grubunda artış göstermektedir. İleri yaş ve MetS birlikteliğinin alt üriner sistem semptomları gelişiminde artışa yol açtıkları klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır (1-4). MetS komponentlerinin, mikrovasküler orijinli patofizyolojik yollar sonucunda hem erkek hem de kadın hastalarda dolum ve işeme fazında depolama ve boşaltma tipi AÜSS'ye neden olduğu ya da var olan semptomların şiddetinde artışlara neden olduğu gösterilmiştir (17). Rohrmann ve ark., NHANES III kohort çalışmasında 25 yaş üzerinde vücut kitle indeksinde artış ile AÜSS arasında pozitif bir ilişki olduğunu ve ayrıca 102 cm.'den geniş bel çevresi varlığında AÜSS görülme sıklığının arttığını da bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da AÜSS'li MetS hastalarının VKİ'leri (Tablo 5) nonmetabolik gruplara göre yüksekti. Kupelian ve ark., BACH çalışmasında; 1899 erkek hasta üzerinde AÜSS ve MetS arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. NHANES III kohort çalışmasındaki MetS'li hastalarda görülen AÜSS gelişme prevalansı %19,3 iken, BACH çalışmasında %29 gibi bir değere yükselmiştir. Hiç AÜSS semptomu olmayan ya da sadece bir semptomu olan erkek hastalarda MetS gelişme prevalansı %20 ile en düşük değere sahipken, AUA-SI 2-7 arası yani hafif semptomu olan hastalarda prevalans %40 olarak bulunmuştur. Öte yandan; Korean Longitudinal Study on Health and Aging çalışmasında ise metabolik ve non metabolik sendromu olan iki hasta grubu arasında ortalama IPSS (sırası ile $11,1 \pm 8,2$ ve $12,3 \pm 8,8$) ve yaşam-kalite skorları (sırası ile $2,1 \pm 1,4$ ve $2,4 \pm 1,6$) arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesinde genel olarak metabolik ve non metabolik sendromlu grupların IPSS skorları, yaşam kalite skorları, YKÖ skorları yüksekti. Ayrıca tedavi öncesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Tedavi sonrasında IPSS değeri grup 1 ve 3’de anlamlı oranda azalma gösterdi. Buna paralel olarak; bu gruplarda yaşam kalite skorlarında da anlamlı artış izlendi (şekil 13,15). Alfuzosin tedavisi uygulanan MetS’lu hastalar, IPSS ve IPSS-YKS değerlerinin yüzde değişimleri açısından (-%37,7 ve -%21,5) en fazla yanıt alınan grup olarak tedavi sonrası dönemde dikkat çekmekteydi. Bir başka ifade ile; Grup 1’deki olguların alfa-bloker tedavisi sonucu; IPSS, IPSS-YKS, BPH-YKÖ ve Qmax açısından en yüksek oranda düzelme gösterdikleri saptandı. TengKai ve HungJu’nun 2010 yılında yaş ortalamaları 55 olan 707 erkek hastanın katıldığı MetS ve non-metabolik sendromlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada da; MetS’li hastaların non metabolik gruba göre daha düşük total IPSS ve daha iyi idrar akım hızlarının olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada MetS’nin AÜSS üzerine olumlu etkilere sahip olduğunu ve bu ilişkinin daha yüksek prostat volümlü ve PSA artışı olanlarda daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (169). Yine 2003-2010 arasında 30 yaş ve üstü 33,841 hastayla yapılan bir çalışmada MetS ve eşlik eden hiperinsülineminin erken kompanseuar evrede özellikle işeme semptomları üzerine olumlu etkilerinin olabileceği yönünde pozitif sonuçlar gösterilmiştir ancak bu çalışmada ileri derecede diyabetin özellikle depolama semptomları üzerine AÜSS’ye olumsuz etkilerinin olabileceğini bildirmişlerdir (170). Ayrıca 2008-2009 arasında MetS’li ve non-metabolik gruplara ayrılarak yapılan bir çalışmada genç (<50), orta yaşlı (50-64) ve yaşlı (≥ 65) toplam 900 erkek hasta arasında orta yaşlı erkeklerde MetS ile depolama semptomları arasında negatif bir ilişki saptamışlardır. Genç ve yaşlı erkek hastalarda ise MetS’li ve non-metabolik gruplar arasında AÜSS eşit oranda bulunmuştur. Bu çalışmada MetS ile AÜSS arasında açık bir ilişki bulunamayıp, AÜSS yaş ile ilişkili bulunmuştur (171). Bizim çalışmamızda da MetS olan AÜSS’li hastaların IPSS ve YKÖ değerleri MetS olmayanlara göre anlamlı farklılık göstermemekteydi. Ayrıca, son dönemde MetS’li hastalarda AÜSS kötüleşme olmayabileceği tezi de dikkate alındığında; çalışmamızda alfa bloker tedaviye bu oranda yüksek yanıt elde etmemizin; MetS’un BPH kaynaklı AÜSS üzerine olan pozitif etkileri ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz. Ancak, literatürde bu hipotezi destekleyecek çok az veri olup, daha geniş serili ve kontrollü çalışmalara gerek vardır.

Amerikan Üroloji Derneği kılavuzuna temel oluşturan ve kanıta dayalı çalışmaların meta-analizlerine göre alfa-blokerler AUA semptom skorunda 4-6 puanlık düşme sağlamaktadır (145). Bizim çalışmamız sonucunda ise alfuzosin alan gruplarda IPSS değerinde Grup 1’de 6,7 (-%37,7), Grup 3’de ise 5,1 (-%27,8) puanlık bir düşme saptandı. Bu değerler daha önceki verilerle uyumlu idi. Alfuzosinle klinik düzelme 6 haftadan sonra belirginleşmekte ve bazı çalışmalarda bu düzelmenin 30 aya kadar korunduğu belirtilmektedir (146). Yavaş salımlı alfuzosinle yapılan çalışmalarda, günde 10 mg dozla önemli semptomatik düzelme sağlanırken, ilaca bağlı vazodilatatör etkilerin en aza indiği saptanmıştır (147). Yaşam kalitesinin birlikte değerlendirildiği çok merkezli çalışmalarda da, alfuzosinin etkin ve güvenli olduğu bildirilmektedir (148). 7093 hastayı kapsayan ve uzun dönem yaşam kalitesinin değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada da Alfuzosinin etkili ve güvenilir bir ilaç olduğu belirtilmiştir (148). Yine 839 hasta ile yapılan ve hastalara 2 yıl süreyle günlük 10 mg alfuzosin’in verildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre; hastaların AÜSS’de azalma, hayat kalitesi skorlarında iyileşme, kardiyovasküler sistem açısından iyi tolere edilebilme ve cinsel fonksiyonlarda (ereksiyon, ejakülasyon, libido) hafif düzelme saptanmıştır (152). Bir diğer çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada da; günlük tek doz alfuzosin 10 mg’ın akut idrar retansiyonu riskini ve BPH’ye bağlı ameliyat gereksinimini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (153). Bizim çalışmamızda; günde tek doz Alfuzosin 10 mg ile AÜSS olan MetS’li hastalarda AÜSS’de iyileşme ve buna bağlı yaşam kalite skorlarında da iyileşme olduğu saptandı. Çalışmaya katılan 2 hasta 12 haftalık süreç sonrasında üriner retansiyona girmeleri sebebiyle TUR-P operasyonu uygulandı.

AÜSS değerlendirmelerinde ilk değerlendirme ve takipte kullanılan PVR yararlı bir incelemedir. Elli ml üzerinde klinik öneminin olduğu ve özellikle 250 ml üzerindeki değerler detrüör yetmezliği açısından uyarıcı bir kriterdir (172). Chia ve ark. 100 mL üzerindeki PVR’nin Benign prostat obstruksiyonunu belirlemedeki sensitivitesini %75, spesifitesini %91 olarak bildirmişlerdir (173). Literatürde normal erkeklerin %78’inde 5 ml altında olan PVR yine tüm normal erkekler göz önüne alındığında 12 ml’den az olduğu bilinmektedir (174). Olmsted County çalışma verileri değerlendirildiğinde PVR miktarı ile AÜSS arasındaki ilişki varlığı net olarak ortaya konamamıştır (175). Kore kaynaklı iki çalışmada ise PVR miktarının

progresyon göstergesi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (176,177). Bizim çalışmamızda da hastaların tedavi öncesi PVR'leri 100 ml altında olup tedavi sonrasında da önemli istatistiksel bir farklılık göstermeyerek 100 ml altında bulunmuştur.

Metabolik sendrom komponentlerinden hiperinsülinemi, azalmış SHBG seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (49). Literatürde insülin rezistansıyla gelişen hiperinsülineminin SHBG üretimini negatif yönde etkilediği görülmüştür (178). Seks hormonu bağlayıcı globulinin azalması prostat içine giren androjen/östrojen miktarında artmaya ve BPH/AÜSS gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (49). Obezitenin 1970'li yıllardan beri testosteron ve SHBG seviyelerinde azalma yaptığı belirtilmektedir (179). Chavarro ve arkadaşlarının 183 hasta ile subfertil popülasyonda yaptıkları çalışmada VKİ ile total Testosteron ve SHBG seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (180). Kilo kaybının üreme hormonları ile olan ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda obez erkeklerin düşük kalorili diyetle beslenmeleri sonucu SHBG ve testosteron seviyelerinde artış görüldüğü belirtilmektedir (serbest ve total Testosteron) (181). Bunların tam tersi olarak da fikirler mevcuttur. Yine literatürde, yaşlanmaya bağlı olarak SHGB'de artma olmaktadır. SHBG'de testosteronu bağladığından biyoyararlanıma uğrayan testosteron miktarında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (182). Bir başka çalışmada yüksek testosteron değerlerine sahip erkeklerde BPH gelişme ihtimalinin daha düşük olduğu ve bu durumun muhtemelen düşük 5- α -redüktaz aktivitesine bağlı olduğu rapor edilmiştir (183). Androjenler ile AÜSS arasındaki ilişkinin incelendiği Boston Bölgesi Halkı Sağlık Anketi çalışmasına 30-79 yaş arası 5506 erkek alınmış ve çalışma sonucunda androjenler ve SHBG ile AÜSS arasında bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır (184). Ansari ve ark.,'nın bir çalışmasında 92 BPH'li ve 93 sağlıklı erkekte serum androjen düzeylerine bakılmış; her iki grup arasında testosteron ve SHBG açısından bir fark bulunmamıştır (185). Bizim çalışmamızda da MetS gruplarında (grup 1 ve 2) SHBG düzeylerinin non metabolik gruplara göre daha düşük olduğu izlendi (Tablo 5). Metabolik Sendromu olan grupta TG, VKİ, Kg ve Total Testosteron değerlerinin yükseldikçe SHBG değerlerini azaldığı izlendi. Bu bulgu literatürle uyumlu idi. SHBG seviyesinde MetS gruplarının diğer gruplara göre daha düşük olmasının obeziteye ve hiperinsülinemiye sekonder bir değişiklik

olabileceği ve nihayetinde MetS'ye bağlı olabileceği düşünüldü. Testosteron ve SHBG seviyeleri arasındaki bilinen ters orantıya paralel olarak diğer gruplara nazaran MetS gruplarında ki bu SHBG seviyesinin daha düşük olması literatür ile uyumlu olarak testosteron seviyesinin yüksek seyretmesiyle sonuçlanmış olup BPH patofizyolosinde rol oynaması ve buna sekonder AÜSS gelişmiş olabileceği düşünülebilir.

AÜSS olan erkek hastalar sıklıkla ED'den de yakınrlar (186). Özellikle cinsel fonksiyonun ön plana çıktığı yaşam kalitesini değerlendiren birçok klinik araştırmada AÜSS'si olan hastaların cinsel fonksiyonlarının önemli derecede etkilendiği gösterilmiştir (187). Amerikan Üroloji Birliği'nin 1998 yılındaki toplantısında, AÜSS'ye sahip erkeklerde ED'nin sıklıkla karşılaşılan bir sorun olduğu ve AÜSS şiddeti arttıkça ED görülme sıklığının da arttığı bildirilmiştir (188). AÜSS varlığında ED'deki artmayı açıklayan bazı hipotezler mevcuttur. Bunlardan en sık tanımlananlar; pelvik ateroskleroz, otonomik sinir sistemi hiperaktivasyonu, MÇO'ya bağlı korpus kavernozumalarda artmış vazokonstriksiyon ve ultrastrüktürel değişiklikler ve penis ve prostatta azalmış NO/NOS üretimidir (189). Kratzik ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada düşük sT düzeyleri ile ağır ED'li hastalar arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (190). Bizim çalışmamızda ise hesaplanan bT ve total testosteron değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğu metabolik ve nonmetabolik gruplar arasında da anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Dolayısıyla çalışmamızda bT, total testosteron ve AÜSS arasında net bir ilişki saptanamamıştır.

AÜSS'nin alfa bloker ile tedavi edildiği hastalarda ED'ye olan etkilerinin incelendiği bir çalışmada, BPH tedavisi için alfuzosin uygulanan hastalar arasında özellikle orta ve şiddetli semptom skoru olanlarda, tedavi ile ED'nin daha yüksek oranda düzeldiği gösterilmiştir (191). Doksazosin ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçların alındığı bildirilmektedir (192,193). BPH ile ilişkili olan AÜSS yakınmalarında sempatik aktivitenin önemli olduğu alfa blokerlerin kullanılması ile sadece BPH'ye ait semptomların düzelmesi ya da hipertansiyonun giderilmesinin değil aynı zamanda penil seviyede sempatik tonusun da azalmasının önemli olduğu bildirilmiştir (24,194). AÜSS olan hastalarda alfa bloker tedavi ile genel olarak IIEF skorunun %20-35 oranında düzeldiği bildirilmiştir (195). Bizim çalışmamızda ise

IEFF skorlarında tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 6). Çalışmamızda incelenen hastaların IIEF skorlarının tedavi öncesi değerleri anlamlı olarak düşük değildi ya da hastaların semptomatik olarak şikayetleri yoktu. Dolayısı ile incelediğimiz tüm hastalarda ED olmadığı için tedavi sonrasında da IEFF skorlarında anlamlı değişiklik oluşmadığı düşünüldü.

Çalışmamızda ek olarak MetS’de bilinen proinflatuar sürecin mesane ve prostat dokularına olabilecek etkilerini ve bunların sonucunda genel olarak AÜSS üzerine olabilecek etkilerini daha iyi açıklayabilmek için MetS’ye yönelik analiz edilen iNOS, TNF-alfa, COX parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası dönemlerdeki değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamadı. Bu parametrelerde istatistiksel farklılık bulunmaması gruplardaki hasta sayılarının az olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca, çalışılan parametrelerin pek çok farklı klinik faktörden etkilenebileceği (vücut ağırlığında değişiklikler, yaşam tarzı, sigara, yeni ek hastalıklar, vs) ve MetS’nin dinamik bir süreç olduğu, bu süreçte yarattığı patolojik kaskadın organ hasarı seviyesine ulaşmasındaki sürenin bilinmemesi düşünüldüğünde hastalarımızda MetS’nin ne kadar süreyle olduğu bilinmediğinden değişimlerin artma ya da azalma olarak çalışmamızda oluşmuş olabileceğini düşünmekteyiz. iNOS, TNF-alfa ve COX parametrelerinde gruplar arası farklılıklar olmaması MetS’li hastalarda enflamasyonun ileri derecede olmadığını göstermekteydi. Nitekim, bu hastalarda IPSS, IEFF değerleri tedavi öncesi ve sonrası diğer gruplardan farklı değildi.

Metabolik Sendrom ve AÜSS’nin beraber bulunduğu erkek hastalarda, alfuzosin 10 mg tedavisinin IPSS’de azalma, Qmax ve hayat kalitesinde anlamlı artışlar sağladığını bu çalışmada saptadık. Daha önce literatürde MetS ve AÜSS ilişkisi için farklı yorumlar yer almıştır. Son dönemde, bilinenin aksine; MetS’nin AÜSS üzerine olumlu etkilerinin olabileceğine dair bazı çalışmalar da yapılmıştır (169). Bizim çalışmamızda MetS olsun ya da olmasın AÜSS’li erkek hastalarda alfuzosin tedavisi ile semptomlarda anlamlı iyileşme belirledik. Bu iyileşme MetS’li olgularda daha yüksek oranda bulundu. Bu da; son dönemde öne sürülen MetS’nin AÜSS’ye olumlu etkileri olduğuna dair tezle paralellik göstermekte idi. Bu bulgu bir diğer yönü ile değerlendirildiğinde; alfa bloker tedavinin MetS’si olan AÜSS’li hastalarda diğer

hastalar gibi aynı oranda etkili sonuç verdiğini ve semptomlarda benzer düzelmeye yol açtığı şeklinde değeriendirilebilir. Metabolik sendromlu hastalarda alfa bloker tedaviye daha güçlü yanıt elde etmemiz, sendromun süresi, yarattığı patofizyolojik yolaklardaki duyarlılık, prostat transizyonel zon alfa reseptör cevabı, hasta genel durumu gibi pek çok faktörle ilişkili olabilir. Bu nedenle; MetS ve AÜSS arasındaki kompleks ilişkinin belirlenmesi ve bu hastalarda medikal tedaviye yanıtın daha detaylı incelenmesi için geniş serili ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Fitzgerald MP, Link CL, Litman HJ et al: Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. *Eur Urol* 2007; 52:407-408.
2. Joseph MA, Harlow SD, Wei JT et al: Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population based sample of African- American men. *Am J Epidemiol* 2003; 157:906-907.
3. Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H et al: Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000; 163: 1725-1726.
4. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E et al: Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:310-311.
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-178.
6. Güvel S., Kılınç F., Karadağ H.”Benign Prostat Hiperplazisi “, *STED,Cilt:9, Sayı:1, Ocak 2000.*
7. Arıkan N, Çetinel B, İlker Y, Koçak T, Tarcan T. Alt üriner sistem işlevi terminoloji standardizasyonunun Türkçe’ye çevirisi. *Türk Üroloji Derneği, Nöroüroloji ve Kadın Ürolojisi Çalışma Grubu*; 2003.
8. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44:637-649. [CrossRef]

9. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, Abrams P, de la Rosette JJ, Porru D, et al. The International Continence Society “Benign Prostatic Hyperplasia” Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997; 157: 885-889.
10. Sarma AV, Parsons JK, McVary K, Wei JT. Diabetes and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms-what do we know ? *J Urol* 2009;182:32-37.
11. Homma Y. Lower urinary tract symptomatology: Its definition and confusion. *Int J Urol* 2008;15:35-43.
12. Peter T, Scorffino MD, Kevin M, Slawin MD, Atlas of the prostate. M. Derya B. (Çeviren). *Current medicine*, 3. Baskı, 2009.
13. Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ, Hsing AW. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;168:599-604.
14. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulineamia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39:151-158.
15. Giovannucci E, Rimm EB, Chute CG, et al. Obesity and benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 1994;140:989-1002
16. Bourke JB, Griffin JP. Hypertension, diabetes mellitus, and blood groups in benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 1996;38:18-23.
17. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Association of obesity with lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in The Third National Health and Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 390-397.
18. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA, et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol* 2009; 182: 616-624.

19. Mc Millon DE: Development of vascular complications in diabetes. *Vasc Med*, 2: 132, 1997, Bloomgarden ZT: Endothelial dysfunction, neuropathy and the diabetic foot, diabetic mastopathy, and erectile dysfunction. *Diabetes Care* 21: 183, 1998.
20. Cellek S, Rodrigo J, Lobos E, et al. Selective nitrenergic neurodegeneration in diabetes mellitus: a nitric oxide dependent phenomenon. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1804-1812.
21. McVary KT, Razzaq A, Lee C, et al. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod* 1994; 51: 99-107.
22. Golomb E, Rosenzweig N, Eilam R, Abramovici A. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. *J Androl* 2000; 21: 58-64.
23. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of obesity and diet to sympatic nervous system activity. *Hypertension* 1991;17:669-677.
24. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int.* 2006;97;2:23-28.
25. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2006;98:1259-1263.
26. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, Xu L, Kaminetsky J, Kraus S. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12- week clinical trial. *J Urol.* 2010;183:1092-1097.

27. Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol.* 2008;26:603-609.
28. Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate.* 1997;33:1-8.
29. Tai HC, Chung SD, Ho CH, Tai TY, Yang WS, Tseng CH, Wu HP, Yu HJ. *J Clin Metab* 2010; 95(3): 1143-1150.
30. Ghafar MA, Puchner PJ, Anastasiadis AG, Cabelin MA, Buttyan R. Does the prostatic vascular system contribute to the development of benign prostatic hyperplasia? *Curr Urol Rep.* 2002 Aug;3(4):292-296
31. Loran OB, Vishnevskii EL, Vishnevskii AE. [The role of detrusor hypoxia in the pathogenesis of urination disorders in patients with benign prostatic hyperplasia]. *Urol Nefrol (Mosk).* 1996 Nov;6:33-37.
32. Berger AP, Kofler K, Bektic J, Rogatsch H, Steiner H, Bartsch G, Klocker H. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. *Prostate.* 2003 Sep;57(1):57-65
33. Palmer LA, Semenza GL, Stoler MH, Johns RA. Hypoxia induces type II NOS gene expression in pulmonary artery endothelial cells via HIF-1. *American Journal of Physiology- Lung Cellular and Molecular Physiology.* 1998;274(2):L212-L219
34. Azadzo KM, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative stress and neurodegeneration in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2007; 178: 710-715.
35. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631-618.

36. Burnett AL. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction and erectile dysfunction: association and management. *Curr Urol Rep.* 2005;6:470-475.
37. Herbert C, Stary MD, CHAIR A, Bleakley C, Robert ED, Valentin F, Seymour G, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis, *Circulation* 1995;92:1355-1374
38. Guh JH, Hwang TL, Ko FN, Chueh SC, Lai MK, Teng CM. Antiproliferative effect in human prostatic smooth muscle cells by nitric oxide donor. *Mol Pharmacol.* 1998;53:467-474.
39. González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60(6): 802-809.
40. Mohammed-Ali V, S Goodrick, A Rawesh, D R Katz, J M Miles, J S Yudkin, S Klein, S W Coppack. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not tumour necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 4196-4200
41. Prins JB, C U Neisler, CM Winterford, NA Bright, K Siddle, S O'Rahilly, N Walker, D P Cameron. Tumour necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 1997, 46 : 1939-1944
42. Oguz, A. (2002), *Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde Doku Renin Anjiyotensin Sistemi*, Mas Matbaacılık, İstanbul.
43. Rosen, P. , Nawroth, PP. , King, G. (2001), The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev.* 17, 189–212.

44. Sydow K., Münzel Thomas ADMA and oxidative stres. *Atherosclerosis Supplements* 4(2003) 41-51
45. Zsuga J., Gesztelyi R., Török J., Keki S., Bereczki D., Asymmetric Dimethylarginine : A molecule responsible for the coexistence of insulin resistance and Atherosclerosis Via Dual Nitric Oxide Synthase Inhibition., *Medical Hypotheses* (2005) 65, 1091-1098
46. Ming XF, Viswambharan H, Barandier C, Ruffieux J, Kaibuchi K, Rusconi S, Yang Z. Rho GTPase/Rho kinase negatively regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation through the inhibition of protein kinase B/Akt in human endothelial cells. *Mol Cell Biol.* 2002; 22: 8467-8477.
47. Lin WY, Mannikarottu A, Chichester P, Neuman P, Johnson A, Pérez-Martínez FC, et al. The effect of chronic partial bladder outlet obstruction on corpus cavernosum smooth muscle and Rho-kinase in rabbits. *Neurourol Urodyn.* 2008;27:826-831.
48. Park K, Kim SW, Rhu KS, Paick JS. Chronic administration of an oral Rho kinase inhibitor prevents the development of vasculogenic erectile dysfunction in a rat model. *J Sex Med.* 2006;3:996-1003.
49. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *International Journal of Obesity.* 2000;24(S64-S70)
50. Yassin AA, El-Sakka AI, Saad F, Gooren LJ. Lower urinary tract symptoms and testosterone in elderly men. *World J Urol.* 2008;26:359-364.
51. In Ho Chang, Seung Young Oh and Sae Chul Kim. A Possible Relationship Between Testosterone and Lower Urinary Tract Symptoms in Men. *J urol* 2009;182, 215-220.

52. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. *Andrologia* 2009;41:7-13.
53. Kalinchenko S, Vishnevskiy EL, Koval AN, Mskhalaya GJ, Saad F. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. *Aging Male* 2008;11:57-61.
54. Saad FG LJ, Haider A, Yassin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 2007;53:353–357.
55. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome--a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr* 2000;83;1:49-57.
56. Kasturi S, Russell S, McVary KT. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 2006;7:288-292.
57. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497
58. National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). final report. Web sites: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3sum.pdf, 2008

59. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539–553.
60. Ford, ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care 2005; 28: 2745-2746.
61. Metabolik Sendrom araştırma grubu. METSAR Sonuçları.XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi Antalya, 2004.
62. Türkiye metabolik sendrom araştırması. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu, 2005, Kozan Ö, Oğuz A ve arkadaşları;
63. Onat A, Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı: Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri çalışması, 2005, TEKHARF çalışması, Web sitesi: <http://tekharf.org>, 2008.
64. Onat A, Türkiye’de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması, 2003; 31:279-289.
65. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. Özata M, Yöner A. (Editörler). 1. baskı. İstanbul Medical Yayıncılık; 2006: 550-563.
66. Klinik Kardiyoloji. Erol Ç (editör). Ankara MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2004: 20-25.
67. Özbakkaloglu, M., Demirci, A. (2003), Epidemic of the Century: Metabolic Syndrome. SSK Tepecik Hast. Dergisi. 13(3), 121-127.
68. Tabel, Y. , Mir, S. (2004), Obez ve Hipertansiyonlu Çocukları Bekleyen Önemli Bir Sorun: Metabolik Sendrom. Journal of Turk. Soc. Nephrology. 13, 141-143.

69. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33: 283–303.
70. Cefalu WT. Insulin Resistance: Celular and clinical concepts. *EBM* 2001;226:13-26.
71. Haffner SM. Prediabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61: 9-18.
72. Abate N. Insulin resistance and obesity. The role of fat distribution pattern. *Diabetes Care* 1996;19:292-294.
73. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1507-1512.
74. Burnett AL, Maguire MP, Chamness SL, Ricker DD, Takeda M, Lepor H, et al. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. *Urology*. 1995;45:435-439.
75. Takeda M, Tang R, Shapiro E, Burnett AL, Lepor H. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology*. 1995;45:440-446.
76. Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT: Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995, 22:237-246.
77. Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT: Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. *Prostate* 1997, 31:131-138.
78. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984 Sep;132(3):474-479
79. Mc Clennan BL. Diagnostic Imaging Evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 17(3): 517, 1991.

80. Chute CG, Panser LA, Girman CG. The prevalence of prostatism: A Population Based Survey of Urinary Symptoms. *J Urol*, 150:85-89,1993.
81. Blanker MH, Groeneveld FP, Prins A, et al: Strong effects of definition and nonresponse bias on prevalence rates of clinical benign prostatic hyperplasia: the Krimpen study of male urogenital tract problems and general health status. *BJU Int*, 85: 665-671, 2000.
82. Verhamme KMC, Dieleman JP, Bleumink GS, et al: Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care: the triumph Project. *Eur Urol*, 42: 232-238, 2002.
83. Tutrone RF, Ball RA, Ornitz DM, Leder P, Richie JP. Benign Prostatic Hyperplasia in a Transgenic Mouse: A New Hormonally Sensitive investigatory Model. *J Urol*, 149: 633-639, 1993.
84. Tammela TJ, Kontturi MJ. Urodynamic Effects of Finasteride in the Treatment of Bladder Outlet Obstruction due to Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol*, 149: 342-344,1993.
85. Matzkin H, Chen J, Levvysohn O, Braf Z. Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by a Long Acting Gonadotropin Releasing Hormone Analogue :1 YearvExperience. *J Urol*, 145: 309-312,1991.
86. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1994 Jul;152(1):115-119
87. Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990 Aug;17(3):495-507
88. Golda R, Wolski Z, Wyszomirska-Golda M, Madalinski K, Michalkiewicz J. The presence and structure of circulating immune complexes in patients with prostate tumors. *Medical Science Monitor*. 2004;10(3):CR123-CR127

89. Sinowatz F, Amselgruber W, Plendl J, Kolle S, Neumuller C, Boos G. Effects of hormones on the prostate in adult and aging men and animals. *Microsc Res Tech.* 1995 Mar;30(4):282-292
90. Griffiths K, Eaton CL, Harper ME, Peeling B, Davies P. Steroid hormones and the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1991;20 Suppl 1(68-77)
91. Leav I, McNeal JE, Ziar J, Alroy J. The localization of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in stromal and epithelial compartments of developing human prostate and hyperplastic, dysplastic, and carcinomatous lesions. *Hum Pathol.* 1998 Jul;29(7):668-675
92. Stattin P, Kaaks R, Riboli E, Ferrari P, Dechaud H, Hallmans G. Circulating insulin-like growth factor-I and benign prostatic hyperplasia—a prospective study. *Scand J Urol Nephrol.* 2001 Apr;35(2):122-126
93. Wang FL, Wang H, Qin WJ, Wu GJ, Zhang G, Li KN. [Expression and its significance of b- FGF in human benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma tissues]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2004 Mar;20(2):203-205
94. Wolff JM, Fandel T, Borchers H, Brehmer B, Jr., Jakse G. Transforming growth factor beta1 serum concentration in patients with prostatic cancer and benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol.* 1998 Mar;81(3):403-405.
95. Gu F. Changes in the prevalence of benign prostatic hyperplasia in China. *Chin Med J (Engl).* 1997 Mar;110(3):163-166
96. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol.* 1999;35(5 6):377-387.
97. Augustin LS, Franceschi S, Jenkins DJA, Kendall CWC, La Vecchia C. Glycemic index in chronic disease: a review. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2002;56(11):1049-1071.

98. Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Fraumeni JF, Jr., Hsing AW. Insulin-like growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2002 Jul;52(2):98-105.
99. Algaba F. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*, 25:3-5, 1994.
100. Feneley M R, Puddefoot JR, Xia S, Sovvter C, Slavin G, Kirby RS, Vinson GP. Zonal
101. Mc Neal JE: The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981, 2:35-49.
102. Grayhack JT. Benign Prostatic Hyperplasia. The Scope of the Problem. *Cancer* 70: 275-9, 1992.
103. Lepor H, Rigaud G. The Efficacy of Transurethral Resection of the Prostate in men with Moderate Symptoms of Prostatism. *J Urol*, 143: 533-7, 1990.
104. Collins AT, Zhiming B, Gilmore K, Neal DE. Androgen and Oestrogen Responsiveness of Stromal Cells Derived from the Human Hyperplastic Prostate: Oestrogen Regulation of the Androgen Receptor. *J Endoc*, 143:269-277, 1994.
105. Norman RW, Coakes KE, VVright AS, Rittmasterii AndrogenMetabolism inMen Receiving Finasteride EeH Prostatectomy. *J Urol*, 150 :1736-1739, 1993.
106. Drummond MF, Mc Guire AJ, Black NA, Petticrew M, 1 Pherson CK. Economic Burden of Treatmentof Benit Prosta tic Hyperplasia in the United Kingdom. *Br J* 71: 290-96, 1993.
107. Yang G, Timme TL, Park SH et al. Transforming growth factor beta 1 transduced mouse prostate reconstitutions: II. Induction of apoptosis by doxazosin. *Prostate*. 1997; 33:157-158.

108. Djakiew D, Dysregulated expression of growth factors and their receptors in the development of prostate cancer: review article. *Prostate*. 2000; 42: 150-160.
109. Keane PF, Timoney AĞ, Kiely E, VWilliams G, Stamp G. Response of the Benign Hypertrophied Prostate to Treatment with an LHRH Analogue. *Br J Urol.*, 62 :63-65, 1988.
110. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ.EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol*. 2004; 46(5): 547-554
111. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al. Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline, Number 8. Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.
112. Roehrborn CG, Lange JL, George FW, et al. Changes in the amount and intracellular distribution of androgen receptor in human foreskin as a function of age. *J Clin Invest*. 1987;79:44-47.
113. Madsen FA, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1995;22:291-292.
114. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992a;148:1549-1557.
115. Jensen KME, Andersen JT. Urodynamic implications of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1990;29:1-4.
116. Onat,A., Ceyhan,K.,ve ark. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: Aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst düzeyi konusunda bir katkı. *TKD*. 2001; 29: 274-285.

117. Tchernof A, Despres JP. Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin and obesity in men and women. *Horm Metab Res* 2000;32:526-536.
118. McConnell J.:Epidemiology,etiology,pathophysiology and diagnosis of benign prostatic hyperplasia.Campbell's Urology Walsh PC,Retik A,Vaughan ED,Wein AJ (Eds).Saunders Comp 1998 Philadelphia 1429-1450.
119. Djavan B, Barkin J: Novel Therapeutic Strategies for Managing BPH Progression. *European Urology Supplements* 2 (2003), 20–26.
120. Udo Jonas an Klaus Höfner. Editorial: Symptom scores, watchful waiting and prostate specific antigen ievels in benign prostatic hyperpiasia. *J Urol.* 156; 1040-1041, 1996.
121. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH: The natural history of untreated "prostatism". *Br J Urol.*53: 613, 1981.
122. Craigen AA, Hickling JB, Saunders CR, et al: Natural history of prostatic obstruction: A prospective survey. *JR Coll Gen Pract.* 18: 226, 1969.
123. Arrighi HM, Guess HA, Metter EJ, et al. Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy. *Prostate.* 1990;16:253.
124. Fitzpatrick JM, Dreikorn K, Khovry S et al: The medical management of BPH with agents other than hormones or alpha-blockers. *Proceedings of the 2nd International Consuitation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)* (Cockett ATK, Aso Y, Chatelain C, et al, ed.) Jersey Scientific Communication International. 443, 1993.
125. Fitzpatrick JM, Lynch TH: Phytotherapeutic agents in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 22: 407, 1995.

126. Schmidt LJ, Tindall DJ. Steroid 5 α -reductase inhibitors targeting BPH and prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Article in press, 2010
127. Tindall DJ, Rittmaster RS. The rationale for inhibiting 5 α -reductase isoenzymes in the prevention and treatment of prostate cancer. *J Urol*. 179: 2008; 1235–1242.
128. Uemura M, Tamura K, Chung S et al. Novel 5 α -steroid reductase (SRD5A3, type-3) is over expressed in hormone refractory prostate cancer. *Cancer Sci*. 99; 2008: 81–86
129. Finasteride Study Group: Finasteride (MK 906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 22: 291, 1993.
130. Gormley GJ, Sioner E, Bruskewitz RC et al for the Finasteride Study Group: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 327: 1185, 1992.
131. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- α -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, Sep 2002, 60(3) p434-441.
132. Carson C, Rittmaster R.: The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. (2003), 61 (suppl 4A): 2-7.
133. Langer S. Z. Presynaptic regulation of catecholamine release.; *Biochem Pharmacol* 1974; 23: 1793.
134. Walden P. D, Gerardi C. and Lepor H. Localization and expression of the α 1A-1, α 1B and α 1D adrenoceptors in hyperplastic and nonhyperplastic human prostate.; *J Urol* 1999; 161: 635.
135. Roehrborn CG. Are all α -blockers created equal? An update.; *Urology* 59(suppl 2A) 2002; 3–6.

136. Price D.T, Lefkowitz R. J. Localization of mRNA for three distinct alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: implications for human alpha-adrenergic physiology.; *Mol Pharmacol* 1994;45: 171.
137. Malloy B. J, Price D. T. α_1 -Adrenergic receptor subtypes in human detrusor.; *J Urol* 1998; 160: 937.
138. Hampel C, Dolber P. C. Modulation of bladder α_1 -adrenergic receptor subtype expression by bladder outlet obstruction.; *J Urol* 2002; 167: 1513.
139. Moon TD. Questionnaire survey of urologists and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis.; *Urology* 1997; 50: 543-547.
140. Rudner X. L, Berkowitz D. E. Subtype specific regulation of human vascular alpha(1)-adrenergic receptors by vessel bed and age.; *Circulation* 1999; 100: 2336
141. Smith M. S , Schambra U. B. Alpha1-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha1- adrenergic receptor subtypes at four distinct levels.; *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 63: 254.
142. Schwinn D. A. and Michelotti G. A. Alpha1-adrenergic receptors in the lower urinary tract and vascular bed: potential role for the alpha1d subtype in filling symptoms and effects of ageing on vascular expression.; *BJU Int suppl.* 2000; 85: 6.
143. Lee JY, Kim HW, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004;94:817–20.
144. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC et al: Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: Results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *Can Med Assoc J*, 155: 1251-1259, 1996.

145. AUA practice guidelines committee. AUA guidelines on management of benign prostatic hyperplasia: Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol. 2003; 170: 530-547.
146. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, et al. Long term treatment of benign prostatic hypertrophy with alfuzosin: A 12-18 months assessment. Br J Urol. 1993;72:615.
147. Buzelin JM, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC, et al. A doubleblind placebo-controlled trial of sustained-release alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1995;153(Suppl): 274A(abstract).
148. Lukacs B, MacCarthy C, Grange JC, et al. Long-term quality of life in patients with benign prostatic hypertrophy: preliminary results of a cohort survey of 7093 patients treated with an alpha-1-adrenergic blocker, alfuzosin. Eur Urol. 1993;24(Suppl 1):34.
149. Lepor H and the Multicenter Study Group. Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. Urology. 1995;45:406-13.
150. Janknegt RA, Chapple CR. Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 1993;24:319.
151. Lukacs B, Leplege A, Thibault P, Jardin A: Prospective study of men with clinical benign prostatic hyperplasia treated with Alfuzosin by general practitioners: 1-year results. Urology, 48 (5): 731-740, 1996
152. Elhilali M, Emberton M, Matzkin H, van Moorselaar RJ, Hartung R, Harving N, et al. Long term efficacy and safety of alfuzosin 10 mg once daily: a 2-year experience in 'real life' practice. BJU Int 2005; 97: 513-9.

153. McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG; alfaur study group. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology* 2005; 65: 83-90
154. Palit V, Shah T, Biyani CS, Elmasry Y, Sarkar R, Flannigan GM, et al. Long term follow up of men with alfuzosin who voided successfully following acute urinary retention. *Int Urol Nephrol* 2005; 37: 507-10
155. Djavan B, Marberger M: 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.
156. Isen K, Keklikçi U. tamsulosin kullanımına bağlı olarak gelişen intraoperatif floppy iris sendromu (İFİS): ürolojik yaklaşım, *Marmara Medical Journal, Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Diyarbakır*. 2008;21(3);275-281.
157. Jan V. Jepsen and Reginald C. Bruskewitz: Recent developments in the surgical management of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 51 (Suppl.4A). 23-31, 1998.
158. Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR, et al: The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the normative aging study. *Am J Epidemiol*. 1985, 121:78.
159. Huri E, Bağcıoğlu M. Metalobik Sendrom ve alt üriner sistem semptomları, *Üroonkoloji Bülteni*, 2010;4:42-45
160. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 ; 49(4): 651-658.
161. Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insüline profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. *Blood Press* 1999; 8: 29-36.

162. Nandeesh H, Koner BC, Dorairajan LN, Sen SK. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. Clin Chim Acta 2006; 370: 89-93.
163. Temml C, Obermayr R, Marszalek M, Rauchenwald M, Madersbacher S, Ponholzer A. Are lower urinary tract symptoms influenced by metabolic syndrome? Urology 2009; 73: 544-548.
164. Bozlu M, Doruk E, Akbay E:Effect of administration made (patients physician) and patients education level on the Turkish version of the IPSS .int. J.Urol. 9(8);417-21.2002
165. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Usta Mf, Kendirci M. Erkek Ve Kadın Cinsel Sağlığı. 2004 Türk Androloji Derneği
166. Resmi ISSAM web sayfası (www.issam.ch): Serbest testosteron hesap makinesi.
167. Reaven G. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. Circulation. 2002 106: 286 – 288.
168. Laaksonen DE , Lakka HM , Salonen JT , Niskanen LK , Rauramaa R , Lakka TA: Low Levels of Leisure-time Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness Predict Development of The Metabolic Syndrom. Diabetes Care 25:1612-1618,2002
169. Hung-Ju Y, Po-jen H, Chun-Hou L, Han-Sun C. Safety of 120W high-performance system greenlight laser for benign prostatic hyperplasia, Incont Pelvic Floor Dysfunct, 2011;5:39-41
170. Eom CS, Park JH, and Cho BL: Metabolic syndrome and accompanying hyperinsulinemia have favorable effects on lower urinary tract symptoms in a generally healthy screened population. J Urol 2011; 186: 175.

171. Ohgaki K, Hikima N, and Horiuchi K: Association between metabolic syndrome and male lower urinary tract symptoms in Japanese subjects using three sets of criteria for metabolic syndrome and International Prostate Symptom Score. *Urology* 2011; 77: 1432.
172. ABRAMS, P.H., GRIFFITHS, D.J. The Assessment Of Prostatic Obstruction From Urodynamic Measurements and from Residual Urine, *Br J Urol*, 51, 129-34, (1979).
173. Chia SJ, Heng CT, Chan SP, Foo KT. Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2003; 91(4): 371-4.
174. Di Mare Jr, Fish SR, Happer JM. Residual urine in normal male subject. *J Urol.* 1963;96:180-1.
175. Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58: 5-16.
176. Ko YH, Chae JY, Jeong SM, et al. Clinical Implications of Residual Urine in Korean benign prostatic hyperplasia (BPH) Patients: A Prognostic Factor for BPH-Related Clinical Event *Int Neurourol J* 2010; 14: 238-244.
177. Ku JH, Cho SY, Oh SJ. Residual fraction as a parameter to predict bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2009 Sep; 16(9): 739-44.
178. Gascon F, Vale M, Martos R, et al: Sex hormone binding globulin as a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance in obese children. *Eur J Endocrinol.* 143: 85, 2000.
179. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45:1211-9.

180. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril*. 2010;1;93:2222-31.
181. Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, Wittert GA. Effects of a low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:1396-403.
182. Trembay RR. Practical consequences of the validation of a mathematical model in assessment of partial androgen deficiency in the aging male using bioavailable testosterone. *Aging Male* 2001 Dec; 7(4): 23-29.
183. Kristal AR, Schenk JM, Song Y, Arnold KB, Neuhouser ML, et al. Serum steroid and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of incident benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1416-1424.
184. Litman HJ, Bhasin S, O' Leary MP, Link CL, McKinlay JB. An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: results from the Boston Area Community Health survey. *BJU Int*. 2007;100: 321–326.
185. Ansari MAJ, Begum D, Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormonebinding globulin in prostatic hyperplasia. *Annals of Saudi Med* 2008;28: 174-178.
186. Namasivayam S, Minhas S, Brooke J, et al: The evaluation of sexual dysfunction in men presenting with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol*. 82: 842- 846, 1998.
187. O' Leary M: LUTS, ED, QOL: Alphabet soup or real concerns to aging men? *Urology*. 56 (Sup 1): 7-11, 2000.

188. Carbone DJ Jr, Hodges S: Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: Sexual dysfunction and impact on quality of life. *Int J Impot Res.* 15: 299-306, 2003.
189. Golomb E, Rosenzweig N, Eilam R, et al: Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. *J Androl.* 21: 58, 2000.
190. Kratzik CW, Schatzl G, Lunglmayr G, et al: The impact of age, body mass index and testosterone on erectile dysfunction. *J Urol.* 174: 240-243, 2005.
191. Lukacs B, Comet D, Grange JC, Thibault P. BPH group in general practice. Construction and validation of a short form benign prostatic hypertrophy health related quality of life questionnaire. *BJU.* 1997;80:722-30.
192. De Rose AF, Carmignani G, Corbu C, Giglio M, Traverso P, Naselli A et al. Observational multicentric trial performed with doxazosin: evaluation of sexual effects on patients with diagnosed benign prostatic hyperplasia. *Urol Int.* 2002;68:95-8.
193. Kirby RS, O'Leary MP, Carson C. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. *BJU Int.* 2005;95:103-9.
194. Zlotta AR, Teillac P, Raynaud JP, Schulman CC. Evaluation of male sexual function in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), Tamsulosin or Finasteride. *Eur Urol.* 2005;48:269-76.
195. Taylor JM, Desouza R, Wang R. Common approach to managing lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Asian J Androl.* 2008;10:45-53.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1997 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başladım ve 2003 yılında bu fakülteden mezun oldum. Daha sonra Elazığ'ın Maden ilçesine bağlı Gezin 112 Acil istasyonunda 1 yıl ve Elazığ'ın Kovancılar ilçesi Devlet Hastanesinde 1,5 yıl pratisyen hekimlik yaptım. 2007 yılı Temmuz ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.

EKLER:

İndex-1:

Benign prostat hiperplazisi yaşam kalitesi ölçeği

“Bu 2 sayfalık 20 sorudan oluşan anket prostat hastalığınızın hayat kalitenizi ne kadar etkilediğini değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır. Son bir aylık durumunuzu düşünerek cevaplayınız. Lütfen soruları dikkatlice okuduktan sonra size en uygun olan cevabı işaretleyiniz. Anlamadığınız sorularda hekiminize danışabilirsiniz. Soruda belirtilen şikayetleriniz yoksa HİÇ veya HAYIR şikkını işaretleyiniz.”

1. İdrar yaptıktan sonra damlama veya idrar torbanızın tam boşalmadığı şikayetiniz varsa günlük hayatınızı ne kadar kısıtlıyor?

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

2. Sık idrara çıkma şikayetiniz varsa günlük hayatınızı ne ölçüde etkiliyor?

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

3. Kesik kesik idrar yapma veya idrar yaparken zorlanma şikayetiniz varsa günlük hayatınızı ne ölçüde etkiliyor?

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

4. Aniden idrar hissi nedeniyle tuvalete gitme veya idrar kaçırma şikayetiniz varsa günlük işlerinizi ne kadar etkiliyor?

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

5. İdrar akım hızında azalma veya zayıflık sizin günlük hayatınızı ne kadar etkiliyor?

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

6. İdrar yapmaya başlarken bekleme veya idrar yaparken ıkınma şikayetiniz varsa günlük hayatınızı ne kadar kısıtlıyor?

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

7. Gece idrara çıkmak için uyanmak hayatınızı etkiliyor mu?

☐ Hayır ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

8. İdrar yaparken ağrı veya yanma şikayetiniz varsa hayatınızı ne kadar etkiliyor?

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

9. Bundan sonraki hayatınızda prostata bağlı işeme şikayetlerinizin aynen devam edeceğini bilmek sizi üzer mi?

☐ Hayır ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

10. Prostat ile ilgili olabilecek işeme şikayetleriniz günlük hayatınızı ne kadar zorlaştırmaktadır?

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

11. İdrar yapamamak veya prostat ameliyatı olmak gibi bir endişeniz var mı?

☐ Hayır ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

12. Prostat kanseri olabileceğinize dair endişeniz var mı?

☐ Hayır ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

13. İdrarda iltihap ve kanama endişesi taşıyor musunuz?

☐ Hayır ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

14. İşeme şikayetleriniz nedeniyle ne derecede fiziksel rahatsızlık hissettiniz?

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

15. İşeme şikayetlerinizin günlük işlerinizi yapmanızı (alış-verişe, ziyarete, evden dışarı gitme gibi) etkilediğini düşünüyor musunuz?

☐ Hayır ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

16. İşeme şikayetlerinizin uzun süreli otobüs veya tren seyahatlerinizi engellediğini düşünüyor musunuz?

☐ Hayır ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

17. İdrar şikayetleriniz iştahınız ve yemek alışkanlıklarınızı etkiledi mi?

☐ Hayır ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

18. İşeme şikayetlerinizin cinsel yaşamınızı etkilediğini düşünüyor musunuz?

☐ Hayır ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

19. İşeme şikayetleriniz nedeniyle moralinizin kötüleştiğini düşünüyor musunuz?

☐ Hayır ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

20. İşeme şikayetlerinizin genel sağlığınızı kötü olarak etkilediğini düşünüyor musunuz?

☐ Hayır ☐ Biraz ☐ Oldukça ☐ Çok fazla

Teşekkürler.

Toplam Puan:

Not: Yaşam kalitesi ölçütü; toplam 20 sorudan oluşmaktadır. Her soru için 4 adet seçenek verilmiştir. Hesaplama yapılırken ilk seçenek (0), son seçenek (3) puan olacak şekilde alınmalıdır. Puanlama minimum 0, maksimum 60 olmalıdır.

İndex-2:

Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu

(International Index of Erectile Function, IIEF)

Aşağıdaki sorular, ereksiyon (sertleşme) sorununuzun cinsel hayatınıza son 4 hafta içindeki etkilerini sorgulamaktadır. Sorulara, durumunuzu en net açıklayan şekilde cevap vermeniz, size yardım şansımızı artıracaktır. Hangi cevabı sececeğiniz konusunda kararsız kalırsanız, size en uygun gelen cevabı işaretleyin. Bu ankete verilen cevaplar yalnızca doktorunuz tarafından değerlendirilecektir. Bu sorularda yer alan bazı terimler aşağıdaki anlamlarda kullanılmıştır:

* **Cinsel ilişki:** Eşin haznesine (vajinasına) giriş (duhul)

** **Cinsel faaliyet:** Cinsel ilişki, sevişme ve kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler

*** **Boşalma:** Meninin boşalması ya da boşalma hissi

**** **Cinsel uyarılma:** Sevişme, erotik resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar

1. Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz sırasında peniste sertleşme ne sıklıkla oldu?**

Cinsel faaliyet olmadı	0
Hiç ya da hemen hemen hiç	1
Nadiren (yarısından çok daha azında)	2
Bazen (yaklaşık yarısında)	3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
Hemen hemen hepsinde (her zaman)	5

2. Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılma** oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?**

Cinsel uyarılma olmadı	0
Hiç ya da hemen hemen hiç	1
Nadiren (yarısından çok daha azında)	2
Bazen (yaklaşık yarısında)	3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
Hemen hemen hepsinde (her zaman)	5

3, 4 ve 5. sorular cinsel ilişki* esnasındaki sertleşmeyle ilgilidir.

3. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinde hazneye giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu?

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	0
Hiç ya da hemen hemen hiç	1
Nadiren (yarısından çok daha azında)	2
Bazen (yaklaşık yarısında)	3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
Hemen hemen hepsinde (her zaman)	5

4. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler* sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	0
Hiç ya da hemen hemen hiç	1
Nadiren (yarısından çok daha azında)	2

Bazen (yaklaşık yarısında)	3
----------------------------	---

Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
---	---

Hemen hemen hepsinde (her zaman)	5
----------------------------------	---

5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri* tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	0
--------------------------------------	---

Aşırı zorlandım	1
-----------------	---

Çok zorlandım	2
---------------	---

Zorlandım	3
-----------	---

Biraz zorlandım	4
-----------------	---

Hiç zorlanmadım	5
-----------------	---

6. Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki* girişiminde bulundunuz?

Hic girişimde bulunmadım	0
--------------------------	---

1-2	1
-----	---

3-4	2
-----	---

5-6	3
-----	---

7-10	4
------	---

10'dan fazla	5
--------------	---

7. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz?

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	0
Hiç ya da hemen hemen hiç	1
Nadiren (yarısından çok daha azında)	2
Bazen (yaklaşık yarısında)	3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
Hemen hemen hepsinde (her zaman)	5

8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden* ne kadar zevk aldınız?

Cinsel ilişki olmadı	0
Hiç zevk almadım	1
Pek zevk almadım	2
Az derecede zevk aldım	3
Çok zevk aldım	4
Son derece zevk aldım	5

9. Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılma** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla boşaldınız***?**

Cinsel uyarılma ve cinsel ilişki olmadı	0
Hiç ya da hemen hemen hiç	1
Nadiren (yarısından çok daha azında)	2
Bazen (yaklaşık yarısında)	3

Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
---	---

Hemen hemen hepsinde (her zaman)	5
----------------------------------	---

10. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla orgazm (doyum) hissi yaşadınız?**

Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı	0
---	---

Hiç ya da hemen hemen hiç	1
---------------------------	---

Nadiren (yarısından çok daha azında)	2
--------------------------------------	---

Bazen (yaklaşık yarısında)	3
----------------------------	---

Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
---	---

Hemen hemen hepsinde (her zaman)	5
----------------------------------	---

11 ve 12. sorular cinsel istekle ilgilidir. Cinsel istek, herhangi bir cinsel uyarılma karşısında veya bu olmaksızın cinsel ilişki veya elle doyum isteği uyanmasıdır.

11. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duydunuz?

Hiç ya da hemen hemen hiç	1
---------------------------	---

Nadiren (yarısından çok daha azında)	2
--------------------------------------	---

Bazen (yaklaşık yarısında)	3
----------------------------	---

Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
---	---

Her zaman	5
-----------	---

12. Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz?

Çok az veya hiç yok	1
Az	2
Orta	3
Fazla	4
Çok fazla	5

13. Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınızın genel olarak ne kadar tatminkardı?

Hiç tatminkar değildi	1
Pek tatminkar değildi	2
Ne tatminkardı ne de değildi	3
Orta derecede tatminkardı	4
Çok tatminkardı	5

14. Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz* ne kadar tatminkardı?

Hiç tatminkar değildi	1
Pek tatminkar değildi	2
Ne tatminkardı ne de değildi	3
Orta derecede tatminkardı	4
Çok tatminkardı	5

15. Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

Çok az	1
Az	2
Orta derecede	3
Tama yakın	4
Tam	5

Erektile disfonksiyon değerdendirmesi:

Skor

26-30	Yok
17-25	Hafif
11-16	Orta
0-10	Şiddetli

İndex-3

IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skoru)

(Son 30 gün içinde yapılan tüm idrarların)

IPSS Uluslararası Prostat Semptom Skoru	Hiç	5'te 1'inden az	Yarısından az	Hemen hemen yarısı	Yarısından fazla	Hepsinde	Sizin skorunuz
Geçen ay boyunca,							
1. İdrar yaptıktan sonra idrar torbanızın tam boşalmadığı hissine kapıldınız mı?	0	1	2	3	4	5	
2. İdrar yaptıktan sonraki iki saat içinde tekrar idrar hissi duydunuz mu?	0	1	2	3	4	5	
3. İdrar yaparken kesilip tekrar başlama oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
4.İdrarınızı tutmakta zorlandığınız oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
5. İdrar akımında zayıflama hissettiniz mi?	0	1	2	3	4	5	
6. İdrara başlarken ıkınma ya da zorlanma oldu mu?	0	1	2	3	4	5	
7. Gece kaç defa idrar hissi ile uyanıp tualete gitmeniz gerekiyor?	0	1	2	3	4	5	
Üriner semptomların yaşam kalitesi üzerine etkisi	Çok memnun	Memnun	Çoğunlukla memnun	Aynı derecede memnun ve hoşnutsuz	Mutsuz	Çok Kötü	
8. Hayatınızın geri kalanını bu idrar yapma şikayetleriyle geçirecek olsanız ne hissedersiniz?	0	1	2	3	4	5	