

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ NEDENİYLE
OPERE EDİLEN HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN PATOLOJİ
PREPARATLARINDAKİ İNFLAMASYON
PATERNLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. SAVAŞ ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali ÜNSAL**

**ANKARA
MAYIS 2025**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ NEDENİYLE
OPERE EDİLEN HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN PATOLOJİ
PREPARATLARINDAKİ İNFLAMASYON
PATERNLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. SAVAŞ ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali ÜNSAL**

**ANKARA
MAYIS 2025**

KABUL VE ONAY SAYFASI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	SAVAŞ ŞAHİN
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 11
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tez Sınavının Tarihi	26.05.2025

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Benign Prostat Hiperplazisi Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Klinik Özelliklerinin Patoloji Preparatlarındaki İnflamasyon Paternleri ile Karşılaştırılması

JÜRİ KARARI: "Benign Prostat Hiperplazisi Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Klinik Özelliklerinin Patoloji Preparatlarındaki İnflamasyon Paternleri ile Karşılaştırılması" isimli tezini tamamlamış ve jüri kararıyla uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 21.05.2025

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Ahmet Bora KÜPELİ

ÜYE

Prof. Dr. Ali ÜNSAL

ÜYE

Doç. Dr. Ender Cem BULUT

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince öğreten, bilgi ve becerilerini tereddüt etmeden aktaran, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta tez yazım sürecinde değerli vaktini ve tecrübelerini benden esigemeyen saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Ali ÜNSAL ve tez sürecinde çok fazla desteğini gördüğüm Doç. Dr. Ender Cem BULUT olmak üzere emekli Üroloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Rafet Turgut ALKİBAY'a, Üroloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ahmet Bora KÜPELİ 'ye, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Özgür TAN 'a, Prof. Dr. Ali ATAN 'a, Prof. Dr. Tevfik Sinan SÖZEN 'e, Prof. Dr. İlker ŞEN 'e, Prof. Dr. Metin ONARAN 'a, Prof. Dr. Fazlı POLAT 'a, Prof. Dr. Özdemir Serhat GÜROCAK'a, Prof. Dr. Süleyman YEŞİL 'e, Doç. Dr. Serhat ÇETİN 'e, Öğr. Üyesi Dr. Murat Yavuz KOPARAL'a;

Beraber çalışmaktan büyük bir mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Ekip olmanın gerekliliğini ve hazzını bana her seferinde yaşatan bölümümüzün servis, poliklinik ve ameliyathanesinde görevli tüm hemşire, sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma;

Bu uzun tez yazım sürecinde her zaman olduğu gibi beni güler yüz ve hoşgörü ile karşılayan hayatımın en büyük şanslarından biri olarak düşündüğüm çok değerli eşim Burcu Ateş Şahin'e;

Değerli aileme ve kendi ailemden ayırmadığım eşimin ailesine;

Üzerimde çok büyük emeği olan değerli ilkokul öğretmenim Nebiye Sertoğlu ve ailesine teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prostat Anatomisi.....	3
2.1.1. Zonal Anatomi	4
2.1.1.1. Periferik Zon	4
2.1.1.2. Transizyonel Zon	4
2.1.1.3. Santral Zon.....	4
2.1.1.4. Anterior Fibromusküler Stroma	5
2.1.1.5. Preprostatik Sfinkter	5
2.1.2. Dolaşım ve İnnervasyon	5
2.1.2.1. Arteryel Dolaşım.....	5
2.1.2.2. Venöz Dolaşım	5

2.1.2.3. Lenfatik Dolaşım	6
2.1.2.4. İnnervasyon.....	6
2.2. Prostat Embriyolojisi	6
2.3. Benign Prostat Hiperplazisi	6
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	6
2.3.2. Etyoloji ve Patofizyoloji	7
2.3.2.1. Androjenler	7
2.3.2.2. Östrojenler	8
2.3.2.3. Apoptozis	9
2.3.2.4. İnflamasyon	10
2.3.2.5. Stromal-Epitelial Etkileşim.....	11
2.3.2.6. Büyüme Faktörleri	12
2.3.2.7. Genetik.....	13
2.3.2.8. Yaş.....	13
2.3.2.9. D Vitamini	13
2.3.2.10. Metabolik Sendrom.....	14
2.3.3. Tanı.....	14

2.3.3.1. Öykü.....	14
2.3.3.2. Fizik Muayene	15
2.3.3.3. İdrar Tahlili	15
2.3.3.4. Kreatinin	16
2.3.3.5. Prostat Spesifik Antijen (PSA)	16
2.3.3.6. Üroflowmetri testi.....	17
2.3.3.7. Mesane Günlüğü	17
2.3.3.8. IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skoru) Formu.....	18
2.3.3.9. Ürodinami	19
2.3.3.10. Görüntüleme	20
2.3.3.11. Sistoüretroskopi	21
2.3.4. Tedavi.....	21
2.3.4.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	21
2.3.4.2. Medikal Tedaviler	22
2.3.4.3. Cerrahi Tedaviler	29
3. MATERYAL VE METOD.....	39
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	43

5. SONUÇLAR	44
6. TARTIŞMA	58
7. KAYNAKLAR	69
8. ÖZET	92
9. SUMMARY	94



ŞEKİLLER

Şekil 1. Mesane günlüğü form örneği.	18
Şekil 2. IPSS formu örneği.....	19
Şekil 3. IL-6 Değerleri İle Δ IPSS Arasındaki İlişkinin Dağılımı.....	56
Şekil 4. IL-8 Değerleri İle Δ IPSS Arasındaki İlişkinin Dağılımı.....	57
Şekil 5. IL-8 Değerleri İle Δ Qmax Arasındaki İlişkinin Dağılımı.....	57

TABLULAR

Tablo 1. Araştırmaya İlişkin Genel Tanımlayıcı Bulguların Dağılımı	44
Tablo 2. Araştırmaya İlişkin Diğer Nicel Bulguların Tanımlayıcı İstatistiklerinin Dağılımı.....	45
Tablo 3. Grade Düzeylerine Göre Yaş, PSA , Prostat Volüm, ΔQ_{max} , $\Delta IPSS$, IL-6 ve IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 4. Yaygınlık Düzeyine Göre Yaş, PSA, Prostat Volüm, ΔQ_{max} , $\Delta IPSS$, IL-6 ve IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 5. Lokasyon durumuna göre Yaş, PSA, Prostat Volüm, ΔQ_{max} , $\Delta IPSS$, IL-6 ve IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 6. IL-6 ve IL-8 Değerleri ile Yaş, PSA, Prostat Volüm, ΔQ_{max} ve $\Delta IPSS$ Değerleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

(İ)TND	İkinci Nesil Geçici İmplant Edilebilir Nitinol Cihazı
ARİ	Alfa Redüktaz İnhibitörü
AUA	Amerikan Üroloji Derneği
AÜSS	Alt Üriner Sistem Semptomları
B-TUVP	Prostatın Bipolar Transüretal Vaporizasyonu
BipoleP	Prostatın Bipolar Transüretal Enükleasyonu
BOOI	Mesane Çıkım Obstrüksiyon İndeksi
BPE	İyi Huylu Semptomatik Prostat Büyümesi
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CM	Santimetre
COX	Siklo Oksijenaz
DHT	Dihidrotestosteron
DiLEP	Prostatın Diyot Lazer Enükleasyonu
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
EGF	Epitelyal Büyüme Faktörü
ELISA	Enzim Bağlantılı İmmüno sorbent Testi
ER	Östrojen Reseptörü

FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda Ve İlaç Dairesi
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
GA	Güven Aralığı
GH	Büyüme Hormonu
GR	Gram
H&E	Hematoksilen & Eozin
HoLEP	Prostatın Holmium Lazer Enükleasyonu
HoLRP	Holmium Lazer Prostat Rezeksiyonu
ICD	Uluslararası İstatiksel Hastalık Sınıflandırılması
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin
IPSS	Uluslararası Prostat Semptom Skoru
IU	Uluslararası Birim
MG	Miligram
ML	Mililitre
MTOPS	Prostat Semptomlarının Tıbbi Tedavisi
NICE	Ulusal Sağlık Ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
NM	Nanometre
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
PBS	Fosfat Tamponlu Tuzlu Su

PDE5İ	Fosfodiesteraz 5 İnhibitörü
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PUL	Prostatik Üretral Kaldırma
PVR	Post Voiding Rezidü
Qmax	Maksimum İdrar Akım Hızı
REDUCE	Prostat Kanseri Vakalarının Dutasterid İle Azaltılması
SATURN	Alt Üriner Sistem Semptomlarına Sahip Erkeklerde Solifenasin Ve Tamsulosin
SN	Saniye
TAUS	Trans Abdominal Ultrason
TGF	Transforming Büyüme Faktörü
ThuFLEP	Thulium Fiber Lazer İle Prostat Enükleasyonu
ThuLEP	Thulium Lazer Prostat Enükleasyonu
ThuVARP	Thulium Lazer Prostat Vaporeksiyonu
TIND	Geçici İmplant Edilebilir Nitinol Cihazı
TRUS	Transrektal Ultrason
TUIP	Transüretral Prostat İnsizyonu
TUR-P	Transüretral Prostatektomi
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

1.GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşı erkeklerde en sık görülen ürolojik hastalıklardan biridir (1). Histolojik olarak, prostat büyümesi ve alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) neden olan hem epitel hücrelerinin hem de stromal hücrelerin aşırı proliferasyonu ile karakterizedir (2).

BPH prevalansı genellikle 40 yaşından sonra başlar ve 60-90 yaşlarında kademeli olarak zirveye ulaşır (3). AÜSS farklı hastalıklardan kaynaklanabilir ancak bunlar arasında BPH başlıca neden olarak görülmektedir ve 50 yaş üstü erkeklerin %50'sinden fazlasının prostat bezi büyümesine ikincil olarak AÜSS yaşadığına inanılmaktadır (1).

BPH/AÜSS'nin sağlık sistemi üzerinde hem maliyet hem sosyal olarak ciddi bir yük oluşturmasına rağmen, bu durumun patogenezi hala büyük ölçüde aydınlatılamamıştır (4). Yaşlanma, diyet, hormonal değişiklikler ve kronik inflamasyon dahil olmak üzere BPH gelişimine katkıda bulunan çok sayıda risk faktörü gösterilmiştir (5).

BPH ve prostatitin bir arada olabileceği hem ürologlar hem de patologlar tarafından iyi bilinmektedir ;ancak BPH ile prostat iltihabı arasındaki karşılıklı ilişki ve birinin diğerinin prezentasyonunu, tanısını, tedavisini ve tedavi yanıtını nasıl etkileyebileceği tam olarak aydınlatılamamıştır (6). BPH'nin kesin nedeni tam olarak ortaya konulmasa da kronik inflamasyonun BPH gelişiminde önemli

bir rol oynadığı düşünülmektedir (7). Literatürde inflamasyon değerlendirmesi standardize değildir. Bununla birlikte National Institute of Health (NIH) sınıflamasına göre kategori IV olarak kabul edilen (asemptomatik prostatit) BPH nedeni ile prostatektomi yapılan hastaların %43-98'inde görülmektedir (8).

İnflamatuvar mediatörler, hem doğrudan, prostat büyüme faktörlerinin üretimini uyaran sitokinler aracılığıyla büyümeyi indükleyerek hem de prostat hücresi apoptozunun aşağı düzenlenmesi yoluyla prostat hücresi ölümünü azaltarak prostat epitel ve stromal hücre büyümesine katkıda bulunabilir (9). BPH hücreleri IFN- γ ve IL-17 salgılanmasını indükleyerek sitokin ve kemokin üretimini teşvik ederek IL-8 ve IL-6 salgıladığı görülmektedir (10). Yapılan çalışmalarda normal prostat dokularına göre BPH'li dokularda IL-6 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(11). BPH doku örneklerinde kronik prostatitli erkeklerde IL-8 seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (12).

Çalışmamızda BPH nedeni ile TUR-P (Transüretral Prostatektomi) , Açık Prostatektomi veya ThuFLEP (Thulium Fiber Lazer Prostat Enükleasyonu) operasyonu yapılan hastalarda yaş PSA (ProstatSpesifik Antijen), prostat volümü (hacmi), IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skoru), Qmax (maksimum idrar akım hızı) verileri ile bu hastaların patoloji preparatlarının ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) ile IL-6 ve IL-8 infiltrasyonlarının gösterilerek ayrıca hematoksilen-eozin boyama ile inflamasyonun lokalizasyon, yaygınlık, derecesinin gösterilip elde edilen parametrelerin birbirleri arasında karşılaştırılarak BPH'de inflamasyonun etkisinin gösterilmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Anatomisi

Prostat bezi sıkıştırılmış, ters koni şeklinde bir anatomik yapıdadır. Minör pelvis içerisinde symphysis pubis inferior yüzey posteriorunda, rectal ampulla anteriorunda yer alır. Posteriorda ürogenital diafram süperior fasyası, süperiorda mesane boynu ile seyrederek. Prostat apeksi üretradan 35 derecelik bir açı ile devam eder. Erkek yetişkinde uzunluğu 4-6 cm; genişliği 3-4 cm; derinliği 2-3 cm ebatındadır. 18 gram ağırlığı normal kabul edilir. Anterior yüzeyi symphysis pubisin 2 cm posteriorunda Santorini ven plexusu ve gevşek adipoz doku ile kaplıdır. Posterior yüzeyi rectumdan prostat kapsülü ve Denonvillier's fasyası ile ayrılmaktadır. İnferolateral yüzeyleri levator ani kası ile bitişik seyrederek. Bu kısımda ayrıca erektil fonksiyon ile ilgili neurovasculer bundle yapısı yer alır (13).

Prostat bezinin %30'u fibromusküler stroma, %70'i ise glandüler yapılardan meydana gelir. Fibromusküler stroma kollajen ve yoğun düz kastan yapısında olup kapsül ile seyrederek. Fibromusküler stroma, prostattaki glandüler yapıların sekresyonlarını üretraya gönderebilmesi için kasılır (14).

Lowsley'in tariflediği anatomik sınıflandırmaya göre prostat; anterior, posterior, median, sol ve sağ lateral loblar olarak 5'e bölünmüştür (15). Mc Neal'in tarifine göre ise prostat glandüler kısım periferik, transizyonel ve santral zon olarak 3'e; non-glandüler kısım anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olarak 2'ye bölünmüştür (16).

2.1.1. Zonal Anatomi

2.1.1.1. Periferik Zon

Glandüler yapının %70'ini oluşturan periferik zon bezin lateral ve posterior kısımlarını çevreler. Prostatik üretrayı kat eden kanalları prostatik sinüse boşalır. Prostat malignitelerinin %70'i periferik zondan köken alır. Periferik zon kronik prostatitten de en sık etkilenen bölgedir (14).

2.1.1.2. Transizyonel Zon

BPH'nin olduğu esas bölge transizyonel zondur. Prostat malignitelerinin de %15-20'si bu bölgeden oluşmaktadır. Prostat hacminin <%5'ini kaplamaktadır. Büyük kısmı üretranın önünde yer alan küçük periüretal glandların çevresinde bulunan kompleks yapıda glandlardan oluşmaktadır (17).

2.1.1.3. Santral Zon

Bilateral vas deferens ve seminal veziküller santral zonda birleşerek ejakulatuar duktusları meydana getirir. Prostat hacminin %25'ini kaplayan santral zondan ejakulatuar duktuslar verumontanuma drene olur. Patoloji örneklerinde transizyonel-santral zon sınırları çok yakın seyrettiğinden ayrı ayrı tanımlamak güçtür. Seminal vezikül ve vas deferenslerin santral zon ile birleştiği alanda prostat kapsülü olmadığından periferik zondaki malignite bu alandan kolay bir şekilde santral zona yayılabilir (18).

2.1.1.4. Anterior Fibromusküler Stroma

Bu kısımda glandüler doku yoktur. Musküler ve fibröz yapıdan oluşan fibromusküler stroma mesane boynu detrusör kasından köken alıp prostatik üretranın anterior kısmını sarmalayarak burada sfinkter yapısı oluşturur. Prostat hacminin % 30'unu oluşturur (13).

2.1.1.5. Preprostatik Sfinkter

Bu kısım verumontanumun superior kısmında üretral düz kas elemanlarının birleşmesiyle oluşarak sfinkter mekanizmasına destek olur. Bu kısım ek olarak retrograd ejakulasyonu engellemeye de destek olur (19).

2.1.2. Dolaşım ve İnnervasyon

2.1.2.1. Arteriyel Dolaşım

İnferior vezikal arter hipogastrik arterin anterior kısmından çıkar ve prostatın arteriyel kanlanmasındaki en önemli oluşumdur. Üreterin distal kısmına ve seminal veziküllere dallar verip prostata saat 4 ve 8 hizasında girer. Periferik ve santral olarak iki kısma ayrıldıktan sonra santral dal üretraya ilerler; periferik dallar da prostatın geriye kalan kısmını besler. Arteria rektalis media ve arteria pudendalis interna da prostatın arteriyel kanlanmasına destek olur (20, 21).

2.1.2.2. Venöz Dolaşım

Prostatik venler bezin lateral kesimleri ve tabanı çevresinde bir venöz pleksus oluşturduktan sonra derin dorsal ven ile birleşerek hipogastrik vene açılır (22).

2.1.2.3. Lenfatik Dolaşım

Prostatın lenfatik drenajı internal iliak ve obturator lenf nodlarına doğru olur. Ayrıca eksternal iliak, presakral ve paraaortik lenf nodları ile de lenfatik bağlantılar vardır (23).

2.1.2.4. İnnervasyon

Prostat bezinin innervasyonu inferior hipogastrik pleksustan gelen otonomik lifler vasıtası ile gerçekleşir. Prostatın parasempatik sinir bağlantıları pelvik sinirler aracılığıyla gelir. Prostat bezinin sempatik innervasyonu hipogastrik sinir aracılığıyla gerçekleşir. Prostat bezinin duyuşal sinir bağlantıları hem hipogastrik hem de pelvik pleksuslar ile sağlanır (24).

2.2. Prostat Embriyolojisi

Prostat bezi gebeliğin üçüncü ayında posterior ürogenital sinüsteki epitel invaginasyonlardan gelişir. Bu sürecin normal şekilde ilerlemesi için dihidrotestosteronun varlığı gerekmektedir. Puberteye kadar insanda prostatın yapısı çok fazla değişmemekle birlikte puberte ile birlikte morfolojik değişiklikler geçirerek 25-30 yaşına kadar büyür ve ortalama 20 gr ağırlığa ulaşır (25).

2.3. Benign Prostat Hiperplazisi

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkeklerdeki en sık rahatsızlıklardan biridir. Erkeklerde 4. dekatta %30-40 oranında görülmekle birlikte bu oran 80 yaşın üzerindeki erkeklerde %70-80'i bulur. BPH histolojik bir

tanım olmakla birlikte kliniğe başvuru sebebi olan alt üriner sistem semptomlarından (AÜSS) ayırt edilmelidir (26).

BPH Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) kodu ile tanımlansa da hastada her zaman semptom oluşturmaz. Bunun için BPH'li birçok erkek bu durumdan dolayı kliniğe başvurup tedavi talebinde bulunmaz. Erkek hastalarda BPH nedeniyle oluşan semptomlar AÜSS olarak kliniğe yansır. AÜSS obstrüktif ve depolama semptomları olarak ikiye ayrılır. Obstrüktif semptomlar; idrar yapmaya başlamada yaşanan güçlük, zayıf idrar akımı, idrar yaparken zorlanma, idrarı tam boşaltamama hissi, idrarı uzun sürede boşaltma ve idrar retansiyonudur. Depolama semptomları ise sık idrara çıkma, gece idrara çıkma, ağrılı idrar çıkışı, ani idrara sıkışma hissi ve sıkışmaya bağlı idrar kaçırmadır. BPH tanısı olan erkeklerde AÜSS görülmeyebilir ancak BPH tanısı olmayan erkeklerde de prostatit, prostat kanseri, üretra darlığı, mesane boynu darlığı, mesane taşları, mesane kanseri gibi nedenlerle AÜSS gelişebilir. AÜSS prevalansı yaşla birlikte artar (27).

BPH ilk olarak glandüler ve stromal prostat dokusunda büyüyen ve çoğalan mikroskopik nodüller olarak ortaya çıkar (28).

2.3.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

2.3.2.1. Androjenler

Androjenler prostat bezindeki glandüler ve stromal hücrelerin çoğalmasına neden olur. Bu etki BPH etiolojisinde yer alan prostat bezi hücrelerinin çoğalması ve apoptozisi arasındaki dengeyi bozar (29).

Adrenal bez ve testisler tarafından üretilen testosteron tip 2 5 alfa redüktaz enzim aktivitesi ile dihidrotestosterona dönüştürülür (30).

Dihidrotestosteron (DHT) testosteronun güçlü bir metabolitidir ve BPH etyolojisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. DHT seviyesinin BPH prevalansı ve prostat volümü ile anlamlı ilişkisinin olduğu gösterilmiştir ().

Pejcic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BPH tanılı 93 hastaya yapılan biyopside prostat volümü <30 cc olan gruptaki hastalara göre prostat volümü 30 cc üzerinde olan gruptaki hastaların T ve DHT düzeyleri anlamlı ölçüde daha yüksek olarak saptanmıştır (31).

Erkeklerde testosteron seviyelerinin yaşla birlikte azalmasına karşın prostattaki DHT ve androjen reseptörleri sayısında artış gözlenir (32).

DHT androjen reseptörlerine testosterona göre daha yüksek etki gösterir (33).

2.3.2.2. Östrojenler

Erkeklerde kandaki östradiolün büyük kısmı kas ve yağ dokudaki T'un aromatzasyonundan üretilirken yaklaşık %20'si testisteki Leydig hücrelerinden salgılanır (34).

Östrojenler hedef dokudaki etkilerini östrojen reseptör alfa (ER α) ve östrojen reseptör beta (ER β) aracılığıyla gösterirler (35).

ER α ve ER β 'nın BPH patogenezindeki net etkisi açıklanamamıştır. Bu iki reseptör alt tipinin farklı etkileşimlere bağlı farklı fonksiyonlar gösterebileceği

düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda Er α 'nın prostatta daha çok hiperplazi ve inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36).

Er α prostatta stromal hücrelerde lokalize olurken, Er β prostatta epitel hücrelerinde yerleşmiştir. Er β genellikle prostatta hiperplaziyi inhibe eder. Er β knock-out farelerde prostat hiperplazisi görülebilirken bu durum Er α knock-out farelerde görülmez (37).

Wang ve arkadaşları ile yapılan bir çalışmada artan stromal aromataz seviyesi ile androjenden östrojene geçiş olduğu gösterildi. Androjenik yönde mekanizmalar bloke olduğunda östrojenik yönde mekanizma işleyerek BPH oluşumunu indükler (38).

Erkeklerin yaşlandıkça T seviyesi düştüğünden prostatın büyümesinin mantıksız olduğu düşünülebilir. Ancak androjenler azaldığında artan östrojen seviyeleri BPH'ye zemin hazırlar. Östrojenler bunu, androjenler azalsa bile androjen reseptörlerinin seviyesini artırarak yaparlar (28).

2.3.2.3. Apoptozis

BPH'li dokularda epitel ve stromal hücrelerdeki apoptozis/proliferasyon oranı normal dokulara göre daha düşük görülür. BPH'li hücrelerde apoptozis faktörü Bax'da azalma, anti-apoptotik faktör Bcl-2'de artma görülür (39, 40).

Prostat bezinde hücre çoğalması ve apoptozis arasındaki dengenin bozulması BPH oluşumuna neden olur. Androjenlerin de anti-apoptotik özellikleri göz önüne alındığında anti-androjenlerin apoptotik süreçleri uyararak BPH'nin medikal tedavisini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (41, 42).

2.3.2.4. İnflamasyon

BPH etyolojisinde inflamasyonun öne sürülmesi ilk olarak 1937'de gerçekleşti (43).

Kronik inflamasyon hücre DNA'ya zarar verip onandıktan sonra genetik istikrarsızlığa neden olabileceğinden birçok büyüme faktörü, kemokin ve sitokin oluşumunu indükler (44).

Zlotta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 320 Kafkasyalı ve 100 Asyalı erkeğin otopsilerininin % 70'inden fazlasında prostatta inflamasyon saptanmıştır. Çok değişkenli istatistiksel analizde kronik inflamasyonu olanlarda BPH'nin, kronik inflamasyon olmayanlara kıyasla yedi kat fazla olduğu görüldü (HR: 6,84; %95 CI: 4,05-11,78; $P < 0,0001$) (45).

MTOPS çalışmasında BPH/AÜSS'li kronik inflamasyonu olan hastaların kronik inflamasyonu olmayanlara kıyasla akut üriner retansiyon riski , AÜSS'de ve cerrahi endikasyonunda artış olduğu görüldü (46).

BPH'de proinflamatuvar sitokinlerde artış olduğu gösterilmiştir. IL-6, IL-8 ve IL-17 otokrin ve parakrin etkiyle COX-2 ekspresyonunu indükleyerek prostat stromal hücrelerinde artışa neden olabilir (47-49).

BPH' si olan erkeklerin prostat örnekleri incelendiğinde bu örneklerde kronik inflamasyon olduğu saptanmış olup kronik inflamasyonun varlığı ve derecesinin doğrudan prostat hacmiyle ilişkili olduğu ortaya konmuştur (50).

İnflamatuar mediatörler apoptozisi engelleyip prostat hücre ölümünü azaltarak ve sitokinler aracılığıyla büyüme faktörlerini uyararak prostat epitel ve stromal hücrelerin çoğalmasına katkıda bulunabilir (9).

Robert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BPH nedeniyle operasyon olan hastaların prostatektomi örnekleri incelenmiş ve %81 oranında inflamasyona rastlanmıştır (51).

2.3.2.5. Stromal-Epitelyal Etkileşim

Stromal-epitelyal etkileşimlerin prostat büyümesinde merkezi düzenleyici roller oynadığı gösterilmiştir (52).

63 erkeği kapsayan otopsi çalışmasında prostat örnekleri incelendiğinde BPH nodüllerinin transizyonel zondan kaynaklandığı ve bunun prostat glandüler hücrelerin stromal hücreler ile olan etkileşimine bağlı olduğu belirtilmiştir (53).

Cunha ve arkadaşları androjen regülasyonu ve parakrin etkileşimlerin prostat büyümesi ve gelişimi için önemli olduğunu göstererek prostatta stromal-epitel hücre etkileşiminin rolünü göstermişlerdir (54, 55).

Prostatta stromal ve epitel hücreleri yakın ilişki içerisindedir. Bu hücreler arasındaki etkileşimle prostatın homeostazı sağlanabilir. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Transforming Büyüme Faktörü alfa (TGF- α) ve Transforming Büyüme Faktörü beta (TGF- β) gibi birçok büyüme faktörü stromal-epitelyal etkileşimi indükleyici rol üstlenir (56).

2.3.2.6. Büyüme Faktörleri

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), BPH gelişiminde önemli bir rol üstlenir. BPH'li stromal prostat hücrelerinde IGF-I ve IGF-II reseptör seviyeleri normal prostat dokularına kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda BPH'li hücrelerde periüretal dokudaki stromal hücrelerde normal stromal hücrelere göre IGF-2 ve DHT aktivitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (57).

Colao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akromegali nedeniyle IGF-I ve Growth Hormon (GH) seviyesi arttığı için prostat hacmi artan erkekler IGF-I ve GH seviyesi normale döndüğünde prostat hacimlerinin normale döndüğü görüldü (58).

FGF 1,2 ve 7'nin prostat stromal-epitelyal etkileşimi indükleyerek BPH oluşumuna zemin hazırladığı gösterilmiştir. İnterlökin 1 alfanın (IL-1 α) parakrin etkiyle FGF-7'yi indüklediği düşünülmüştür (59).

FGF-10'un prostat tomurcuğunun gelişiminde rol almadığı ancak büyüyen prostat epiteli için indükleyici rol oynadığı gösterilmiştir (60).

BPH'de TGF- β reseptör 2'nin fazla miktarda ekspresyonu gösterilmiş ve artmış prostat volümü ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (61).

BPH'li hastalarda TGF- β 1'in stromal hücreler tarafından aşırı salgılandığı gösterilerek stromal ve epitel hücrelerin biyolojik davranışlarını etkilediği saptanmıştır (62, 63).

2.3.2.7. Genetik

Yapılan aile ve ikiz çalışmalarında genetik faktörlerin BPH için önemli bir etmen olduğu çıkarımına ulaşılmıştır. Glynn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal popülasyona göre BPH nedeniyle cerrahi operasyon yapılan vaka örnekleminin birinci dereceden akrabalarında BPH nedeniyle cerrahi operasyon geçirme riski dört kat yüksek bulunmuştur (64).

Bir diğer çalışmada BPE (iyi huylu semptomatik prostat büyümesi) öyküsü olan erkeklerin birinci derece yakınlarında orta ve şiddetli AÜSS için 1.5 katlık bir risk artış oranı gösterilmiştir (95% güven aralığı [GA], 1,1-1,7) (65).

Sanda ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada genetik geçişin sporadik BPH'ye göre daha erken başlangıçlı ve daha yüksek prostat hacmiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

2.3.2.8. Yaş

BPH yaşlı erkeklerde kaçınılmaz bir durumdur ve yaşla birlikte sıklığı artar. 65 yaşına kadar erkeklerin yaklaşık %60'ını etkiler (67).

Özellikle 50 yaş üstü erkeklerde AÜSS özel olarak ele alınmalıdır. Bu semptomları dolum ve boşaltım semptomları olarak analiz etmek medikal tedavi seçiminde belirleyici olacaktır (68).

2.3.2.9. D Vitamini

Düşük D vitamini düzeylerinin prostat apoptozunu azaltarak BPH ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (69).

Yeterli D vitamini alımının (6000 IU/gün), BPH'li hastalarda prostat hacmini azaltabildiği gözlenmiştir (70).

2.3.2.10. Metabolik Sendrom

Baltimore Yaşlanma Uzunlamasına Çalışmasında vücut kitle indeksindeki (VKİ) her 1 kg/m² artış prostat volümünde 0.4 ml'lik artışa tekabül etmektedir. Obez katılımcılarda prostat büyümesi riski obez olmayanlara kıyasla 3.5 kat fazla bulunmuştur (71).

Park HK ve ark., Jeong JH ve ark., Ohgaki K. Ve ark. , Yang TK ve ark. ın yaptığı araştırmalar sonucunda BPH'li erkeklerde metabolik sendrom görülme sıklığının %26,7 ile %55,4 arasında görüldüğü gösterilmiştir (72-75).

Yapılan bir çalışmada metabolik sendromlu hastalarda metabolik sendromlu olmayanlara kıyasla prostat volümlerinin daha fazla olduğu ancak Uluslararası Prostat Semptom Skorlarında (IPSS) fark olmadığı saptanmıştır (76).

Yapılan çalışmalarda omega 3'ten zengin düşük yağlı diyetlerin BPH gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Omega 3yağ asidi seviyesinin BPH'li hastalarda önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (77).

2.3.3. Tanı

2.3.3.1. Öykü

AÜSS şikayeti ile gelen hastadan alınan anamnez mevcut semptomların ilaçlar (diüretikler, antidepresanlar, antikolinerjikler vb.), yaşam tarzı özellikleri (aşırı sıvı alımı, kafein ve alkol kullanımı vb.), tıbbi durumlar (idrar yolu

enfeksiyonları, aşırı aktif mesane, kronik bakteriyel prostatit, kötü glisemik kontrol, nörolojik hastalıklar vs.) gibi durumlardan oluşup oluşmadığını saptayabilir (78).

2.3.3.2. Fizik Muayene

Dijital rektal muayene, prostat adenomunu olası bir prostat kötü huylu kitlesinden ayırt etme noktasında önem taşır. Bir kılavuza göre dijital rektal muayenede prostat düz hissedildiğinde büyük ihtimalle küçük, küresel olarak hissedildiğinde büyük olma ihtimalinin yüksek olduğu kabul edilir. Bir başka teknik de bir parmak genişliğinin 15-20 gr prostatı temsil etmesidir (79).

50 yaş üzeri ve en az 10 yıl yaşam beklentisi olan erkeklere PSA testi ve rektal muayenenin yapılması AUA ve Amerikan Kanser Derneği tarafından önerilmektedir. Siyahi erkekler ve birinci derece akrabalarında prostat kanseri öyküsü olanlar daha yüksek risk taşıdığından bu gruba 45 yaşından itibaren PSA testi ve rektal muayene önerilmektedir (80).

Mesanedeki olası bir distansiyon suprapubik bölgeye yapılan muayene ile saptanabilir. AÜSS'ye neden olabilecek meatal stenoz, fimozis gibi durumlar da yapılacak penil muayene ile saptanabilir (81).

2.3.3.3. İdrar Tahlili

Hastalar için idrar tahlili yapılmalıdır. Dipstick testi ile hematüri, lökositüri, proteinüri ve glikozüri tespit edilebilir. AÜSS ile gelen hastalarda idrar

tekkiki alınmasını Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ve Uluslararası Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) önermektedir (26, 82).

Normal olarak yorumlanan idrar tetkiki sonuçları BPH'den idrar yolu enfeksiyonları, mesane kanseri, mesane taşı gibi durumların dışlanmasına yardımcı olur (83).

2.3.3.4. Kreatinin

Özellikle obsrükatif işeme semptomları olan BPH'li hastalarda idrar retansiyonu, hidronefroz, böbrek yetmezliği görülebilir. AÜSS'si olan hastaların yaklaşık %11'inde böbrek yetmezliği görülür (84).

Hastadan alınan anamnezde ve klinik incelemede böbrek fonksiyon bozukluğu şüphesi olması veya hastaya cerrahi müdahale düşünülmesi halinde böbrek fonksiyonu değerlendirilmesi yapılmalıdır (85).

2.3.3.5. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA sadece prostat epitel hücreleri tarafından üretilen bir serin proteazdır. Serum total PSA değeri prostat hacminin her bir mililitre artışında %4 artar (86).

PSA testi hastanın yaşam beklentisi 10 yıldan fazlaysa ve prostat kanseri tanısı tedavi yaklaşımını değiştirecekse yapılmalıdır (87).

PSA seviyeleri prostat hacmi ile ilişkilidir. Dördüncü dekaddaki erkeklerde 1.6 ng/ml'den, beşinci dekaddaki erkeklerde 2.0 ng/ml'den, altıncı dekaddaki erkelerde 2.3 ng/ml'den fazla PSA seviyeleri 40 ml'den büyük prostat hacimleri için %70 duyarlılık ve %70 spesifiteye sahiptir (88).

Serbest/total PSA oranı BPH ve prostat kanseri ayırdını sağlamak için kullanılmakta olup bu oranın düşmesi prostat kanseri riskinin artışı ile ilişkilendirilmiştir (89).

2.3.3.6. Üroflowmetri testi

İdrar akım hızı pisuarın içine yerleştirilen bir akım ölçer ile hesaplanır. Maksimum idrar akım hızı, maksimum idrar akımına kadar geçen süre, ortalama idrar akım hızı, boşaltılan idrar volümü analiz edilerek idrar akımı grafikte gösterilir. Uygun bir test için boşaltılan idrar hacmi en az 150 ml olmalıdır. Maksimum idrar akımının <10 ml/s olması anormal olarak yorumlanır (90).

Ortalama akış hızı 14-45 yaş erkeklerde 21 ml/s, 46-65 yaş erkeklerde 12 ml/s, 66-80 yaş erkeklerde 9 ml/s değerleri normal olarak kabul edilir (91, 92).

2.3.3.7. Mesane Günlüğü

Hastaların birkaç gün boyunca mesane günlüğü tutması mesane kapasitesi hakkında bilgi verir. Nokturi gibi depolama semptomlarının saptanmasında yardımcıdır. Poliüri ve aşırı sıvı alımının tespitinde de yardımcı olabilir. Günlükler hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve alternatif tedavilerin önerilmesinde de yardımcı olabilir (93).

Mesane günlüklerinin en az 3 günlük olması önerilmektedir (94).

Tarih:	Uyanma Zamanı:		Yatma Zamanı:	
Zaman	İçecekler (tipi ve miktarı)	İdrar miktarı (ml)	Ani idrar yapma hissi oldu mu?	İdrar kaçırdı mı?
Örnek	Bir bardak su (200 ml)	250 ml	Evet / Hayır	Evet / Hayır
06:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
07:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
08:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
09:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
10:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
11:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
12:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
13:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
14:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
15:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
16:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
17:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
18:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
19:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
20:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
21:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
22:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
23:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
00:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
01:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
02:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
03:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
04:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır
05:00			Evet / Hayır	Evet / Hayır

[https://www.eu-focus.europanurology.com/article/S2405-4569\(22\)00002-5/fulltext__](https://www.eu-focus.europanurology.com/article/S2405-4569(22)00002-5/fulltext__) adresindeki şekilden yararlanılarak tarafımızca çizilmiştir.

Şekil 1. Mesane günlüğü form örneği.

2.3.3.8. IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skoru) Formu

IPSS formları depolama ve boşaltım semptomlarının şiddetini yaşam kalitesi sorularıyla değerlendirmek için kullanılır. IPSS formları ayrıca semptomların ilerlemesini ve şiddetini kıyaslamak için birden fazla kez yapılabilir. Ancak IPSS formu tek başına tanı koydurmaz, diğer tanı testleri ile beraber değerlendirilir (95).

Anket sonucunda 0-35 arasında puan verilir (1-7 puan hafif şiddette semptomlar, 8-19 puan orta şiddette semptomlar, 20-35 puan yüksek şiddette semptomlar). Sonuçlar subjektif verilere dayanır (96).

Son bir ay içerisinde;	Hiç	Beşte birden az	Yarıdan az	Yarı yarıya	Yarıdan çok (sık)	Hemen her zaman	Skor
İdrar yaptıktan sonra mesanenizin tam boşalmadığı hissine ne sıklıkta kapıldınız?	0	1	2	3	4	5	
İdrar yaptıktan sonra iki saat içinde tekrar idrar yapma hissini ne sıklıkta duydunuz?	0	1	2	3	4	5	
İdrar yaparken birkaç kez idrar akımının kesilip tekrar başlama durumunu ne sıklıkta yaşadınız?	0	1	2	3	4	5	
İdrarınızı ne sıklıkta tutmakta zorlandınız?	0	1	2	3	4	5	
İdrar akımında ne sıklıkta zayıflama yaşadınız?	0	1	2	3	4	5	
İdrara başlarken ne sıklıkta <u>ıkınma</u> ya da zorlanma yaşadınız?	0	1	2	3	4	5	
Son bir ay içerisinde;	Hiç	Bir kez	İki kez	Üç kez	4 kez	5 ya da daha fazla kez	Skor
Gece kaç defa idrar hissi ile uyanıp tualete gitmeniz gerektiği?	0	1	2	3	4	5	
Total Skor:							
Total skor; 0-7: Hafif Semptomlar 8-19: Orta Düzeyde Semptomlar 20-35: Şiddetli Semptomlar							

<https://www.uptodate.com/contents/calculator-american-urological-association-uaa-urinary-symptom-score> adresindeki verilerden yararlanılarak tarafımızca çizilmiştir.

Şekil 2. IPSS formu örneği.

2.3.3.9. Ürodinami

AÜSS’li yaşlı erkeklerde yapılan ürodinamide saptanan en sık durum %60 oranında detrusör aşırı aktivitesidir. Mesane çıkım obstrüksiyonu hastaların %30-40’ında saptanır (97).

Uluslararası Kontinans Birliği tarafından basınç-akım çalışması mesane çıkım tıkanıklığının teşhisinde altın standart olarak bildirilmiştir. Basınç-akım çalışmasında mesane çıkım obstrüksiyon indeksi (BOOI) en yaygın olarak kullanılan değerdir (98).

Basınç-akım çalışmaları işeme sırasında mesane içi basıncını ler. Cerrahi tedaviye yanıtı öngörmede zayıf olduğu için nörolojik disfonksiyon şüphesi ve semptomlar ile klinik verilerin uyumsuz olması dışında rutin olarak nerilmezler (99).

2.3.3.10. Görüntüleme

Prostat hacminin değerlendirilmesi için transabdominal ultrason (TAUS) ve transrektal ultrason (TRUS) kullanılır. Yapılan ultrason görüntüleme ile prostatın yüksekliği, genişliği ve uzunluğu ölçülerek hacmi hesaplanır. TRUS ile yapılan prostat hacmi hesaplaması TAUS ile yapıłana göre daha doğru sonuç verir (100).

TRUS yapılma endikasyonları; rektal muayenede patoloji saptanması, yüksek PSA düzeyleri, prostat bezinin iltihabı, apsesi, cerrahi için uygunluk gibi durumlardır (101).

st üriner sistem değerlendirilmesi için öncelikle riner US ve abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) nerilir. Böbrek yetmezliği, hematüri, ürolitiazis gibi durumlarda st üriner sistem görüntülenmesine ihtiyaç duyulur (102).

Mesane ultrasonu ; post voiding rezidü idrar hacmi (PVR) lm, mesane taşlarının görüntülenmesi, mesane duvar kalınlığı ölçümü ve mesane lümeninde

prostat lobunun görüntülenmesinde faydalıdır. PVR >35 gr olan hastalarda daha düşük PVR saptanan hastalara göre akut idrar retansiyon gelişiminin %13.4 fazla olduğu saptanmıştır (103).

PVR işemenin tamamlanmasından sonra yapılan mesane ultrasonu ile değerlendirilir ve >100 ml olması patolojik olarak kabul edilir (104).

2.3.3.11. Sistoüretroskopi

AÜSS'li hastalarda üretra darlığı ve mesane kanseri şüphesi, hematüri, alt üriner sistemde bilinen bir anomali varlığında veya bu anomali nedeniyle geçirilmiş bir cerrahi öykü varsa sistoüretroskopi endikedir. Sistoüretroskopi yapılacak cerrahi işlem öncesi rutin olarak düşünülmemelidir (105).

2.3.4. Tedavi

2.3.4.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Hafif semptomları olan (IPSS <8), komplikasyon gelişme riski düşük olan hastalarda dikkatli bir takip yaklaşımı önerilir (26).

Yaşam tarzı değişiklikleri çerçevesinde hastalara alkol ve kafeinden sakınmaları, gevşeme egzersizleri ve dikkat dağıtma tekniklerini uygulamaları, sıvı alımını düzenlenmesi, kullanılan ilaçların düzenlenmesi ve semptomların sürekli değerlendirilmesi önerilebilir (106).

2.3.4.2. Medikal Tedaviler

2.3.4.2.1. Alfa Blokerler

Alfa 1a reseptörlerinin BPH'li hastalarda yaklaşık 9 kat arttığı görülmüştür (107).

Alfa bloker ilaçlar sempatik aktiviteyi bloke ederek mesane boynu ve prostat düz kaslarını gevşetme etkileriyle BPH tedavisinde kullanılırlar (108).

Alfa blokerler ilaçların BPH'ye bağlı semptomları iyileştirmede etkileri benzer olmakla birlikte maksimum etkinlik genellikle tedavinin ilk ayı içinde görülür. İlacı iyi tolere eden ve BPH'ye bağlı semptomları azalan erkeklerin genellikle uzun yıllar süresince tolere edilerek terapötik etkisi devam eder (109).

Günümüzde BPH tedavisinde kullanılan alfa blokerler; alfuzosin, doksazosin, silodosin, tamsulosin ve terazosindir. Bu preparatlar arasında tedavi etkisi açısından ciddi farklar olmamakla birlikte IPSS'de ortalama 4-6 puanlık düşüşe neden olarak monoterapide önemli fayda sağlarlar (110).

Amerikan Üroloji Derneği; BPH'ye bağlı orta ve şiddetli AÜSS olan hastalarda alfa bloker tedaviyi önermektedir. Yapılan çalışmalarda yaygın olarak kullanılan alfa 1 blokerlerin idrar akımında ve AÜSS'de plaseboya göre anlamlı derecede iyileştirme yaptığı gösterilmiştir. Maksimum idrar akım hızında %15-30, IPSS'de %30-45 iyileşme saptanmıştır (111).

Silodosin, tamsulosin, alfuzosin ve terazosin gibi üroselektif ajanların maksimum idrar akım hızında ve IPSS’de anlamlı etki yarattığı gösterilmiştir (112).

Doksazosin ve terazosin yapılarında kinazolin iskeleti içerirler ve alfa 1 reseptörler ile non-spesifik etkileşim gösterirler (113).

Alfa bloker kullanımına bağlı hastalarda hipotansiyon, yorgunluk, baş dönmesi görülebilir (108).

Ayrıca alfa bloker tedavi ile retrograd ejakulasyon şikayeti görülebilir (114).

Bu nedenle alfa bloker tedavisi planlanırken hastanın yaşı, kan basıncı profili ve ejakulatuvar disfonksiyon gibi durumlar değerlendirilmelidir (111).

2.3.4.2.2. Antikolinerjikler

Mesane çıkış obstrüksiyonuna bağlı AÜSS görülen BPH’li erkeklerin yaklaşık %50’sinde boşaltım semptomları görülür (115, 116).

Deneysel çalışmalarda muskarinik reseptörlerin prostat hacminde büyümeye neden olduğu gösterilmiş ve antimuskarinik ilaç gruplarının reseptör etkisinin bloklanmasıyla prostat hacminde de azalmaya neden olabileceği düşünülmüştür (117).

Günümüzde antikolinerjik etki mekanizmaları ile darifenasin, oksibutin, propiverin, solifenasin, tolterodin ve trospiyum preparatları kullanılmaktadır (118, 119).

Antimuskarinikler mesanede yüksek rezidüel volümü olan infravezikal obstrüksiyonlu BPH hastalarında akut idrar retansiyonu gelişme riski nedeniyle çok dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (120).

2.3.4.2.3. 5 Alfa Redüktaz İnhibitörleri

5 alfa redüktaz inhibitörleri (5 ARİ) T'dan DHT dönüşümünü engelleyip prostat hacmini azaltarak BPH tedavisinde kullanılırlar (121).

Dutasterid (0,5 mg/gün) ve finasteridin (5 mg/gün) karşılaştırıldığı çalışmada 24 haftalık tedaviden sonra DHT düzeyinin dutasterid grubunda %95, finasterid grubunda %71 oranında düştüğü görülmüştür (122).

40 ml'den büyük prostat hacmi olan, uzun süreli tedaviye uyumlu baskın olarak boşaltım semptomları olan hastalarda 5 ARİ tedavisi (finasterid, dutasterid) planlanabilir (123).

Finasterid temel olarak 5 alfa redüktazın tip 2 izoenzimi üzerinden etki gösterir. Bazı çalışmalarda BPH'li erkeklerde finasterid tedavisinin akut idrar retansiyonu görülme ve cerrahiye ihtiyaç duyulması açısından alfa 1 blokerlere göre üstün olduğu gösterilmiştir (124).

Dutasterid, finasteridden farklı olarak 5 alfa redüktazın hem tip 1 hem de tip 2 izoenzimlerini bloke eder (125).

Yapılan çalışmalarda dutasteridin finasteride göre 5 alfa redüktazın tip 1 izoenzimi üzerinde 45 kat; tip 2 izoenzimi üzerinde 2.5 kat fazla inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (126, 127).

Testosterondan DHT dönüşümünü engelleyerek prostat hacminin küçülmesine neden olan 5 ARİ'leri dolaylı yoldan PSA'yı de düşürürler (128).

Yaptıkları PSA düşüşü nedeniyle prostat kanseri taramasında 5 ARİ kullanan hastaların PSA'ları iki ile çarpılarak değerlendirme yapılır (129).

Finasterid kullanımı ile ilişkili yan etkiler; libido azalması, jinekomasti, ejakuluar disfonksiyon ve ortostatik hipotansiyondur (130).

Dört yıl boyunca dutasterid kullanan erkek hastalarda yapılan çalışmada cinsel yan etki oranı süreç içinde genel olarak azalırken jinekomastinin görülme sıklığının nispeten sabit kaldığı gözlenmiştir (131).

2.3.4.2.4. Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri

PDE5İ'nin BPH tedavisinde; cGMP aracılı protein kinaz inaktivasyonu, prostatta nitrik oksit sentaz (NOS) ve nitrik oksit (NO) düzeyinin artması, mesane, prostat ve penil otonomik hiperaktivitenin azalması ve pelvik iskeminin azalmasına neden olur (132).

Fosfodiesteraz insan üretra, prostat ve mesanesinde de bulunduğu için PDE5İ'lerinin BPH tedavisinde de faydalı olabileceği düşünülmüştür (133).

PDE5İ ilaç grubu erektil disfonksiyon tedavisinde birinci basamak tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır (134).

PDE5'ni BPH tedavisinde kullanmanın avantajı BPH ve erektil disfonksiyonu aynı anda tedavi etme olasılığının artmasıdır (135).

Gacci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BPH'li hastalarda PDE5İ kullanımının AÜSS ve erektil disfonksiyonu önemli ölçüde azalttığı ortaya koyulmuştur (136).

2.3.4.2.5. Beta-3 Agonistleri

Mirabegron gibi beta-3 agonistleri, hem mesane hem prostat düz kaslarında gevşeme etkileri ile depolama semptomlarında rahatlama sağlayarak BPH tedavisinde yerini almıştır (137).

Üç ay boyunca mirabegron tedavisi verilen 45 yaş üstü iki yüz erkeği kapsayan bir çalışmada plaseboya kıyasla urgency ve pollaküride önemli derecede azalma olduğu gösterilmiştir (138).

Antikolinerjik tedavide görülen ağız kuruluğu, bulanık görme ve kabızlık gibi yan etkiler mirabegron tedavisinde önemli oranda az olarak görülür (139).

2.3.4.2.6. Kombinasyon Tedavileri

Alfa blokerler ve 5ARI'ların tek başlarına BPH tedavisinde başarılı oldukları gösterilmişse de yapılan çalışmalarda bu iki ilaç grubunun kombinasyon tedavilerinin monoterapiye göre daha başarılı oldukları gösterilmiştir (110).

Yapılan bir çalışmada dutasterid ve tamsulosin kombinasyonunun akut üriner retansiyon riski ve BPH nedeniyle cerrahi gereksinimi üzerinde durulmuştur. Çalışmaya alınan 4844 erkeğin 3195'i dört yıl boyunca takip edilerek kombinasyon tedavisinin akut üriner retansiyon ve BPH nedeniyle cerrahi gereksinim riskini tek başına dutasterid tedavisine oranla %20, tek başına

tamsulosin tedavisine oranla %66 azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada kombinasyon tedavisinin her iki ilaç grubunun monoterapisi ile karşılaştırıldığında IPSS'da daha fazla azaltma yaptığı tespit edilmiştir (tamsulosinde 6.3, dutasteridde 5.3 puan) (140).

Yapılan bir çalışmada tamsulosin 0,4 mg ve tadalafil 20 mg tedavi kombinasyonunun kan basıncında önemli bir düşüş yapmadığı gösterilmiştir (141).

Tamsulosin/sildenafil, tamsulosin/vardenafil ve alfuzosin/tadalafil kombinasyon tedavisi uygulanan hastalar alfa bloker monoterapisi alan hastalar ile karşılaştırıldığında idrar akım hızlarında ve işeme semptom skorlarında daha iyi sonuçlar alındığı saptanmıştır (142).

Alfa bloker ve antikolinergik kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların işeme sonrası mesanedeki idrar volümü > 150 ml olanlara göre işeme sonrası mesanedeki idrar volümü <150 ml olan hastalarda akut idrar retansiyonu görülme riski önemli miktarda düşüş gösterir (143).

SATURN çalışmasında işeme ve depolama semptomları olan erkek hastalarda solifenasinin 3,6,9 mg'lık preparatları ile tamsulosin 0,4 mg kombine edilerek tamsulosin monoterapisi ve kombinasyon tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldı. Kombinasyon tedavi gruplarında IPSS'de anlamlı bir düşüş olmamasına rağmen pollaküri ve her işemede yapılan idrar volümünde anlamlı düzelmeler saptandı. Bütün kombinasyon tedavi gruplarında yan etki (akut idrar retansiyonu, ağız kuruluğu, kabızlık vs.) profilinin hasta güvenliğini riske

atmayacak şekilde düşük olduğu görüldü. Çalışmada yer alan orta ve şiddetli AÜSS olan hastaların kombinasyon tedavisi tamsulosin/solifenasin 0,4/6 mg ve 0,4/9 mg dozda tedavi alan kolunda tamsulosin monoterapisine göre işeme ve depolama semptomlarında istatistik olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür (144).

Yapılan bir analizde tamsulosin ile mirabegron kombinasyonunun BPH'li obstrüksiyon ile beraber aşırı aktif mesane semptomları bulunan hasta grubunda tedavi sonuçlarının tamsulosin monoterapisine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (145).

Wada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BPH'ye bağlı AÜSS olan tadalafil tedavisi altındaki erkek hastalarda tedaviye dutasterid eklenmesinin iyi bir tedavi alternatifi olduğu gösterilmiştir (146).

2.3.4.2.7. Fitoterapi

Fitoterapi BPH'ye bağlı AÜSS tedavisi için alternatif bir yöntemdir. Bu yöntem antik çağa kadar uzanır ve milattan önce 15 yılına kadar kanıtları vardır (147).

Yapılan bir incelemede serenoa repensin (saw palmetto) hafif orta şiddetli AÜSS'de bir tedavi alternatifi olduğu ve kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir (148).

Yapılan başka bir çalışmada pygeum africanumun (prunus africana) BPH'li hastalarda IPSS ve üroflowmetri parametrelerinde güvenli bir şekilde kullanım ile düzelme sağlayarak yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (149).

Kabak çekirdeklerinde gösterilen anti inflamatuvar mekanizma ile BPH tedavisinde yeni bir seçenek ortaya sunulmuştur (150).

Friederich ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2245 BPH tanılı hasta üç ay boyunca kabak çekirdeği ile tedavi altında izlenmiş ve bu hastaların IPSS'inde %41,4; yaşam kalitesi skorunda %46,1 lik iyileşme saptanmıştır (151).

Keten tohumu (*linum usitatissimum*) için yapılan randomize kontrollü çalışmada dört ay boyunca farklı keten tohumu dozlarında tedavi edilen BPH hastalarında IPSS ve yaşam kalitesi skorlarında iyileşmeler olduğu görülmüştür (152).

2.3.4.3. Cerrahi Tedaviler

Böbrek yetmezliği, makroskobik hematüri, mesane taşı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu veya medikal tedaviye dirençli AÜSS olan BPH hastalarında cerrahi tedavi önerilir (153).

2.3.4.3.1. Prostat Rezeksiyonu

2.3.4.3.1.1 Transüretal Prostat Rezeksiyonu (TUR-P)

Prostat hacmi 30-80 cc aralığında AÜSS olan BPH'li erkeklerde TUR-P temel cerrahi teknik olarak kabul edilir. Bu teknikte prostatın transizyonel zondan prostat dokusu rezeke edilerek prostat hacmi ve PSA'da %25-58'lik azalma sağlanır (154, 155).

TUR-P hala etkili ve güvenli kabul edilse de transfüzyon gerektiren kanama ve TURP sendromuna yol açan yıkama solüsyonu emilimi gibi olası

sorunlardan dolayı 100 gramdan büyük prostatlar için uygun bir yöntem değildir (156, 157).

Monopolar TUR-P'de TUR sendromunun fazla görülme riski 1990'lı yılların sonunda bipolar TUR-P'nin ortaya çıkışı ile oldukça azalmıştır. Bipolar TUR-P ayrıca monopolar TUR-P'nin aksine izotonik sıvıların kullanımını mümkün kılar (158).

Yapılan çalışmalar sonucunda TUR-P sonrasında IPSS'inde ortalama düşüş %70.6 olarak saptanmıştır (159).

TUR-P'de cerrahın isteğine göre minimal (loj açılana kadar) ve maksimal (prostat kapsülü görülene kadar) rezeksiyon yapılır. Yapılan çalışmalarda minimal ve maksimal TUR-P sonuçları arasında anlamlı fark bildirilmemiştir (160).

TUR-P için önemli yan etkiler; retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon ve inkontinanstır. Mesane boynunun kasılması sonucu sağlanan antegrad ejakülasyon mekanizmasının TUR-P cerrahisinde mesane boynunun rezeksiyonu sonucu hemen hemen hepsinde retrograd ejakülasyon olarak değiştiği görülmüştür. Erektile disfonksiyon TUR-P ilişkili termal sinir hasarı ve emosyonel stres ile ilişkilendirilmiş ve %4-40 oranında bildirilse de bu oranın bildirilen rakamların daha altında olduğu gösterilmiştir (161, 162).

2.3.4.3.1.2. Prostatın Transüretal İnsizyonu

Prostatın transüretal insizyonu (TUIP) genellikle daha küçük prostatı olan (30 cc) erkekler için uygundur (163).

TUIP ve TUR-P'yi karşılaştıran bazı çalışmalarda post operatif IPSS'lerinin benzer olduğu ancak TUR-P'de maksimum idrar akımının daha iyi olduğu gözlenmiştir. TUIP'de retrograd ejakülasyonun TUR-P ye göre önemli ölçüde az görüldüğü saptanmıştır (164).

2.3.4.3.1.3. Holmium Lazer Prostat Rezeksiyonu (HoLRP)

HoLRP, BPH endoürolojik cerrahisinde alternatif yöntemlerden birisidir (165).

Yapılan bir çalışmada HoLRP'nin TUR-P'ye göre daha uzun ameliyat süreleri olmasına karşın kanama, kateterizasyon süresi hastanede kalış sürelerinde daha avantajlı olduğu görülmüştür (166).

2.3.4.3.1.4. Thulium Lazer Prostat Vaporezeksiyonu (ThuVAP)

ThuVAP tekniğinde prostatı buharlaştırmak ve rezeke etmek için 2000 nm dalga boyunda thulium lazer kullanılır (167).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ThuVAP etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırıldığında HoLEP ile benzer sonuçlar göstermiştir (168).

ThuVAP ile TUR-P'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada post operatif idrar akım hızında ve IPSS'indeki iyileşmeler her iki hasta grubunda eşdeğer olarak raporlanmıştır (169).

2.3.4.3.2. Prostat Enükleasyonu

2.3.4.3.2.1. Açık Prostatektomi

Açık prostatektomi tekniği 100 gr ve üzerindeki prostatlarda BPH cerrahisinin geleneksel tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir (170).

Çoğunlukla transvezikal yapılmakla birlikte retropubik olarak da yapılabilir. Açık prostatektominin erken komplikasyonları arasında kanama, sepsis ve idrar retansiyonu bulunur. Geç komplikasyonlar arasında en sık mesane boynu darlığı görülür (%2-3) (171).

Laparoskopik ve robot yardımı ile yapılan basit prostatektomilerde standart açık prostatektomi yöntemine göre kanama oranlarında önemli miktarda düşüş görülmüştür (172).

2.3.4.3.2.2. Prostatın Bipolar Transüretral Enükleasyonu

Prostatın bipolar transüretral enükleasyonu (BipolEP) 2006 yılında HoLEP'in alternatifi olarak ortaya çıktı ve HoLEP ile benzer sonuçlar gösterdi (173).

Prostat bezinin cerrahi kapsül sınırı boyunca rezektoskop ucu ile enükleasyonu yapılır ve halka elektrod ile enükleasyon yapılmış doku diseke edilir. Bu yöntem ile 250 gr'a kadar prostat dokularının enükleasyonu gerçekleştirilebilmektedir (174).

BipolEP'in post operatif kanama, geçici inkontinans, post operatif prostat hacmi ve PSA açısından TUR-P'ye üstün olduğu gösterilmiştir (175).

2.3.4.3.2.3. Prostatın Holmium Lazer Enükleasyonu

Prostatın holmium lazer enükleasyonunun (HoLEP) özellikle 80 cc'den büyük prostat hacmine sahip hastalarda etkinlik açısından açık prostatektomi ile eşdeğer olduğu ancak kanama komplikasyonlarının açık prostatektomiye göre HoLEP'de daha az görüldüğü randomize çalışmalarda gösterilmiştir (176).

HoLEP BPH'li hastalarda TURP ve açık prostatektomiye çok güçlü bir alternatif tedavi haline gelmiştir. Das ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HoLEP'in diğer cerrahi tedavilere göre etkinlik ve güvenlik olarak olumlu sonuçları gösterilmiştir (177).

HoLEP'te cerrahi deneyim arttıkça enükleasyon süresi azalmakta ancak morselasyon süresi alet ve prostat hacmine bağlı olduğundan genellikle sabit kalmaktadır (178).

2.3.4.3.2.4. Prostatın Thulium Lazer Enükleasyonu

Prostatın thulium lazer enükleasyonu (ThuLEP) ilk olarak 2010 yılında tanıtıldı (179).

ThuLEP'de 2013 nm dalga boyunda üretilen sürekli dalga ile kullanılan ayara göre doku rezeke edilebilir veya vaporize edilebilir (180).

Tang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ThuLEP TURP ile yan etki profili açısından karşılaştırılmış ve ThuLEP'de TUR-P'ye göre kan transfüzyonu gerektirecek kanama, üretra darlığı ve TUR sendromunun daha az görüldüğü gösterilmiştir. Her iki cerrahi teknik arasında cerrahi sonrası kateterizasyon

gereksinimi, geçici inkontinans ve retrograd ejakülasyon durumları benzer oranda görülmüştür (181).

2.3.4.3.2.5. Prostatın Diyet Lazer Enükleasyonu (DiLEP)

Prostatın diyet lazer enükleasyonu (DiLEP) ilk olarak 2011 yılında Lusuardi ve arkadaşları ve Buisan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma grupları ile sunuldu (182, 183).

DiLEP ve TUR-P'yi karşılaştıran 115 hastadan oluşan bir çalışmada idrar akım hızı, IPSS ve PVR'de 6 aylık takipte sonuçlar benzer olmasına rağmen 24 aylık takip sonunda TUR-P'nin DiLEP'na göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (184).

Başka bir çalışmada ortalama prostat hacmi 59,5 gr olan 60 hastada DiLEP ve TUR-P'nin etkinliği ve güvenliliği karşılaştırıldı. 6 aylık takipte DiLEP'in daha az kanama, kateterizasyon ve hastanede kalış süresi ilişkili olduğu gösterilirken işeme fonksiyonlarına etki açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (182).

2.3.4.3.2.6. Prostatın Thulium Fiber Lazer Enükleasyonu (ThuFLEP)

ThuFLEP tekniği dokuyu minimal şekilde penetre etmeye izin vererek daha hassas kesiler yaparak doku hasarını azaltmaya imkan sağlar (185).

Enikeev ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ThuFLEP'in açık prostatektomiye göre hastanede kalış süresi, günlük aktivitelere dönüş süresi ve rehabilitasyon süresinde önemli bir azalma sağladığı gösterilmiştir (186).

2.3.4.3.3. Prostat Vaporizasyonu

2.3.4.3.3.1. Prostatın Greenlight Lazerle Vaporizasyonu

Bu teknikte 532 nanometre dalga boyunda greenlight lazer enerjisi ile prostat dokusu vaporize edilir. Greenlight lazer enerjisi irrigasyon sıvılarından tamamen geçip prostat dokusu gibi oksihemoglobin içeriği yüksek dokulardan absorbe edildiği için fotoselektif kabul edilir (187).

Bu teknikle 80 cc 'nin üzerindeki prostat dokularında istenen sonuçlar elde edilememiştir (188, 189).

Prostatın greenlight lazer ile vaporizasyonu özellikle antikoagülan tedavi altındaki hastalarda TURP'ye önemli bir alternatif haline gelmiştir (190).

2.3.4.3.3.2. Prostatın Bipolar Transüretal Vaporizasyonu (B-TUVP)

EAU kılavuzlarına göre B-TUVP ve prostat lazer vaporizasyonunun 30-80 ml prostat hacmine sahip hastalarda TUR-P'ye alternatif bir yöntem olarak önerilmektedir (26).

Yapılan çalışmalarda B-TUVP tekniğinin kanama riski yüksek olan hastalarda daha az kanama oranları ve elektrolit bozukluğu; daha kısa kateterizasyon ve hastanede kalış süreleri ile bir alternatif yöntem olduğu gösterilmiştir (191).

2.3.4.3.4. Ablatif Teknikler

2.3.4.3.4.1. Aquablasyon

Aquablasyon prostat dokusunun kolajen yapıları (kapsül, vasküler yapılar) korunarak hidrodiseksiyonuna dayanır. Prostat dokusu transrektal ultrason rehberliğinde cerrahın belirlediği sınırlar belirlenerek çıkarılır. Bazı durumlarda transüretal hemostaz gerekebilir (192).

Bach ve arkadaşlarının yaptığı analizde aquablasyonun kısa bir öğrenme eğrisinin olması, erektil disfonksiyonun nadir görülmesi, genellikle bir saatten az operasyon süresi, tek gecelik yatıştan sonra taburculuk yapılabilmesi gibi avantajları gösterilmiştir (193).

2.3.4.3.4.2. Prostatik Arter Embolizasyonu

Prostatik arter embolizasyonu yöntemi yardımıyla tek veya çift taraflı femoral kateterizasyonla prostatik arterin polivinil alkol mikroküreleri ile embolize edilerek prostat dokusunun iskemik nekrozu sağlanır (194).

Bu teknikte radyolog ile çalışmak gerekir ve hastalar iyonize radyasyona maruz kalır (195).

Prostatik arter embolizasyonu endikasyonları arasında BPH'ye bağlı şiddetli ve medikal tedaviye dirençli AÜSS, cerrahi için hastanın kontrendike olması, hastanın cerrahi reddetmesi, prostata bağlı makroskopik hematüri ve idrar retansiyonuna bağlı kalıcı üretral kateterizasyon bulunur (196, 197).

2.3.4.3.4.3. Rezum

Rezum sistemiyle radyofrekans akım üzerinden su buharı enerjisi üretilir ve prostat dokusundaki hücrelerin hücre zarına zarar verilerek hücre nekrozu sağlanır (153).

Yapılan çalışmalarda rezum sistemi ile AÜSS'de etkili bir iyileşme sağlandığı ve cinsel işlevlerin de korunduğu gösterilmiştir (198, 199).

2.3.4.3.5. Diğer Teknikler

2.3.4.3.5.1. Prostatik Üretral Kaldırma (PUL)

Prostatik üretral kaldırma tekniğinde sistoskopi eşliğinde nitinol kaplı implantlar prostat loblarını komprese etmek için yerleştirilip yeterli genişlikte bir prostatik üretra kanalı oluşturulur. İşeme fonksiyonları ile ilgili sonuçları TURP'ye göre yetersiz olsa da erektil disfonksiyon ve retrograd ejakülasyon sorunları açısından TURP'den avantajlıdır. Bu nedenle bu yöntem median lobu olmayan, cinsel disfonksiyon kaygıları olan, 70 cc'den küçük prostatı olan hastalarda önerilir (200).

PUL; Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2013 yılında onaylandığından beri gittikçe yaygınlaşan bir teknik olmuştur (201, 202).

PUL işleminden sonra 5 yıl içinde yeniden cerrahi gereksinim oranı %13.6'dır (203).

2.3.4.3.5.2. İntraprostatik Botulinum Enjeksiyonu

Botulinum toxin A'nın kolinerjik nöronlardan nörotransmitter salınımını inhibe etme mekanizmasıyla prostatta apoptozisi indükleyerek prostat hacmini azalttığı gösterilmiştir (204).

Botulinum toxin A transrektal ultrason rehberliğinde veya direk sistoskopi esnasında prostata enjekte edilebilir. Birçok çalışmada bu prosedürün AÜSS ve prostat boyutunu azaltmada etkili olduğu ve etkisinin on iki aya kadar sürdüğü gösterilmiştir (205-209).

2.3.4.3.5.3. Geçici İmplant Edilebilir Nitinol Cihaz İmplantasyonu (TIND)

TIND prostatik üretrada dilatasyon görevi görecek saat 5,7,12 hizasında üç adet nitinol yapıda destek, saat 6 hizasında sabitleme aparatı ve işlem sonrası cihazı geri almak için polyester bir sütreden oluşmaktadır (210).

Bertolo ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada iTIND (İkinci Nesil Geçici İmplant Edilebilir Nitinol Cihazı) prosedürü uygulanan 32 hastanın 3 yıllık takibi sonunda hiçbirinde yeniden cerrahi tedavi gereksiniminin olmadığı kaydedilmiştir (211).

Porpiglia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iTIND ile işlem yapılan hastaların 6 aylık takiplerinde IPSS'inde >3 puanlık azalma gösterilmiştir. Ağrı, dizüri, hematüri, urgency gibi komplikasyonlar görülse de bunlar hafif düzeyde ve kendini sınırlayıcı nitelikte olarak raporlanmıştır (212).

3. MATERİYAL VE METOD

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Bölümüne 25.08.2024 – 20.01.2025 tarihleri arasında başvuran ve BPH tanısı konulup cerrahi operasyon kararı verilen 88 hastaya detaylı bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.. Dahil edilme kriterlerimiz; 50 yaş üstü, BPH'ye bağlı AÜSS ile kliniğimize başvurup cerrahi operasyon kararı verilen hastaları içeriyordu. Dışlama kriterlerimiz; idrar kültüründe üreme olması, 5 alfa redüktaz ilaç kullanım öyküsü, prostat kanseri tanısı, prostatit öyküsü, mevcut üretra darlığı, mesane taşı varlığı, daha önce prostat ve üretral cerrahi öyküsü olarak belirlendi.

Hastaların operasyon öncesi yaş, üroflowmetri testi sonucu elde edilen Qmax değeri (hasta globda değilse), doldurdıkları Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) Formu, total PSA değerleri ve transrektal USG ile bakılan prostat volümleri tespit edilerek verileri kayıt altına alındı. Üroflowmetri testlerinde hasta globda değilse boşaltılan idrar hacminin en az >150 ml olması dikkate alındı. AÜSS şiddetini belirlemek için hastalar anket konusunda detaylı bilgilendirilerek boş ve sessiz bir odada IPSS Formu doldurtularak kayıt altına alındı. PSA (total) değerleri operasyondan bir ay önce ve birkaç gün önce tespit edilerek iki değer ortalaması kayıt edildi. Operasyondan birkaç gün önce transrektal ultrason ile hastaların prostat yüksekliği, genişliği ve uzunluğu hesaplanarak prostat hacmi ölçülüp kaydedildi. Bu işlem öncesinde rektal muayene tekrarlandı ve hastalarda prostat ya da rektumda herhangi bir şüpheli palpasyon bulgusuna rastlanılmadı.

TUR-P operasyonu sonrası kontaminasyondan kaçınılarak doku çipleri rezektoskop shaftından dışarı alındı. ThuFLEP operasyonu sonrası da morselasyon aşaması sonrasında kontaminasyondan kaçınılacak şekilde doku parçaları aspire edilerek dışarı alındı. TUR-P ve ThuFLEP operasyonlarından ekstrakte edilen doku çipleri rastgele olarak seçildi. Açık Prostatektomi operasyonu sonrası prostat dokusu insize edilerek doku örnekleri rastgele olarak seçildi. Seçilen doku örnekleri Biyokimya laboratuvarında çalışılmak için seçildi ve % 0,9'luk izotonik sodyum klorür ile yıkandıktan sonra spanç ile kurularak 7,5 x 7,5 cm spanç içerisine alınıp idrar kabına alınarak Biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Doku ağırlıkları maximum 0,5 gramdı. Prostat dokularının yer aldığı idrar kapları Biyokimya laboratuvarında -80 derecede saklanmak üzere kayıt altına alınıp muhafaza edildi. Spesmenin büyük çoğunluğunu temsil eden diğer prostatektomi örnekleri rutin olarak incelenmek üzere Patoloji laboratuvarına gönderilen formalin fiksasyonu sonrası parafine bloklanarak gömülen örneklerden oluşuyordu.

Çalışma için seçilen 88 hastanın Patoloji laboratuvarındaki örnekleri Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyandıktan sonra mikroskop altında 40x büyütmede incelenerek inflamasyonun en yüksek grade seviyesine sahip olduğu lokalizasyon (yok, glandüler, periglandüler, stromal) olarak sırasıyla (0,1,2,3) olarak sınıflandırıldı. İnflamasyon derecesi 0: inflamasyon yok; grade 1(hafif) hücre/mm² <100 inflamatuvar hücre; grade 2 (orta) : hücre/mm² 100-500 inflamatuvar hücre; grade 3(şiddetli) : hücre/mm² > 500 inflamatuvar hücre olarak sınıflandırıldı. İnflamasyon yaygınlığı ise 0:yok; 1: fokal (prostat doku alanının

<%10'unda inflamasyon hücrelerinin görülmesi; 2: multifokal (prostat doku alanının %10-50'sinde inflamasyon hücrelerinin görülmesi); 3: diffüz (prostat doku alanının >%50'sinde inflamatuvar hücrelerin görülmesi şeklinde kategorize edilerek veriler bu sınıflandırılmaya uygun kaydedildi.

IL-6 (BT LAB Cat. No. E0090Hu) ve IL-8 (BT LAB E0089Hu) kitleri yurt dışından temin edildi. Biyokimya laboratuvarı tarafından -80 derecede saklanan prostat doku örnekleri tek tek çözdürülüp hassas terazi ile tartıldı. Önceden hazırlanmış +4 derecede muhafaza edilen Phosphate Buffered Saline (PBS) homojenizasyon için kullanılacak tüplere tartılan dokuların g (doku) / ml (PBS) oranı 1/9 olacak şekilde aktarıldı. Tartılan dokular bistüri yardımıyla daha küçük parçalara ayrıldıktan sonra PBS içeren tüplere aktarıldı ve 2-8 derecede muhafaza edildi. Ardından bu tüpler 19000 RPM devirde 1 dakika boyunca buz küvetin içinde homojenize edildi. Numuneler homojenizasyon işleminin hemen ardından 2-8 derece buzdolabına tekrar alındı. Ardından homojenatlar 10 ml'lik boş polistren tüplere aktarıldı. 4200 G 15 dk soğutmalı santrifüjde çevrildi. Santrifüj sonrası üst kısımda kalan süpernatant endorf tüplere ayrıldı. Ardından IL-6 (BT LAB Cat. No. E0090Hu) ve IL-8 (BT LAB E0089Hu) analizi için çalışma yapıldı. Çıkan sonuçlar dokümanete edildi.

Çalışmaya alınan hastalara post operatif 1 ay sonra üroflowmetri testi yapılarak işeme performanslarına bakıldı. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada post operatif idrar boşaltım fonksiyonunda bozukluk veya akut idrar retansiyonu görülmedi. Üroflowmetri testinde boşaltılan idrar hacminin >150 ml olması esas alındı. Çalışmadaki her hastanın pre ve post operatif Qmax değerleri farkı

hesaplanarak Qmax değişimi not edildi. Ayrıca hastalara aynı gün IPSS formu doldurtularak pre ve post operatif IPSS değişimi not edildi. IPSS formu doldurulmadan önce hastalar daha önce olduğu gibi detaylı olarak form hakkında bilgilendirilerek formu boş ve sessiz bir odada doldurmaları sağlandı.

Tüm veriler toplandıktan sonra aralarında anlamlı ilişkiler olup olmadığını tespit için istatistiksel analiz yapıldı.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Komisyonu tarafından 11.06.2024 tarihli 11 sayılı toplantısında incelenmiş ve onaylanmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

5. SONUÇLAR

Tablo 1. Araştırmaya İlişkin Genel Tanımlayıcı Bulguların Dağılımı

Değişken (N=88)	n	%
Yaş sınıfı [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 67,20 \pm 7,47$ (yıl)]		
<60	16	18,2
60-64	18	20,4
65-69	16	18,2
≥ 70	38	43,2
Grade		
1 (Hafif)	11	12,5
2 (Orta)	49	55,7
3 (Şiddetli)	28	31,8
Yaygınlık		
Lokal	30	34,1
Multifokal	46	52,3
Diffüz	12	13,6
Lokasyon		
Glanduler	19	21,6
Periglanduler	55	62,5
Stromal	14	15,9

Araştırmaya konu olan kişilerin yaş ortalamasının $67,20 \pm 7,47$ yıl olduğu ve 38'inin (%43,2) ≥ 70 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. Hastaların 16'sı (%18,2) 65 – 69 yaş aralığındaydı. Hastaların 18'i (%20,4) 60-64 yaş aralığındaydı. Hastaların 16'sı (%18,2) ise 60 yaş altıydı (Tablo 1).

Histopatolojik incelemede grade analizi yapıldığında ağırlıklı olarak grade 2 yani orta şiddetli inflamasyona rastlandı. Grade 2 inflamasyon hastaların 49'unda (%55,7) görüldü. Grade 1 yani hafif şiddette inflamasyona hastaların 11'inde (%12,5) rastlandı. Şiddetli inflamasyon olarak tanımladığımız grade 3 inflamasyon ise hastaların 28'inde (%31,8) görüldü (Tablo 1).

Histopatolojik incelemede yayılım paterni incelendiğinde en sık görülen yayılım özelliği multifokal yayılımdı. Multifokal yayılım 46 hastada (%52,3)

görüldü. Lokal yayılım paternine 30 hastada (%34,1) rastlandı. Diffüz yayılıma ise 12 hastada (%13,6) rastlandı (Tablo 1).

Histopatolojik inceleme sonucunda inflamasyonun baskın olduğu lokasyon değerlendirilmesi yapıldığında inflamasyonun ağırlıklı olarak görüldüğü bölgenin prostatın periglandüler bölgesi olduğu görüldü. 55 hastada (%62,5) inflamasyon periglandüler bölgede baskındı. 19 hastada (%21,6) inflamasyon ağırlıklı olarak prostatın glandüler bölgesinde görüldü. 14 hastada ise (%15,9) inflamasyonun ağırlıklı olarak görüldüğü yerleşim prostatın stromal bölgesi idi (Tablo 1).

Tablo 2. Araştırmaya İlişkin Diğer Nicel Bulguların Tanımlayıcı İstatistiklerinin Dağılımı

Değişken (N=88)	Medyan	Min.	Max.
<i>PSA (ng/ml)</i>	2,9	0,6	20,4
<i>Prostat volüm (ml)</i>	65,0	23,0	180,0
<i>ΔQ_{max} (ml/sn)</i>	27,1	15,5	39,6
<i>$\Delta IPSS$</i>	23,0	13,0	31,0
<i>IL-6 (ng/l)</i>	184,5	73,6	284,4
<i>IL-8 (ng/l)</i>	929,4	265,9	1260,8

Kişilerin PSA medyan değer 2,9 (0,6–20,4) ng/ml; prostat volüm medyan değeri 65,0 (23,0 – 180,0) ml; pre operatif ve post operatif Qmax değişimi olan ΔQ_{max} medyan değerinin 27,1 (15,5 – 39,6) ml/sn; pre operatif ve post operatif IPSS değişimini gösteren $\Delta IPSS$ değerinin medyan değerinin 23 (13,0 – 31,0); IL-6 medyan değerinin 184,5 (73,6 – 284,4) ng/l ve IL-8 medyan değerinin 929,4 (265,9 – 1260,8) ng/l olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3. Grade Düzeylerine Göre Yaş, PSA , Prostat Volüm, ΔQ_{max} , $\Delta IPSS$, IL-6 ve IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grade 1 (n=48)		Grade 2 (n=31)		Grade 3 (n=20)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)	66,63±6,75	65,0 [12,0]	67,45±8,23	67,0 [14,5]	67,00±4,68	66,0 [9,8]	F=0,067 p=0,935
PSA (ng/ml)	3,82±2,56	3,6 [4,5]	4,91±4,66	3,0 [4,7]	4,25±3,42	2,9 [3,4]	$\chi^2=0,116$ p=0,944
Prostat volüm (ml)	82,18±38,49	74,0 [46,0]	70,83±35,54	63,0 [47,0]	72,92±33,45	64,5 [33,3]	$\chi^2=1,400$ p=0,497
ΔQ_{max} (ml/sn)	26,19±4,37	27,0 [3,5]	27,89±5,03	26,5 [4,7]	32,07±5,06	33,4 [8,5]	$\chi^2=13,386$ p=0,001 [1,2-3]
$\Delta IPSS$	21,81±3,48	22,0 [5,0]	23,10±3,49	22,0 [4,5]	25,79±4,13	27,0 [6,8]	$\chi^2=12,176$ p=0,002 [1,2-3]
IL-6 (ng/l)	155,82±53,20	156,0 [118,5]	167,87±54,28	174,2 [66,3]	197,17±35,84	197,1 [41,5]	F=4,212 p=0,018 [1,2-3]
IL-8 (ng/l)	842,74±273,90	884,2 [460,9]	854,82±252,16	840,1 [228,6]	1034,75±227,96	1086,5 [206,2]	$\chi^2=15,190$ p<0,001 [1,2-3]

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Grade 1 inflamasyonu olan hastaların yaşlarının medyan değeri 65,0 (IQR 12,0) yıl; grade 2 inflamasyonu olan hastaların yaşlarının medyan değeri 67,0 (IQR 14,5) yıl; grade 3 inflamasyonu olan hastaların yaşlarının medyan değeri 66,0 (IQR 9,8) yıl olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Grade 1 inflamasyonu olan hastaların PSA değerlerinin medyan değeri 3,6 (IQR 4,5) ng/ml; grade 2 inflamasyonu olan hastaların PSA değerlerinin medyan

değeri 3,0 (IQR 4,7) ng/ml; grade 3 inflamasyonu olan hastaların medyan değeri 2,9 (IQR 3,4) ng/ml olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Grade 1 inflamasyonu olan hastaların prostat volümlerinin medyan değeri 74,0 (IQR 46,0) ml; grade 2 inflamasyonu olan hastaların prostat volümlerinin medyan değeri 63,0 (IQR 47,0); grade 3 inflamasyonu olan hastaların prostat volümlerinin medyan değeri 64,5 (IQR 33,3) ml olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Grade 1 inflamasyonu olan hastaların ΔQ_{max} değerlerinin medyan değerinin 27,0 (IQR 3,5) (ml/sn); grade 2 inflamasyonu olan hastaların ΔQ_{max} değerlerinin medyan değerinin 26,5 (IQR 4,7) ml/sn; grade 3 inflamasyonu olan hastaların ΔQ_{max} değerlerinin medyan değerinin 33,4 (IQR 8,5) olduğu saptanmıştır (Tablo3).

Grade 1 inflamasyonu olan hastaların $\Delta IPSS$ değerlerinin medyan değerinin 22,0 (IQR 5,0); grade 2 inflamasyonu olan hastaların $\Delta IPSS$ değerlerinin medyan değerinin 22,0 (IQR 4,5); grade 3 inflamasyonu olan hastaların $\Delta IPSS$ değerlerinin medyan değerinin 27,0 (IQR 6,8) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Grade 1 inflamasyonu olan hastaların prostat dokularındaki IL-6 düzeylerinin medyan değerinin 156,0 (IQR 118,5) ng/l; grade 2 inflamasyonu olan hastaların prostat dokularındaki IL-6 düzeylerinin medyan değerinin 174,2 (IQR 66,3) ng/l; grade 3 inflamasyonu olan hastaların prostat dokularındaki IL-6 düzeylerinin medyan değerinin 197,1 (IQR 41,5) ng/l olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Grade 1 inflamasyonu olan hastaların prostat dokularındaki IL-8 düzeylerinin medyan değerinin 884,2 (IQR 460,9) ng/l; grade 2 inflamasyonu olan hastaların prostat dokularındaki IL-8 düzeylerinin medyan değerinin 840,1(IQR 228,6) ng/l; grade 3 inflamasyonu olan hastaların prostat dokularındaki IL-8 düzeylerinin medyan değerinin 1086,5 (IQR 206,2) ng/l olduğu saptanmıştır (Tablo 3)

Grade düzeylerine göre yaş, PSA ve prostat volüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 3).

Grade düzeylerine göre ΔQ_{max} değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=13,386$; $p=0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grade 1 ve 2 olan hastalar ile Grade 3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Histopatolojik olarak şiddetli inflamasyon tespit edilen hastaların ΔQ_{max} değerlerinin hafif ve orta derecede inflamasyonu olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Grade düzeylerine göre $\Delta IPSS$ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=12,176$; $p=0,002$) (Tablo 3).

Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grade 1 ve 2 olanlar ile Grade 3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Şiddetli inflamasyonu olan hastaların $\Delta IPSS$ değerlerinin hafif ve orta derecede inflamasyonu olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Grade düzeylerine göre IL-6 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (F=4,212; p=0,018) (Tablo 3).

Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için varyansların homojenliği dikkate alınarak yapılan Tukey ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grade 1 ve 2 olanlar ile Grade 3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Şiddetli inflamasyonu olan hastaların IL-6 değerlerinin hafif ve orta derecede inflamasyonu olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Grade düzeylerine göre IL-8 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=15,190$; p<0,001) (Tablo 3).

Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grade 1 ve 2 olanlar ile Grade 3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Şiddetli inflamasyonu olan hastaların IL-8 değerlerinin hafif ve orta derecede inflamasyonu olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. Yaygınlık Düzeyine Göre Yaş, PSA, Prostat Volüm, ΔQ_{max} , $\Delta IPSS$, IL-6 ve IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Lokal (n=30)		Multifokal (n=46)		Diffüz (n=12)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)	67,50±7,05	68,5 [10,3]	67,06±7,76	66,0 [13,0]	67,00±7,93	66,0 [14,3]	$\chi^2=0,345$ p=0,842
PSA (ng/ml)	4,17±4,20	2,5 [4,1]	4,40±3,91	2,9 [4,1]	6,18±4,27	5,5 [5,0]	$\chi^2=4,891$ p=0,087
Prostat volüm (ml)	68,80± 33,22	60,5 [50,8]	71,34± 33,84	65,0 [37,3]	89,25± 42,07	76,0 [52,3]	$\chi^2=2,480$ p=0,289
ΔQ_{max} (ml/sn)	26,67±4,44	26,5 [3,5]	30,03±5,48	29,1 [9,6]	30,91±5,46	31,9 [10,8]	$\chi^2=6,938$ p=0,031 [1-2,3]
$\Delta IPSS$	22,90±3,50	22,5 [4,3]	24,00±4,28	23,0 [7,0]	25,25±3,16	25,5 [6,0]	$\chi^2=3,292$ p=0,193
IL-6 (ng/l)	156,93± 59,24	162,7 [112,8]	187,73± 41,18	189,0 [50,8]	176,40± 51,59	184,5 [50,6]	$\chi^2=5,483$ p=0,064
IL-8 (ng/l)	925,06± 180,61	896,1 [295,5]	905,95± 281,44	952,5 [399,7]	892,01± 346,19	1078,3 [604,7]	$\chi^2=0,612$ p=0,736

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Lokal yayılımı olan hastaların yaşlarının medyan değerinin 68,5 (IQR 10) yıl; multifokal yayılımı olan hastaların yaşlarının medyan değerinin 66,0 (IQR 13,0) yıl; diffüz yayılımı olan hastaların yaşlarının medyan değerinin 66,0 (IQR 14,3) yıl olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Lokal yayılımı olan hastaların PSA değerinin medyan değerinin 2,5 (IQR 4,1) ng/ml; multifokal yayılımı olan hastaların PSA medyan değerinin 2,9 (IQR 4,1) ng/ml; diffüz yayılımı olan hastaların PSA değerlerinin medyan değerinin 5,5 (IQR 5) ng/ml olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Lokal yayılımı olan hastaların prostat volümlerinin medyan değerinin 60,5 (IQR 50,8) ml; multifokal yayılımı olan hastaların prostat volümlerinin medyan değerlerinin 65,0 (IQR 37,3) ml; diffüz yayılımı olan hastaların prostat volümlerinin medyan değerinin 76,0 (IQR 52,3) ml olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Lokal yayılımı olan hastaların ΔQ_{max} değerlerinin medyan değerinin 26,5 (IQR 3,5) ml/sn; multifokal yayılımı olan hastaların ΔQ_{max} değerlerinin medyan değerinin 29,1 (IQR 9,6) ml/sn; diffüz yayılımı olan hastaların ΔQ_{max} değerlerinin medyan değerinin 31,9 (IQR 10,8) ml/sn olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Lokal yayılımı olan hastaların $\Delta IPSS$ değerlerinin medyan değerinin 22,5 (IQR 4,3); multifokal yayılımı olan hastaların $\Delta IPSS$ değerlerinin medyan değerinin 23,0 (IQR 7,0); diffüz yayılımı olan hastaların $\Delta IPSS$ değerlerinin medyan değerinin 25,5 (IQR 6,0) olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Lokal yayılımı olan hastaların prostat dokularındaki IL-6 düzeylerinin medyan değerinin 162,7 (IQR 1112,8) ng/l; multifokal yayılımı olan hastaların prostat dokularındaki IL-6 düzeylerinin medyan değerinin 189,0 (IQR 50,8) ng/l; diffüz yayılımı olan hastaların prostat dokularındaki IL-6 düzeylerinin medyan değerinin 184,5 (IQR 50,6) ng/l olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Lokal yayılımı olan hastaların prostat dokularındaki IL-8 düzeylerinin medyan değerinin 896,1 (IQR 295,5) ng/l; multifokal yayılımı olan hastaların prostat dokularındaki IL-8 düzeylerinin medyan değerinin 952,5 (IQR 399,7) ng/l; diffüz yayılımı olan hastaların prostat dokularındaki IL-8 düzeylerinin medyan değerinin 1078,3 (IQR 604,7) ng/l olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Yaygınlık durumuna göre yaş, PSA, prostat volüm, Δ PSS, IL-6 ve IL-8 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). İnflamasyon yaygınlık paternleri belirtilen hasta gruplarının bu parametreler açısından benzer oldukları belirlenmiştir (Tablo 4).

Yaygınlık durumuna göre Δ Qmax değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=6,938$; $p=0,031$) (Tablo 4).

Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; fokal lokalizasyon tespit edilen grup ile multifokal ve diffüz inflamasyon yayılımı tespit edilen gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Multifokal ve diffüz inflamasyon yayılımı olan hastaların Δ Qmax değerlerinin lokal inflamasyon olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 5. Lokasyon durumuna göre Yaş, PSA, Prostat Volüm, ΔQmax, ΔIPSS, IL-6 ve IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Glanduler (n=19)		Periglanduler (n=55)		Stromal (n=14)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)	66,89±7,0 1	68,0 [10,0]	67,45±7,58	67,0 [11,0]	66,64±8,09	65,0 [15,5]	F=0,085 p=0,919
PSA (ng/ml)	3,61±2,67	2,1 [3,7]	4,75±4,39	2,9 [4,2]	5,16±4,34	3,5 [4,0]	$\chi^2=1,560$ p=0,458
Prostat volüm (ml)	59,94± 26,06	56,0 [40,0]	75,47± 35,64	66,0 [50,0]	80,50± 40,78	70,0 [36,0]	$\chi^2=3,610$ p=0,164
ΔQmax (ml/sn)	29,02±5,7 6	26,9 [11,1]	28,85±5,38	27,2 [8,4]	29,62±5,14	27,6 [9,0]	$\chi^2=0,154$ p=0,926
ΔIPSS	23,00±4,3 9	22,0 [10,0]	23,80±3,99	23,0 [7,0]	24,85±2,91	24,5 [6,0]	$\chi^2=1,893$ p=0,388
IL-6 (ng/l)	170,30± 47,43	182,5 [71,9]	176,66± 52,28	186,1 [59,2]	179,18± 52,47	186,1 [77,6]	$\chi^2=0,349$ p=0,840
IL-8 (ng/l)	895,21± 234,70	884,2 [288,2]	913,02± 266,47	923,3 [377,6]	921,75± 278,41	1045,9 [303,2]	$\chi^2=0,801$ p=0,670

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

İnflamasyonun glandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların yaşlarının medyan değerinin 68,0 (IQR 10,0) yıl; periglandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların yaşlarının medyan değerinin 67,0 (IQR 11,0) yıl; stromal bölgede daha yoğun olduğu hastaların yaşlarının medyan değerinin 65,0 (15,5) yıl olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

İnflamasyonun glandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların PSA değerlerinin medyan değerinin 2,1 (IQR 3,7) ng/ml; periglandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların PSA değerlerinin medyan değerinin 2,9 (IQR 4,2) ng/ml;

stromal bölgede daha yoğun olduğu hastaların PSA değerlerinin medyan değerinin 3,5 (IQR 4,0) ng/ml olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

İnflamasyonun glandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların prostat volümlerinin medyan değerinin 56,0 (IQR 40,0) ml; periglandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların prostat volümlerinin medyan değerinin 66,0 (IQR 50,0) ml; stromal bölgede daha yoğun olduğu hastaların prostat volümlerinin medyan değerinin 70,0 (IQR 36,0) olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

İnflamasyonun glandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların ΔQ_{max} değerlerinin medyan değerinin 26,9 (IQR 11,1) ml/sn; periglandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların ΔQ_{max} değerlerinin medyan değerinin 27,2 (IQR 8,4) ml/sn; stromal bölgede daha yoğun olduğu hastaların ΔQ_{max} değerlerinin medyan değerinin 27,6 (IQR 9,0) olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

İnflamasyonun glandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların $\Delta IPSS$ değerlerinin medyan değerinin 22,0 (IQR 10,0); periglandüler bölgede daha yoğun olduğu hastalarda $\Delta IPSS$ değerlerinin medyan değerinin 23,0 (IQR 7,0); stromal bölgede daha yoğun olduğu hastaların $\Delta IPSS$ değerlerinin medyan değerinin 24,5 (IQR 6,0) olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

İnflamasyonun glandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların prostat dokularındaki IL-6 düzeylerinin medyan değerinin 182,5 (IQR 71,9) ng/l; periglandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların prostat dokularındaki IL-6 düzeylerinin medyan değerinin 186,1 (IQR 59,2) ng/l; stromal bölgede daha

yoğun olduğu hastaların prostat dokularındaki IL-6 düzeylerinin medyan değerinin 186,1 (IQR 77,6) ng/l olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

İnflamasyonun glandüler bölgede daha yoğun olduğu hastaların prostat dokularındaki IL-8 düzeylerinin medyan değerinin 884,2 (IQR 288,2) ng/l; periglanduler bölgede daha yoğun olduğu hastaların prostat dokularındaki IL-8 düzeylerinin medyan değerinin 923,3 (IQR 377,6) ng/l; stromal bölgede daha yoğun olduğu hastaların prostat dokularındaki IL-8 düzeylerinin medyan değerinin 1045,9 (IQR 303,2) ng/l olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Lokasyon durumuna göre yaş, PSA, prostat volüm, ΔQ_{max} , $\Delta IPSS$, IL-6 ve IL-8 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$). İnflamasyon lokasyon paternleri belirtilen hasta gruplarının bu parametreler açısından benzer oldukları belirlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 6. IL-6 ve IL-8 Değerleri ile Yaş, PSA, Prostat Volüm, ΔQ_{max} ve $\Delta IPSS$ Değerleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Korelasyon* (N=88)		IL-6	IL-8
Yaş (yıl)	<i>r</i>	-0,178	0,053
	<i>p</i>	0,097	0,623
PSA (ng/ml)	<i>r</i>	-0,027	-0,068
	<i>p</i>	0,801	0,529
Prostat volüm (ml)	<i>r</i>	-0,086	-0,051
	<i>p</i>	0,426	0,634
ΔQ_{max} (ml/sn)	<i>r</i>	0,181	0,490
	<i>p</i>	0,091	<0,001
$\Delta IPSS$	<i>r</i>	0,278	0,462
	<i>p</i>	0,009	<0,001

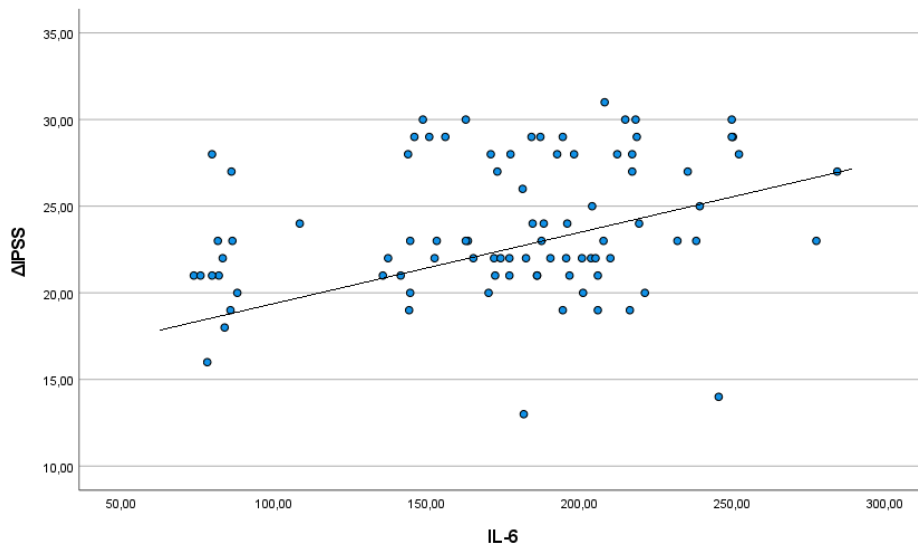
*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

IL-6 değerleri ile yaş, PSA, prostat volüm ve ΔQ_{max} arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 6).

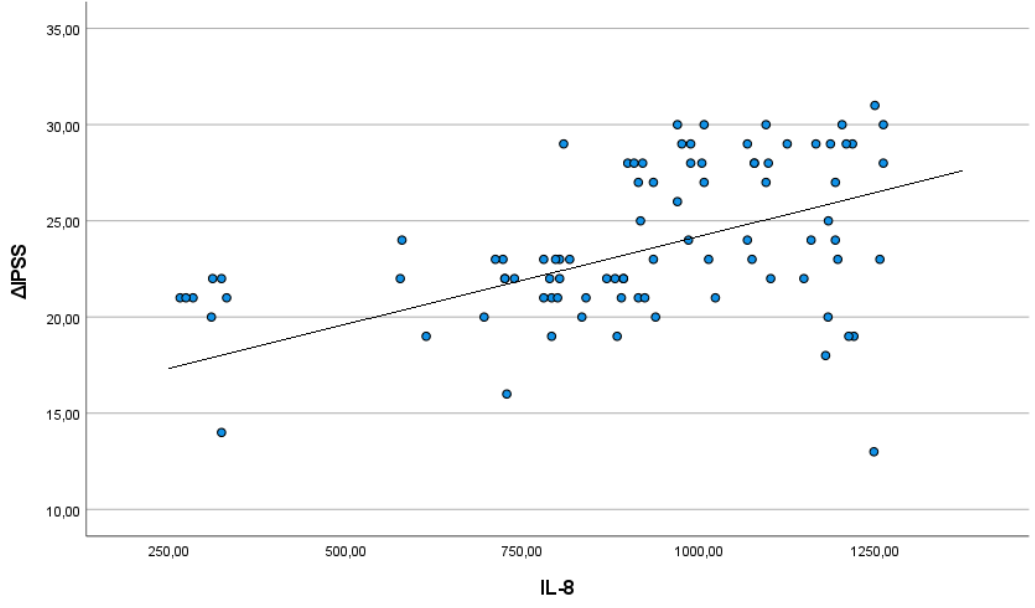
IL-6 değerleri ile $\Delta IPSS$ arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,278$; $p=0,009$) (Tablo 6). $\Delta IPSS$ arttıkça, IL-6 değerleri artacaktır.

IL-8 değerleri ile yaş (yıl), PSA ve prostat volüm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 6).

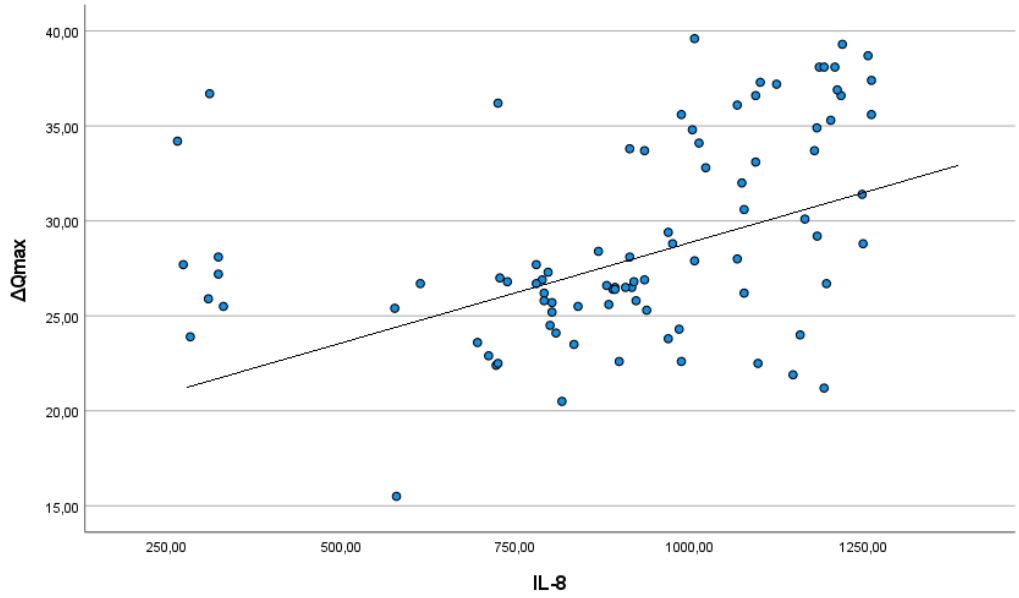
IL-8 değerleri ile ΔQ_{max} ve $\Delta IPSS$ arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 6). ΔQ_{max} ve $\Delta IPSS$ arttıkça, IL-8 değerleri artacaktır.



Şekil 3. IL-6 Değerleri İle $\Delta IPSS$ Arasındaki İlişkinin Dağılımı



Şekil 4. IL-8 Değerleri İle $\Delta IPSS$ Arasındaki İlişkinin Dağılımı



Şekil 5. IL-8 Değerleri İle ΔQ_{max} Arasındaki İlişkinin Dağılımı

6. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz bulgular BPH etyolojisinde inflamasyonun rolünü destekler nitelikte olup inflamasyonun biyokimyasal ve histopatolojik parametreleri hem birbirleri ile hem de hastaların bazı klinik parametreleri ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasının $67,20 \pm 7,47$ (yıl) olduğu saptanmıştır. Prostatta inflamasyonun AÜSS ile ilişkilerini inceleyen Inamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalamasının $70,7 \pm 7,4$ olduğu görülmüştür (213). Nickel ve arkadaşlarının prostatta inflamasyon ile AÜSS arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla 2008 yılında yaptığı REDUCE çalışmasında yaş ortalaması $68,1 \pm 6,1$ olarak hesaplanmıştır (214). Çalışma kohortları BPH'li hastalardan oluştuğundan beklendiği gibi yaş ortalamaları benzerdir. Bu bulgular, çalışmamızdaki yaş dağılımının literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olduğunu ve sonuçların karşılaştırılabilirliğini desteklediğini göstermektedir.

Opere edilen hastaların PSA medyan değeri $2,9$ ($0,6 - 20,4$) ng/ml olarak hesaplanmıştır. BPH nedeniyle opere edilen hastaların prostat dokularında inflamasyonu değerlendiren Meng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PSA değeri $5,86$ ($0,73 - 17,97$) ng/ml olarak hesaplanmıştır (215). BPH'de proinflamatuvar mediatörleri inceleyen Norström ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hastaların PSA değeri 5 ($0,6 - 150$) olarak saptandı (216). Çalışmamızda PSA medyan

değerinin diğer çalışmalara göre daha düşük saptanması, hasta grubunun seçimi ve cerrahi endikasyonlara bağlı olabilir. Norström çalışmasındaki geniş dağılım ise çalışma kohortlarındaki ileri yaş ve malignite mevcudiyetine bağlı olarak yüksek varyasyon göstermiş olabilir. Bu durum, PSA düzeylerinin yorumunda hasta grubunun klinik özelliklerinin dikkate alınmasının önemini göstermektedir.

Analizini yaptığımız hastaların prostat volüm medyan değeri 65,0 (23,0 – 180,0) ml olarak saptandı. BPH’de inflamasyonu ve inflamasyonun klinik etkilerini değerlendiren Çakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama prostat hacmi 59 (33- 90) ml olarak hesaplandı (217). Norström ve arkadaşlarının çalışma yaptığı hastaların ortalama prostat hacmi 61 (30 - 180) ml olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki prostat volüm medyan değeri, literatürde bildirilen ortalama değerlerle uyumludur. Bu durum, hasta grubumuzun genel popülasyona benzer prostat büyüklüklerine sahip olduğunu ve elde edilen bulguların diğer çalışmalarla karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların prostat dokularının histopatolojik analizine göre hastaların prostat dokularının tamamında (%100) inflamasyonun varlığı gösterildi. Inamura ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmaya baktığımızda BPH nedeniyle opere edilen 179 hastanın 177’sinde (%98,9) inflamasyon tespit edilmiştir. Meng ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada prostat dokuları değerlendirilen 76 hastanın tamamında inflamasyonun gösterildiği de dikkate alındığında mevcut çalışmalardaki veriler çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Bu bulgular inflamasyonun BPH hastalarında son derece yaygın bir bulgu olduğunu göstermektedir. BPH tanılı hastaların dokularında

inflamasyonun bu kadar yaygın görülmesi kronik inflamasyonun BPH patogenezinde temel bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Hastaların prostat dokularının histopatolojik analizine göre 11'inde hafif derecede (%12,5), 49'unda orta derecede (%55,7) ve 28'inde de (%31,8) şiddetli derecede inflamasyon görünümü saptandı. Prostat dokularında inflamasyonu değerlendiren ve hasta semptomatolojisi üzerine etkilerini değerlendiren Robert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inflame prostat dokularının inflamasyon gradelemesine baktığımızda %31,9'unda hafif, %42,6'sında orta, %25,5'inde şiddetli derecede inflamasyon olduğu tespit edilmiştir (218). Inamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 179 hastanın 67'sinde (%37,4) hafif, 66'sında (%36,8) orta, 44'ünde (%24,5) şiddetli derecede inflamasyon gösterilmiştir. Çalışmamızda inflamasyonun genel olarak orta ve şiddetli derecede tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda şiddetli inflamasyon derecesi en düşük oranda görülmüş olup çalışmamız bu yönüyle önceki iki çalışmadan farklılık göstermektedir. Bu fark, hasta popülasyonu, doku örneklemesinin yapıldığı alan, değerlendirme kriterlerindeki farklılıklar veya inflamatuvar süreci etkileyen sistemik faktörlerden kaynaklanabilir. Özellikle şiddetli inflamasyon oranının çalışmamızda daha yüksek gözlenmesi, bazı hasta gruplarında inflamasyonun daha yoğun seyredebileceğini düşündürmektedir.

Patoloji örneklerindeki inflamasyon lokasyonuna göre değerlendirildiğinde hastaların 19'unda glandüler (%21,6), 55'inde (%62,5) periglandüler, 14'ünde de (%15,9) stromal odaklı olduğu saptanmıştır. Çakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada incelenen inflame prostat dokularının %21,4'ünün glandüler,

%31,1'inin periglandüler, %47,4'ünün stromal odaklı olduğu saptanmıştır. Meng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inflamasyon lokasyon sıralamasının çoktan aza periglandüler/stromal/glandüler olduğu görülmektedir.. Robert ve arkadaşlarının yaptığı analizde de inflamasyonun en sık görüldüğü bölgenin periglandüler bölge olduğu görüldüğünde inflamasyonun ağırlıklı olarak en sık gelişebileceği anatomik bölgenin prostatın periglandüler bölgesi olduğu düşünülebilir ve çalışmamız bu düşünce ile uyumludur. Periglandüler bölgenin inflamasyona en yatkın anatomik alan olarak öne çıkması, bu bölgede yoğun bulunan stromal ve immün hücre popülasyonlarının etkisiyle ilişkili olabilir. İnflamasyonun periglandüler bölgede daha sık görülmesi inflamasyonun yalnızca histopatolojik bir gözlemden ibaret olmadığını; inflamasyon lokasyonunun da BPH'nin patogenezinin dair önemli ipuçları sunabileceğini göstermektedir.

Histopatolojik örneklerdeki inflamasyonun yaygınlığı incelendiğinde inflamasyonun 30 hastada (%34,1) lokal, 46 hastada (%52,3) multifokal, 12 hastada ise (%13,6) diffüz olarak yayılım gösterdiği saptanmıştır. Çakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada incelenen prostat dokularının %49,3'ünde lokal, %27,9'unda multifokal, %22,7'sinde diffüz yayılım saptanmıştır. Inamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışılan prostat dokularının %53'ünde fokal, %33,5'inde multifokal, %12,2'sinde diffüz yayılım gösterilmiştir. Bu sonuçlar ile analizlerimiz karşılaştırıldığında diğer iki çalışmaya nazaran multifokal odakların hasta grubumuzda daha sık saptandığını gördük. Multifokal inflamasyonun çalışmamızda daha sık görülmesi, prostat dokusundaki inflamasyonun daha

yaygın ve dağılmış bir şekilde seyredebileceğini göstermektedir. Bu durum, inflamasyonun kronik yapısı veya hastaların bağışıklık yanıtı ile ilişkili olabilir.

Hastaların pre operatif ve post operatif Qmax değişimi olan ΔQ_{max} medyan değerinin 27,1 (15,5 –39,6) ml/sn (ortalama \pm SD; 29,01 \pm 5,37) olarak hesaplandı. Çakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ΔQ_{max} değerinin inflamasyonlu grupta $8,8 \pm 2,5$ olduğu görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen ΔQ_{max} medyan değeri, literatürde bildirilen değerlere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu fark, hasta grubumuzda cerrahi sonrası işeme fonksiyonlarındaki düzelmeye daha belirgin olduğunu göstermektedir. Bu duruma, hastaların preoperatif dönemdeki ciddi obstrüksiyon düzeyleri ya da inflamasyonun yaygınlığı ve şiddeti gibi faktörlerin katkı sağlamış olabileceği düşünülmektedir.

Hastaların pre operatif ve post operatif IPSS değişimini gösteren $\Delta IPSS$ değerinin medyan değerinin 23 (13,0 – 31,0) (ortalama \pm SD; 23,79 \pm 3,93) olarak saptandı. Yine Çakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya bakarsak inflamasyonlu grupta $\Delta IPSS$ değerinin $15,4 \pm 4,8$ olduğunu görmekteyiz. Bu verileri de dikkate aldığımızda hasta grubumuzdaki IPSS değişimlerinin Çakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki prostat dokularında inflamasyon tespit edilen hasta grubundakilere nazaran daha fazla olduğunu gördük. Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif IPSS skorlarındaki değişimi gösteren $\Delta IPSS$ değeri, literatürde bildirilen sonuçlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, hastalarımızın cerrahi sonrası semptomatik rahatlama için daha belirgin olduğunu göstermektedir. Söz konusu fark; inflamasyonun yaygınlığı, hastaların preoperatif

semptom şiddeti ya da cerrahi müdahalenin kapsamı gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızı tasarlarken en çok merak ettiğimiz analizlerden biri inflamasyonun histopatolojik bulguları ile biyokimyasal bulgularının uyumlu olup olmayacağı idi. Yaptığımız analizde histopatolojik olarak prostat dokularındaki inflamasyon grade seviyesi arttıkça IL-6 seviyesinin de anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. BPH hastalarının dokularında ve kan örneğinde IL-6 düzeylerini çalışıp histopatolojik ve klinik veriler ile değerlendiren Qiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer bulgular elde edildiği görülmüştür (219). Çalışmamızda inflamasyonun histopatolojik derecesi ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanması, inflamatuvar sürecin biyokimyasal yansımalarının da belirgin olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, lokal doku hasarının immün yanıtı tetikleyerek sitokin düzeylerini artırabileceğini ve IL-6'nın inflamasyonun şiddetiyle paralel seyredebileceğini desteklemektedir. Qiang ve arkadaşlarının benzer yöndeki bulguları da bu ilişkinin literatürdeki karşılığını doğrular niteliktedir. IL-6'nın artışı, stromal hücreler, makrofajlar ve epitel hücreleri gibi farklı hücrel kaynaklardan salınan proinflamatuvar sinyallerin bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Diğer biyokimyasal belirtecimiz IL-8 ile inflamasyon grade parametrelerini karşılaştırdığımızda IL-8 seviyesinin artan inflamasyon grade düzeyi ile anlamlı bir uyum gösterdiği görülmüştür. Çalışmamızda, prostat dokusundaki IL-8 düzeylerinin inflamasyon grade artışı ile paralel olarak anlamlı şekilde artış göstermesi, IL-8'in lokal inflamatuvar yanıtın önemli bir biyokimyasal

yansması olduğunu ortaya koymaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bulgularımız inflame prostat dokularındaki IL-8 seviyelerinin inflamasyonun histopatolojik gradelemesinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olabilir.

Diğer yandan prostat dokusundaki IL-6 ve IL-8 seviyeleri ile inflamasyonun lokasyon ve yaygınlık parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. IL-6 ve IL-8 düzeylerinin inflamasyonun lokalizasyonu ve yaygınlığıyla ilişki göstermemesi, bu sitokinlerin inflamasyonun anatomik dağılımından ziyade şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, inflamasyonun sadece morfolojik değil, moleküler düzeyde değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız inflame prostat dokusunda inflamasyonun yaygınlık ve lokasyonunun IL-6 ve IL-8 ile karşılaştırıldığı ilk çalışma olabileceğinden bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

BPH'nde inflamasyon parametreleri araştırılırken en çok merak edilen konulardan biri de inflamasyon parametrelerinin hastaların klinik özellikleri üzerine olan etkisi olmuştur.

Çalışmamızda prostat dokularında tespit edilen IL-6 düzeyi ile pre operatif ve post operatif IPSS değişim düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanırken; hastaların yaş, PSA, prostat volümü ile pre operatif ve post operatif Qmax değişimi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Qiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da prostat dokusundaki IL-6 seviyesi ile IPSS değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Diğer yandan çalışmamızdan farklı olarak Qiang ve

arkadaşları prostat dokularındaki IL-6 seviyeleri ile Qmax düzeyleri, PSA ve prostat volümleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde IL-6 düzeyi ile IPSS arasındaki anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu bulgular bu sitokinin semptom şiddetiyle bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Diğer yandan, Qmax değişimi, PSA ve prostat volümüyle anlamlı ilişki saptanmamış olması, bu parametrelerin inflamasyonla doğrudan bağlantılı olmayabileceğini ya da daha çok farklı etkenlerden etkilendiğini düşündürmektedir. Qiang ve arkadaşlarının farklı sonuçlar elde etmesi, metodolojik ya da hasta grubu farklılıklarıyla açıklanabilir.

Prostat dokularındaki IL-8 düzeyleri hastaların klinik parametreleri ile incelendiğinde pre operatif ve post operatif Qmax ve IPSS düzeyi değişimleri ile anlamlı bir korelasyon içinde oldukları görülmüştür. Diğer yandan IL-8 düzeyleri ile hastaların yaş, PSA ve prostat volümleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızda IL-8 düzeylerinin IPSS ve Qmax değişimleriyle anlamlı ilişki göstermesi, bu sitokinin semptom şiddeti ve işeme fonksiyonu üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık yaş, PSA ve prostat hacmiyle ilişki saptanmamış olması, IL-8'in daha çok fonksiyonel inflamatuvar yanıtla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Histopatolojik düzeyde inflamasyon grade seviyesinin artışı ile hastaların pre operatif ve post operatif Qmax ve IPSS değişimi değerlerinin de arttığını analiz ettik. İnflamasyon grade seviyesi hastaların yaş, PSA ve prostat volümü ile anlamlı bir korelasyon göstermedi. Pre operatif ve post operatif IPSS ve Qmax değerlerini prostat inflamasyonu olan grup ile prostat inflamasyonu olmayan grup

ile karşılaştıran Çakır ve arkadaşları iki grup arasında IPSS ve Qmax değişimlerinin inflamasyonlu grupta anlamlı olarak daha fazla olduğunu analiz ettiler. Meng ve arkadaşlarının çalışmasına baktığımızda inflamasyon grade seviyesi ile hastaların yaş, PSA ve prostat volüm düzeylerinin anlamlı olarak artış gösterdiği saptanmıştır. Inamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya baktığımızda da inflamasyon grade düzeyi ile hastaların yaş, PSA, prostat volümü, pre operatif Qmax ve pre operatif IPSS düzeyleri anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. REDUCE çalışmasında inflamasyon derecesinin artışı ile pre operatif Qmax değerlerinin de anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda inflamasyon grade değişiminin IPSS ve Qmax değişimiyle anlamlı ilişki göstermesi, inflamasyonun klinik semptomatoloji üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yaş, PSA ve prostat hacmiyle ilişki saptanmamış olması ise inflamasyonun klinik etkisinin hacimden çok fonksiyonel düzeyde ortaya çıktığını göstermektedir.

Ayrıca çalışma verilerimiz incelendiğinde histopatolojik olarak inflamasyonun yaygınlığının klinik olarak pre operatif ve post operatif Qmax değişim seviyeleri ile anlamlı ilişkide olduğu gösterilmiştir. Obezite ve BPH ilişkisinde inflamasyonun rolünü araştıran Fowke ve arkadaşlarının yaptığı analizde prostat dokusunda inflamasyon yaygınlığı ile AÜSS özellikleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (220). Inamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hastaların prostat dokularındaki inflamasyon dağılımı ile hastaların pre operatif Qmax, IPSS, yaş, PSA, prostat volümleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda inflamasyonun yaygınlık paterninin Qmax değişimiyle anlamlı ilişkili bulunması, inflamasyonun yaygınlığının işeme fonksiyonları üzerinde

etkili olabileceğini göstermektedir. Fowke ve Inamura'nın çalışmalarıyla çelişen bu bulgu, inflamasyonun klinik etkilerinin yalnızca lokasyonu ya da şiddetiyle değil, yaygınlığıyla da bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu farklılıklar hasta seçimi, değerlendirme ölçütleri ya da cerrahi endikasyonlar gibi faktörlerden kaynaklanabilir. Sonuç olarak, inflamasyonun yayılım özelliklerinin de BPH'nin semptomatik tablosunu etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

İnflamasyonun biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerinin BPH tanılı hastaların IPSS ve Qmax değişimi gibi BPH'nin klinik yansımaları ile anlamlı ilişkilerinin olması hastalardaki inflamasyon ne derecede şiddetli ise cerrahi tedaviden sonra alınan klinik yanıtın da o derece yüksek olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma, BPH nedeniyle opere edilen hastalarda prostat dokularındaki inflamasyonun histopatolojik özellikleri ile IL-6 ve IL-8 düzeylerinin klinik verilerle ilişkisini değerlendirmiştir. Tüm hastalarda inflamasyon saptanmış olup, en sık periglandüler yerleşimli ve multifokal dağılım gösterdiği belirlenmiştir. İnflamasyonun şiddeti arttıkça IL-6 ve IL-8 düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiş, bu da BPH'de sitokinlerin inflamasyonun biyokimyasal göstergeleri olabileceğini düşündürmüştür.

IL-6 düzeyi ile IPSS değişimi, IL-8 düzeyleri ile ise hem IPSS hem de Qmax değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Buna karşın yaş, PSA ve prostat volümüyle anlamlı ilişki gözlenmemiştir. İnflamasyonun yerleşim yeri ve yaygınlığı, sitokin düzeyleriyle ilişkili bulunmamış olsa da, inflamasyonun şiddeti

ile klinik düzelme arasındaki ilişki dikkat çekicidir. Ayrıca inflamasyonun yayılımının Qmax değişimiyle bağlantılı olması, inflamasyonun yaygınlık paterninin işeme fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, inflamasyonun histopatolojik ve biyokimyasal özellikleri, BPH'de semptomların şiddeti ve cerrahi sonrası klinik yanıt üzerinde belirleyici olabilir. Bu bulgular, IL-6 ve IL-8 gibi mediatörlerin ileride prognostik ya da tedaviye yön verici biyobelirteçler olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları; tek merkezli, sınırlı sayıda hasta ile yürütülmüş olması ve kontrol grubunun olmamasıdır. Ayrıca hastaların yalnızca cerrahi tedaviye yönlendirilmiş BPH vakalarından oluşması, inflamasyonun daha hafif formlarını içeren olguların dışarda kalmasına neden olabilir. Sitokin düzeylerinin sadece prostat dokusu üzerinden değerlendirilmiş olması, sistemik inflamasyon düzeyleriyle karşılaştırma yapılmasına olanak tanımamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Chughtai B, Forde JC, Thomas DDM, Laor L, Hossack T, Woo HH, et al. Benign prostatic hyperplasia. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-15.
2. Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, Emberton M. The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk. *European Urology*. 2001;39(4):390-9.
3. Garraway W, Lee R, Collins G. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *The Lancet*. 1991;338(8765):469-71.
4. Nickel J. Prostatic inflammation in benign prostatic hyperplasia-the third component? *The Canadian journal of urology*. 1994;1(1):1-4.
5. Chen Y, Yu W, Zhou L, Wu S, Yang Y, Wang J, et al. Relationship among diet habit and lower urinary tract symptoms and sexual function in outpatient-based males with LUTS/BPH: a multiregional and cross-sectional study in China. *BMJ open*. 2016;6(8):e010863.
6. Nickel, Downey, Boag. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU international*. 1999;84(9):976-81.
7. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA, et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *European urology*. 2003;43(2):164-75.
8. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU international*. 2013;112(4).
9. St. Sauver JL, Jacobsen SJ. Inflammatory mechanisms associated with prostatic inflammation and lower urinary tract symptoms. *Current prostate reports*. 2008;6(2):67-73.
10. Penna G, Fibbi B, Amuchastegui S, Cossetti C, Aquilano F, Laverny G, et al. Human benign prostatic hyperplasia stromal cells as inducers and targets of

chronic immuno-mediated inflammation. *The Journal of Immunology*. 2009;182(7):4056-64.

11. Bouraoui Mechergui Y, Ben Jemaa A, Mezigh C, Fraile B, Ben Rais N, Paniagua R, et al. The profile of prostate epithelial cytokines and its impact on sera prostate specific antigen levels. *Inflammation*. 2009;32:202-10.
12. Liu L, Li Q, Han P, Li X, Zeng H, Zhu Y, et al. Evaluation of interleukin-8 in expressed prostatic secretion as a reliable biomarker of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2009;74(2):340-4.
13. Tanagho E, Walsh P, Retik A, Stamey T, Vangh E. *Anatomy of the lower urinary tract, Campbell's urology*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1992;1:40-69.
14. Brooks JD. *Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell-walsh urology*. 2007.
15. Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *American journal of Anatomy*. 1912;13(3):299-349.
16. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *American journal of clinical pathology*. 1968;49(3):347-57.
17. Mcneal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *The Journal of urology*. 1972;107(6):1008-16.
18. McNeal J. Normal anatomy of the prostate gland: axial and sagittal planes. *Proceedings of the Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education course Transrectal Ultrasound of the Prostate: A Practical Course for Urologists Palo Alto, California*. 1988.
19. Partin AW. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. *Campbell's urology*. 2002:1237-96.
20. Coffey D. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. *Campbell's urology*. 1992;1(6):221-66.
21. Baydıncı C. *Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; Temel Üroloji*. Güneş kitabevi Ltd Şti, Ankara. 1998.
22. Gray H. *Anatomy of the human body: Lea & Febiger*; 1878.

23. Nehikhare O, Kasivisvanathan V, Ellis H. Anatomy, Physiology and Pathology. The Big Prostate. 2017:1.
24. White CW, Xie JH, Ventura S. Age-related changes in the innervation of the prostate gland: implications for prostate cancer initiation and progression. *Organogenesis*. 2013;9(3):206-15.
25. Hricak H, Scardino P. Prostate cancer: Cambridge University Press; 2008.
26. Gravas S, Cornu J, Gacci M, Gratzke C, Herrmann T, Mamoulakis C, et al., editors. Management of non-neurogenic male LUTS. EAU Guidelines Edn presented at the EAU Annual Congress Amsterdam; 2020.
27. Girman C. Population-based studies of the epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *British journal of urology*. 1998;82:34-43.
28. Wilson JD. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *The American journal of medicine*. 1980;68(5):745-56.
29. Choi H-M, Jung Y, Park J, Kim H-L, Youn D-H, Kang J, et al. Cinnamomi cortex (*Cinnamomum verum*) suppresses testosterone-induced benign prostatic hyperplasia by regulating 5 α -reductase. *Scientific Reports*. 2016;6(1):31906.
30. Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of benign prostatic hyperplasia. *Annual review of medicine*. 2016;67(1):137-51.
31. Pejčić T, Tosti T, Tešić Ž, Milković B, Dragičević D, Kozomara M, et al. Testosterone and dihydrotestosterone levels in the transition zone correlate with prostate volume. *The Prostate*. 2017;77(10):1082-92.
32. McCONNELL JD. The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *Journal of andrology*. 1991;12(6):356-63.
33. Van der Sluis TM, Vis AN, van Moorselaar RJA, Bui HN, Blankenstein MA, Meuleman EJ, et al. Intraprostatic testosterone and dihydrotestosterone. Part I: concentrations and methods of determination in men with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *BJU international*. 2012;109(2):176-82.
34. Vermeulen A, Kaufman J, Goemaere S, Van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *The aging male*. 2002;5(2):98-102.

35. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor β -gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4258-65.
36. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011;82(4-5):184-99.
37. Krege JH, Hodgin JB, Couse JF, Enmark E, Warner M, Mahler JF, et al. Generation and reproductive phenotypes of mice lacking estrogen receptor β . *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(26):15677-82.
38. Wang Z, Hu L, Salari K, Bechis SK, Ge R, Wu S, et al. Androgenic to oestrogenic switch in the human adult prostate gland is regulated by epigenetic silencing of steroid 5 α -reductase 2. *The Journal of pathology*. 2017;243(4):457-67.
39. Colombel, Vacherot, Diez G, Fontaine, Buttyan, Chopin. Zonal variation of apoptosis and proliferation in the normal prostate and in benign prostatic hyperplasia. *British journal of urology*. 1998;82(3):380-5.
40. Kyprianou N, Tu H, Jacobs SC. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Human pathology*. 1996;27(7):668-75.
41. Quiles MT, Arbós MA, Fraga A, De Torres IM, Reventós J, Morote J. Antiproliferative and apoptotic effects of the herbal agent *Pygeum africanum* on cultured prostate stromal cells from patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *The Prostate*. 2010;70(10):1044-53.
42. Miah S, Catto J. BPH and prostate cancer risk. *Indian Journal of Urology*. 2014;30(2):214-8.
43. Moore RA. Inflammation of the prostate gland. *The Journal of Urology*. 1937;38(2):173-82.
44. Anuja K, Roy S, Ghosh C, Gupta P, Bhattacharjee S, Banerjee B. Prolonged inflammatory microenvironment is crucial for pro-neoplastic growth and genome instability: a detailed review. *Inflammation Research*. 2017;66:119-28.
45. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men. *European urology*. 2014;66(4):619-22.

46. Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, Lucia MS, Slawin KM, McVary KT, et al. 1277: The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: results from the MTOPS study. *The Journal of Urology*. 2005;173(4S):346-.
47. Steiner GE, Stix U, Handisurya A, Willheim M, Haitel A, Reithmayr F, et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Laboratory investigation*. 2003;83(8):1131-46.
48. König JE, Senge T, Allhoff EP, König W. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *The Prostate*. 2004;58(2):121-9.
49. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *The Prostate*. 2004;61(1):60-72.
50. Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahan S, Laze J, Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Current opinion in urology*. 2013;23(1):5-10.
51. Robert G, Descazeaud A, Nicolaïew N, Terry S, Sirab N, Vacherot F, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *The Prostate*. 2009;69(16):1774-80.
52. Kogan-Sakin I, Cohen M, Paland N, Madar S, Solomon H, Molchadsky A, et al. Prostate stromal cells produce CXCL-1, CXCL-2, CXCL-3 and IL-8 in response to epithelia-secreted IL-1. *Carcinogenesis*. 2009;30(4):698-705.
53. Mcneal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Investigative urology*. 1978;15(4):340-5.
54. Cunha GR, Ricke W, Thomson A, Marker PC, Risbridger G, Hayward SW, et al. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2004;92(4):221-36.
55. Donjacour AA, Cunha GR. Assessment of prostatic protein secretion in tissue recombinants made of urogenital sinus mesenchyme and urothelium

- from normal or androgen-insensitive mice. *Endocrinology*. 1993;132(6):2342-50.
56. Lee C. Role of androgen in prostate growth and regression: stromal-epithelial interaction. *The Prostate*. 1996;29(S6):52-6.
 57. Monti S, Di Silverio F, Iraci R, Martini C, Lanzara S, Falasca P, et al. Regional variations of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, and receptor type 1 in benign prostatic hyperplasia tissue and their correlation with intraprostatic androgens. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(4):1700-6.
 58. Colao A, Marzullo P, Spiezia S, Giaccio A, Ferone D, Cerbone G, et al. Effect of two years of growth hormone and insulin-like growth factor-I suppression on prostate diseases in acromegalic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(10):3754-61.
 59. Giri D, Ittmann M. Interleukin-1 α is a paracrine inducer of FGF7, a key epithelial growth factor in benign prostatic hyperplasia. *The American journal of pathology*. 2000;157(1):249-55.
 60. Madueke IC, Hu W-Y, Huang L, Prins GS. WNT2 is necessary for normal prostate gland cyto-differentiation and modulates prostate growth in an FGF10 dependent manner. *American journal of clinical and experimental urology*. 2018;6(4):154.
 61. Descazeaud A, Rubin MA, Hofer M, Setlur S, Nikolaief N, Vacherot F, et al. BPH gene expression profile associated to prostate gland volume. *Diagnostic Molecular Pathology*. 2008;17(4):207-13.
 62. Afdal A, Darwin E, Yanwirasti Y, Hamid R. The expression of transforming growth factor beta-1 and interleukin-6 on human prostate: prostate hyperplasia and prostate cancer. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2019;7(12):1905.
 63. Hu S, Yu W, Lv T-J, Chang C-S, Li X, Jin J. Evidence of TGF- β 1 mediated epithelial-mesenchymal transition in immortalized benign prostatic hyperplasia cells. *Molecular Membrane Biology*. 2014;31(2-3):103-10.
 64. Glynn RJ, CAMPION EW, BOUCHARD GR, SILBERT JE. The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the

Normative Aging Study. *American journal of epidemiology*. 1985;121(1):78-90.

65. Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, Girman CJ, Chute CG, Guess HA, et al. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a population-based study. *American journal of epidemiology*. 1995;142(9):965-73.
66. Sanda MG, Doehring CB, Binkowitz B, Beaty TH, Partin AW, Hale E, et al. Clinical and biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 1997;157(3):876-9.
67. Bushman W. Etiology, epidemiology, and natural history. *Urologic Clinics*. 2009;36(4):403-15.
68. Gravas S, Melekos MD. Male lower urinary tract symptoms: how do symptoms guide our choice of treatment? *Current opinion in Urology*. 2009;19(1):49-54.
69. Haghsheno M-A, Mellström D, Behre C-J, Damber J-E, Johansson H, Karlsson M, et al. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2013;190(2):608-14.
70. Geovanni Espinosa N, Esposito R, Kazzazi A, Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia-a review. *Can J Urol*. 2013;20(4):6821.
71. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(7):2562-8.
72. Park HK, Lee HW, Lee KS, Byun S-S, Jeong SJ, Hong SK, et al. Relationship between lower urinary tract symptoms and metabolic syndrome in a community-based elderly population. *Urology*. 2008;72(3):556-60.
73. Jeong JH, Kim ET, Kim DK. Association of metabolic syndrome and benign prostate enlargement in young Korean males. *Korean Journal of Urology*. 2011;52(11):757-62.
74. Ohgaki K, Hikima N, Horiuchi K, Kondo Y. 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(6):1432-8.

75. Yang T-K, Hsieh J-T, Chen S-C, Chang H-C, Yang H-J, Huang K-H. Metabolic syndrome associated with reduced lower urinary tract symptoms in middle-aged men receiving health checkup. *Urology*. 2012;80(5):1093-7.
76. Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2015;115(1):24-31.
77. Yang YJ, Lee SH, Hong SJ, Chung BC. Comparison of fatty acid profiles in the serum of patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clinical biochemistry*. 1999;32(6):405-9.
78. Su L, Guess HA, Girman CJ, Jacobsen SJ, Oesterling JE, Panser LA, et al. Adverse effects of medications on urinary symptoms and flow rate: a community-based study. *Journal of clinical epidemiology*. 1996;49(4):483-7.
79. Vasanwala FF, Wong MYC, Ho HSS, Foo KT. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary symptoms: A guide for family physicians. *Asian journal of urology*. 2017;4(3):181-4.
80. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2002;137(11):917-29.
81. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European urology*. 2015;67(6):1099-109.
82. COMMON A. Managing lower urinary tract symptoms in men. *Practitioner*. 2016;260(1792):11-6.
83. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T, et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. *Urology*. 1999;54(4):662-9.
84. Gerber GS, Goldfischer ER, Karrison TG, Bales GT. Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997;49(5):697-702.

85. Gravas S, Cornu J, Gacci M, Gratzke C, Herrmann T, Mamoulakis C, et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). 2019.
86. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *The Urologic clinics of North America*. 1993;20(4):671-80.
87. Homma Y, Araki I, Igawa Y, Ozono S, Gotoh M, Yamanishi T, et al. Clinical guideline for male lower urinary tract symptoms. *International journal of urology*. 2009;16(10):775-90.
88. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1999;53(3):581-9.
89. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology*. 1996;48(6):55-61.
90. Pessoa R, Kim FJ. Urodynamics and voiding dysfunction. *Abernathy's surgical secrets*. 2018:452-4.
91. Nitti VW, Brucker B. Urodynamic and video-urodynamic evaluation of the lower urinary tract. *Campbell-walsh urology*. 2012;10:2010-9.
92. Winters JC, Dmochowski RR, Goldman HB, Herndon CA, Kobashi KC, Kraus SR, et al. Urodynamic studies in adults: AUA/SUFU guideline. *The Journal of urology*. 2012;188(6):2464-72.
93. Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*. 2002;21(3):261-74.
94. Yap TL, Cromwell DC, Emberton M. A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. *BJU international*. 2007;99(1):9-16.
95. Weissfeld JL, Fagerstrom RM, O'Brien B. Quality control of cancer screening examination procedures in the Prostate, Lung, Colorectal and

Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Controlled clinical trials. 2000;21(6):390S-9S.

96. Barry MJ, Fowler Jr FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 1992;148(5):1549-57.
97. Madersbacher S, Haidinger G, Temml C, Schmidbauer CP. Prevalence of lower urinary tract symptoms in Austria as assessed by an open survey of 2,096 men. *European urology*. 1998;34(2):136-41.
98. Zhao J, Zhao Z, Song J, Ji Z, Tian Y. The diagnostic accuracy and lower cutoff value of three methods for quantifying urethral resistance in men. *Urologia Internationalis*. 2011;86(1):90-4.
99. McConnell JD. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency ...; 1994.
100. Tyloch J. Badanie usg gruczołu krokowego głowicą doodbytniczą. Standardy badań ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii, Warszawa–Zamość. 2008:163-5.
101. Sudoł-Szopińska I, Szopiński T. Badanie ultrasonograficzne gruczołu krokowego głowicą doodbytniczą. Diagnostyka ultrasonograficzna gruczołu krokowego Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii, Warszawa–Zamość. 2005:23-42.
102. Tubaro A, Trucchi A, Miano L. Investigation of benign prostatic hyperplasia. *Current Opinion in Urology*. 2003;13(1):17-22.
103. Miyashita H, Kojima M, Miki T. Ultrasonic measurement of bladder weight as a possible predictor of acute urinary retention in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Ultrasound in medicine & biology*. 2002;28(8):985-90.
104. Newman DK. Urinary incontinence, catheters, and urinary tract infections: an overview of CMS tag F 315. *Ostomy/wound management*. 2006;52(12):34-6, 8, 40.
105. Anikwe R. Correlations between clinical findings and urinary flow rate in benign prostatic hypertrophy. *International Surgery*. 1976;61(8):392-4.

106. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, Van Der Meulen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU international*. 2009;104(8):1104-8.
107. Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, Tsujimoto G, Murai M, Tanaka T, et al. Quantification and distribution of α 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. *British journal of pharmacology*. 1996;119(5):797-803.
108. Lepor H. Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Reviews in urology*. 2007;9(4):181.
109. Helfand M, Muzyk T, Garzotto M. *Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Management in Primary Care: Screening and Therapy*. 2007.
110. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr GL, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(25):2387-98.
111. Chapple CR. A comparison of varying α -blockers and other pharmacotherapy options for lower urinary tract symptoms. *Reviews in urology*. 2005;7(Suppl 4):S22.
112. Lawrentschuk N, Ptasznik G, Ong S. *Benign prostate disorders*. 2015.
113. Michel MC, Heemann U, Schumacher H, Mehlburger L, Goepel M. Association of hypertension with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2004;172(4):1390-3.
114. HISASUE SI, Furuya R, Itoh N, Kobayashi K, Furuya S, Tsukamoto T. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *International journal of urology*. 2006;13(10):1311-6.
115. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, 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 international*. 2004;94(6):817-20.
116. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from

the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.

117. Witte LP, Chapple CR, de la Rosette JJ, Michel MC. Cholinergic innervation and muscarinic receptors in the human prostate. *European urology*. 2008;54(2):326-34.
118. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU international*. 2007;100(5):987-1006.
119. Chapple CR, Fianu-Jonsson A, Indig M, Khullar V, Rosa J, Scarpa RM, et al. Treatment outcomes in the STAR study: a subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. *European urology*. 2007;52(4):1195-203.
120. Kaplan SA, Roehrborn C, Abrams P, Chapple C, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *International journal of clinical practice*. 2011;65(4):487-507.
121. Roehrborn CG. 5- α -reductase inhibitors prevent the progression of benign prostatic hyperplasia. *Reviews in urology*. 2003;5(Suppl 5):S12.
122. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2004;89(5):2179-84.
123. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clinical therapeutics*. 2007;29(1):17-25.
124. Boyle P, Roehrborn C, Harkaway R, Logie J, De la Rosette J. Prevention of AUR and surgery: 5 α reductase inhibitors (5ARIS) provide superior benefits to α blockers. *European Urology Supplements*. 2003;2(1):161.
125. Bartsch G, Rittmaster R, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5 α -reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World journal of urology*. 2002;19:413-25.
126. Frye SV, Bramson HN, Hermann DJ, Lee FW, Sinhababu AK, Tian G. Discovery and Development of GG745, a Potent Inhibitor of Both Isozymes of 5 α -Reductase. *Integration of Pharmaceutical Discovery and Development: Case Histories*. 1998:393-422.

127. Evans HC, Goa KL. Dutasteride. *Drugs & aging*. 2003;20:905-16.
128. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *The Journal of urology*. 1996;155(1):3-9.
129. Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5 α -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *The Journal of urology*. 2006;176(3):868-74.
130. Carson III C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003;61(4):2-7.
131. Debruyne F, Barkin J, Van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2004;46(4):488-95.
132. Kang KK, Kim JM, Yu JY, Ahn BO, Yoo M, Kim YC. Effects of phosphodiesterase type 5 inhibitor on the contractility of prostate tissues and urethral pressure responses in a rat model of benign prostate hyperplasia. *International journal of urology*. 2007;14(10):946-51.
133. Andersson KE, De Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism (s) of action. *Neurourology and urodynamics*. 2011;30(3):292-301.
134. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *European urology*. 2010;57(5):804-14.
135. Warde N. Two birds, one stone: tadalafil is an effective treatment for men with both BPH-LUTS and ED. *Nature Reviews Urology*. 2011;8(12):643-.
136. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2011;60(4):809-25.

137. Mullen GR, Kaplan SA. Efficacy and safety of mirabegron in men with overactive bladder symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Current Urology Reports*. 2021;22:1-7.
138. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *The Journal of urology*. 2013;190(4):1320-7.
139. Chapple CR, Siddiqui E. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on male, elderly and antimuscarinic poor-responder populations, and patients with OAB in Asia. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2017;10(2):131-51.
140. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *European urology*. 2010;57(1):123-31.
141. Bella AJ, Brock GB. Tadalafil: a comprehensive update. *Journal of Drug Evaluation*. 2004;2(8):225-46.
142. Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G, Pomara G, Maio G, Vecchio D, et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(2):544-52.
143. Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, Wei JT. The efficacy and safety of combined therapy with α -blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *The Journal of urology*. 2013;190(6):2153-60.
144. Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *European urology*. 2013;64(3):398-407.
145. Kaplan SA, Herschorn S, McVary KT, Staskin D, Chapple C, Foley S, et al. Efficacy and safety of mirabegron versus placebo add-on therapy in men with overactive bladder symptoms receiving tamsulosin for underlying

benign prostatic hyperplasia: a randomized, phase 4 study (PLUS). *The Journal of urology*. 2020;203(6):1163-71.

146. Wada N, Abe N, Miyauchi K, Ishikawa M, Makino S, Kakizaki H. Dutasteride add-on treatment to tadalafil for patients with benign prostatic enlargement is similarly effective as dutasteride add-on treatment to alpha blocker: a propensity-score matching analysis. *International Urology and Nephrology*. 2022;54(6):1193-8.
147. Lowe FC, Ku JC. Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology*. 1996;48(1):12-20.
148. Nickel JC, Chughtai B, De Nunzio C, Brahmabhatt J, Shore N, Te AE, et al. Rethinking the role of saw palmetto extract for men with lower urinary tract symptoms in North America. *Uro*. 2022;2(3):137-50.
149. Breza J, Dzurny O, Borowka A, Hanus T, Petrik R, Blane G, et al. Efficacy and acceptability of Tadenan®(Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): A multicentre trial in central Europe. *Current Medical Research and Opinion*. 1998;14(3):127-39.
150. Fahim AT, Abd-El Fattah AA, Agha AM, Gad MZ. Effect of pumpkin-seed oil on the level of free radical scavengers induced during adjuvant-arthritis in rats. *Pharmacological research*. 1995;31(1):73-9.
151. Friederich M, Theurer C, Schiebel-Schlosser G. Prosta Fink Forte capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Multicentric surveillance study in 2245 patients. *Forschende Komplementarmedizin und klassische Naturheilkunde= Research in complementary and natural classical medicine*. 2000;7(4):200-4.
152. Zhang W, Wang X, Liu Y, Tian H, Flickinger B, Empie MW, et al. Effects of dietary flaxseed lignan extract on symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Journal of medicinal food*. 2008;11(2):207-14.
153. McVary KT, Gange SN, Gittelman MC, Goldberg KA, Patel K, Shore ND, et al. Minimally invasive prostate convective water vapor energy ablation: a multicenter, randomized, controlled study for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2016;195(5):1529-38.

154. Silvinato A, Floriano I, Bernardo WM. Photoselective vaporization with green laser versus monopolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2024;70(8):e2024D708.
155. Issa MM. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. *Journal of endourology*. 2008;22(8):1587-96.
156. Mebust W, Holtgrewe H, Cockett A, Peters P, Bueschen A, Carlton Jr C, et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *The Journal of urology*. 1989;141(2):243-7.
157. Olsson J, Nilsson A, Hahn RG. Symptoms of the transurethral resection syndrome using glycine as the irrigant. *The Journal of urology*. 1995;154(1):123-8.
158. Hueber P-A, Al-Asker A, Zorn KC. Monopolar vs. bipolar TURP: assessing their clinical advantages. *Canadian Urological Association Journal*. 2011;5(6):390.
159. Madersbacher, Marberger. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU international*. 1999;83(3):227-37.
160. Aagaard J, Jonler M, Fuglsig S, Christensen L, Jorgensen H, Norgaard J. Total transurethral resection versus minimal transurethral resection of the prostate--a 10-year follow-up study of urinary symptoms, uroflowmetry and residual volume. *British journal of urology*. 1994;74(3):333-6.
161. Kassabian VS. Sexual function in patients treated for benign prostatic hyperplasia. *The Lancet*. 2003;361(9351):60-2.
162. Parsons C, Rajfer J. Impotence following transurethral resection of the prostate. *Common problems in infertility and impotence: Year Book Medical, Chicago, IL; 1990. p. 352-5.*
163. Shabbir M, Kirby RS. Fact or fiction: What do the benign prostatic hyperplasia data tell us? *Current Urology Reports*. 2005;6(4):243-50.
164. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic

review of randomised controlled trials. World journal of urology. 2010;28:23-32.

165. Conrad S, Henke R, Reek C, Huland H. Effects of Holmium: YAG laser energy on human benign prostatic hyperplasia tissue: a histologic ex-vivo study. J Urol. 1996;155(Suppl):704A.
166. Gilling P, editor Holmium laser resection of the prostate (HoLRP) vs. transurethral resection of the prostate (TURP). JOURNAL OF UROLOGY; 2002: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
167. Szlauer R, Götschl R, Razmaria A, Paras L, Schmeller NT. Endoscopic vaporesction of the prostate using the continuous-wave 2- μ m thulium laser: outcome and demonstration of the surgical technique. European urology. 2009;55(2):368-75.
168. Zhang F, Shao Q, Herrmann TR, Tian Y, Zhang Y. Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center. Urology. 2012;79(4):869-74.
169. Yan H, Ou TW, Chen L, Wang Q, Lan F, Shen P, et al. Thulium laser vaporesction versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized trial with transpulmonary thermodilution hemodynamic monitoring. International journal of urology. 2013;20(5):507-12.
170. Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomized prospective trial of 120 patients. The Journal of urology. 2002;168(4 Part 1):1465-9.
171. Han M, Partin AW. Retropubic and suprapubic open prostatectomy. Campbell-Walsh urology 9th ed Philadelphia: Saunders. 2007:2845-53.
172. Baumert H, Ballaro A, Dugardin F, Kaisary A. Laparoscopic versus open simple prostatectomy: a comparative study. The Journal of urology. 2006;175(5):1691-4.
173. Neill MG, Gilling PJ, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, Fraundorfer MR, et al. Randomized trial comparing holmium laser enucleation of prostate with plasmakinetic enucleation of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology. 2006;68(5):1020-4.

174. Liu C, Zheng S, Li H, Xu K. Transurethral enucleation and resection of prostate in patients with benign prostatic hyperplasia by plasma kinetics. *The Journal of urology*. 2010;184(6):2440-5.
175. Liao N, Yu J. A study comparing plasmakinetic enucleation with bipolar plasmakinetic resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Journal of endourology*. 2012;26(7):884-8.
176. Lin Y, Wu X, Xu A, Ren R, Zhou X, Wen Y, et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World journal of urology*. 2016;34:1207-19.
177. Das AK, Teplitsky S, Humphreys MR. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): a review and update. *Can J Urol*. 2019;26(4 Suppl 1):13-9.
178. Marien T, Kadıhasanoglu M, Miller NL. Holmium laser enucleation of the prostate: patient selection and perspectives. *Research and Reports in Urology*. 2016:181-92.
179. Herrmann TR, Gravas S, de la Rosette JJ, Wolters M, Anastasiadis AG, Giannakis I. Lasers in transurethral enucleation of the prostate—do we really need them. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(5):1412.
180. Xia S, Zhang Y, Lu J, Sun X, Zhang J, Zhu Y, et al. Thulium laser resection of prostate-tangerine technique in treatment of benign prostate hyperplasia. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2005;85(45):3225-8.
181. Tang K, Xu Z, Xia D, Ma X, Guo X, Guan W, et al. Early outcomes of thulium laser versus transurethral resection of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Journal of Endourology*. 2014;28(1):65-72.
182. Lusuardi L, Myatt A, Sieberer M, Jeschke S, Zimmermann R, Janetschek G. Safety and efficacy of Eraser laser enucleation of the prostate: preliminary report. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1967-71.
183. Buisan O, Saladie J, Ruiz J, Bernal S, Bayona S, Ibarz L. Diode laser enucleation of the prostate (Dilep): technique and initial results. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2011;35(1):37-41.

184. Razzaghi MR, Mazloomfard MM, Mokhtarpour H, Moeini A. Diode laser (980 nm) vaporization in comparison with transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Urology*. 2014;84(3):526-32.
185. Enikeev D, Glybochko P, Okhunov Z, Alyaev Y, Rapoport L, Tsarichenko D, et al. Retrospective analysis of short-term outcomes after monopolar versus laser endoscopic enucleation of the prostate: a single center experience. *Journal of Endourology*. 2018;32(5):417-23.
186. Enikeev D, Okhunov Z, Rapoport L, Taratkin M, Enikeev M, Snurnitsyna O, et al. Novel thulium fiber laser for enucleation of prostate: a retrospective comparison with open simple prostatectomy. *Journal of endourology*. 2019;33(1):16-21.
187. Te Alexis E. The next generation in laser treatments and the role of the GreenLight high-performance system laser. *Reviews in urology*. 2006;8(Suppl 3):S24.
188. Guo S, Müller G, Lehmann K, Talimi S, Bonkat G, Püschel H, et al. The 80-W KTP GreenLight laser vaporization of the prostate versus transurethral resection of the prostate (TURP): adjusted analysis of 5-year results of a prospective non-randomized bi-center study. *Lasers in medical science*. 2015;30:1147-51.
189. Castellani D, Pirola GM, Rubilotta E, Gubbiotti M, Scarcella S, Maggi M, et al. GreenLight Laser™ Photovaporization versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Research and Reports in Urology*. 2021:263-71.
190. Ruzsat R, Wyler S, Forster T, Reich O, Stief CG, Gasser TC, et al. Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. *European urology*. 2007;51(4):1031-41.
191. Rieken M, Bachmann A. Laser treatment of benign prostate enlargement— which laser for which prostate? *Nature Reviews Urology*. 2014;11(3):142-52.
192. Desai M, Bidair M, Zorn KC, Trainer A, Arther A, Kramolowsky E, et al. Aquablation for benign prostatic hyperplasia in large prostates (80–150 mL):

6-month results from the WATER II trial. *BJU international*. 2019;124(2):321-8.

193. Bach T, Gilling P, El Hajj A, Anderson P, Barber N. First multi-center all-comers study for the aquablation procedure. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):603.
194. Gao Y-a, Huang Y, Zhang R, Yang Y-d, Zhang Q, Hou M, et al. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate—a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology*. 2014;270(3):920-8.
195. Zumstein V, Betschart P, Vetterlein MW, Kluth LA, Hechelhammer L, Mordasini L, et al. Prostatic artery embolization versus standard surgical treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *European urology focus*. 2019;5(6):1091-100.
196. Picel AC, Hsieh T-C, Shapiro RM, Vezeridis AM, Isaacson AJ. Prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: patient evaluation, anatomy, and technique for successful treatment. *Radiographics*. 2019;39(5):1526-48.
197. Antunes AA, Carnevale FC, da Motta Leal Filho JM, Yoshinaga EM, Cerri LM, Baroni RH, et al. Clinical, laboratorial, and urodynamic findings of prostatic artery embolization for the treatment of urinary retention related to benign prostatic hyperplasia. A prospective single-center pilot study. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2013;36:978-86.
198. Elterman D, Bhojani N, Vannabouathong C, Chughtai B, Zorn KC. Large, multi-center, prospective registry of Rezūm water vapor therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2022;165:261-7.
199. Alegorides C, Fourmarier M, Eghazarian C, Lebdaï S, Chevrot A, Droupy S. Treatment of benign prostate hyperplasia using the Rezum® water vapor therapy system: results at one year. *Progrès en Urologie*. 2020;30(12):624-31.
200. Sievert K-D, Schonthaler M, Berges R, Toomey P, Drager D, Herlemann A, et al. Minimally invasive prostatic urethral lift (PUL) efficacious in TURP candidates: a multicenter German evaluation after 2 years. *World journal of urology*. 2019;37:1353-60.

201. Rijo E, Hindley R, Tabatabaei S, Bach T. Minimally invasive surgery for benign prostatic obstruction: new insights and future technical standards. *Current Opinion in Urology*. 2021;31(5):461-7.
202. Mahon JT, Welliver C. National trends in the management of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Current Urology Reports*. 2020;21:1-6.
203. Kaplan SA. Re: Five Year Results of the Prospective Randomized Controlled Prostatic Urethral LIFT Study. *Journal of Urology*. 2018;200(5):920-1.
204. Magistro G, Stief CG, Gratzke C. New intraprostatic injectables and prostatic urethral lift for male LUTS. *Nature Reviews Urology*. 2015;12(8):461-71.
205. Chuang Y-C, Chiang P-H, Huang C-C, Yoshimura N, Chancellor MB. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology*. 2005;66(4):775-9.
206. Kuo H-C. Prostate botulinum A toxin injection—an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology*. 2005;65(4):670-4.
207. Silva J, Silva C, Saraiva L, Silva A, Pinto R, Dinis P, et al. Intraprostatic botulinum toxin type a injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *European urology*. 2008;53(1):153-9.
208. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, Mazzeo P, Marniga G, Maria G. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology*. 2009;73(1):90-4.
209. Oeconomou A, Madersbacher H, Kiss G, Berger TJ, Melekos M, Rehder P. Is botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement? A review of the literature. *European urology*. 2008;54(4):765-77.
210. Chughtai B, Elterman D, Shore N, Gittleman M, Motola J, Pike S, et al. The iTind temporarily implanted nitinol device for the treatment of lower urinary

tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a multicenter, randomized, controlled trial. *Urology*. 2021;153:270-6.

211. Bertolo R, Fiori C, Amparore D, Porpiglia F. Follow-up of temporary implantable nitinol device (TIND) implantation for the treatment of BPH: a systematic review. *Current Urology Reports*. 2018;19:1-7.
212. Porpiglia F, Fiori C, Amparore D, Kadner G, Manit A, Valerio M, et al. Second-generation of temporary implantable nitinol device for the relief of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: results of a prospective, multicentre study at 1 year of follow-up. *BJU international*. 2019;123(6):1061-9.
213. Inamura S, Ito H, Shinagawa T, Tsutsumiuchi M, Taga M, Kobayashi M, et al. Prostatic stromal inflammation is associated with bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. 2018;78(10):743-52.
214. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *European urology*. 2008;54(6):1379-84.
215. Meng Y, Yu W, Liu Z, Zhang M, Chen Y, Li S, et al. The inflammation patterns of different inflammatory cells in histological structures of hyperplastic prostatic tissues. *Translational Andrology and Urology*. 2020;9(4):1639.
216. Norström MM, Rådestad E, Sundberg B, Mattsson J, Henningsohn L, Levitsky V, et al. Progression of benign prostatic hyperplasia is associated with pro-inflammatory mediators and chronic activation of prostate-infiltrating lymphocytes. *Oncotarget*. 2016;7(17):23581.
217. Cakir SS, Polat EC, Ozcan L, Besiroglu H, Ötunctemur A, Ozbek E. The effect of prostatic inflammation on clinical outcomes in patients with benign prostate hyperplasia. *Prostate International*. 2018;6(2):71-4.
218. Robert G, Descazeaud A, Allory Y, Vacherot F, de la Taille A. Should we investigate prostatic inflammation for the management of benign prostatic hyperplasia? *European Urology Supplements*. 2009;8(13):879-86.

219. Zhang Q, Jiang K, Huo R-c, Zhang J-q, Yang Z-g. Association between interleukin-6 and lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Revista Internacional de Andrología*. 2023;21(2):100334.
220. Fowke JH, Koyama T, Fadare O, Clark PE. Does inflammation mediate the obesity and BPH relationship? An epidemiologic analysis of body composition and inflammatory markers in blood, urine, and prostate tissue, and the relationship with prostate enlargement and lower urinary tract symptoms. *PloS one*. 2016;11(6):e0156918.



8. ÖZET

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN PATOLOJİ PREPARATLARINDAKİ İNFLAMASYON PATERNLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) özellikle 50 yaş ve üstü erkeklerde sık görülen bir ürolojik rahatsızlıktır. Bu hastalığa neden olan birçok faktör tanımlanmıştır. Biz de çalışmamızda bu faktörlerden biri olan inflamasyonu hem histopatolojik hem de biyokimyasal olarak değerlendirip hastaların hem histopatolojik ve biyokimyasal parametreleri birbirleri ile hem de bu parametreleri hastaların klinik özellikleri ile karşılaştırıp inflamasyonun BPH patogenezi üzerindeki etkisini göstermeyi amaçladık.

Yöntemler

Kliniğimizde BPH tanısı konulup operasyon kararı verilen 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Operasyon sonrası elde edilen prostat dokuları hastanemiz patoloji laboratuvarında hematoksilen & eozin boyama ile incelenerek inflamasyonun derecelendirilmesi, lokasyonu ve yaygınlığı değerlendirildi. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında da prostat dokularındaki interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) seviyeleri tespit edildi. Elde edilen histopatolojik ve biyokimyasal parametreler hem kendi aralarında hem de hastaların yaş, PSA,

prostat volümü, pre operatif ve post operatif Qmax değişimi ile pre operatif ve post operatif IPSS değişimleri ile karşılaştırılarak aralarında anlamlı ilişkilerin olup olmadığı araştırıldı.

Sonuçlar

Yaptığımız analizler sonucunda inflamasyon derecesi ile prostat dokusunda tespit edilen IL-6 ve IL-8 seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca histopatolojik olarak saptanan inflamasyon derecesi hastaların Qmax değişimi ve IPSS değişimi gibi klinik özellikleri ile anlamlı ilişki gösterdi. Prostat dokularındaki IL-8 seviyeleri ile hastaların Qmax ve IPSS değişimleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Prostat dokularındaki IL-6 seviyeleri ve IPSS değişimleri arasında anlamlı ilişki tespit edildi. İnflamasyonun yaygınlık özellikleri ile hastaların Qmax değişimleri arasında anlamlı ilişki saptandı.

Tartışma

Bulgularımız inflamasyonun BPH üzerinde olan etkisini göstermekte ve histopatolojik ve biyokimyasal belirteçlerinin inflamasyonun tespitinde ve tedavisinde yol gösterici olabileceklerini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: BPH, İnflamasyon, IL-6, IL-8

9. SUMMARY

COMPARISON OF CLINICAL FEATURES OF PATIENTS OPERATED FOR BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA WITH INFLAMMATION PATTERNS IN PATHOLOGY PREPARATIONS

Aim

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) is a common urological disorder, especially in men aged 50 and over. Many factors have been identified that cause this disease. In our study, we aimed to evaluate inflammation, one of these factors, both histopathologically and biochemically, and to compare the histopathological and biochemical parameters of the patients with each other and these parameters with the clinical characteristics of the patients, and to show the effect of inflammation on the pathogenesis of BPH.

Methods

88 patients who were diagnosed with BPH in our clinic and decided to undergo surgery were included in the study. Prostate tissues obtained after the operation were examined with hematoxylin & eosin staining in our hospital pathology laboratory to evaluate the degree, location and prevalence of inflammation. Interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) levels in prostate tissues were also determined in our hospital biochemistry laboratory. The obtained histopathological and biochemical parameters were compared both among

themselves and with the patients' age, PSA, prostate volume, preoperative and postoperative Qmax changes and preoperative and postoperative IPSS changes to investigate whether there were significant relationships between them.

Results

As a result of our analysis, a significant relationship was found between the degree of inflammation and the levels of IL-6 and IL-8 detected in the prostate tissue. In addition, the degree of inflammation detected histopathologically showed a significant relationship with the clinical characteristics of the patients, such as Qmax change and IPSS change. A significant relationship was found between the levels of IL-8 in the prostate tissues and the changes in Qmax and IPSS of the patients. A significant relationship was found between the levels of IL-6 in the prostate tissues and the changes in IPSS. A significant relationship was found between the prevalence characteristics of inflammation and the changes in Qmax of the patients.

Conclusion

Our findings demonstrate the effect of inflammation on BPH and show that histopathological and biochemical markers may guide the detection and treatment of inflammation.

Key Words: BPH, inflammation, IL-6, IL-8