

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

BPH'NİN MEDİKAL TEDAVİSİNDE FİNASTERİD VE
DOKSAZOSİN'İN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ


Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Tez Danışmanı : Prof.Dr. E.Yener GÜLTEKİN

90042

SİVAS
MART-1997

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 5.01.1984 tarih ve 84/1 No'lu kararı ile kabul edilen "TEZ YAZMA YÖNERGESİ" ne ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 15.04.1993 tarih ve 93/115 sayılı kararına göre hazırlanmıştır.

C.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIGINA

İşbu çalışma jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların , adı geçen öğretim üyelerine aittir.

.../.../1997

.....

DEKAN

İÇİNDEKİLER

	<u>sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA.....	26
SONUÇLAR.....	35
ÖZET.....	36
KAYNAKLAR.....	37

prostatektomi ameliyatı yapılmaktadır. Bu girişimlerin yıllık maliyeti 3.5 milyar doları aşmaktadır (7-9).

BPH'li hastaları sorunlarına tıbbi çare aramaya iten neden "prostatizm" olarak isimlendirilen semptomlardır. Tedavi edilmeyen BPH, idrar retansiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, hematüri, mesane taşı ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlara neden olabilir. BPH'nin tedavi endikasyonları arasında komplikasyonlarının önemli bir yeri vardır. Günümüzde ise daha çok hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen prostatizm semptomları nedeniyle tedavi yapılmaktadır. Semptomatik BPH'li hastalar için tedavi seçenekleri arasında; izlem, fitoterapi (bitki özleri ile tedavi), cerrahi ve medikal tedavi bulunmaktadır (10-15).

İdeal bir tedavi yöntemi, semptomlarda hızlı iyileşme sağlamalı, prostat dışındaki dokulara zarar vermemeli, minimal iş gücü kaybına neden olmalı ve ikinci bir girişim gerektirmeden uzun süre etkili olabilmelidir. BPH'nin tedavisinde bu kriterlere tamamiyle uyan bir tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır; ancak, prostatın transüretal rezeksiyonu (TURP) halen en yaygın kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen tedavi yöntemidir (15,16).

Ciddi semptomları olan BPH'li hastalarda en etkin iyileşmeyi cerrahi tedavi sağlar; ama komplikasyonları, yüksek oranda morbiditesi, bir süre sonra yeniden cerrahi uygulama gereksinimi ve yüksek tedavi maliyetleri gibi nedenlerle cerrahi tedaviye alternatif olabilecek tedaviler geliştirilmiştir. Minimal BPH semptomları bulunanlarda en uygun yöntem sadece izlem iken, orta derecede semptomatik olgularda cerrahi, cerrahi dışı invaziv girişimler veya medikal tedavi yararlı olabilir(15,17).

METİNDE YER ALAN TABLOLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 : IPSS'den uyarlanan semptom skoru	18
Tablo II : Finasteride alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası verileri	22
Tablo III : Doksazosin alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası verileri	23
Tablo IV : Finasterid grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri	24
Tablo V : Doksazosin grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri	25
Tablo VI : BPH'nin gelişimi ve klinik sürecindeki evrelendirilmesi	27

Giriş ve Amaç

Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlı erkeklerde en sık görülen hastalıklardan birisidir. BPH terimi en basit olarak prostat bezinin iyi huylu büyümesi şeklinde tanımlanır (1,2). İnsanda BPH'ne yol açan nedenler yoğun olarak araştırılmış ve pek çok nedene bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak hastalığın gelişimi için iki etmenin mutlak gerekli olduğu saptanmıştır. Bunlardan birisi yaşlanma, diğeri de fonksiyonel bir testisin, dolayısıyla androjenik hormonların varlığıdır. Puberteden önce kastre edilenlerde BPH'nin gelişmemesi bu gözlemi desteklemektedir (3,4).

BPH 40 yaşın altında nadir görülürken, bu yaştan itibaren prevalansı giderek artmakta ve doksan yaşında %90 düzeyine ulaşmaktadır. Histolojik olarak, 40-50 yaş arası erkeklerin yaklaşık %25'ini, 50 yaş üzerindeki %50'sini, 60 yaştan sonra %50-75'ini ve 70 yaş üstünde ise %80'ini etkilemektedir (5,6).

BPH, sağlık harcamalarına ayrılmış kaynakları tüm dünyada giderek zorlayan önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Endüstrileşmiş batı ülkelerinde toplam nüfus içindeki yaşlı erkek oranının yüksek olması nedeniyle, BPH daha da önemli bir sorun haline gelmiştir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş üzerindeki erkeklerde yapılan ameliyatlarda içerisinde katarakt ameliyatından sonra prostatektomi ikinci sırayı almakta ve her yıl yaklaşık 400.000

Günümüzde BPH'nin medikal tedavisinde 5-alfa redüktaz inhibitörleri ya da alfa1 adrenerjik reseptör blokörleri kullanılmaktadır. 5-alfa redüktaz inhibitörleri prostat hacmini küçülterek BPH'nin statik bileşenine, alfa1 adrenerjik reseptör blokörleri ise düz kas tonusunu azaltarak BPH'nin dinamik bileşenine yönelik tedavilerdir (18).

Selektif alfa1 adrenerjik reseptör blokörleri, mesane boynu ve prostatın düz kasları üzerinde gevşetici etki gösterirler; böylece idrar akım hızını artırarak birçok hastada prostatizm semptomlarının hafiflemesini sağlarlar. 5-alfa redüktaz inhibitörleri testosteronun, prostat büyümesinde etkin androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünü engelleyerek prostatı küçültebilir, sonuçta idrar akımını artırarak prostatizm semptomlarının giderilmesini sağlarlar (19,20,21).

Bu çalışmada, C.Ü.T.F. Üroloji kliniğine başvuran hafif ve orta derecede semptomatik ve ameliyatı kabul etmeyen BPH'li hastaların medikal tedavisinde selektif alfa1 adrenerjik blokörü olan doksazosin ve 5-alfa redüktaz inhibitörü finasteridin etkinlikleri değerlendirildi. Tedavi öncesinde belirlenen prostatizm semptom skoru, prostat hacmi, prostat spesifik antijen (PSA), rezidüel idrar miktarı ve ürodinamik çalışmaların sonuçları, 12 haftalık tedavi sonrasındaki değerlerle karşılaştırıldı ve iki ilacın etkinlikleri analiz edildi.

Genel Bilgiler

Prostat : Prostat mesane boynuna oturmuş, prostatik üretrayı çevreleyen ters koni şeklinde bir bezdir. Transvers çapı ortalama 3.5cm, vertikal ve anteroposterior çapları ise 2.5cm kadardır. Ortalama ağırlığı 18 gramdır. Ağırlığının yaklaşık %30'unu musküler, kalanını ise glandüler ve epitelyal elemanlar oluşturur. Tübüloalveolar yapıdaki glandüler elemanların asini ve duktusları kolumnar epitel ile döşelidir ve sayıları 16 ile 32 arasında değişen kanallarla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılırlar (22).

McNeal, ayrıntılı anatomik ve histolojik inceleme sonucu prostatın zonal yapısını tariflemiş ve bugünkü zonal anatomi kavramını getirmiştir. McNeal'e göre, üretra anatomik olarak referans alınırsa prostat anterior fibromusküler stroma ve posterior glandüler bölüm olarak ikiye ayrılır. Total glandüler yapının %70-75'ini periferal zon ve %20-25'ini de santral zon oluşturur ve bu zonlar aynı morfolojik özelliktedir. Glandüler prostatın %5-10'unu transizyonel zon ve %1'den azını ise periüretral glandlar oluşturur (23).

Prostatın her tür hücresel elemanı hiperplaziye gidebilir. Ancak bunlardan en yaygın olanı glandüler hiperplazidir. Glandüler hiperplazi yalnızca üretra çevresindeki küçük bir bölgeden köken almaktadır. BPH nodülleri, proksimal üretranın her iki tarafında iki lobül halinde ve lateralden ventrale doğru uzanan

transizyonel zon ve daha küçük glandüler yapılar içeren periüretral glandüler zondan gelişen yapılardır (22,23).

Prostat bezinin gelişimi embriyonik yaşamın 12. haftasında fetal testislerden salgılanan androjenlerin etkisiyle başlar. Puberteye kadar prostatta çok az büyüme olurken, puberteden 30 yaşına kadar hızlı bir büyüme izlenir. 45 yaşına kadar pek fazla büyümmez. Bu yaştan sonra prostat bezi ya hiperplaziye uğramakta ya da atrofiye gitmektedir. Erkeklerde en sık benign veya malign değişime uğrayan doku olan prostat, prostatik asit fosfataz (PAP), prostat spesifik antijen (PSA), sitrat gibi endojen maddeler sentezler ve salgılar (24,25).

BPH'nin Fizyopatolojisi :

BPH, prostat bezinin glandüler ve stromal elemanlarının artmasından kaynaklanan benign bir tümördür. BPH'nin androjen bağımlı bir hastalık olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bu nedenle, günümüzden yüzyıl önce, büyümüş prostat şikayetleri olan hastalar kastrasyonla tedavi edilmişlerdir (26-29).

BPH'nin gelişimi, semptomların olmadığı patolojik faz ve semptomların ortaya çıktığı klinik faz olmak üzere iki kısma ayrılır. Patolojik faz da iki evrede incelenir. Birinci evrede hiperplazik değişiklikler sadece mikroskopik düzeyde iken, ikinci evrede prostatik büyüme makroskopik olarak saptanır. Patolojik fazda nodül oluşumu, nodül büyümesi ve yaygın transizyonel zon büyümesi meydana gelmektedir (21,22,28). Transizyonel zondan gelişen nodüllerin hemen hepsi glandüler yapıdadır ve yaş ilerledikçe büyüyerek BPH'nin ana kitlesini oluştururlar (22-23).

BPH gelişiminde rol oynayan pek çok etmen vardır, fakat şu iki faktörün kesin bulunması gerekir : Androjen uyarısı ve yaşlılık (25).

BPH gelişimi testosteron yapımının azaldığı ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık, bu dönemde serum östrojen düzeyleri sabit kalmaktadır. Artan yaşla birlikte testosteron, seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) yüksek oranda bağlanmaktadır; bu nedenle serumdaki serbest östrojenlerin, serbest testosterona oranı artmaktadır. Östrojenler prostatik hücrelerde androjen reseptör sayısını artırır, ayrıca prostat dokusunda steroid metabolizmasını değiştirerek DHT yapımında da net bir artışa yol açar. Böylelikle prostat üzerindeki androjenik uyarıyı artırarak prostatik hücrelerin ölüm hızlarını azaltan östrojenler, serumdaki androjenlerle sinerjistik bir etkileşim içinde BPH gelişiminde rol oynamaktadır (30,31).

Çalışmalar prostatik hücre nükleusunda en fazla miktarda bulunan androjenik hormonun DHT olduğunu göstermiştir ve günümüzde BPH patogenezinde DHT'nun en önemli faktör olduğu bilinmektedir (25,26).

BPH Epidemiyolojisi ve Doğal Seyri :

Mikroskopik BPH, histolojik olarak tanımlanabilen hastalığı; makroskopik BPH, büyümüş prostatı; klinik BPH ise BPH'ne bağlı semptomların gelişmiş olmasını ifade etmektedir. Yapılan çalışmalarda histolojik BPH prevalansının, semptomatik BPH'nden yüksek olduğu gösterilmiştir (32-34).

BPH erkeklerde yaşlanma sürecinin bir sonucudur. Yaş gruplarına göre klinik BPH prevalansı hesaplanmış ve 40-49 yaş arasında %9.1, 50-59 yaş arasında %24, 60-69 yaş arasında %43 ve 70-79 yaş arasında %60 olarak bildirilmiştir (34).

40 yaşında prostatizm şikayetleri olan bir hastanın 80 yaşına kadar yaşaması halinde, BPH nedeniyle ameliyat olma olasılığı %10 olarak bildirilmiştir. Daha güncel çalışmalarda bu oranın %30'lara kadar ulaştığı belirtilmektedir (35,36)

Tedavi edilmeyen BPH , böbrek yetmezliği, pyelonefrit ve bazen sepsise neden olan ciddi üriner sistem enfeksiyonu, akut üriner retansiyon, mesane taşı, hematüri gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Semptomları gidermek, yaşam kalitesini artırmak ve meydana gelebilecek komplikasyonları engellemek için erken evrede tedavi tercih edilmektedir (28,30).

Son yıllara kadar BPH tedavisinde cerrahi, özellikle TURP, ilk seçenek olarak kabul edilmekteydi. Fakat son on yıldır semptomatik BPH tedavisinde TURP'ye oranla morbidite ve mortalite oranları çok düşük olan minimal invaziv cerrahi yöntemler ve cerrahi dışı tedavi yöntemleri giderek geçerlilik kazanmaya başlamıştır (37,38). Tüm dünyada yaşam sürelerinin belirgin biçimde uzuyor olması BPH'nin önümüzdeki yıllarda morbidite, mortalite ve ekonomik açıdan çok önemli bir sağlık sorunu olacağını göstermektedir (32).

Prostat Büyümesi ve Hormonal Regülasyonu :

Erkeklerde prostat ve genital sistemin gelişimi androjen bağımlıdır. Fetal yaşamın seksüel gelişim evresindeki kimyasal veya cerrahi kastrasyon prostat ve diğer erkek aksesuar seks bezlerinin gelişimini durdurur. Postnatal dönemde de androjenler prostatın büyümesinde önemlidir; bu dönemde kastrasyon prostat büyümesini ve gelişimini inhibe etmektedir (39,41). İleri yaşlarda serumdaki serbest testosteron miktarı azalmakla birlikte, prostat dokusundaki DHT miktarı ve androjen reseptör seviyesi artmakta, bu da prostatik büyümeyi sağlamaktadır.

Testosteronun 5-alfa redüktaz enzimiyle redüksiyona uğraması sonucu oluşan DHT prostatik gelişme ve büyümeden sorumlu aktif intraselüler androjendir (42-44).

Prostat büyümesinin DHT bağımlı olması nedeniyle, BPH tedavisinde finasterid ve episterid gibi 5-alfa redüktaz inhibitörleri geliştirilmiştir (43-47).

5-alfa redüktaz enziminin tip1 ve tip2 olmak üzere iki izoenzimi vardır. Prostatta ve ürogenital sistemde daha fazla bulunanı tip2 izoenzimdir. Finasterid ve episterid gibi 5-alfa redüktaz inhibitörleri tip2 izoenzimini inhibe ederler, ciltte ve karaciğerde bulunan tip1 üzerine etkileri yoktur (40,41).

Prostat bezinin androjen bağımlı büyümesinde stromal hücreler baş rolü oynarlar. Prostatik büyüme parakrin bir etki mekanizması ile epitelyal çoğalmayı uyaran stromal kaynaklı androjenik etki sayesinde meydana gelmektedir. Embriyonel dönemden beri mevcut olan ve stromanın epitelyal dokuyu çoğalma yönünde uyarabilmesini sağlayan bu özelliğin ileri yaşlarda yeniden ortaya çıkması sonucunda BPH'nin oluştuğu ileri sürülmektedir (26). Stromal dokudaki artış beraberinde epitelyal proliferasyonu sağlamakta ve sonuçta prostat dokusunda morfolojik olarak büyüme görülmektedir. 5-alfa redüktaz enzimi aracılığıyla üretilen DHT, androjen bağımlı bu hücrelere etkiyerek büyümelerini ve çoğalmalarını sağlar. Prostatın büyümesini sağlayan bu kapalı devre sistemi bir 5-alfa redüktaz inhibitörüyle kesintiye uğratılırsa hücresel atrofi, prostat boyutlarında küçülme ve üriner şikayetlerde azalma olmaktadır (39,43,44).

BPH'de Medikal Tedavi :

1970'lere kadar BPH tedavisinde tek seçenek olan prostatektomi, etkin ve güvenli bir yöntem olarak uzun yıllar yaygın kabul görmüş, ancak %15-18

oranında morbidite ve 10 yıl içinde %15'e varan reoperasyon gereksinimi nedeniyle, prostatektomiye alternatif tedaviler geliştirilmiştir (16,17).

BPH'nin medikal tedavi endikasyonları şunlardır (15,18):

1. Kesin ameliyat endikasyonu olmayan BPH hastalarının semptomatik olarak rahatlatılması,

2. Ameliyatın kontrendike olduğu hastalar,

3. Ameliyata istekli olmayan hastalar,

4. Ameliyat için sıra bekleyen hastalar,

5. Başka nedenle ameliyat olacak hastalarda akut retansiyon profilaksisi.

BPH'nde idrar akımının bozulmasında iki bileşen söz konusudur. Bunlar, mesane boşalmasını engelleyen hiperplazik prostat kitlesinin neden olduğu statik ya da anatomik bileşen ve BPH'ne bağlı vezikouretral disfonksiyon ile artmış üretral düz kas tonusunun neden olduğu dinamik bileşendir (38,48,49).

Günümüzde BPH'nin medikal tedavisinde kabul gören iki ilaç grubu bulunmaktadır. Bunlar, 5-alfa redüktaz inhibitörleri ve alfa reseptör blokörleridir. 5-alfa redüktaz inhibitörleri obstrüksiyonun statik bileşenine, alfa blokörler ise dinamik bileşeni üzerine etki ederler (18,48).

Finasterid :

Semptomatik BPH tedavisinde klinik kullanıma giren ilk 5-alfa redüktaz inhibitörüdür (20,38,45). Finasterid, Merck Araştırma Laboratuvarları tarafından sentezlenen bir 4-azasteroid grubu bileşigidir. Oral yolla uygulanır ve 5-alfa redüktaz enziminin kompetitif inhibitörüdür. Özellikle 5-alfa redüktaz tip2

izoenzimini inhibe ederek testosteronun DHT'a dönüşümünü engellemektedir. Serum DHT'unu %70, intraprostatik DHT'u %90 oranında azaltmaktadır. DHT azalması BPH'nin glandüler komponentinde büyümeyi engellerken prostat boyutlarını küçültür, böylelikle obstrüksiyonun statik bileşenini etkileyerek prostatizm semptomlarında hafifleme, idrar akımında artış ve rezidüel idrar miktarında azalmaya neden olur (44-46,50,51). Finasterid'in bir yıllık kullanımı sonunda prostat hacminde %19-26 oranında azalma gerçekleşmektedir (38,50).

Finasterid plazma ve prostatik DHT seviyelerini kastre düzeye düşürürken plazma testosteron seviyesini etkilemez. Böylece diğer hormonal tedavilerin aksine, finasteridle tedavi edilen hastalarda libido, seksüel fonksiyonlar ve kas gücü gibi testosteron etkisindeki mekanizmalar büyük oranda etkilenmez (39,43).

Doksanlı yıllarda kullanılmaya başlanan ilaç, oral yolla, günde tek doz 5 mg'lık tablet şeklinde alınmaktadır. İlacın maksimum etkisi ancak 6-12 ay süreyle kullanımından sonra ortaya çıkmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmalarla bir yıl veya daha uzun süreli kullanımda prostatizm semptomlarını olumlu yönde etkilediği, yan etki oranının düşük olduğu gösterilmiştir (39,43-45).

BPH nedeniyle medikal tedaviye alınacak her hasta başlangıçta prostat kanseri yönünden araştırılmalıdır. Finasterid kullanan BPH'li olguların serum PSA düzeyi normalde başlangıç düzeyine göre 12 ayda ortalama %50 azalma göstermektedir. Finasterid tedavisi süresince belli aralıklarla prostat muayenesi ve serum PSA kontrolü yapılmalı, tedavi sırasında yeterli süre geçmesine karşın PSA değerinde beklenen düşme gerçekleşmiyorsa prostat kanseri açısından araştırılmalıdır (39,41).

Alfa Adrenerjik Blokörler :

BPH'nde üretral obstrüksiyona katkıda bulunan dinamik bileşen; fibromüsküler kapsül ve stromada bulunan alfa1 adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu ile düz kasların kasılması ve üretranın daralarak idrar akımına karşı direnç oluşturmasıdır. Selektif alfa1 adrenerjik blokörleriyle yapılan tedavi, obstrüksiyonun bu dinamik bileşeni üzerine etkilidir (52,53).

Normal prostat dokusundaki stroma/epitelyal doku oranı 2/1 iken, BPH'nde bu oran 5/1'e kadar çıkmaktadır. Yani hiperplazik doku %20-30 epitelyal, %70-80 stromal dokulardan oluşmaktadır. Düz kaslar stromal dokunun %51'ini oluşturur. Bu da adenomatöz prostat dokusunun çoğunluğunu düz kasların oluşturduğunu göstermektedir (52,53).

Elektron mikroskopik ve immünohistokimyasal çalışmalar göstermiştir ki, prostat dokusunda kolinerjik ve adrenerjik postganglionik sinirler bulunmaktadır. Fakat yüksek katekolamin düzeyleri prostatın uyarımında ana etkenin adrenerjik uyarı yani sempatik sinir sistemi olduğunu göstermiştir (52).

Prostat düz kası, mesane boynu ve üretra sempatik sinir sistemi tarafından uyarılmaktadır. Prostat kapsülünde, adenom dokusunda ve mesane boynunda alfa1 ve alfa2 adrenerjik reseptörler bulunur. Prostat stromasının düz kas liflerinde daha ziyade alfa1 reseptörler vardır. Bir çalışmada alfa1 adrenerjik reseptörlerin %98'inin prostatın stromal kompartmanında olduğu gösterilmiştir (15,18,52).

Mesane boynu ve prostatdaki alfa1 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla düz kas tonusu ve üretral basınç artar, dolayısıyla BPH'ne bağlı semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Bu bulgulardan hareketle, ilk kez Caine, 1976'da

BPH'li hastaların semptomatik tedavisinde alfa blokörleri kullanmış ve bu ilaçların detrusör kontraksiyonlarını bozmaksızın, mesane boynu ve prostatik üretra basınçlarını etkin şekilde düşürdüğünü göstermiştir (18,48,53).

BPH tedavisinde ilk kullanılmaya başlanan alfa adrenerjik reseptör blokörü fenoksibenzamindir. Hem alfa1 hemde alfa2'nin nonselektif blokörü olan fenoksibenzaminin yüksek oranda hipotansiyon, baş dönmesi gibi yan etkiler meydana getirmesi nedeniyle BPH tedavisinde kullanımı terkedilmiştir (18,53).

Özellikle, terazosin, doksazosin, tamsulosin gibi selektif alfa1 blokörleri, yarılanma ve etki sürelerinin uzun olması, günde tek doz kullanım kolaylığı, daha az yan etki gibi avantajları nedeniyle BPH tedavisinde tercih edilmektedir (52-54).

Doksazosin :

Bir quinazolin türevi olan ve selektif alfa1 adrenerjik reseptör blokörü olan doksazosin, 22 saat gibi uzun plazma yarılanma ömrü ve oral yolla günde tek doz alımı nedeniyle BPH'nin medikal tedavisinde sık tercih edilen bir ilaçtır. Uzun süreli çalışmalarda etkin ve güvenli olduğu saptanan doksazosin, BPH tedavisinde 1990'lardan sonra kullanılmaya başlanmıştır (48,52-54).

Doksazosin'in günlük alınan dozu 4 mg'dır, fakat hastaya göre dozu ayarlanarak günde 16 mg'a kadar çıkarılabilir (49,52,54). Postürel hipotansiyon tedavinin başlangıç döneminde önemli bir sorundur. Bu nedenle genellikle düşük dozda başlanıp, 2 ila 8 haftada tam doza kademeli olarak çıkılması önerilmektedir. Baş dönmesi, senkop, halsizlik, baş ağrısı, grip benzeri sendrom, uykuya meyil, uyuşukluk gibi yan etkileri sık olmamakla beraber görülebilir. Yan etkiye bağlı tedaviyi terketme oranı düşüktür (18,49,53).

Doksazosin BPH'ne bağlı semptomların Őiddetini kullanılmaya başlandıktan 3-4 hafta sonra azaltmaya başlar. Üretral kapanma basıncını dűşürerek maksimum idrar akımını ve ortalama idrar akımını artırır (16,38,49,52).

Prostatizm Semptomları ve Semptom Skorlama Yöntemleri :

BPH'nin klinik seyirinde ortaya çıkan semptomlar kompleksi prostatizm olarak tanımlanmaktadır. Bunlar sık idrara çıkma, aniden sıkışarak idrar kaçışma gibi irritatif ve idrara başlamada bekleme, idrar kalibre ve projeksiyonunda azalma, uzamış işeme süresi ve tam boşaltamama gibi obstrűktif semptomlar olarak ikiye ayrılır. Bu semptomların Őiddeti prostat dokusunun büyüklüğüyle her zaman doğru orantılı değildir. Yani çok büyük prostat minimal düzeyde semptoma yol açaşken, küçük prostat Őiddetli BPH semptomlarına neden olabilmektedir (10,13,55).

Yıllarca BPH'deki esas fizyopatolojik olay prostatın yol açařtıęı infravezikal obstrűksiyona baęlanmıřtır. Ancak, gercekte BPH semptomatolojisinin yalnızca büyümüş prostat dokusuna baęlı olmadığı kanıtlanmıřtır. Őöyle ki, anatomik obstrűksiyon gösterilemeyen olgularda da semptomların görűlmesi ve obstrűksiyon giderildikten sonra semptomların düzelmemesi bunu ortaya koymaktadır (10,56).

BPH'nde günümüzde en sık operasyon endikasyonu prostatizm semptomlarıdır. Gerek hastalığın ciddiyetini ortaya koyabilmek, gerekse uygulanan tedavi yöntemlerinin başarı oranlarını değerlendirebilmek için prostatizm semptom skorlama yöntemleri geliştirilmiştir (10-13,55-57).

Amerikan Üroloji Derneęi (AUA)'nin geliştirdiği ve daha sonra Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması (IPSS = International Prostate Symptom Score) olarak benimsenen sistem günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. IPSS'i diğer

skorlama yöntemlerinden ayıran en önemli özelliği geçerliliğinin birçok çalışmada gösterilmiş olmasıdır (10,58-60). Bu skorlama sisteminde obstrüktif ve irritatif yakınmaları irdeleyen 7 soru bulunmaktadır. Sorulara verilen cevapların 0 ile 5 arasında değişen bir değeri vardır. Her soruya verilen cevaba karşılık gelen rakamlar toplanarak hastanın prostat semptom skoru elde edilmektedir; bu değer, hastanın semptomlarını objektif olarak ifade eder ve 0 ile 35 arasında değişir. Skorlama sonucu ortaya çıkan puan 0 ile 7 arasında ise hafif, 8 ve 19 arasında ise orta, 20 ile 35 arasında ise ileri derecede obstrüktif olarak yorumlanır (59,60).

Eğitim ve kültür düzeyi düşük toplumlarda profesyonel sağlık elemanlarının bu testin uygulanmasına yardımcı olması önerilmektedir (60). IPSS, toplumda BPH taraması için kullanılamaz; tedavi öncesi hasta seçiminde, tedaviye yanıtı değerlendirmede ve BPH prevalansı ile ilgili çalışmalarda kullanılır (10,58-60).

Ürodinamik Çalışmalar :

Sıvı mekaniği kanun ve prensiplerini kullanarak miksiyon işlevinin ve alt üriner sistem fizyolojisinin araştırılması esaslarına dayanır. Ürodinamik çalışmalar üriner inkontinans, infravezikal obstrüksiyon ve nörolojik mesane bozukluklarının tanı ve tedavisinde kullanılmakta olup, mesane fonksiyonları, sfinkter mekanizması ve miksiyon işlevi hakkında önemli bilgiler verir. Ürodinami ile diğer ürolojik tanı yöntemleri birlikte değerlendirilerek daha doğru tanı konulup, tedavinin etkinliği takip edilebilir (61-64).

Prostatizm semptomları bulunan her hastaya ürodinamik çalışma yapmak rutin değildir. Ancak; semptomların patofizyolojisini açıklamak, infravezikal

obstrüksiyon varlığını göstermek, obstrüksiyon varsa şiddetini, fizyolojisini ve etkilerini belirlemek için ürodinami yapılabilir (65,66).

Üroflovmetri : İdrar akım hızının mililitre/saniye (ml/sn) olarak kaydedilmesine dayalı, obstrüktif üropatiyi değerlendirmede en kıymetli ürodinamik inceleme yöntemidir. Subjektif miksiyon yakınmalarını objektif sayısal değerlere dönüştürür. İnvazif olmayıp, kolay yapılabilir ve istendiği an tekrarlanabilir. Üroflovmetri sonuçları miksiyon hacmine, hastanın yaşı, cinsiyeti ve o anki psişik durumuna göre değişiklik gösterir. Değerlendirmenin doğru olabilmesi için miksiyon hacminin 150 mililitreden fazla olması gerekir (67-70).

Üroflovmetrinin en önemli parametresi maksimum idrar akım hızı (Qmax)dır. Erişkin erkeklerde 20-25 ml/sn'lik Qmax değeri normal olarak kabul edilir; bunun 15ml/sn'nin altında olması halinde obstrüksiyondan şüphelenilmelidir. 10 ml/sn altında bir akım hızı ise kesin obstrüksiyon göstergesidir. İnfravezikal obstrüksiyonun gösterilmesinde pratik bir yöntem olan üroflovmetri, gerçek obstrüksiyonu, bozulmuş detrüör kontraktilesinden ayırt edemez. Bu ayrımı yapmak için sistometrik çalışmalar gereklidir (65-68).

Sistometri : Mesane dolum haline erişirken basınç hacim ilişkisinin kaydedilmesine yönelik invazif bir ürodinamik yöntemdir. Mesanenin artan hacime karşı uyumu, detrüör reflekslerinin santral kontrolü ve duyumsal kalitesi hakkında bilgiler verir (63,68,69).

Sistometri iki temel prensiple yapılır. İlki mesanenin idrarla fizyolojik olarak dolumu sırasında intravezikal basıncın devamlı olarak kaydedilmesidir. Diğeri ise mesanenin suyla doldurulması sırasında mesane içindeki hacime karşı oluşan

intravezikal basıncın kaydedilmesidir. Mesane normalde dolum sırasında kontraksiyon yapmaz. Hasta idrar yapma isteği duyuncaya kadar mesane doldurulur. Elde edilen sistometri eğrisi dolum fazını gösterir (65,68).

Dolum sistometrisi; mesane kapasitesi, kontrol edilemeyen detrusör kontraksiyonları (UDC=uninhibited detrusor contractions) ve mesane kompliansı hakkında bilgiler verir. Prostatizm yakınmaları olan kişilerde yapılan ürodinamik çalışmalarda %60'a varan oranlarda UDC gösterilmiş olup bu durum sıklıkla irritatif semptomlara neden olmaktadır (66,68). Hasta idrarını yaparken gerçek detrusör basıncı ölçülür. Gerçek detrusör basıncı rektal yolla ölçülen intraabdominal basıncın, mesane içi total basınçtan çıkarılması sonucu elde edilen cmH_2O değeridir. İşeme sırasında 20-40 cmH_2O kadarlık bir detrusör basıncı, 20-30ml/sn idrar akım hızıyla mesanenin tamamen boşalmasını sağlar. Daha yüksek bir boşaltma basıncı ise çıkış direncinde muhtemel bir artış veya hiperaktif detrusörü düşündürür (63,68,71).

Rezidüel idrar miksiyon sonrası mesanede kalan idrar miktarıdır. Normalde mesane tamamen boşalmalı ve birkaç mililitre rezidüel idrar kalmalıdır. Rezidüel idrar hacmi prostatizm semptomlarının şiddetiyle her zaman doğru orantılı olmayabilir. Rezidüel idrar miktarı BPH semptomları nedeniyle izlemde olan veya cerrahi dışı tedavi seçeneklerinden birisi uygulanan hastaların takibinde ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılır (67,69).

Gereç Ve Yöntem

Bu çalışma, Nisan 1996-Ekim 1996 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda BPH tanısı alan 26 hasta üzerinde yapıldı .

Prostatizm yakınmaları olan ve operasyonu kabul etmeyen 26 hasta randomize olarak iki eşit gruba ayrıldı. Fiziki ve mental durumları iyi olan, IPSS'na göre semptom skorları 6 ve daha yukarısı olan, rezidüel idrar miktarı 150 mililitreden az, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal, dijital rektal muayene, PSA ölçümü ve Transrektal Ultrasonografi(TRUS) sonucu prostat kanseri şüphesi bulunmayan hastalar çalışmaya alındı. Daha önce prostat, mesane boynu veya pelvik operasyon geçiren, nörojenik mesane bulgusu olan, üretral darlık, üriner retansiyon, rekürren idrar yolu enfeksiyonu, kronik prostatit, üretral kateterizasyon ve enstrümantasyon öyküsü bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, onayları alındıktan sonra, öyküleri öğrenildi. Daha sonra komple fizik muayene, IPSS semptom skorlaması, serum PSA ölçümü, transrektal ultrasound (TRUS) ile prostat hacmi ölçümü, üroflowmetri, rezidüel idrar miktarı tayini, sistometrik çalışmalar yapıldı.

IPSS semptom skorlama formundaki soruların hastalara sorulmasıyla, hastaların semptom skorları belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1 : IPSS'den uyarlanan Semptom Skoru

ULUSLARARASI PROSTAT SEMPTOM SKORU (IPSS)							
Son bir ay içerisinde :	Hiçbir zaman	Beşte bir(seyrek)	Yarıdan az (arasıra)	Yarı yarıya	Yarıdan fazla	Hemen her zaman	Skor
1.İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyormusunuz ?	0	1	2	3	4	5	
2.İşedikten sonra 2 saat içinde tekrar işeme ihtiyacı duyuyormusunuz ?	0	1	2	3	4	5	
3. Kesik kesik işiyormusunuz ?	0	1	2	3	4	5	
4.İdrarınız gelince tutamadığınızı oluyormu ?	0	1	2	3	4	5	
5. İdrarın akışında zayıflama oldumu ?	0	1	2	3	4	5	
6. İdrara başlarken ıkınma zorlanma oluyormu ?	0	1	2	3	4	5	
	hiç	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	5 kez veya fazla	
7. Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0	1	2	3	4	5	
Toplam Skor :							

Semptom skorunun değerlendirilmesi :

0-7 : Hafif derecede semptomatik

8-19 : Orta derecede semptomatik

20-35 : İleri derecede semptomatik

Prostat hacmi ölçümleri, TRUS ile aynı radyolog tarafından yapıldı. Prostat bezinin boyutları koronal, sagittal, aksial eksenlerinde cm cinsinden ölçüldü. Prostat hacimleri cm^3 cinsinden aşağıdaki elipsoid formülüne göre hesaplandı :

$$V = \frac{4}{3} \pi X (\text{aksial}) (\text{koronal}) (\text{sagittal}) / 2$$

Serum PSA ölçümleri ise Diagnostic Products Corporation (DPC) firmasının IRMA-Count PSA immunoradiometrik kitleri kullanılarak yapıldı. 40 yaşın üzerindeki erkeklerde referans PSA değerleri 0-4 nanogram/mililitre (ng/ml) olarak kabul edilmekte ve prostat kanseri olmadığı düşünülen kişilerde 10 ng/ml üst sınır olarak alınmaktadır (72-75).

Sistometrik ve üroflovetrik analiz için Wiest firmasının grafik kaydedici ürodinami cihazı kullanıldı. Hastalar cihazın rezervuarına ayakta idrarlarını yaptılar. Qmax değerleri ve toplam idrar miktarları belirlendi. İdrar miktarı 150 ml.den az olan sonuçlar değerlendirmeye alınmadı ve tekrarlandı. Fizyolojik üroflovetri sonrası üretral kateterle miksiyon sonu rezidüel idrar miktarı ölçüldü.

Hastalara oturur pozisyonda 50 ml/dak dolun hızıyla, 8 F(French) ürodinami kateteri kullanılarak, dolun sistometrisi ve kateter mesanedeyken işeme anında basınç-akım sistometrisi yapıldı.

Tedavi protokolü : Her hastanın IPSS semptom skoru çıkarıldı. Serum PSA değeri, prostat hacmi, rezidüel idrar miktarı, üroflovetrik ve sistometrik incelemeleri yapıldı.

26 hasta randomize olarak iki eşit gruba ayrıldı. Birinci gruba 5mg/gün oral finasterid, ikinci gruba ise 4mg/gün oral doksazosin verildi. Her iki grupta çalışma

paralel olarak sürdürüldü. Hastalara ilaçlarını düzenli ve hergün aynı saatte almaları söylendi. 12 haftalık tedavi sonrası kontrole gelmeleri önerildi.

Kontrolde belirlenen semptom skoru, serum PSA, prostat hacmi, rezidüel idrar miktarı, üroflovetrik ve sistometrik inceleme sonuçları başlangıçtaki değerlerle karşılaştırıldı.

İstatistikler : İstatistiki değerlendirmeler Wilcoxon'un non-parametrik testi ve iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanılarak yapıldı.



Bulgular

Çalışmaya alınan 26 hastanın yaş ortalaması 55.6 ± 8.1 (40-72) yıl idi. Finasterid grubunda (Grup1) bu ortalama 57.1 ± 7.1 (50-72) ve doksazosin grubunda (Grup2) 54.2 ± 9.1 (40-72) idi. Her iki gruptan birer hasta kontrole gelmediği için, istatistiksel değerlendirmeler 24 hastanın sonuçlarına göre yapıldı. Hiçbir hastada tedaviyi bırakmayı gerektirecek yan etki gözlenmedi.

Tedavi öncesi, tüm hastaların semptom skorları ortalaması 14.6 ± 4.0 (7-22) iken, Finasterid grubunda 15.8 ± 4.0 (11-21), doksazosin grubunda 13.3 ± 4.5 (7-22) olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

Tablo II ve tablo III'de hastalara ait tedavi öncesi ve sonrası veriler gösterilmiştir.

Finasterid grubunda tedavi öncesi 5(%38) hastada görülen detrusör instabilitesi, tedavi sonrası 4(%33) hastada görüldü. Doksazosin grubunda ise 4(%33) hastada görülen detrusör instabilitesi tedavi sonrası 2(%17)'ye indi.

Hasta No:	Yaş	SEMPTOM SKORU		PSA (ng/ml)		PROSTAT HACMI (cm ³)		REZİDÜEL İDRAR (ml)		MAXİDARAR AKIMI (ml/saniye)		MAX DETRÜSÖR BASINCI (cmH ₂ O)		SİSTOMETRİK KAPASİTE (ml)		DETRÜSÖR İNSTABİLİTESİ	
		önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra
1	63	16	11	1.50	1.30	40	38	100	80	14	16	58	60	350	350	+	+
2	54	14	11	1.00	0.76	30	26	75	45	12	15	50	60	430	450	-	-
3	63	21	17	1.60	1.05	60	57	50	40	8	9	50	50	330	300	-	-
4	60	21	13	3.30	2.10	45	42	70	40	15	19	45	45	390	400	-	-
5	50	14	8	2.10	1.60	40	38	100	75	12	12	80	90	300	310	-	-
6	50	14	10	1.70	1.40	40	37	80	65	11	17	65	70	400	430	-	-
7	63	20	14	2.80	1.90	35	32	35	35	14	23	45	40	280	300	-	-
8	54	14	10	1.40	0.35	42	38	40	25	14	18	75	90	400	380	+	+
9	72	14	10	1.40	0.55	27.2	24	50	30	5	8	45	45	350	360	+	+
10	50	15	10	4.80	1.70	40	32	100	35	14	20	70	82	400	430	+	-
11	56	11	9	0.46	0.86	31	28	40	35	11	19	40	50	600	630	-	-
12	50	16	11	1.00	0.45	25	23	75	50	7	11	60	75	250	270	+	+

Tablo II : Finasterid alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası verileri

Hastanın no:	Yaş	SEMPTOM SKORU		PSA (ng/ml)		PROSTAT HACMI (cm ³)		REZİDÜEL İDRAR (ml)		MAX İDRAR AKIMI (ml/sn/ye)		MAX DETİRÜSÖR BASINCI (cmH ₂ O)		SİSTOMETRİK KAPASİTE (ml)		DETİRÜSÖR İNSTABİLİTESİ	
		önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra
1	54	19	13	1.59	1.60	29	28	75	65	14	19	35	32	295	310	-	-
2	53	18	13	0.93	0.90	25	24	80	70	15	18	55	50	255	270	+	-
3	66	11	5	1.40	1.20	27	26	50	40	15	24	55	49	350	375	+	+
4	53	7	4	0.73	0.75	27	26	50	40	15	20	50	40	320	350	-	-
5	58	15	10	0.51	0.55	54	55	20	15	8	12	63	60	270	280	+	-
6	54	14	7	0.19	0.15	36	38	40	35	14	18	80	85	400	390	-	-
7	70	11	6	3.16	3.70	40	41	90	80	8	15	90	100	325	330	+	+
8	40	22	9	1.30	1.20	28	27	130	70	10	17	55	60	250	270	-	-
9	42	11	8	0.35	0.45	35	33	30	30	8	11	70	60	400	400	-	-
10	52	11	7	2.50	2.55	53	50	60	40	12	14	65	70	500	520	-	-
11	46	13	8	0.46	0.38	22	23	50	35	15	20	46	45	330	340	-	-
12	63	8	6	1.90	1.80	28.5	29	70	55	9	11	64	60	370	350	-	-

Tablo III : Doksaazosin alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası verileri

Tablo IV’de, finasterid alan hastaların tedavi başlangıcı ve 12 hafta sonraki kontrol ortalama değerleri ve istatistik sonuçları gösterilmiştir. Buna göre, Finasterid grubunda; semptom skoru, prostat hacmi, rezidüel idrar miktarı tedavi öncesi değerlere göre tedavi sonunda istatistiki olarak anlamlı düzelme göstermiştir ($p<0.01$). Ürodinamik değerlerden, maximum detrüör basıncında tedavi sonucu ortaya çıkan düşme ve maximum idrar akımındaki artma istatistiki olarak anlamlı iken ($p<0.01$), sistometrik kapasitede belirgin değişiklik olmamıştır($p>0.05$).

Tablo IV : Finasterid grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri

	Başlama Değeri	Kontrol	Değişim Yüzdesi	p değeri	Anlamı
Prostat Semptom Skoru	15.8±3.2	10.9±2.6	-31	<0.01	Anlamlı
Prostat Spesifik Antijeni(ng/ml)	1.92±1.1	1.16±0.5	-39	<0.01	Anlamlı
Prostat Hacmi (cm ³)	37.9±9.5	34.5±9.4	-8.9	<0.01	Anlamlı
Rezidüel İdrar Miktarı (ml)	67.9±17.8	46.2±24.5	-31	<0.01	Anlamlı
Maximum İdrar Akımı (ml/sn)	11.4±3.2	15.8±4.6	+37	<0.01	Anlamlı
MaxDetrüör Basıncı (cmH ₂ O)	63.1±17.9	56.9±13.2	-10	<0.01	Anlamlı
Sistometrik Kapasite (ml)	373±90.1	384±97.1	+3	>0.05	Anlamsız

Tablo V'de, doksazosin alan hastaların tedavi başlangıcı ve 12 hafta sonraki kontrol ortalama değerleri ve istatistik sonuçları gösterilmiştir. Doksazosin grubunda; tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptom skoru ve rezidüel idrar miktarındaki düzelme istatistiki olarak anlamlıyken ($p<0.01$), PSA değerleri ve prostat hacimlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır ($p>0.05$). Maximum idrar akımındaki olumlu değişiklik istatistiki olarak anlamlıyken ($p<0.01$), maximum detrüör basıncı ve sistometrik kapasite üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır ($p>0.05$).

Tablo V : Doksazosin grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri

	Başlama Değeri	Kontrol	Değişim Yüzdesi	p değeri	Anlamı
Prostat Semptom Skoru	13.3±4.4	8.0±2.8	-39	<0.01	Anlamlı
Prostat Spesifik Antijeni(ng/ml)	1.25±0.9	1.26±1.0	+0.8	>0.05	Anlamsız
Prostat Hacmi (cm ³)	33.9±10.4	33.5±10.4	-0.1	>0.05	Anlamsız
Rezidüel İdrar Miktarı (ml)	62.1±29.6	47.9±19.7	-23	<0.01	Anlamlı
Maximum İdrar Akımı (ml/sn)	12.3±3.6	16.6±4.0	+35	<0.01	Anlamlı
Max Detrüör Basıncı (cmH ₂ O)	60.6±14.9	59.3±18.9	-2.1	>0.05	Anlamsız
Sistometrik Kapasite (ml)	339±71.3	348±69.7	+2.7	>0.05	Anlamsız

Tartışma

Ülkelerin ekonomilerinin gelişmesine bağlı olarak yaşlı nüfusun artması, ortalama yaşam süresinin uzaması, klinik BPH'nin prevalansını arttırmıştır. Tedavi yöntemlerinin daha başarılı uygulanması ile bu hastalar artık yalnızca yaşamı idame ettirmek için değil, daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olmak için tedavi olmak istemektedirler. Halen BPH'nde en sık uygulanan tedavi transüretal rezeksiyon (TURP)dur. Fakat yüksek maliyet ve göreceli olarak yüksek morbiditesi nedeniyle, BPH tedavisinde cerrahiye alternatif tedaviler geliştirmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır (14,76).

BPH tedavisinde konservatif izlem, fitoterapi, medikal tedaviler yanında, prostatik üretranın balonla dilatasyonu, prostatik üretral stentler, termoterapi, prostatın transüretal iğne ablasyonu (TUNA), laser prostatektomi (TULIP) gibi minimal invazif tedaviler de geliştirilmiştir (15,38,65).

BPH ile birlikte tekrarlayan üriner enfeksiyon, makroskopik hematüri, mesane taşı, mesane divertikülü, üriner retansiyon ve obstrüktif azotemi olanlarda cerrahi tedavi tercih edilir. Bu durumların dışında hasta tercihi de göz önüne alınarak cerrahi dışı seçeneklerde uygulanabilir (65).

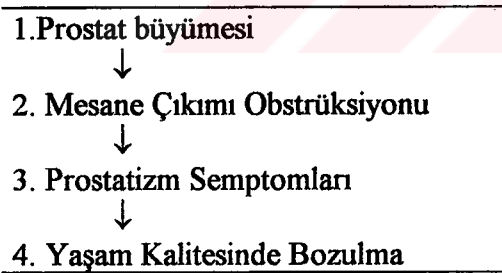
BPH tedavisinin etkisi direkt ve indirekt sonuçlara göre değerlendirilir. İndirekt sonuçlar klinisyeni ilgilendirir ve objektif verilere dayanır. Bunlar

maksimum idrar akımındaki artış ve rezidüel idrar miktarındaki azalma gibi parametrelerdir. Fakat hasta açısından tedavinin başarısını değerlendirmede direkt sonuçlar daha önemlidir. Hastaya göre tedavinin direkt sonuçları semptomlarda düzelme, tedavinin yan etkisi olup olmadığı, hastanede kalış süresi, tedavinin hastanın işine gücüne engel olup olmayacağı veya tedavinin maliyetidir (65).

BPH tedavisinde standart tedavi olan TURP'ye alternatif tedavi seçenekleri ortaya çıkmaktadır ve bu tedavilerin sonuçlarını tam olarak değerlendirebilecek yaygın kabul görmüş standart bir yanıt kriteri tablosu mevcut değildir (1).

Tedaviye yanıt kriterlerini standardize etmek üzere Uluslararası 2. BPH Konsültasyon toplantısında BPH'nın yaşam kalitesi üzerine etkilerini gösteren dört basamaklı bir tablo düzenlemiştir (Tablo VI).

Tablo VI : BPH'nin gelişimi ve klinik sürecindeki evrelendirilmesi



Tabloda görüldüğü gibi BPH'nın gelişim sürecinde tüm olayları başlatan prostatın büyümesidir. Bunun sonucunda mesane çıkımında obstrüksiyon oluşur. Obstrüksiyon idrar akımına direnci artırır veya detrüör disfonksiyonuna neden olur. Bu da hasta tarafından üriner yakınmalar veya prostatizm yakınmaları olarak algılanır ve yaşam kalitesinde olumsuz gelişmelere neden olur (1). Bu bağlamda,

tedavi etkinliğini belirlemek için objektif kriterler ve parametreler önerilmiştir. Buna göre semptom skorlaması, maksimum idrar akımı, TRUS ile prostat hacmi ölçümü, ürodinami ile obstrüksiyonun değerlendirilmesi, rezidüel idrar miktarı ve hormonal değişim gibi parametreler tedavi etkinliğini değerlendirmek için önerilmiştir (65,77-79).

Bu çalışmada ilaç tedavisi uygulanan BPH'li hastaların tedaviye yanıtları subjektif ve objektif kriterlere göre değerlendirilmiştir.

Tammela ve arkadaşlarının 36 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada, finasteridle tedavi edilen hastaların toplam prostatizm semptom skorlarında plaseboya göre anlamlı olmayan azalma gösterilmiştir. Bunun ilacın plasebo etkisi veya az sayıda hastanın çalışmaya katılması nedeniyle meydana gelebileceği de belirtilmiştir (21). Stoner'in çalışmasında ise günde 5 mg finasterid kullanan kişilerde 10'ncü haftadan başlamak üzere, 24'ncü haftaya kadar total prostatizm semptom skorlarında plaseboya oranla önemli oranda azalma görülmüştür (45).

Frankel'in, finasteridle ilgili verileri derlediği çalışmasında, finasteridin ilk iki ayda total semptom skorunda ortalama üç puanlık azalma gösterdiği, iki ve dokuzuncu aylar arasında ise plaseboya oranla anlamlı azalma olmadığı fakat onuncu aydan sonra, semptomlarda plaseboya göre anlamlı azalmanın devam ettiği belirtilmiştir(50).

Çalışmamızda finasteridle tedavi edilen BPH hastalarının, 12 haftalık tedavi sonucunda toplam prostat semptom skorlarında %31 azalma görülmüştür. 12

haftalık tedavi sonucunda görülen bu etkinin bir yıllık tedavi boyunca hatta tedaviden sonra da devam etmesi muhtemeldir. Zira bu konuda yapılan çalışmalar semptomlardaki azalmanın bir yıla kadar değişiklik göstermeden devam ettiğini göstermektedir (45,47).

Eri ve arkadaşlarının BPH tedavisinde alfa blokörlerin etkinliklerini değerlendiren çalışmalarında, alfa blokörlerin toplam prostatizm semptom skorunda %38'lere varan oranda azalma sağladığı belirtilmiştir. Fawzy ve arkadaşlarının 41 hastalık çalışmalarına göre, 14 haftalık doksazosin tedavisi sonucunda toplam prostatizm semptom skorlarında 5.7 puan, diğer bir ifadeyle %39 azalma gözlenmiştir. Alfa blokörlerin bu etkisini mesane boynu, prostatik adenom ve prostat kapsülündeki düz kas tonusunu azaltarak gösterdikleri vurgulanmıştır (2,18).

Janknegt ve arkadaşlarına göre, doksazosin irritatif ve obstrüktif prostatizm semptomlarında plaseboya oranla anlamlı şekilde azalma sağlamıştır. Janknegt, plasebo kontrollü 5 çalışmayı özetlediği makalesinde (%84'ü 4mg ve daha düşük doz olmak üzere 1-16mg/gün doksazosin alan 287 hasta ve plasebo verilen 169 olgu), istatistiksel değerlendirme olmaksızın, doksazosin grubunda semptomatik düzelmenin daha iyi olduğunu ve hipotansif etkinin terazosinden fazla olmasına karşın, diğer yan etkilerin daha az düzeyde kaldığını bildirmiştir. BPH'nin uzun dönem tedavisinde doksazosinin güvenli ve etkin bir tedavi yöntemi olduğu, günde tek doz kullanım kolaylığı ile de hasta uyumunu kolaylaştırdığı savunulmuştur. Yine bu çalışmada doksazosinin kendine has farmakolojik etkisiyle hipertansiyonu olan hastalarda tansiyonu düşürerek, hipertansiyona bağlı yakınmaları gidereceği bildirilmiştir (49). 5-alfa redüktaz inhibitörlerine göre, BPH tedavisinde daha hızlı

etki göstererek erken dönemde prostatizm semptomlarında azalmaya neden olan doksazosin, çalışmamızda da 12 haftalık tedavi sonrasında semptomlarda %39 azalmaya neden olmuştur.

Finasterid 5-alfa redüktaz enzimini bloke ederek DHT oluşumunu spesifik olarak inhibe eder. Sonuçta prostatik dokuda DHT düzeyi azılırken, testosteron düzeyi artmaktadır. Ancak plazma testosteron düzeyi etkilenmemektedir. Bu nedenle finasterid diğer hormon düzenleyicilere oranla daha az oranda libido kaybı ve erektil disfonksiyon gibi yan etkilere neden olur (38).

Finasterid'in serum PSA düzeyini azaltıcı etkisine bir çok çalışmada işaret edilmektedir (44,45,50). Grino ve arkadaşlarına göre, finasteridle tedavi edilen hastaların serum PSA düzeylerinde özellikle ilk üç ayda azalma olmakta, bu azalma tedavi süresince devam etmektedir (20).

Bir çalışmada, PSA düzeyinin tedavinin 6'ncı ayında başlangıç değerlerine göre %33.2, 12'nci ayda %43.3 azalma gösterdiği, prostat kanseri tesbit edilen bir hastada finasterid tedavisine rağmen 12'nci ayda serum PSA değerinin başlangıç değerinden yüksek bulunduğu bildirilmektedir (44).

Çalışmamızda 12 hafta süresince, günde 5mg finasterid alan hastaların PSA değerlerinde ortalama %39 azalma olduğu görülmüştür ($p < 0.01$).

Doksazosin, alfa1 reseptörler üzerinden etki eden ve hormonal etkisi olmayan bir ilaçtır. Literatürde doksazosinin serum PSA düzeylerine etkisini irdeleyen bir araştırma bulunamamıştır. Çalışmamızda, doksazosin kullanan hastaların kontrol serum PSA düzeylerinde %0.8 gibi çok düşük oranda, anlamsız bir artma gözlenmiştir ($p > 0.05$).

Çalışmamızda finasterid verilen grupta 3 ay sonra prostat hacimlerinde ortalama %8.9 anlamlı bir azalma görülürken ($p<0.01$), doksazosin grubunda değişiklik görülmemektedir ($p>0.05$).

Stoner ve arkadaşlarının plasebo kontrollü çalışmalarında 12 hafta süreyle 5 mg/gün finasterid kullanan hastaların prostat hacimlerinde plaseboya oranla anlamlı azalma gözlenmiştir($p<0.05$) (45).

Finasterid Çalışma Grubu ve Kuzey Amerika Grubu'nun çalışmasına göre, 5mg/gün finasterid prostat hacmindeki maksimum azaltıcı etkisini 6'ncı ayda göstermekte ve tedavi süresince prostat hacmindeki azalma devam etmektedir. Kuzey Amerika Grubu'na göre 5mg/gün finasteridle 12 aylık tedavi sonrasında prostat hacminde %20 azalma gözlenirken, Finasterid Çalışma Grubu'nda ise 12'nci ay sonunda prostat hacmindeki azalma ortalama %25 olarak bulunmuştur(20).

Alfa blokörlerle ilgili klinik çalışmalarda, doksazosinin prostat hacmini etkilediğine dair veriler bulunmamaktadır. Çünkü doksazosin diğer alfa blokörler gibi etkisini primer olarak mesane boynu ve prostat dokusundaki düz kas tonusunu azaltarak göstermektedir. Hormonal düzeyde etki göstermediği için prostat hacminde değişime neden olmamaktadır. Çalışmamızda da doksazosin alan hastaların prostat hacimlerinde değişiklik gözlenmemiştir.

Rezidüel idrar miktarlarında her iki grupta da anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0.01$). Kirby ve arkadaşlarının altı ay süren, 23 hasta üzerindeki çalışmalarında finasteridle tedavi öncesi 104.2 ml olan ortalama rezidüel idrar hacmi %16

azalmayla, ortalama 87.5 ml'ye düşmüştür (47). Tammela ve arkadaşlarının çalışmasında ise başlangıçta ortalama 111±55 ml olan rezidüel idrar miktarı, 24 hafta süren 5mg/gün finasterid tedavisi sonucunda 82±34 ml bulunmuştur (21).

Doksazosinin rezidüel idrar miktarı üzerindeki etkisi Janknegt ve Chapple'ın araştırmasında gösterilmiştir. Doksazosinle tedavi sonuçlarının derlendiği bu çalışmada, tedavi süresi 4-29 hafta arasında değişmekte ve bu süreler sonunda rezidüel idrar miktarlarında %17.7 ile %30.2 arasında değişen azalma görülmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda rezidüel idrar miktarındaki azalmanın plaseboya göre anlamlı olduğu vurgulanmıştır ($p<0.05$) (49).

Çalışmamızda , her iki gruptaki hastalarda maksimum idrar akımı (Maximum flow rate=MFR) anlamlı oranda artmıştır. Finasterid grubunda 9 (%75) hastanın MFR'ı en az 3ml/sn veya üzerinde artmıştır. Doksazosin grubunda ise, 10 (%83) hastada MFR 3ml/sn veya üzerinde artış göstermiştir.

Tammela ve arkadaşlarının plasebo kontrollü 18 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada, 5mg/gün Finasterid kullanan hastaların 10 (%56) tanesinde MFR en az 3ml/sn veya üzerinde artmıştır (21). Kirby ve arkadaşlarının çalışmalarının sonucuna göre, 32 hastanın 3 ay 5mg/gün Finasterid kullandıktan sonra ortalama MFR'ı 7.2ml/sn'den 10.5ml/sn'ye yükselmiştir (47).

Janknegt ve arkadaşlarının Doksazosinle ilgili beş araştırmanın sonuçlarını derledikleri çalışmada, MFR'daki artış %4.4 ile %70.3 arasında değişmektedir (49). Çalışmamızda Grup 1 ve 2' de MFR'daki ortalama %37 ve %35 artış literatürle benzerlik göstermektedir.

Finasteridin ve doksazosinin ürodinamik parametreler üzerine etkinliği konusunda sınırlı sayıda araştırma vardır. Tammela ve arkadaşları çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 24 haftalık finasterid tedavisinin ürodinamik parametrelere etkisini 36 hastada değerlendirmişlerdir. Finasterid alan grupta tedavi öncesi ortalama maksimum detrüör basıncı 148 ± 55 cmH₂O iken, tedavi sonunda ortalama 102 ± 50 cmH₂O'ya indiği, plasebo alanlarda ise tedavi öncesi 137 ± 40 cmH₂O olan maksimum detrüör basıncında değişiklik olmadığı bildirilmiştir(21).

Kirby ve arkadaşları, finasterid kullanan ve 3 yıl süreyle izlenen 10 hastada intravezikal basıncın 72 cmH₂O'dan 44 cmH₂O'ya düştüğünü, ortalama maksimum detrüör basıncında ortalama 13.5 cmH₂O azaldığını bildirmişlerdir (47).

BPH'li hastaların ortalama %60'ından fazlasında detrüör instabilitesi bulgularının mevcut olduğu, cerrahi olarak obstrüksiyonun kaldırılmasından sonra bu hastaların dörtte üçünde instabilitenin düzeldiği belirtilmektedir (80,81). BPH'nde finasterid ya da diğer medikal tedavi seçeneklerinin mesane instabilitesini ortadan kaldırmada cerrahi tedavi kadar etkin olup olmadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuda daha geniş hasta gruplarını kapsayan çalışmalar gereklidir.

Doksazosinle ilgili basınç akım çalışmaları ve üretral basınç profilleri az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında maksimum detrüör basıncı ve üretral basınç profilinde anlamlı değişiklik gözlenmezken, bazılarında ise bu parametrelerde %40'a varan oranda azalma bildirilmiştir (18).

Androjen yoksunluğunun prostat boyutları ve prostatizm semptomları üzerindeki etkisi, androjenlerin BPH patogeneğinde oynadıkları önemli rolü

desteklemektedir. Androjen yokluğunda hastaların çoğunluğunda prostat boyutlarında küçülme gözlenmesine rağmen, bazı hastalarda prostatizm semptomlarında azalma veya idrar akım hızlarında anlamlı artış olmayabilir. Böylece androjenlerin BPH patogenezinde gerekli fakat tek başına yeterli faktör olmadığı sonucuna varılmıştır (38).

Hormonal ve dinamik multifaktöryel etkenlere bağlı gelişen BPH'nin tedavisinde alfa blokörlerin ve hormon düzenleyicilerinin birlikte kullanımının etkilerini gösteren ve henüz sonuçları alınmayan çalışmalar da bulunmaktadır (38).

Sonuç olarak BPH yakınmaları olan ve medikal tedavi verilen hastaların prostatizm semptomlarında ve obstrüktif yakınmaları değerlendirmede kullanılan objektif ölçümlerde anlamlı iyileşme tesbit edilmiştir. BPH'nde medikal tedaviyle, cerrahiden elde edilen semptom skoru ve idrar akım hızlarına ulaşılması beklenmemelidir. Bu düşüncenin doğruluğu, BPH'de medikal tedaviyle TURP'un karşılaştırılmasıyla zaten kanıtlanmıştır (8,15).

Her hastanın medikal tedaviye yanıt vermesi de beklenmemelidir. Yarar görecek hastaların önceden tahmin edilebileceği invaziv ve non-invaziv değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesi çok yararlı olacaktır. BPH'de medikal tedavinin, semptomlar ve yaşam kalitesi üzerine uzun süreli etkilerinin değerlendirilebilmesi için daha geniş ve uzun süreli çalışmalara gerek vardır.

BPH'nin medikal tedavisinin nihai amacı, prostatektomiye eşdeğer ve minimal riski olan yöntemin bulunmasıdır. Bilim ve teknolojiye gelişmelere paralel olarak, bu amaca önümüzdeki yıllarda ulaşılacağını söylemek yanlış olmayacaktır (8).

Sonuçlar

Prostatizm yakınmaları ile polikliniğimize başvuran 26 hasta eşit sayıda iki gruba ayrıldı. Oral yolla 5mg/gün oral finasterid ve 4mg/gün doksazosin kullanan hasta gruplarının, 3 aylık tedavi sonrası tedavi etkinlikleri değerlendirildi. Ortaya çıkan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir :

1- Her iki gruptaki hastaların prostatizm semptomlarında anlamlı azalma olmuştur ($p<0.01$).

2- Her iki gruptaki hastaların maksimum idrar akımlarında anlamlı artış bulunmuştur ($p<0.01$).

3- Finasterid grubunda serum PSA düzeyi ve prostat hacimlerinde anlamlı azalma görülürken ($p<0.01$), doksazosin grubunda serum PSA ve prostat hacimlerinde değişiklik olmamıştır ($p>0.05$).

4- Her iki grubun ortalama rezidüel idrar miktarlarında anlamlı azalma tesbit edildi ($p<0.01$).

5- Finasterid grubu hastaların maksimum detrüör basınçlarındaki azalma anlamlı bulunurken ($p<0.01$), doksazosin grubundaki azalma anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

6- Her iki grubun ortalama sistometrik kapasitesindeki artış anlamsız düzeyde kalmıştır ($p>0.05$).

Özet

Bu çalışma Nisan 1996 - Ekim 1996 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'na prostatizm yakınmalarıyla başvuran 26 yaşlı erkek hasta üzerinde yapıldı. Hastalar randomize olarak 13'er kişilik iki eşit gruba ayrıldı. Bir grup hastaya günde 5mg finasterid, diğer gruba ise günde 4mg doksazosin tedavisi başlandı.

12 haftalık tedavi sonrası her iki grubun başlangıç ve kontrol ortalama değerleri kendi aralarında karşılaştırıldı. Sonuç olarak her iki grupta semptom skorlarında anlamlı azalma gözlemlendi. Yine her iki gruptaki hastaların maksimum idrar akım hızlarında artma oldu. Finasterid kullanan hastaların serum PSA değerleri, prostat hacimleri ve ürodinamik olarak maksimum detrüör basınçlarında azalma tesbit edildi.

Sonuç olarak, BPH'nin medikal tedavisinde kullanılan her iki ilacında semptomları azaltıcı ve idrar akımını artırıcı etkileri nedeniyle, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen, cerrahi riski olan klinik ve laboratuvar araştırmalarla prostat kanseri şüphesi bulunmayan hastalarda, güvenle kullanılacak tedavi alternatifi oldukları kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. Aso Y., Homma Y.: Clinical Research Criteria for Evaluating Efficacy of Treatments for Benign Prostatic Hypertrophy. *Br J Urol.*, 76 (Suppl 1), 69-73, 1995.
2. Fawzy A., Braun K., Lewis GP., Gaffney M., Ice K., Norma Dias for the Multicenter Study Group: Doxazosin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in Normotensive Patients: A Multicenter Study. *J Urol.*, 154: 105-9, 1995.
3. Tutrone RF., Ball RA., Ornitz DM., Leder P., Richie JP.: Benign Prostatic Hyperplasia in a Transgenic Mouse: A New Hormonally Sensitive Investigatory Model. *J Urol.*, 149: 633-9, 1993.
4. Matzkin H., Chen J., Lewysohn O., Braf Z.: Treatment of Benign Prostatic Hypertrophy by a Long Acting Gonadotropin Releasing Hormone Analogue :1 Year Experience. *J Urol.*, 145: 309-12,1991.
5. Mc Clennan BL.: Diagnostic Imaging Evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.*, 17(3): 517, 1991.
6. Chute CG., Panser LA., Girman CG., et al.: The prevalance of Prostatism: A Population Based Survey of Urinary Symptoms. *J Urol.*, 150:85-9,1993.
7. Barry MJ., Fowler FJ., O'Leary MP., Bruskewitz RC., Holtgrewe HL., Mebust WK., Cockett ATK., The Measurement Committee of the American Urological Association : The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.*, 148: 1549-57, 1992.
8. Denis LJ.: Future Implications for the Management of Benign Prostatic Hyperplasia .*Eur Urol.*, 25(suppl.1): 29-34, 1994.
9. Drummond MF., Mc Guire AJ., Black NA., Petticrew M., Mc Pherson CK. : Economic Burden of Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in the United Kingdom. *Br J Urol.*, 71: 290-96,1993.

10. Chai TC., Belville WD., McGuire EJ., Nyquist L. : Specificity of the American Urological Association Voiding Symptom Index : Comparison of Unselected and Selected Samples of Both Sexes. *J Urol.*,150: 1710-13, 1993.
11. Hansen BJ., Flyger H., Brasso K., Schou J., Nordling J., Anderson JT., Mortensen S., Meyhoff HH., Walter S., Hald T.: Validation of the Self Administered Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS-1) System for Use in Benign Prostatic Hyperplasia. *Br J Urol.*, 76: 451-58, 1995.
12. Walsh PC.: Benign prostatic hyperplasia. *Campbell's Urology* (Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, Eds) 6th Edition. Philadelphia, Saunders. Vol 1:1007-1027, 1992.
13. O'Leary MP.: Evaluating Symptoms and Functional Status in Benign Prostate Hyperplasia. *Br J Urol.*, 76: 25-8,1995.
14. Macfarlane GJ., Sagnier PP., Richard F., Teillac P., Botto H., Boyle P.: Determinants of Treatment Seeking Behaviour for Urinary Symptoms in Older Men. *Br J Urol.*, 76: 714-18, 1995.
15. Hald T.: Review of Current Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol.*, 25(suppl 1): 15-9, 1994.
16. Chapple CR., Carter P., Christmas TJ., Kirby RS., Bryan J., Milroy E.J., Abrams P.: A Three Month Double Blind Study of Doxazosin as Treatment for Benign Prostatic Bladder Outlet Obstruction. *Br J Urol.*, 74: 50-56, 1994.
17. Rollema HJ., Mastrikt RV.: Improved Indication and Followup in Transurethral Resection of the Prostate Using the Computer Program Clim: A prospective Study. *J Urol.*, 148: 111-6,1992.
18. Eri LM., Tveter KJ.: α - Blockade in the Treatment of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (Review Article). *J Urol.*, 154: 923-34, 1995.
19. Abrams PP., Schulman CC., Vaage S., European Tamsulosin Study Group : Tamsulosin, a Selective α_{1c} -Adrenoceptor Antagonist: A Randomized, Controlled Trial in Patients with Benign Prostatic Obstruction (Symptomatic BPH). *Br J Urol.*, 76:325-36,1995.

20. Grino P., Stoner E., Finasteride Study Group: Finasteride for the Treatment and Control of Benign Prostatic Hyperplasia: Summary of Phase III Controlled Studies. *Eur Urol.*, 25(suppl.1): 24-8, 1994.
21. Tammela TLJ., Kontturi MJ.: Long Term Effects of Finasteride on Invasive Urodynamics and Symptoms in the Treatment of Patients with Bladder Outflow Obstruction due to Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.*, 154 :1466-69, 1995.
22. Tanagho EA.: Anatomy of the Lower Urinary Tract: Auxiliary Genital Glands in the Male. (Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, Eds.) *Campbell's Urology, Sixth Ed.*, WB Saunders Company, Philadelphia, Vol1: 40-69, 1992.
23. John Mc Neal : Pathology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am.*, 17(3) :477-86, 1990.
24. Narayan P.: Neoplasms of the Prostate Gland. *Smith's General Urology*(Tanagho EA, McAninch JW., Eds.). Fourteenth Ed. Prentice-Hall Int Inc., California, 392-433, 1995.
25. Isaacs JT.: Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol.*, 25(Suppl.1) :6-9, 1994.
26. Algaba F.: Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol.*, 25(suppl.1) :3-5, 1994.
27. Feneley MR., Puddefoot JR., Xia S., Sowter C., Slavin G., Kirby RS., Vinson GP.: Zonal Biochemical and Morphological Characteristics in BPH. *Br J Urol.*, 75: 608-13, 1995.
28. Guess HA.: The Natural History of Benign Prostatic Hyperplasia: Implications for Patient Care and Clinical Trial Design. *Eur Urol.*, 25(suppl.1) :10-14, 1994.
29. Keane PF., Timoney AG., Kiely E., Williams G., Stamp G.: Response of the Benign Hypertrophied Prostate to Treatment with an LHRH Analogue. *Br J Urol.*, 62 :63-65, 1988.

30. Collins AT., Zhiming B., Gilmore K., Neal DE.: Androgen and Oestrogen Responsiveness of Stromal Cells Derived from the Human Hyperplastic Prostate: Oestrogen Regulation of the Androgen Receptor. *J Endoc.*, 143: 269-77, 1994.
31. Coffey DS., Walsh PC.: Clinical and Experimental Studies of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am.*, 17: 461, 1990.
32. O'Leary MP.: Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Br J Urol.*, 76 (suppl.1) :1-3, 1995
33. Shapiro E., Becich MJ., Hartanto V., Lepor H.: The Relative Proportion of Stromal and Epithelial Hyperplasia is Related to the Development of Symptomatic Benign Prostate Hyperplasia. *J Urol.*, 147: 1293-7, 1992.
34. Grayhack JT.: Benign Prostatic Hyperplasia. The Scope of the Problem. *Cancer* 70(suppl 1): 275-9, 1992.
35. Lepor H., Rigaud G.: The Efficacy of Transurethral Resection of the Prostate in men with Moderate Symptoms of Prostatism. *J Urol.*, 143: 533-7,1990.
36. Chapple CR., Crowe R., Gilpin SA., Gosling J., Burnstock G.: The Innervation of the Human Prostate Gland-The Changes Associated with Benign Enlargement. *J Urol.*, 146: 1637-44,1991.
37. Cockett ATK., Barry MJ., Holtgrewe HL., Sihelnick S., Williams R., McConnell J.: Indications for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. The American Urological Association Study. *Cancer*. 70(suppl 1): 280-3,1992.
38. Geller J.: Nonsurgical Treatment of Prostatic Hyperplasia. *Cancer*. 70(suppl 1): 339-45,1992.
39. McConnel JD.: Prostatic Growth : New Insights into Hormonal Regulation. *Br J Urol.(suppl.1)*: 76 :5-10, 1995.
40. Bosch R.J.L.H., Griffiths D.J., Blom J.H.M., Schroeder F.H.: Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by Androgen Deprivation : Effects on Prostate size and Urodynamic Parameters. *J Urol.*, 141 :68-72, 1989.
41. McGinley JI.: 5 α - Reductase Deficiency : Human and Animal Models. *Eur Urol.*, 25(suppl.1) :20-23, 1994.

42. Stoner E., Round E., Ferguson D., Gormley GJ., The Finasteride Study Group.: Clinical Experience of the Detection of Prostate Cancer in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia Treated with Finasteride. *J Urol.*, 151: 1296-2000,1994.
43. Norman RW., Coakes KE., Wright AS., Rittmaster RS.: Androgen Metabolism in Men Receiving Finasteride Before Prostatectomy. *J Urol.*, 150 :1736-9, 1993.
44. Narayan P., Tewari A., Jacob G., Mahmood I., Gajendran V., Presti J.: Differential Suppression of Serum Prostatic Acid Phosphatase and Prostate Specific Antigen by 5-alpha-reductase Inhibitor. *Br J Urol.*, 75 :642-6, 1995.
45. Stoner E., The Finasteride Study Group.: The Clinical Effects of a 5 α -Reductase Inhibitor, Finasteride, on Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.*, 147 :1298-1302, 1992.
46. Silver RI., Wiley EL., Davis DL., Thigpen AE., Russell DW., McConnell JD.: Expression and Regulation of Steroid 5 α -Reductase 2 in Prostatic disease. *J Urol.*, 152 433-7, 1994.
47. Kirby RS., Vale J., Bryan J., Holmes K., Webb JAW.:Long Term Urodynamic Effects of Finasteride in Benign Prostatic Hyperplasia : A Pilot Study. *Eur Urol.*, 24: 20-6,1993.
48. Caine M.: Reflections on Alpha Blockade Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Br J Urol.*, 75: 265-70, 1995.
49. Janknegt RA., Chapple CR.: Efficacy and Safety of the alpha-1 Blocker Doxazosin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol.*, 34: 319-26, 1993.
50. Frankel S.: Analyzing Finasteride Data. *Neurourology and Urodynamics*, 14 :619-24, 1995.
51. Puchner PJ., Miller MI.: The Effects of Finasteride on Hematuria Associated with Benign Prostatic Hyperplasia: a Preliminary Report. *J Urol.*, 154: 1779-82,1995.

52. Chapple CR.: α -Adrenergic Blocking Drugs in Bladder Outflow Obstruction : What Potential has α_1 - adrenoceptor Selectivity? Br J Urol., 76 (suppl.1) :57-61, 1995.
53. Lepor H.: α_1 adrenoceptor Selectivity : Clinical or Theoretical Benefit ? Br J Urol., 76 (suppl.1) :57-61, 1995.
54. Lepor H., Tang R., Kobayashi S., Shapiro E., Forray C., Wetzel JM., Gluchowski C.: Localization of the α_1A -Adrenoceptor in the Human Prostate. J Urol., 154: 2096-98,1995.
55. Girman CJ., Jacobsen SJ., Guess HA., Oesterling JE., Chute CG., Panser LA., Lieber MM.: Natural History of Prostatism: Relationship Among Symptoms, Prostate Volume and Peak Urinary Flow Rate. J Urol., 153: 1510-5,1995.
56. Netto NR., De Lima ML.: The Influence of Patient Education Level on the International Prostatic Symptom Score. J Urol., 154: 97-9, 1995.
57. Van Venrooij GPM., Boon TA., DeGier RPE.: International Prostate Symptom Score and Quality of Life Assessment Versus Urodynamic Parameters in Men with Benign Prostatic Hyperplasia Symptoms. J Urol., 153: 1516-19, 1995.
58. Ko DSC., Fenster HN., Chambers K., Sullivan LD., Jens M., Goldenberg SL.: The Correlation of Multichannel Urodynamic Pressure Studies and American Urological Association Symptom Index in the Evaluation of Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol., 154: 396-98, 1995.
59. Bosch JLHR., Hop WCJ., Kirkels WJ., Schröder FH.: The International Prostate Symptom Score in a Community Based Sample of Men Between 55 and 74 Years of Age : Prevalance and Correlation of Symptoms with Age, Prostate Volume, Flow Rate and Residual Urine Volume. Br J Urol., 75: 622-30, 1995.
60. Barry MJ., Fowler FJ., Chang YC., Liss CL., Wilson H., Stek M.: The American Urological Association Symptom Index: Does mode of

- administration affect its psychometric properties?. *J Urol.*, 154: 1056-59, 1995.
61. Abrams P.: Objective Evaluation of Bladder Outlet Obstruction. *Br J Urol.*, 76(suppl.1): 11-5, 1995.
 62. Blaivas JG.: Multichannel Urodynamic studies in men with Benign Prostatic Hyperplasia. Indications and interpretation. *Urol Clin North Am.*, 17(3): 543-52, 1990.
 63. Rosier PFWM., Wildt JAM., Rosette JMCH., Debruyne FMJ., Wijkstra H.: Analysis of Maximum Detrusor Contraction Power in Relation to Bladder Emptying in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Enlargement. *J Urol.*, 154: 2137-42, 1995.
 64. Spanberg A., Folkestad B., Kristjansson B., Ask P.: New Method to Quantify the Urodynamic Improvement when Treating Bladder Outlet Obstruction : The Efficacy of Transurethral Resection in Benign Prostatic Hypertrophy. *Neur and Urod.*, 14: 325-35, 1995.
 65. McConnell.: Benign Prostatic Hyperplasia : Treatment Guidelines and Patient Classification. *Br J Urol.*, 76(suppl.1): 29-46, 1995.
 66. Ameda K., Koyanagi T., Nantani M., Taniguchi K., Matsuno T.: The Relevance of Preoperative Cystometrography in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia : Correlating the Findings with Clinical Features and Outcome After Prostatectomy. *J Urol.*, 152: 443-7, 1994.
 67. Grino PB., Bruskewitz R., Blaivas JG., Siroky MB., Andersen JT., Cook T., Stoner E.: Maximum Urinary Flow Rate by Uroflowmetry : Automatic or Visual Interpretation. *J Urol.*, 149: 339-41, 1993.
 68. Siroky MB.: Interpretation of Urinary Flow Rates. *Urol Clin North Am.*, 17(3): 537-42, 1990.
 69. Larsen EH., Bruskewitz RC.: Urodynamic Evaluation of Male Outflow Obstruction. *Clinical Neurourology*, Second Edition, Little-Brown and Company, Boston, 427-43, 1991.

70. Girman CJ., Panser LA., Chute CG., Oesterling JE., Barrett DM., Chen CC., Arrighi HM., Guess HA., Lieber MM.: Natural History of Prostatism: Urinary Flow Rates in a Community Based Study. *J Urol.*, 150: 887-92, 1993.
71. Schafer W.: Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin North Am.*, 17(3):553-66, 1990.
72. Corn BW., Hanks GE., Lee WR., Bonin SR., Hudes G., Schultheiss.: Prostate Specific Antigen Density is not an Independent Predictor of Response for Prostate Cancer Treated by Conformal Radiotherapy. *J Urol.*, 153: 1855-9, 1995.
73. Van Iersel MP., Witjes WPJ., De La Rosette JJMCH., Oosterhof GON.: Prostate-Specific Antigen Density : Correlation with Histological Diagnosis of Prostate Cancer, Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatitis. *Br J Urol.*, 76: 47-53, 1995.
74. Denis LJ.: Diagnosing Benign Prostatic Hyperplasia Versus Prostate Cancer. *Br J Urol.*, 76 (Suppl 1): 17-23, 1995.
75. Gillatt D., Reynard JM.: What is the 'normal range' for Prostate-Specific Antigen? Use of a Receiver Operating Characteristic Curve to Evaluate a Serum marker. *Br J Urol.*, 75: 341-6, 1995.
76. Holtgrewe HL.: Guidance for Clinical Investigations of Devices Used for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.*, 150: 1588-90, 1993.
77. Hines JEW.: Symptom Indices in Bladder Outlet Obstruction. *Br J Urol.*, 77: 494-501, 1996.
78. Stoevelaar HJ., Van de Beek C., Nijs HGT., Caspaire AF., McDonnell J., Janknegt RA.: The Symptom Questionnaire for Ambiguous Indicator for an Ambiguous Disease. *Br J Urol.*, 77: 181-85, 1996.
79. Lawrence K.: Measurement Properties of the AUA Symptom Score: A Methodological Clarification. *Br J Urol.*, 77: 175-80, 1996.
80. Kaplan SA., Te AE.: Uroflowmetry and Urodynamics. *Urol Clin North Am.*, 22: 309, 1995.

81. Gillenwater JY., Conn RL., Chrysant SG., Roy J., Gaffney M., Ice K.:
Doxazosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in Patients with
Mild to Moderate Essential Hypertension : A Double-Blind, Placebo-
Controlled, Dose Response Multicenter Study. J Urol., 154: 110-5, 1995.

