

Sağlık Bakanlığı Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doę.Dr.Ali Rıza Ayder

Benign Prostat Hiperplazisi Nedeni ile Transüretal prostatektomi operasyonu sonrası Üriner sistem enfeksiyonu gelişimini etkileyen faktörlerin incelenmesi

Dr.Salih Budak

Üroloji Uzmanlık Tezi

İZMİR 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, her konuda desteğini bizlerden hiç esirgemeyen,medikal ve sosyal açılardan çok şey öğrendiğim, klinik şefimiz Sayın Doę.Dr.Ali Rıza Ayder'e teşekkürü bir borç bilirim. Mesleki ve sosyal yaşamda değerli destek ve katkılarını esirgemeyen klinik şef yardımcımız Op.Dr.Süleyman Minareci teşekkür ederim. ihtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen kliniğimiz uzmanları Sn. Op.Dr.Nihat Nergiz, Op.Dr.Kemal İlhan,Doę. Dr.B.Günlüsoy,Op.Dr.T.Deęirmenci,Op.Dr.Z.Kozacıoğlu ve Op.Dr. Murat Arslan'a teşekkürlerimi sunarım.

Yine ihtisas sürem boyunca beraber çalışmaktan büyük zevk duyduğum kliniğimiz asistanlarından Dr.Kalender Durmaz, Dr.Taner Demir,Dr.Bayram Sopalı,Dr.İlkay Hergül, Dr.Mehmet Yüksel,Dr.Engin Tatlı, Dr.Emrah Sonbahar, Dr.Kutsan Çöktü, Dr.Emre Aksoy, Dr.Fatih Düz,Dr Ömer Koraş'a ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlığım süresi boyunca yardım ve gülerüzlerini esirgemeyen servis, ameliyathane ve poliklinik hemşire ve personeline, teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim fedakar anne ve babama, sevgili kardeşlerime,asistanlığım süresince beni candan destekleyen, yaşamı paylaştığım sevgili eşime sonsuz teşekkürler....

Dr.Salih Budak

Eylül 2009, İzmir

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
AMAÇ.....	38
MATERYAL VE METOD.....	38
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ.....	51
KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

BPH	:	Benign Prostat Hipertrofisi
TURP	:	Transüretal Prostatektomi
IPSS	:	Uluslararası prostat semptom skoru
CDC	:	Center for disease Control and Prevention
PSA	:	Prostat spesifik antijen
NÜSİ	:	nozokomial üriner sistem infeksiyonu
ÜSİ	:	Üriner sistem infeksiyonu

TABLolar

- Tablo 1 : Alfa bloker ajanların sınıflandırılması ve önerilen dozlar
Tablo 2 : TURP sonrası nozokomial enfeksiyonlar ve inflamatuvar komplikasyonlar
Tablo 3 : Risk faktörleri ve nozokomial enfeksiyonlar
Tablo 4 : Aynı zamanda uygulanan prosedürler ve nozokomial enfeksiyonlar
Tablo 5 : İntraoperatif komplikasyonlar ve nozokomial enfeksiyonlar.
Tablo 6 : Histopatolojik sonuçlar ve nozokomial ÜSİ
Tablo 7 : Preoperatif kateterizasyon ve nozokomial ÜSİ
Tablo 8 : TURP sonrasında nosokomial enfeksiyonlar (ÜSİ hariçindeki) ve diğer inflamatuvar komplikasyonların nozokomial ÜSİ ile ilişkisi
Tablo 9 : Nozokomial üriner sistem enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların dağılımı

Benign Prostat Hiperplazisi Nedeni ile Transüretral prostatektomi Operasyonu Sonrası Üriner Sistem Enfeksiyonu Gelişimini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

Amaç: Yeni teknolojik gelişmelere rağmen, transüretral prostat rezeksiyonu, benign prostat hiperplazisi tedavisinde altın standarttır. Cerrahi girişimlerde asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmasına rağmen, perioperatif dönemde tetiklenen enfeksiyonlar hastanede kalış süresinde uzama, maliyet artışı, morbidite gelişimi, bazı olgularda ise sistemik yayılımla sepsis ve hatta ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Biz çalışmamızda TURP sonrası nozokomial üriner sistem enfeksiyonu (NÜSİ) oluşmasında risk faktörleri değerlendirilmesi ve ilişkili faktörlerin aydınlatılmasını amaçladık.

Materyel ve Metod: Çalışmamız tek merkezli, prospektif, randomize olarak planlanmıştır. BPH nedeni ile ocak 2008-haziran 2009 tarihleri arasında TUR-P operasyonu yapılan, yaşları 49-87 (ortalama 67.5) arasında değişen 175 hasta değerlendirildi. Çalışmamızda risk faktörleri (PSA, prostat biopsisi, TURP işleminin süresi, doku ağırlığı, intraoperatif komplikasyonlar, preoperatif bakteriüri, daimi kateterizasyon, histopatolojik sonuç) ile nozokomial enfeksiyonlar arasında ilişki incelendi. Hastaları postoperatif nozokomial ÜSİ gelişenler, nozokomial ÜSİ gelişmeyenler olarak ikiye ayırarak belirlediğimiz risk faktörlerini karşılaştırdık.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 175 olup, nozokomiyal infeksiyon görülen 34 hasta infeksiyon semptom veya bulguları ile birlikte olmak üzere %19.4 oranındadır.

Preoperatif kateterizasyon ($p=0.01$) ve preoperatif bakteriüri ($p=0.044$) postoperatif NÜSİ gelişimini etkilemektedir. Diğer taraftan nozokomiyal ÜSİ gelişen grupta diğer nozokomiyal infeksiyonlar ve inflamatuvar komplikasyonlar, postoperatif NÜSİ gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında, anlamlı derecede yüksek görülmüştür ($p=0.001$).

TURP işlemi ile eş zamanlı uygulanan ek cerrahi girişimlerden sadece sistolitripsisi istatistiksel anlamlıdır, TURP sırasında mesane taşı nedeniyle girişim yapılması nozokomiyal enfeksiyon riskini artırır.

Sonuç: Cerrahi tedavi endikasyonu almış hastalara bu işlem zaman kaybetmeden uygulanmalıdır. Özellikle preoperatif bakteriüri ve daimi kateterin oluşturduğu enfeksiyon riski nedeniyle daimi kateterli hastalar cerrahi tedaviye olabildiğince erken yönlendirilmelidir. TURP operasyonu öncesi ve sonrası her hasta için ayrı ayrı risk faktörleri göz önünde bulunarak uygun antibiyotik tedavisi verilmelidir. Kesin yargı için daha fazla hasta sayısına ve daha uzun izlem süresine gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: BPH, TURP, komplikasyonlar, nozokomiyal infeksiyon,

The Analysis of Factors That Cause Urinary System Infection After Transurethral Prostatectomy Operation for Bening Prostate Hyperplasia

Objective: Though the technological development, transurethral prostatic resection is still gold standard for treatment of benign prostatic hyperplasia. However asepsis and antisepsis rules are administered in the surgical treatment, the infections in the perioperative period lead to increase in morbidity, the cost and stay in hospital. In some cases with systemic progression it could be mortal by developing sepsis

We aim to evaluate the risk factors of nosocomial urinary system infections after TURP in this study.

Methods: Our study is planned as prospective, randomised, one centered study. The 175 patients who have underwent TURP for BPH. Between January 08- July 09 with the ages 49-87 (mean 67,5). Our study is the relation between (PSA, prostatic biopsy, the duration of operation, the weight of tissue, the complications of peroperative surgery, preoperative bakteriüri, permanent catheterization before surgery, histopathological) nosocomial infections are investigated as well.

Results: The sum of the ratio of nosokomial infection is %19,4 (34 patients). Preoperative catheterization ($P=0,01$) and preoperative bakteriüri ($P=0,044$) effect the evolution of urinary system infection

On the other hand the group of people who had urinary system infection; seemed to have other nosocomial infections and inflamatuvar complications rather than the group with had no symptom of urinary system infection which is statistically meaningful

Conclusion: We have to treat people who are diagnosed as bph immediately. Especially the ones with permanent catheterized and the people who have bakteriüri because of the risks of developing infections. Before the turp operations suitable antibiotics have to be given. There are more studies are needed to prove and support our theory.

Key words: BPH, Transurethral prostatectomy, Complications, nosocomial infection

GİRİŞ

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), özellikle 50 yaş üzeri erkek popülasyonunda çok sık karşımıza çıkan bir sağlık problemidir. Uzun süre yaşayan hemen her erkekte (90 yaşına giren erkeklerin % 90'ında) mevcut olan histolojik bir tanıdır.(1) Yapılan çalışmalarda toplumda görülme sıklığı yaşlara göre değişmektedir. Alt üriner sistem semptomlarının prevalansını ölçen bir çalışma, 40-79 yaş arası hastalığın başladığı ve ilerlediğini ortaya konmuştur.(2) Buna göre 40-49 yaş arası erkeklerin %13'ünde ve 70 yaş üstü erkeklerin % 28'inde BPH' a bağlı orta-ciddi işeme zorluklarının olduğu görülmüştür. Çin'de yapılan otopsilerde yaşa göre BPH oranları 41-50 yaş için %13.2, 51-60 yaş için %20, 61-70 yaş için % 50 , 71-80 yaş için % 57, 81-90 yaş için %83.3 olarak bulunmuştur.(3)

Benign prostat hiperplazisi (BPH) histolojik olarak 80 yaşını aşmamış erkeklerin %80'inde saptanır. 80 yaşına kadar ise erkeklerin %25'i BPH nedeni ile medikal veya cerrahi tedavi alırlar(4,5). BPH'nın klinik seyri genellikle hastalığın tanısının ilk konduğu semptomlarla orantılıdır.(6)

BPH için uygulanan birçok cerrahi prosedür geçen on yıllık sürede ABD'de ve Avrupa'da gerilemiş olmasına karşın (7), yaşlı erkeklerde uygulanan majör ameliyatlarda arasında hala ikinci sırayı almaktadır (8). Sonuç olarak, 10 erkekten 3'ü bu hastalık için cerrahi girişim geçirebilir (9).

Son yıllarda benign prostat hiperplazisinin (BPH) tedavisinde; mikrodalga(TUMT), laser ablasyonu, hipertermi, Transrektal yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), intersitisyel koagülasyon gibi yeni tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar transüretral prostat rezeksiyonunun (TURP) tedavideki değerini ortaya çıkarıcı sonuçlar vermiştir.Günümüzde hala BPH tedavisinde altın standart TURP dir (10).

Son 10 yılda TURP sonrası mortalite önemli derecede azalmış, %0.5 altına inmiştir(11,12,13). Diğer taraftan, bazı araştırmalarda erken morbidite oranı %20' ye ulaşmaktadır(11,12).Başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan, hastalar hastaneye yattıktan sonra gelişen enfeksiyon nozokomiyal enfeksiyon (Nİ) olarak tanımlanmaktadır. (14) Negatif preoperatif idrar kültürü olan hastalarda, TURP sonrası nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu insidansı %2 ile %25 arasında değişmektedir ve hatta %60 aşabileceği bildirilmiştir (12,15).

Cerrahi girişimlerde asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmasına rağmen,perioperatif dönemde tetiklenen enfeksiyonlar hastanede kalış süresinde uzama ,maliyet artışı, morbidite gelişimi,bazı olgularda ise sistemik yayılımla sepsis ve hatta ölüm ile sonuçlanabilmektedir (16).

TURP için postoperatif komplikasyon oranını etkileyecek risk faktörleri (yaş, prostat boyutu, histoloji, prostatektomi süresi, preoperatif bakteriüri, kateterizasyon, eş zamanlı uygulanan girişimler, geçirilmiş prostat cerrahisi) bildirilmiştir (11, 17). Biz çalışmamız da belirtilen risk faktörlerinin; TURP sonrası nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu (NÜSİ) oluşmasıyla ilgisini ve bu enfeksiyonların etkenlerini inceledik.

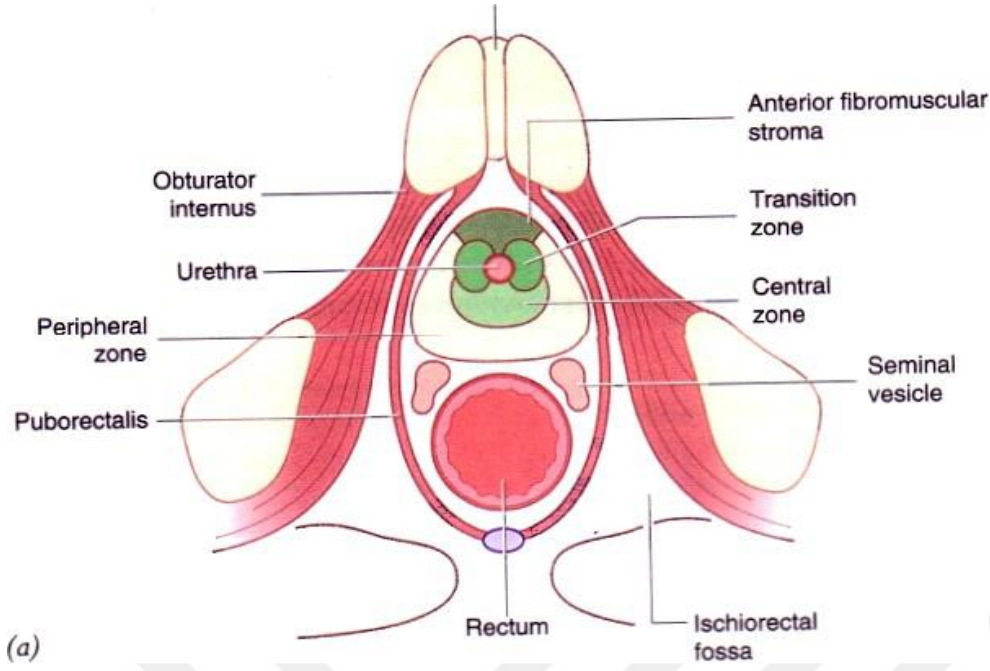
GENEL BİLGİLER

PROSTAT EMBRİYOLOJİ

Prostat glandı, embriyonik hayatın 12. haftasından itibaren, endodermden köken alan ürogenital sinüsten gelişir. Verumontanumun her iki yanında, ürogenital sinüsün posteriorunda oluşan küçük epitelyal tomurcuklar, prostatı oluşturmak üzere mezenkime penetre olur. Mezodermal kökenli olan çift mezonefrik ve paramezonefrik kanallar, ortak ürogenital katlantıdan gelişirler ve genitouriner sistemin gelişiminde rol oynarlar. Her iki Müller kanalı, eşlik eden wolf kanalının lateralinde birleşir. Birleşen kaudal uç, Müller tüberkülü denilen küçük bir şişlik olarak ürogenital sinüsün posterioruna projekte olur. Müller tüberkülünden prostatik utrikulus gelişir. Prostat gelişimi, total testislerden salgılanan androjenik hormonların etkisi altındadır. Prostatik epitel ve stroma endodermden gelişirken, vas deferensin intraprostatik kısmı ve ejakülatuar kanal Wolf kanalından gelişir(18). Doğumdan 6-7 hafta sonrasına dek glandda belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelde skuamöz metaplazi oluşur. Bu değişiklikler fetal dolasimda bulunan maternal östrojenlere bağlanmaktadır. Bu süre sonunda puberteye dek prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Pubertede ise gland boyutları altı ay gibi kısa bir zamanda iki misline katlanmaktadır. Bu hızlı boyut artışının ana nedeni glandüler dokudaki testesterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta stromal elemanların prostattaki oranı azalmakta ve prostat erişkin formunu almaktadır. Böylece prostat yaklaşık 18-20 gr. ağırlığa ve 3x2,5x2,5 cm (transvers x antero-posterior x sagittal) boyutlara ulaşır.

PROSTAT ANATOMİ

Anatomi: Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olan prostat, kemik pelvis boşluğunda, tepesi aşağıda, tabanı yukarıda, prostatik uretranın etrafını saran koni şeklinde bir organdır(**Resim 1**). Tabanı mesane boynuyla, tepesi ise membranöz uretra ile devamlılık gösterir. Prostatın anterior, posterior ve iki adet inferolateral olmak üzere dört yüzü vardır. Posterior yüz, rektum ampullasından, prostatik kapsül ve Denonvilliers fasyası aracılığıyla ayrılırken, her iki vesikula seminalis ve duktus deferensin ampullası ile komşuluk yapar. Anterior yüz dar ve konveks olup simfizis pubisten 2 cm kadar uzakta bulunurken, aradaki boşluk zengin ven pleksusu (Santorini pleksusu) ve gevşek bağ dokusuyla doludur. Anterior yüz iki adet puboprostatik ligaman yardımıyla pubis kemiğine tutunurken, inferolateral yüzlerin levator ani kasıyla komşuluğu vardır. Arada prostatik kılıflarla sarılı olan zengin ven pleksusu (lateral pleksus) bulunur.

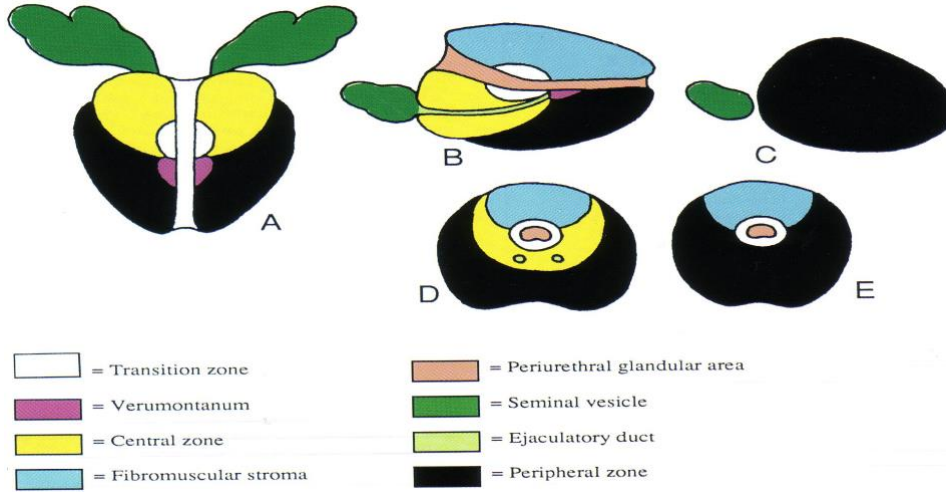


Resim 1 : Prostat anatomisinin şematik görünümü

Pelvik pleksustan kaynaklanan kavernoöz sinüs periprostatik kılıf içinde, prostat kapsülü dışında, prostatın posterolateralinde, saat 5 ve 7 düzeylerinde lokalizedir. Membranöz üretrada ise saat 3 ve 9 hizasında ürogenital diyafragmayı perforer eder ve korpus kavernoözuma girer. Bu sinirler yolları boyunca prostata dallar verirler. Sinirlerin prostata giriş bölgeleri transkapsüler tümör yayılımı açısından düşük dirençli yerlerdir(19). Sinirle beraber bulunan vasküler yapılar damar sinir paketini oluşturur. Kapsül ile damar-sinir paketi arasındaki mesafe prostatik apekte en kısadır(20). Prostatın fibromusküler elemanlarıyla, mesane boynunun müsküler elemanları ilişki halindedir. Fibromusküler stroma periferde prostatik kapsülü oluşturur. Prostat ayrıca zengin ven pleksuslarını da içine alan ince bir kılıfla çevrilidir. Bu prostatik kılıfın anteriorunda puboprostatik ligaman ile, inferiorunda transvers perine kasının derin fasyasıyla devamlılığı vardır. Bu fasya posteriorunda Denonvillier fasyasıyla birleşir. Denonvillier fasyası rektumu, prostat, vesikulo seminalisler ve mesane tabanından ayıran güçlü bir fasyadır(21).

Üretra bazisten gland içine girer ve koninin tepe(apeks) bölümünden ön yüze yakın olarak prostatı terk eder. Baziste gland üst konturunda, duktus ejakulatoriusların prostata giriş yerlerine ait impresyonlar bulunmaktadır. Duktus ejakulatoriuslar, duktus deferens ve vesikulo seminalislerin birleşmeleriyle oluşur. Yaklaşık 2 cm uzunlukta olan ejakulator duktuslar orta hattın solunda ve sağında bazisten gland içine girerler. Daha sonra verumontanuma doğru uzanarak bu lokalizasyonda üretraya iki orifisle açılırlar. Prostatik üretranın verumontanumun üzerindeki parçasına proksimal, altında kalan parçasına ise distal prostatik üretra adı verilir. Proksimal prostatik üretra, verumontanumun altında kalan distal bölümü ile 35 derecelik bir açı yaparak birleşir. Proksimal prostatik üretra çevresinde düz kaslardan oluşan preprostatik(internal) sfinkter yer alır. Distal prostatik üretra çevresinde sınırlı sayıda çizgili kaslar yer almaktadır. Bu çizgili kaslar postprostatik(eksternal) sfinkter ile apeks seviyesinde birleşirler.

Prostatın detaylı anatomik araştırmasından sonra McNeal prostatta morfolojik, patolojik ve fonksiyonel beş ayrı bölge tanımlamıştır(22,23) (Resim 2)



Resim 2 .Prostatın zonal anatomisi

A. Prostat orta kesimden alınan koronal kesit .B.Orta hattan alınan sagittal kesit. C.Prostat lateral kesim ve seminal vaziküllerin sagittal kesiti. D. Prostat tabanından aksiyal planda alınan kesit. Ejakülatuar kanallar periüretral glandüler alanda ve üretranın posteriorunda görülüyor. E. Daha çok periferik zonu ve üretral ve periüretral glandüler alanı içeren prostat apeksinin aksiyal kesiti.

1-)Anterior fibromusküler stroma: Kalın bir konnektif doku olup prostatın ön yüzünü kaplar. Orijini detrüsr kası olup mesane boynundan başlayarak prostatik üretranın ön yarısını sarar. Apekte, bu düz kaslar dış sfinktere lifler verir. Bu tabaka prostatik üretranın ön yüzünde bir sfinkter oluşturur. Anterior fibromusküler stroma prostat hacminin üçte birini oluşturur ve glandüler yapı içermez(22).

2-)Periferik zon(Pz): Prostatın apikal, lateral ve posterior kısımlarını saran en büyük parçasıdır. Total glandüler dokunun %75'i burada bulunur. Karsinomların %75-80'i bu zondan çıkmaktadır. Prostat apeksinde prostat kapsülü incedir ve prostat kanserlerinin yayılımı açısından zayıf bir anatomik bölgedir(22).

3-)Santral zon(Cz): Glandüler fonksiyon yapan diğer %25'lik bölümdür. Prostat kanserlerinin %5-10'u bu zondan kaynaklanır. Vezikülo seminalisler ve duktus deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler ve ejakülatör kanalların oluşturup santral zon içine ilerleyerek verumontanumdan üretraya açılırlar(22).

4-)Periüretral glandüler zon(Pgz): Verumontanumun üst köşesinden sonraki üretranın ön tarafını sarar. Hem glandüler hem de nonglandüler elemanlar taşır. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önleyen bir sfinkterdir. Ana komponenti preprostatik üretrayı saran düz kas sfinkteridir. Bununla üretra arasında çok ince periüretral glandlar vardır(22).

5-)Transizyonel zon(Tz): Proksimal ve distal üretranın birleştiği bölgede küçük bir grup glanddan oluşur ve tüm prostatın %5'inden azını oluşturur. BPH'm tümü buradan kaynaklanır. Prostat kanserinin % 10-20'si transizyonel zondan çıkar. BPH geliştikten sonra kapladığı alan artar. Komşuluğundaki santral ve periferik zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler doku adı verilen bir doku ile ayrılır.

Glandüler prostatın her alanında duktusları örten epiteli, sekretuar görünümde olup histolojik olarak asinüslere benzer. Tüm duktus ve asinüslerde hücrelerin soluk gözlenmesi sitoplazmalarındaki küçük, berrak vakuollere bağlıdır. Tüm duktus ve asinus hücreleri immunohistokimyasal yöntemle prostat spesifik antijen (PSA), prostatik asit fosfatase (PAP) ile aynı nitelikte boyanma özelliği gösterir(22,24).

Arteriyel Kanlanma

Prostatın temel kan akımı inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter, hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalıdır. Vezikal arter alt üretere ve vesikülo seminalislere dallar verdikten sonra saat 8 ve 4 pozisyonunda prostata girer. Periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarı,periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir.(25)

Venöz Drenaj

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Bu pleksus yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimlidir. Penisin dorsal veni simfiz pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür, büyük bir kısmı ise inferior vesikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür(25).

Lenfatik Drenaj

Prostatın ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostatın çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına dökülürler(25).

Inervasyon

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisinden de zengin sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekreterdir. Fakat bazıları preprostatik sfinkteride innerve ederler. Parasempatikler ise prostatın müsküler stromasına dağılırlar ve direk olarak mesane kasları ile devam ederler,bu sayede preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sinirleri S2,S3 ve S4 den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri innerve ederler.(25)

Nörovasküler Demet

Kavernöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerlerler. Bu demet prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır(26).

PROSTAT HISTOLOJİSİ

Prostat dokusu bağ ve kas dokusundan oluşan fibromüsküler stroma ve bu yapı ile içiçe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Tubulo alveolar yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik isede yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Prostat taşlarının bulunduğu durumlarda isoprismatik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Bez içinde çoğu yerde epitelden lümeneye doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromüsküler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla verumontanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar(21).

Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır.

1.Prostatik sekretuar hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluşturur. Prostatik Asit Fosfataz ve Prostat Spesifik Antijenin sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinüslerinde değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Bu hücreler granüler veya homojen stoplazmadan zengin , sınırları belirsiz ,uzun kolumnar hücrelerdir. Keratin 8 ve 18 e karşı pozitif antikor yanıtı verirler. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir(21).

2.Bazal hücreler: Bazal membranda bulunurlar. Stoplazmadan fakir,iyi sınırı,küboidal veya kısa kolümnar hücrelerdir. Sekretuar hücreler gibi PAF ve PSA için boyanma göstermezler. Keratin 5 ve 15 içerirler. Bu hücrelerin androjen reseptörü yoktur. Bazal hücrelerin sekretuar hücreler ve ayrıca skuamöz,transisyonel ve müsinöz epitelyuma transforme olma yetenekleri vardır(21).

3.Transisyonel epitel: Ekstretuar kanallarda ve üretrada bulunur(21).

4.Endokrin-parakrin hücreler: Normal prostatda az sayıdadır. Serotonin ,kalsitonin ve somatostatin gibi çok sayıda peptidin yapılmasından sorumludur(21).

PROSTAT FIZYOLOJISI

Prostat glandı içerisinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferentteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısında ki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olup molekül ağırlığı 29 kilodaltondur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısının eritmek ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı ,tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir markıdır.

Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testesteronun önemli bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestesterona (DHT) geri dönüşsüz olarak çevrilir. DHT prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar(26).

EPİDEMİYOLOJİ(serdar)

Prevelans ve İnsidans

Prostat büyümesi ve histolojik hiperplazi

Prostat, fetal gelişim sırasında, puberte sırasında, çoğu erkekte genç-orta yaşlarda da belirgin olarak büyümeye devam eder. Puberte sonunda, prostat yaklaşık 26 grama ulaşır ve BPH gelişmedikçe bu ağırlığını korur. 4. dekadın başlarında erkeklerin sadece % 8'inde histolojik BPH varken 51 ile 60 yaş arasındaki erkeklerin % 50'inde ve 80 yaş üzeri erkeklerin % 90'ında benign prostat hiperplazisinin histolojik bulguları vardır. BPH gelişmeyecekse 45 yaşından sonra atrofi başlar ve prostat giderek küçülür. Otopside histolojik olarak konfirme edilen benign prostat hiperplazisinde prostat ağırlığının 33 ± 16 gr. olduğu tespit edilmiştir.[1] Johns Hopkins Üniversitesi Hastanesi'nde enükleasyon ile alınan BPH lezyonlarının lojistik büyüme analizi, büyük ihtimalle benign prostat hiperplazisinin 30 yaşından önce başladığını göstermiştir.(1)

Erkeklerde prostat ağırlığının hesaplanan ikiye katlanma zamanı 31 ile 50 yaş arasında 45 yıl, 51-70 yaş arası erkeklerde 10 yıl, 70 yaş üzeri erkeklerde 100 yıldır. Bu datalar yaşlı erkeklerde prostatik büyümenin çok yavaş olduğunu ve bu dekattaki semptomların progresyonunun detrusor disfonksiyonu gibi non-prostatik faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir.(27)

Etiyolojik risk faktörleri

Yaş ve normal androjen hormon statüsü BPH için majör etiyolojik risk faktörleridir; hastalık 20 yaşındaki erkeklerde veya puberteden önce kastrasyon olan erkeklerde görülmez. Otopsi ve popülasyona dayalı çalışmalar, prostat boyut ve prostatizm prevelansında yaşa bağlı artışı açık olarak göstermektedir. Tahminen prostatik yaşlanma, ya büyümeyi başlatan etkilerin kazanılması ya da büyümeyi inhibe eden etkilerin kaybı ile beraberdir ki bunların her ikisi de normal androjen seviyesini gerektirir.(27) Japon erkeklerindeki düşük prevelans haricinde, benign prostat hiperplazisinin histopatolojik prevelansında, prostat boyutunda ve klinik olarak tanı konulan benign prostat hiperplazisinde açık ırksal farklılıklar belirgin değildir.(28) Histolojik benign prostat hiperplazisinin yaşa spesifik otopsi prevelansı çok az jeolojik ve ırksal farklılık gösterir.(29) Örneğin Japon erkekleri, Minnesota veya İskoçya'daki erkeklere nazaran daha düşük prostat büyüme prevelansına ve üriner sistem semptomlarına sahip bulunmuştur.(30)

Epidemiyolojik çalışmalarda sigara ile BPH ve prostatizm arasındaki ilişki açık değildir. Eğer sigaranın BPH üzerine negatif bir etkisi varsa bu nikotinin hormonal etkilerine bağlı değildir. Nikotinin insanlarda serum testosteron seviyelerini artırdığı(31) ve köpek prostatında dihidrotestosteronu artırdığı(32) bilinmektedir. Hepatik siroz ve BPH arasındaki ilişkiyi inceleyen otopsi çalışmalarının çoğunda siroz olan erkeklerde daha düşük otopsi prevelansı bulunmuştur. (28) Yüksek alkol tüketimi plazma testosteron seviyelerini düşürebilir ve östrojen seviyelerini artırabilir, karaciğer hastalığından bağımsız olarak prostat büyümesini negatif olarak etkileyebilir.(33)

ETYOLOJİ

BPH histopatolojik olarak, prostatın periüretal bölgesinde stromal ve epitelyal hücrelerin sayıca artması olarak ifade edilir. Etiyolojisinde , androjenler, östrojenler, stromalepitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler birlikte veya tek başına rol alabilir. Bununla beraber iki faktörün BPH etiolojisinde kesin gerekliliği ortaya konmuştur: yaş ve fonksiyonel testis. (27,34)

Hiperplazi

Bir organda hücre sayısı ve organın hacmi, hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. (35) Bir organın büyümesi hücre proliferasyonundaki artışla olabileceği gibi hücre ölümündeki azalma ile de olabilir. Deneysel modellerde androjenler ve büyüme faktörleri hücre proliferasyonunu uyarmasına rağmen, insan benign prostat hiperplazisinde açık bir aktif proliferatif proses kanıtı olmadığından hücre proliferasyonunun rolü tartışmalıdır. Benign prostat hiperplazisinin erken fazlarında hücrelerin proliferasyonu hızlı olmasına rağmen, oturmuş hastalık tablosunda hücre proliferasyon hızı azalmış veya normal prostat dokusu ile aynı görünmektedir. Androjenler prostatta, sadece normal hücre proliferasyonu ve farklılaşması için değil, aynı zamanda aktif olarak hücre ölümünü inhibe etmek için de gereklidir. Tahminen normal prostatta uyuyan kök hücreler nadiren bölünür, fakat bölündükleri zaman DNA sentez ve hücre proliferasyonuna gitme yeteneği olan geçici proliferatif hücreler oluştururlar; böylece prostatta hücre sayısını korurlar. Prolifere olan hücreler bir kez son farklılaşma prosesi doğrultusunda olgunlaştıkları zaman, programlanmış hücre ölümüne gitmeden önce sınırlı bir ömre sahiptirler. Yaşlanma prosesi bu

maturasyon prosesinde bir engeli tetikler, böylece son farklılaşan hücrelerde progresyon azalır, hücre ölüm oranı tümüyle düşer. Bu hipotezin indirek bulgusu, epitelyum hücre farklılaşması parametrelerinden olan sekresyonun, yaş ile azaldığı gözleminden gelir ki bu da, sekretuar yeteneği olan farklılaşmış hücrelerin sayısını azaltabilir. (27)

Androjenlerin rolü

Androjenler benign prostat hiperplazisine sebep olmamasına rağmen, BPH ve prostat gelişimi, puberte ve yaşlanma sırasında testiküler androjenlerin varlığını gerektirir. (36) Puberte öncesi kastrasyon yapılan hastalarda veya androjen üretimini bozan genetik hastalığı olanlarda BPH gelişmez. Yaşlanma ile testosteronun periferik seviyeleri azalmasına rağmen dihidrotestosteronun (DHT) prostatik seviyeleri ve androjen reseptör sayısı yüksek kalır. Testosteron beyinde, iskelet kasında ve seminifer epitelde, direk olarak androjen bağımlı prosesleri uyarır. Prostatta, nükleer membrana bağlı bir enzim olan steroid 5 α -redüktaz, testosteronu bu dokuda temel androjen olan dihidrotestosterona çevirir. (27,34,36) total prostatik androjenlerin % 90'ı, esas olarak testiküler androjenlerden türeyen DHT şeklindedir. Spermatik vendeki testosteron düzeyi periferik venöz plazmadakinden 75 kat daha fazladır. Sürrenallerin androjen üretimine katkısı ise % 10 kadardır. Hücre içerisinde hem testosteron hem de DHT androjen reseptör proteinine bağlanır. DHT, androjen reseptörü için daha yüksek afiniteye sahip olduğundan testosterondan daha etkili bir androjendir. DHT-reseptör kompleksi testosteron-reseptör kompleksinden daha stabildir. Hormon-reseptör kompleksi, androjene bağlı genlerde transkripsiyonu arttıran ve protein sentezini uyaran nükleustaki spesifik DNA bağlanma yerlerine bağlanır. Tersine, androjen duyarlı dokulardan androjen geri çekimi protein sentezinin ve doku involüsyonunun azalmasına sebep olur. Anahtar androjen bağımlı genlerin inaktivasyonunun yanında, androjen geri çekilmesi programlanmış hücre ölümünde (apoptozis) yer alan spesifik genlerin aktivasyonuna yol açar.

Androjen reseptörleri

Prostat, diğer androjen bağımlı organlardan farklı olarak, yaşam boyunca androjene cevap verme yeteneğini korur. Prostatta androjen reseptör seviyeleri yaşlanma boyunca yüksek kalır. (37-39) Hiperplastik dokuda nükleer androjen seviyelerinin normal kontrollerdekine kıyasla daha yüksek olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur. (37) Prostatta normal DHT seviyelerine ve periferik dolaşımdaki azalmış androjen seviyelerine rağmen, yaşa bağlı östrojen artışı ve diğer faktörler yaşlı prostatta androjen reseptör ekspresyonunu artırabilir, daha fazla büyümeye yol açabilir yada hücre ölümünü azaltır. (27)

Dihidrotestosteron (DHT) ve 5 α -redüktaz

Benign prostat hiperplazisinde intraprostatik DHT konsantrasyonları korunmuştur, fakat yüksek değildir. Yaşla plazma testosteron düzeyi düştüğü halde intraprostatik DHT ve androjen reseptör düzeyleri düşmez; böylece androjene bağımlı hücre büyüme mekanizması korunur. (27,40)

Her biri ayrı genlerle kodlanan, iki ayrı steroid 5 α -redüktaz enzimi keşfedilmiştir. (41,42) Tip I 5 α -redüktaz, deri ve karaciğer gibi ekstraprostatik dokularda baskın enzimdir ve finasteride ile zayıfça inhibe edilir. Tip II 5 α -redüktaz, ekstraprostatik dokularda da bulunmasına rağmen prostatik dokuda baskın enzimdir. Finasteride ve epristeride tarafından inhibisyona oldukça duyarlıdır. Yeni bir 5 α -redüktaz inhibitörü olan dutasteride hem Tip I hem de Tip II enzime kompetitif olarak bağlanarak, iki enzimi de inhibe eder. (43,44) Tip II 5 α -redüktaz enzimi, normal prostat gelişiminde ve yaş ilerledikçe hiperplastik büyümede kritik öneme sahiptir. Tip II 5 α -redüktaza spesifik antikolarla yapılan immunohistokimyasal çalışmalar, enzimin primer olarak stromal hücre lokalizasyonunu gösterir . bu data gösteriyor ki, stromal hücreler androjen bağımlı prostatik büyümede merkezi rol oynamaktadır.

Östrojenlerin rolü

Hayvan modellerinde BPH patogeneğinde östrojenlerin de rol oynadıkları gösterilmiştir. Köpeklerde deneysel BPH oluşturmak için yapılan çalışmalarda; östrojenlerin androjenlerle birlikte sinerjistik olarak rol aldığı ve androjen reseptörlerini artırdığı

görülmüştür. (45) Östrojen , androjenin etkileri ile yaşlı köpek prostat stromasını uyarabilmekte ve kollajenin total miktarında artışa neden olmaktadır. (46)

Erkeklerde yaş arttıkça serum östrojen seviyeleri, serum testosteron seviyelerine oranla rölatif veya mutlak olarak artar. Benign prostat hiperplazisinde östrojenin intraprostatik seviyelerinin arttığını gösteren bulgular mevcuttur. Büyük hacimli benign prostat hiperplazili hastalar, periferik dolaşımında yüksek östradiol seviyelerine sahip olma eğilimindedirler. (47) Dolayısı ile yaşa bağlı olarak prostat büyüklüğü artmakta ve böylece doku testosteron yoğunluğu azalmasına karşılık östrojenlerin etkisi ile DHT oluşumu ve nükleer androjen reseptör sayısı artmakta ve androjenin mitojenik etkisi oluşmaktadır. Dolaylı olarak da hücre ölüm hızı azalmaktadır. Yine BPH dokusunda androjenleri östrojene dönüştüren aromataz enzim aktivitesi normal prostat dokusuna göre fazla bulunmuştur. (34)

Stromal-Epitelial Etkileşim

Köpek prostat epitelinin büyümesi, bazal membran ve stromal hücreler arasındaki etkileşim ile düzenlenebilmektedir. (35) Köpek prostat epitel hücre fonksiyonu belirleyici olarak kullanılarak, plastik üzerinde büyüyen epitel hücrelerin, çok çabuk bu proteini salgılama yeteneğini kaybettiği gösterilmiştir. Buna ek olarak, hücreler hızla büyümeye başlar ve sitoskeletal boyanma paternleri değişir. Aksine, eğer hücreler prostatik kollajen üzerinde büyürlerse, normal sekretuar kapasitelerini, sitoskeletal boyanma paternlerini korurlar ve çok hızlı büyümeyizler. Bu, bir sınıf stromal hücre ekskretuar proteininin epitel hücre diferansiasyonunu kısmen regüle ettiğinin güçlü bir kanıtıdır. (27) Böylece BPH gelişimi, hücre proliferasyonunda normal engelleme mekanizmasının kaybıyla sonuçlanan ve hücre proliferasyonunu normalde inhibe eden stromal komponentteki defekt ile ilgili olabilir. Bu anormallik, otokrin şeklinde de olabilir ve stromal hücrelerin proliferasyonuna yol açabilir.

Hiperplastik prostatta yeni gland oluşum prosesi, altta yatan prostatik stromanın epitel hücre gelişimini etkilediği embriyonik prosesin yeniden uyanışını düşündürür. (48,49) Benign prostat hiperplazisinde normal gelişim sırasında gözlemlenen prostatik stromal-epitelial etkileşimlerin çoğu, solubl büyüme faktörleri veya büyüme faktörü benzeri özellikleri olan ekstraselüler matriks tarafından yürütülür. Bu model, prostatik stromal hücrede 5 α -redüktazın hücresel lokalizasyonunu verir. (50)

Büyüme faktörleri

Büyüme faktörleri, hücre bölünme ve farklılaşma proseslerini uyanan veya bazı durumlarda inhibe eden küçük peptid moleküllerdir. Büyüme faktörlerine cevap veren hücrelerin yüzeylerinde büyüme faktörlerine spesifik, değişik transmembran ve intraselüler ileti mekanizmaları ile bağlantılı reseptörler vardır. Büyüme faktörleri ve steroid hormonları arasındaki etkileşimler, BPH oluşturan ve hücre ölümüne karşılık hücre proliferasyonunu uyanan dengeyi değiştirebilir. Büyüme faktörlerinin bir kısmı normal, hiperplastik, neoplastik prostatik dokularda karakterize edilmiştir. Bunlar; β -FGF (basic fibroblast growth factor), TGF- β (transforming growth factor), EGF (epidermal growth factor) ve diğer heparin bağlayıcı büyüme faktörleri (α -FGF vs.) dir. TGF- β bir çok dokuda normal epitel hücre proliferasyonunun potansiyel inhibitörüdür. Prostatik kanser modellerinde, malign hücrelerin TGF- β 'nin büyüme-inhibe edici etkisinden kaçtığını gösteren kanıtlar mevcuttur. (51) Benzer mekanizmalar benign prostat hiperplazisinde de etkili olabilir. Benign prostat hiperplazisinde Johns Hopkins Üniversitesi'nde yapılan çalışmada; erken yaşta fazla miktarda doku (>37 gr.) rezeksiyonu yapılan hastaların birinci derece akrabalarında prostat ameliyatı olma riski kontrol histolojisi normal glandlara kıyasla β -FGF'nin 2-3 kat fazla eleveasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (52) Bununla birlikte, hücresel proliferasyonun çok açık olmadığı hastalık prosesinde büyüme faktörlerinin rolü için daha ileri araştırmalar gereklidir.(27)

Genetik ve ailesel faktörler

Johns Hopkins Üniversitesi'nde yapılan çalışmada; erken yaşta fazla miktarda doku (>37 gr.) rezeksiyonu yapılan hastaların birinci derece akrabalarında prostat ameliyatı olma

riski kontrol grubuna göre 4.2 kat yüksek bulunmuştur. Benign prostat hiperplazisi için aile öyküsünün önemli bir risk faktörü olduğu ve muhtemelen otozomal dominant geçişin söz konusu olduğu düşünülmektedir. (27)

Sonuç olarak; benign prostat hiperplazisinin, ilerleyen yaşla birlikte oluşan hormonal değişikliklerle birlikte androjenlerin anahtar rol oynadığı karşılıklı bir etkileşim ağı sonucunda peptid hormonlar ve proto-onkojenler aracılığı ile stromadaki embriyonik büyüme potansiyelinin reaktivasyonu neticesinde oluştuğu söylenebilir. (27)

Patoloji

BPH'nın patolojisi heterojendir. Heterojen olarak, stromal, glandüler ve mixt yapılar vardır. Büyüyen adenomatöz loplara anatomik yapısında farklılık vardır. Bununla birlikte prostat kapsülünün çeşitli dinamik etkileri vardır. BPH'nın başlangıç yeri ve gelişimi McNeal tarafından detaylı olarak açıklanmıştır. Prostatta morfolojik, fonksiyonel ve patolojik önemine göre 5 farklı zon tanımlanmıştır(53).

- Anterior fibromusküler stroma
- Periferik zon
- Transizyonel zon
- Santral zon
- Preprostatik zon

Transizyonel zon daha küçük, daha kompleks olup, BPH bu zondan gelişmektedir (3).

BPH'nın gelişimi 3 bağımsız prosesle ilgilidir. Bunlar ;

1. Nodül gelişimi
2. Transizyonel zonun diffüz genişlemesi
3. Nodül genişlemesi

McNeal 50-70 yaşları arasındaki erkeklerde, transizyonel zon volümünün iki katına çıkmasına rağmen, nodüllerin; transizyonel zon kitlesinin sadece %14'ünü oluşturduğunu bildirmiştir. Böylece 70 yaşından, daha genç erkeklerde transizyonel zonun diffüz genişlemesi, prostat hacminin artışının ana nedenidir. Yedinci on yılın başında ve sekizinci on yılda nodulun kitlesinde dramatik bir artış olur. Bu incelemelere dayanarak, McNeal BPH'nın gelişiminde 2 faz olduğunu öne sürmüştür. Birinci fazda transizyonel zonda nodulun gelişimi, ikinci fazda BPH gelişiminde endokrin olayların etkili olabileceğini ortaya koymuştur .(39).

BPH'nın en erken değişiklikleri verumontanum çevresindeki periüretral glandlarda oluşmaktadır. Hiperplastik değişiklikler stromal (fibromusküler), asiner (epitelyal) veya miks fibroadenomatöz nodüller şeklinde sonuçlanmaktadır. Stromal nodüller değişen miktarlarda fibröz ve düz kas hücreleri içermekte ve lenfositler tarafından infiltre edilmiş olabilmektedir. Fibroadenomatöz nodüller ise değişen miktarlarda fibröz doku ile karışık glandüler hiperplazi içermektedir. Glandüler hiperplazi çoğunlukla asiner nodüller veya stromal hiperplazi ile karışık şekilde oluşabilmektedir. Glandlar sıklıkla yüksek kolumnar hücrelerden oluşan asinilerin girintileri ile birlikte büyük olarak izlenirler. Glandların çekirdekleri maligniteye ait hiçbir değişiklik göstermezler. Asiner hiperplazide görülen epitelyal değişiklikler, distal obstrüksiyona sekonder kistik değişiklikleri, küboidal hücrelerle döşenmiş küçük asinüsleri ve transizyonel epitelyal değişiklikleri içermektedir. Normal prostatın kesitinde lobüler yapı yoktur. Bununla birlikte, transizyonel zonun glandları geliştikçe ve genişledikçe prostatın dış zonunu sıkıştırır ve cerrahi bir kapsül oluşur. Mikroskopik muayenede hiperplazi karakteristik olarak nodülerdir. BPH süreci kronik ve uzamış bir periodda gelişmesi dolayısıyla, üriner sistemdeki değişiklikler de aynı ölçüde yavaş ve sinsidir. BPH'nın patofizyolojik etkileri, prostatik üretranın rezistansı (BPH'nın spastik ve mekanik etkisine bağlı olarak) ile işeme

esnasında oluşan intravezikal basınç, detrusörün kompensatuar kabiliyeti ve fiziksel durumu, nörolojik sistemin fonksiyonel durumu ve hastanın genel fiziksel sağlığı (diabet, alkolizm v.s.) arasındaki kompleks etkileşim sonucunda oluşmaktadır. Artmış dirençi kompanse etmek için detrusör kası önce hipertrofiye olur. Ardından dekompanse olarak tonüsü azalır ve sonuçta divertiküller oluşur. İlerleyen dönemde zayıf intramusküler fonksiyon ve rezidüel idrara bağlı artan volüm hidroüreteronefroz ve üst üriner sistem disfonksiyonu ile sonuçlanır(36).

Semptomlar

BPH semptomları obstrüktif ve irritatif olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Obstrüktif semptomlar büyük ve geniş prostatlarda daha sık gözlenmektedir. irritatif semptomların çoğunlukta olması BPH'dan çok işeme disfonksiyonlarına işaret eder(54).

Obstrüktif Semptomlar:

- Kesik kesik idrar yapma
- idrara başlarken bekleme(hesitancy)
- idrar sonunda damlama
- Kalibrasyon ve projeksiyon bozukluğu
- Tam boşaltamama duygusu ya da hiç idrar yapamama

irritatif Semptomlar:

- Sık sık idrar yapma
- Gece sık idrara çıkma
- Ani idrar sıkışması
- Yangılı idrar yapma

Obstrüktif semptomlar arasında üretral basıya bağlı olarak gelişen kalibrasyon ve projeksiyon bozukluğu, BPH'nın erken ve sabit belirtilerinden biridir. idrara başlarken bekleme üretral basıncı yenmek için detrusörün kasılarak mesane içi basıncını arttırabilmesi için belirli bir zamana ihtiyaç duyması nedeniyle gelişmektedir. idrar sonunda damlama ve tam boşaltamama duygusu da aynı sebeple oluşmaktadır. Ayrıca bu semptomlar, mesane boynundaki obstrüktif prostatik dokunun neden olduğu top valfi (ball-valve) etkisine de bağlı olabilmektedir. irritatif semptomlardan, gece ve gündüz sık idrara çıkma birçok sebebe bağlı olarak oluşabilmektedir. Birincisi her işeme sırasında mesaneyi tam boşaltamama ve bunun sonucunda işemeler arasının kısalması, ikincisi de büyümüş bir prostatın varlığı sonucu mesanenin işeme cevabının normal bireylere oranla daha sık tetiklenmesidir. Özellikle prostat mesane içerisine doğru büyümüş ve volümün bir kısmını kaplıyorsa sık idrara çıkma semptomu geceleri daha belirgindir. çünkü normal kortikal inhibisyonlar geceleri azalmakta ve aynı zamanda normal üretral ve sfinkterik tonüs uykusu esnasında azalmaktadır.

Ani idrar sıkışması ve disüri birçok sebebe bağlı olabilmektedir. Bu sebepler arasında artmış detrusör basıncına rağmen boşaltmada yetersizlik, detrusör kasılmasının sfinkter gevşemesi ile kordine olmadığı detrusör instabilitesi ve son olarak da üriner staz sonucu taş ve enfeksiyon sayılabilir. İnkontinans BPH'da sık görülen bir semptom olmamasına rağmen, ilerlemiş hastalıkta büyük miktardaki rezidüel idrarın, sfinkter zayıflığına bağlı olarak bir miktarının rahatça kaçmasına olanak sağlamaktadır. Üreterde üriner staz ile üst üriner sistemin dilatasyonu genellikle detrusörün dekompanasyonu ile oluşmasına rağmen, nadiren daha erken de oluşabilir. Üreter ve pelvisin dilatasyonu asendan enfeksiyon ve pyelonefrit ile kendini gösteren fonksiyonel renal hasara neden olmaktadır(54).

BPH'da akut idrar retansiyonu glandın boyutunun büyümesine bağlı olabileceği gibi glandın büyüklüğünden bağımsız olarak da gelişebilmektedir. Akut retansiyonu tetikleyen

etkiler arasında düşük ısı, alkol, antikolinergik ajanlar, alfa adrenerjik ajanlar, psikotropik ajanlar ve ilk idrar hissini önemsememek bulunmaktadır. Önceleri prostatizm semptomları, her hekim tarafından kişisel olarak değerlendirilmekte, bu nedenle de farklı sonuçlar alınmaktaydı. Bir çalışmada aynı hasta grubunda hekimler arasında obstrüktif ve irritatif semptomların değerlendirilmesinde %24 ile % 41 arasında değişen görüş ayrılığı bulunmuştur. Bu farklılığı ortadan kaldırmak ve bir standardizasyon getirmek amacıyla bazı araştırmacılar yeni semptom skorlama sistemleri geliştirmişlerdir (54).

TANI

Avrupa Üroloji Birliği tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz

Avrupa Üroloji Birliği tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz

Dijital rektal muayene: önerilir

idrar tahlili: önerilir

International prostate symptom score (IPSS): önerilir

Kreatinin ölçümü (yada Renal USG): önerilir

Üroflowmetri: önerilir

Post miksiyonel rezidüel idrar volümü: önerilir

Prostat spesifik antijen ölçümü: opsiyonel

Renal USg :opsiyonel

Mesane USG: opsiyonel

Transrektal USG: opsiyonel

İşeme takip kartı: opsiyonel

Ürodinami: opsiyonel

Endoskopi: opsiyonel

Eur Urol 2007:156-163

Hikaye

Detaylı bir hikaye ile ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar hakkında bilgi edinilmesi mümkündür. Nörolojik bir hastalık hikayesi nörojenik mesaneyi, pelvik travma veya üretral kateterizasyon hikayesi üretra darlığını düşündürmelidir. Mesane fonksiyonlarını etkileyebilecek antikolinergik, antidepresan gibi ilaçların kullanımı da sorgulanmalıdır. Klasik olarak klinik benign prostat hiperplazisini oluşturan, hastayı doktora getiren semptomlara alt üriner sistem semptomları (LUTS) adı verilir ve iki ana gruba ayrılır. Bunlar; Depolama semptomları (irritatif semptomlar) , İşeme semptomları (obstrüktif semptomlar) Ancak bu semptomların BPH için spesifik olmadığı, başta yaşlanma olmak üzere birçok durumda da görüldüğü unutulmamalıdır. Dolayısı ile belki de bu yakınmaları “alt üriner sistem semptomları” olarak adlandırmak daha doğrudur. (27)

Bu semptomları objektif olarak değerlendirmek, derecelendirebilmek, zaman

içerisinde takip etmek ve tedavi sonrası değişiklikleri saptayabilmek gerekmektedir. Bu amaçla anket formu şeklinde çeşitli semptom skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en çok kullanılanı IPSS' dir. Ancak semptom skor derecesi de BPH için nonspesifiktir. Obstrüksiyonun şiddeti ile de ilişkisi söz konusu değildir. Dolayısı ile semptom skorlarının klinik uygulamadaki yeri, sadece hasta takibinde ve tedavi sonrası değerlendirmede kullanımındır. (27,34)

BPH'da uygulanan yayımlanmış ve rutinde uygulanan 5 semptom skor sistemi mevcuttur:

- 1-Boyarsky Skoru
- 2-Madsen-Iversen Skoru
- 3-Fowler Skoru
- 4-Danimarka Semptom Skoru
- 5- IPSS (IPSS=International Prostate Symptom Score) veya AUA(American Urological Association) Semptom Skoru (55).

Fizik Muayene

BPH'lı hastaların genel fizik muayenelerinde inspeksiyonda eğer üst üriner sistem etkilenmemişse patolojik bir bulguya rastlanmaz; ancak hasta obstrüktif ve irritatif semptomlara bağlı huzursuz görünümündedir. Eğer hastalık ileri bir evrede ve hastada böbrek yetmezliği gelişmiş ise üremi bulgularına rastlanabilir(21).

Böbrek yetmezliği bulguları yükselmiş kan basıncı, nabız ve solunum hızının artışı (anemi ve metabolik asidoz bulguları), üremik fetor (pis koku), perikardit, tırnak yataklarında solukluk, azalmış mental durum ve periferik nöropatiyi içermektedir. Batın muayenesi, hidronefroz ve pyelonefrit mevcudiyetinde ele gelen böbrek ve böğür hassasiyeti ortaya çıkarır. Palpasyon ve perküsyonla gerilmiş bir mesane saptanabilir. Penis ve üretranın muayenesi striktür, karsinoma, meatal stenoz veya fimozis gibi diğer çıkım obstrüksiyonlarını ekarte etmek açısından önemlidir(21).

Rektal digital muayene (RDM) ile büyümüş bir prostat palpe edilebilir. BPH'ya bağlı prostat büyümesi sıklıkla büyük, ele gelen ve yumuşak mukozal yüzeylidir. BPH nodülleri, transizyonel zonda lokalize olduklarından ve düzgün yüzeyle periferik zon ile baskı altında olduğundan, sıklıkla palpe edilemezler. Sağ ve sol lob ayırımı normal bireylerde yapılmasına rağmen BPH'da sıklıkla kaybolmaktadır. Asimetrik büyüme BPH'da siktir. Prostatik büyümenin önemli kısmı intravezikal olabileceğinden RDM ile büyüklük derecesinin hissedilmesi aldatici olabilir(26).

RDM ile anal sfinkter tonüsünün değerlendirilmesi infravezikal obstrüksiyonu taklit eden nörolojik rahatsızlıkların ayırılması açısından da önemlidir RDM ile birçok vakada yeterli doğrulukta prostat boyut tahmini yapılabilmesine karşın, aktif tedavi gereksinimine karar vermede sadece prostat boyutu göz önünde bulundurulmamalıdır(26).Rektal muayenede düzensizlik, sert nodüller veya yaygın taş sertliğinde prostat hissedilmesi kanseri düşündürmektedir. Prostat kanseri iyi bir tesadüf olarak sıklıkla parmağın rahatlıkla hissettiği periferik zondan gelişmektedir. Dolayısıyla palpe edilebilen nodüler anormallikler ileri araştırmalar yapılmasını gerektirmektedir(26).

Laboratuvar Çalışmaları

Tam idrar tetkiki

Tam idrar tetkiki benign prostat hiperplazisine spesifik sonuçlar vermemesine rağmen

mesane kanseri ve ürener sistem enfeksiyonu gibi durumların saptanması için önemlidir. Ancak, mikroskopik hematüri varlığında ileri radyolojik tetkiklerin ve endoskopinin yapılması gereklidir. En azından mikroskopik hematüri saptanmış olsa dahi cerrahi tedavi planlanan hastalarda, operasyon esnasında sistoskopi yapılmasının hastaya ek bir zarar getirmeyeceği açıktır. (27,34)

Serum BUN-Kreatinin düzeyleri

Benign prostat hiperplazisinde her ne kadar böbrek yetmezliğinin ne oranda görüldüğü net bilinmese de, bunun postoperatif komplikasyonları arttırdığı saptanmıştır. Dolayısı ile böbrek fonksiyonlarına bakılması ve yüksek bulunanlarda ileri radyolojik tetkiklere başvurulması uygun olacaktır. (27,34)

Prostat spesifik antijen (PSA)

Serum PSA düzeyinin histolojik tanı konulmuş BPH hastalarında da % 28 oranında yüksek bulunması (>4ng/ml) nedeni ile alt ürener sistem yakınmaları ile başvuran hastalarda rutin kullanımı netlik kazanmamıştır. Ancak, rektal muayene ile birlikte kullanımı prostat kanseri açısından kabul edilebilir bir spesifisite ve sensitivite değerlerine sahiptir. Bunun yanında BPH tanısı ile tedavi planlanan bir hastada mutlaka prostat kanseri araştırılmalıdır

Görüntüleme Çalışmaları

BPH nin radyolojik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesinin amaçları ;

- BPH volümünün hesaplanması.
- Mesane disfonksiyonunun derecesi ve rezidüel idrar miktarının tespiti.
- BPH ile ilişkili veya ilişkisiz diğer patolojilerin varlığının araştırılması ile sınırlıdır(56).

Abdominal ultrasonogram ile üst ürener sistem obstrüksiyon açısından değerlendirilebilmekte, tümörler ve taşlar yakalanabilmekte, rezidüel idrar miktarı ve prostat ağırlığı ölçülebilmektedir. Özellikle renal yetmezlik durumunda ultrasonogram kaçınılmazdır.

TRUS (Transrektal ultrasonogram), prostat ağırlığının hesaplanması, prostatın endokrin tedaviye yanıtının takibi ve prostat kanserinin ayırıcı tanısında önerilmektedir (57).Prostat büyüklüğünü en iyi belirleyen metoddur. En büyük kullanımı prostat biyopsileri sırasında olmaktadır.

Intravenöz Pyelografi ile üst ve alt ürener sistem değerlendirilir ve prostat hacmi hakkında fikir edilebilir . Günümüzde ise bu çalışma, neredeyse yalnızca, diğer bulgulara eşlik eden bir hematüri varlığında önerilmektedir.

Üretrografi; prostatektomi sonrasında hala semptomatik olan hastalar için kullanılmalıdır (58).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile büyüklük, kontur ve hacim ölçümü yapılabilir, ancak prostatın iç yapısı kolayca tanımlanamaz. BT, prostatik hacim ölçümü dışında çok az klinik bilgi sağlamaktadır .

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); prostatın zonal anatomisini ortaya koyabilmekte, glandüler ve stromal komponentini ayırabilmektedir(59).

Ürodinamik Çalışmalar

Ürodinamik ölçümler; üroflowmetri, sistometri ve basınç akım çalışmalarını içerir.

Postmiksiyonel rezidü idrar (PMRI)

İşeme sonrası mesanede kalan 100 ml.'nin üzerindeki bir rezidüel idrar miktarı boşaltım bozukluğunun varlığına isaret eder. Ancak işeme sonrası rezidüel idrar da yine detrüsor fonksiyonu ve üretral rezistansın etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Dolayısı ile özellikle nörojenik mesane disfonksiyonunda da görülebilmektedir. Nonspesifik bir bulgu olmasına rağmen, önemli miktarda rezidüel idrar saptandığında ileri invaziv ürodinamik testler için bir kriter oluşturması açısından önemlidir. (1)

Üroflowmetri

İşeme sırasında akım hızının elektronik olarak kaydedilmesini sağlayan basit ve temel bir ürodinamik bir testtir. Ancak akım hızının, detrüsor kasının oluşturduğu itme gücüyle, mesane çıkımı ve üretranın direncinin etkileşimi sonucunda oluştuğu unutulmamalıdır. Dolayısı ile düşük akım hızı, prostata bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu sonucunda oluşabileceği gibi detrüsor disfonksiyonunda veya üretra darlıklarında da görülebilmektedir. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), Guideline Panel üroflowmetri ile ilgili şu sonuçlara varmıştır: (60)

- Miksiyon volümü 125-150 ml'den daha az ise akım hızı ölçümleri doğru değildir.
- İnfravezikal obstrüksiyonu tespit etmek için en iyi noninvaziv ürodinamik test, akım hızı kaydırıdır.
- Pik akım hızı (Qmaks), ortalama akım hızına (Qave) nazaran benign prostat hiperplazisi olan hastaları daha spesifik tanımlar.
- Kesin olmamakla birlikte, Qmaks'ı 15 ml/sn den büyük olan hastalar, Qmaks'ı 15 ml/sn den küçük olan hastalara nazaran prostatektomi sonrası daha kötü tedavi sonuçları verir.
- Qmaks'ın 15 ml/sn altında olması, obstrüksiyon ve mesane disfonksiyonunu birbirinden ayırt edememektedir.

Bu kısıtlamalara rağmen BPH teşhisinde akım hızı kaydı bir miktar sensitivite göstermekte; en azından, semptomlara nazaran daha objektif bir kriter oluşturmaktadır. (27)

Basınç-akım çalışması

Basınç-akım çalışması, invaziv ürodinamik çalışmalardan biri olup, işeme esnasında üroflowmetride kaydedilen akım hızının yanı sıra detrüsor basıncının da ölçülmesi ile yapılmaktadır. Günümüzde basınç-akım çalışmaları, infravezikal obstrüksiyon tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. (61)

En önemli parametre maksimum akım hızı ile o andaki detrüsor basıncının karşılaştırıldığı grafikler (Schäfer vb.) yardımı ile obstrüksiyon tanısının konması ve şiddetinin saptanması mümkündür. (62) Ancak bu sayede düşük Qmax değerinin detrüsor yetmezliğine bağlı olmadığı anlaşılabilir. Aynı şekilde normal Qmax değeri saptanan hastalarda da yüksek detrüsor basınçlarının varlığı gösterilerek obstrüksiyon tanısı konulabilir.

Ayrıca cerrahi tedavinin başarısını önceden saptayabilen yegane yöntem de basınç-akım çalışmasıdır. (34) Eğer ilk değerlendirmelerde, mesane çıkış obstrüksiyonunun saptanmasında yetersiz kalınıyorsa basınç-akım çalışmaları yapılmalıdır. (27)

Basınç-akım çalışmaları, hastaların daha doğru kategorizasyonunu sağlar. Yapılan bir çalışmada, prostatizmi olan hastalarda sadece Qmax değeri kullanılarak obstrüksiyonun doğru bir şekilde sınıflandırılması ancak yarısında mümkün olurken, Qmax ile beraber detrüsor basıncının da kullanılması ile bu oran yaklaşık olarak 2/3' e yükselmiştir. (63)

Pasif ve dinamik üretral rezistans ölçümleri tanımlamak için basınç-akım datalarının analizinin yapıldığı çalışmalarda, transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) yapılan hastaların yaklaşık % 25'inde bu hastaların düşük Qmax' a sahip olabilmelerine rağmen, araştırmacıların kriterlerine göre obstrüksiyon olmadığı dokümanite edilmiştir.

Objektif ölçümlere (Qmax, PMRI) dayanan iyileşme oranı, ciddi derecede obstrüksiyonu olan hastalarda % 100 fakat hafif derecede obstrükte ve nonobstrükte hastalarda daha düşük olarak bulunmuştur. (64,65)

Basınç-akım çalışmaları, detrüsor fonksiyonu ve miksiyon disfonksiyonunun etyolojisinde, akım hızı ölçümlerine nazaran daha spesifik görüş sağlarlar. Bununla birlikte, sonuca dayalı araştırmaların ancak sınırlı bir kısmı, basınç-akım çalışmalarının, semptom ve akım hızı değerlendirmesine üstün olduğunu göstermiştir. Qmax değeri 15 ml/sn'den fazla ve belirgin semptomları olan veya ilk değerlendirmede benign prostat hiperplazisinden ziyade semptomlarının sebebinin mesane disfonksiyonu olduğu düşünülen hastalarda, basınç-akım çalışmalarının yararı çok açıktır. (27)

Enstrumental inceleme

Bu tetkikin tedavi ihtiyacının tesbiti için gerekli olmadığını savunanlar olsada BPH tanısı kesin değilse veya semptomatik hastalarda, cerrahi öncesi, ameliyatın türünü tayin etmek için, değerli bilgiler vermesi açısından sistoüretroskopi faydalıdır (28-66). Mesanede taş, tümör, interstisyel sistit gibi duyuşal bozukluğa neden olan patolojilerde ve kontrakte mesane gibi komplians azalmasına neden olan durumlarda endoskopi ile tanı konabilir (67).

Ayırıcı tanıda, BPH'yi taklit eden durumlar ekarte edilmelidir. Prostat kanseri, mesane boynu kontraktürü, üretra darlıklar, prostatın iltihabı ve inflamatuvar hastalıklar, mesane taşları, mesane tümörleri, nörolojik bozukluklar, obstrüktif ve irritatif semptomlar vererek BPH ile karışabilirler (1).

TEDAVİ

50 yaşın üzerindeki birçok erkekte BPH'ya ait bazı semptomlar ortaya çıkacaktır. BPH'nin doğal seyri ise iyi bir şekilde bilinmemektedir. BPH'nin tedavisinde son olarak, medikal tedavi ve daha az invaziv cerrahi işlemler yapılmaktadır. Bugün için hastaların hangi evrede tedaviye alınması gerektiği hakkındaki tartışma sürmektedir (1). BPH'nin etyolojisi ve doğal seyri tam anlaşılamadığından semptomatik evredeki hastaların konservatif olarak izlenmesi konusunda görüş birliği yoktur. Benign prostat hiperplazili hastaların uzun süreli izleminde akut idrar retansiyonu, üriner enfeksiyon ve obstrüktif üropati gibi komplikasyonlara rastlanabilir. Hafif semptomlarla başvuran hastalara yıllık takip önerilir. Orta derecede semptomları olanlarda ise tedavi seçimi genellikle hastaya bırakılır (68-69).

Tedavi endikasyonları;

1. Hidronefroz, azotemi, overflow inkontinanslı dekompanze mesanesi olanlar. Bu grup hastalarda iyi bir kateter drenajından sonra üst üriner sistemde düzelme meydana gelir.
2. Akut üriner retansiyon
3. Rezidüel idrar artışı ile birlikte rekürren üriner sistem enfeksiyonu.
4. Mesane instabilitesi: Obstrüksiyonda, detrüsor kasında hiperplazi hipertrofi meydana gelir ve mesane instabilitesi gelişir. Hastaların %50-80'inde mesane instabilitesi tesbit edilmiştir. Bu bozukluk tedaviden sonra hastaların tümünde olmasada çoğunda düzelmektedir.
5. Ciddi rekürren hematüri
6. Hastayı rahatsız eden semptomların varlığı ki bu durum BPH tedavisinin en önemli sebebidir .

Bu yüksek prevalanslı hastalığın tedavisinde minimal invaziv ve fizyolojik olan yaklaşımlar her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Tedavide amaç, prostat hacminin azaltılması ve/veya prostatik üretral rezistansın düşürülmesidir. Tedavi başlıca konservatif izlem, medikal ve cerrahi olmak üzere üç şekilde uygulanmaktadır(68).

Konservatif izlem

BPH yavaş ilerleyen, bazı bireylerde alevlenme gösterirken bazılarında remisyona uğrayan kronik bir hastalıktır. BPH'nın patofizyolojisinde histolojik laboratuvar ve klinik evreler mevcuttur. Hasta perspektifi açısından semptomların açığa çıktığı klinik BPH en önemlisidir. BPH'nın etyolojisi ve doğal seyri tam olarak anlaşılamadığı için semptomatik evredeki hastaların konservatif olarak izlenmesi konusunda görüş birliği yoktur. Ball ve ark. hafif derecede prostatizm semptomu bulunan, 107 hastayı içeren serilerinde yalnızca 10 hastanın cerrahi olarak tedavi edildiğini, 97 hastanın semptomlarında artış görülmediğini vurgulamışlar. Benzer şekilde Craigen ve arkadaşlar, orta derecede prostatizm semptomlu hastaların %48 'inde 4 ile 7 yıl sonunda semptomların gerilediğini saptamışlardır. Birçok çalışma ve araştırmalar sonucunda ciddi semptomları bulunan hastaların cerrahi ile tedavi edilmesi gerekirken ılımlı semptomları bulunan hastaların konservatif olarak izlenmesi uygun görülmektedir (68).

BPH'da Medikal Tedavi

BPH'nın medikal tedavisinde hormonal ajanlar ve alfa-blokerlerin dışında kalan başlıca dört gruptur. Bunlar kolesterol düşürücü ajanlar, amino asit kompleksleri, organ ekstraktları ve fitoterapötik ajanlardır(70).

Fitoterapötik Ajanlar

Günümüzde kullanılan fitoterapötik maddeler ve ekstraktlar şunlardır :

- Polen özleri
- Seronea repens/sabol serratum (bodur palmye ağacı) meyvası
- Secale cereale (çavdar)
- Hypoxis rooperi (Güney Afrika'da nergis zambağına benzer küçük bir bitki) kökü
- Pygeum africanum (Afrika eriği) kabuğu
- Cucurbita pepo (helvacı kabağı) tohumları
- Populus tremula (yaprakları çok titreyen bir çeşit kavak ağacı, toz ağacı)
- Echinacea purpura (mor renkli bir çiçek türü) kökleri
- Herba (ısrıgan otu) ve/veya kökleri

Plasebo kontrollü çalışmaların sonucunda fitoterapötik ajanların etkisinin plasebo etkisi ile sınırlı olduğu görülmektedir. Bu ajanların BPH tedavisinde rasyonel bir tedavi seçeneği olabilmeleri için invitro ve özellikle de insanlar üzerinde invivo çalışmalarla gerçek etkilerinin gösterilmesi gerektiği açıktır (69).

LHRH agonistleri

Bu ajanlarla prostat hacminde ortalama % 15 azalma ve tedavi kesilmesinden 6 ay sonra prostatların eski hacime ulaştığı gözlenmiştir. Uzun süreli tedavi, tedavi masrafları, parenteral uygulama gereği ve impotans gibi yan etkiler bu tedaviyi kısıtlayıcı faktörlerdir(70).

Progestasyonel ajanlar

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

Antiandrojenler

ilk kullanılan, antiandrojen siproteron asetat'tır. Objektif olarak maksimum akım artışı, plazma testosteron seviyesi azalmasına neden olur. Flutamide uygulamasıyla prostat hacmi % 40 azalırken maksimum akım % 46 artmıştır. Seksüel fonksiyon fazla etkilenmez(70).

5-alfa redüktaz inhibitörleri

Bu grup ilaçlardan en çok bilinen finasterid azasteroid grubundandır. Diğer bir ilaç da selektif "tip 2" 5 alfa-redüktaz inhibitörü olan epristerid'dir. Finasteridin klinik etkinliği üzerine geniş serili iki uluslararası, çok merkezli faz III çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu her iki çalışmanın da ilk 12 aylık dönemi kontrollü ve randomizedir; günlük 5 mg dozda finasterid kullanılmıştır. 12 aydan sonra tedaviye bir grup hastada açık uçlu olarak 36 aya kadar devam edilmiştir. Kuzey Amerika grubunun çalışmasında 12 aylık tedavi sırasında serum DHT düzeyinde % 70 düşüş, prostatik volümde % 19 azalma, maksimum idrar akım hızında 1.6 ml/sn artış ve toplam semptom skorlarında 2.6 puan azalma sağlanmıştır. Uluslararası çalışmada ise aynı parametrelerdeki 12 aylık değişimler sırasıyla % 59, % 26, 1.3 ml/sn ve 3.9 puandır. Finasterid kullanımı serum PSA düzeylerini 12 ayda ortalama % 50, 36 ayda % 55 oranında azaltmaktadır(71,72).

Finasterid kullanımı ile ilgili araştırmalar tolerabilitesinin yüksek olduğunu göstermiştir. ilacın yan etkileri dolayısıyla tedaviyi kesmek zorunda kalan hasta oranı Moore ve arkadaşlarının 5 yıllık tedavi grubunda % 2.6 olarak belirlenirken Andersen ve arkadaşlarının iskandinav çalışmasında % 14.7 olarak bildirilmiştir (73,74). Moore ve arkadaşlarının çalışmasına göre tedaviye bağlı olarak % 5.7 oranında ejakulasyon bozukluğu, % 4.3 oranında impotans ve % 4.3 oranında libido azalması görülmektedir(75). iskandinav deneyiminde ise tedavi başlangıcında hastalarının % 45'inde seksüel disfonksiyon bozukluğu hikayesi olduğu, seksüel disfonksiyon nedeniyle tedaviyi kesen hasta oranının % 11, yetersiz tedavi etkinliği düşüncesiyle ilacı kesen hasta oranının % 3.7 olduğu bildirilmiştir(76).

Alfa adrenerjik reseptör blokerleri

BPH'ya bağlı obstrüksiyon, dinamik ve statik faktörlere bağlıdır. Dinamik komponent prostat düz kası ile, statik komponent adenomun büyümesi sonucu gelişen anatomik obstrüksiyonla ilişkilidir. Alfa blokörler obstrüksiyonun dinamik komponenti üzerinde etkilidir(77). Alfa bloker ajanların sınıflandırılması ve önerilen dozlar tablo 1' de verilmiştir(78).

Tablo 1:Alfa bloker ajanların sınıflandırılması ve önerilen dozlar

Alfa Bloker Ajan Sınıfı	Doz
-------------------------	-----

<u>Non-Selektif</u> Fenoksibenzamin	10mg günde 2 kez
<u>Alfa-1</u> Prazosin Alfuzosin Indoramin	2mg günde 2 kez 2.5 mg günde 3 kez 20 mg günde 2 kez
<u>Uzun etkili Alfa-1</u> Terazosin	5 veya 10 mg günde tek doz
<u>Subtip(alfa-la)selektif</u> Tamsulosin	0.4 veya 0.8 mg günde tek doz

Bu ilaçlarla subjektif semptomlarda %75 gerileme, maksimum akımda ortalama 5 mL/sn artış sağlanır. Alfa-adrenerjik reseptör bloker tedavisi için endikasyonlar ve kontraendikasyonlar aşağıda özetlenmiştir(70).

Endikasyonlar

- 1-Kesin ameliyat endikasyonu olmayan BPH hastalarının semptomatik olarak rahatlatılması
- 2-Ameliyatın kontrendike olduğu hastalar
- 3-Ameliyata istekli olmayan hastalar
- 4-Ameliyat bekleyen hastalar
- 5-Baska nedenle (inguinal herni gibi) ameliyat olacak hastalarda akut retansiyon profilaksisi

Kontrendikasyonlar

Kesin

- 1-BPH'ne sekonder böbrek yetmezliği
- 2-BPH'ne bağlı kronik üriner retansiyon
- 3-Postural hipotansiyon
- 4-BPH nedeniyle tekrarlayan akut idrar retansiyonu
- 5-BPH ile birlikte tekrarlayan üriner enfeksiyon

Relatif

- 1-Geçirilmiş serebrovasküler olay
- 2-Kuvvetle pozitif senkop öyküsü
- 3-BPH ile mesane taşı varlığı

Alfa blokerlerin yan etkileri antihipertansif etkilerine bağlı olup küçük bir hasta yüzdesinde sayıklama ve baş dönmesine neden olabilmektedir. Taşikardi, halsizlik, güçsüzlük ve nasal konjesyon da rapor edilmiştir. Fenoksibenzamin gibi nonselektif alfa blokerlerle yan etkiler daha fazla görülmektedir. Terazosin gibi bazı alfa blokerlerin serum kolesterol ve trigliseritlerini düşürücü faydalı yan etkileri bulunmaktadır(70).

BPH'da Cerrahi Tedavi

BPH'ya bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu bulunan hastaların cerrahi tedavi endikasyonları aşağıda özetlenmiştir.

Mutlak endikasyonlar

1. Refrakter üriner retansiyonu
2. Tekrarlayan üriner retansiyonu

3. Böbrek fonksiyonlarında bozulma
4. Tekrar eden prostatik hematüri
5. Üst üriner sistem dilatasyonu
6. Mesane taşları
7. Tekrar eden üriner enfeksiyonlar

Cerrahi tedavinin en sık endikasyonu, medikal tedaviye direnç gösteren rahatsız edici LUTS'dır. BPH, 60 yaş üstündeki erkeklerin % 50'sinde işeme bozukluklarına yol açmakta, bunların % 25'inde ise prostata yönelik cerrahi riski bulunmaktadır. 40 yasındaki bir erkek, 80 yasına kadar yaşarsa prostatektomi geçirme riski % 29'dur (79).

Açık Prostatektomi

BPH'nin temel tedavi yöntemidir. Açık cerrahi yaklaşım; retropubik, perineal veya suprapubik yaklaşımlardan birisi ile yapılır. En sık kullanılan suprapubik transvezikal yaklaşımdır. Günümüzde 50 gramın üzerindeki adenomların cerrahi tedavisinde, mesane taşları ve divertikül eksizyonu gibi ek patolojilerin varlığında, suprapubik prostatektomi endikasyonu bulunmaktadır. Eğer üriner enfeksiyon tespit edilmişse operasyon öncesinde enfeksiyon tedavi edilmelidir. %15 hastada kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulduğundan operasyon esnasında iki veya üç ünite kan hazır bulundurulmalıdır. Tüm prostatektomi uygulamalarında spinal, epidural ya da yeterli relaksasyonla genel anestezi tercih edilmektedir. Epididimit % 3-5, inkontinans % 0.5-1, üretra darlığı %1-2 ve retrograd ejakülasyon % 50-95 sıklıkta görülen komplikasyonlardır. Mortalite ise % 1 in altındadır(80).

TUIP (Prostata Transüretal İnsizyonu)

Tahmini ağırlığı 30 gramın altında adenomu bulunan ve Transüretal rezeksiyona(TURP) uygun olan hastalar TUIP için de uygun adaylardır. Hastalarda %79 semptomatik iyileşme, %84 maksimum idrar akım hızlarında artma bildirilmiştir. 30 gramın altındaki prostatlarda klinik sonuçlar TUR-P ile mukayese edilebilecek düzeydedir. TUIP'den sonra impotans daha nadir oluşmaktadır (81).

Laser Prostatektomi

Laser, "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" tanımlamasının akronimidir. Laserin teorik bazı 1917'de Einstein tarafından tanımlanmıştır. Laser'de mantık ,süregelen irradiasyonla çok ısınan doku dehidrate olur, sıcaklığı yükselerek yanmaya ve 300° C'la karbonize olmaya başlar. Böylece ortaya kömürleşmiş bir yüzey çıkar ve ışını yüksek derecede absorbe etme özelliğine sahiptir. Sonraki aşama doku evaporasyonudur ve yeniden taze dokular ortaya çıkmaya başlar. Sıcaklık daha sonra derin dokulara penetre olarak koagülasyon yapar ve bir koagülasyon zonu oluşturur. Bu zonun kalınlığı güç yoğunluğu (W/cm²) ile ters orantılıdır. Enerji gücü yoğunluğu arttıkça evaporasyon hızı artar ve sıcaklığın derin dokulara difüze olma süresini azaltır. Kısa sürede uygulanabilmesi, lokal anestezi ile de yapılabilmesi ve komplikasyonlarının az olması süphesiz en önemli avantajlarıdır. Bunun yanında, antikoagülan tedavi alanlarda, kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda, hematolojik hastalıkları ve kanama defektleri bulunanlarda kullanılabilmesi tekniğin en önemli avantajlarıdır. En önemli dezavantajları ise TUR-P kadar efektif olmaması,

histopatoloji için doku örneği alınamaması, kavitenin düzensiz oluşu ve tekniğin pahalı olması olarak sayılabilir(82).

Prostatın holmiyum lazer ile rezeksiyonu (HoLRP)

Holmiyum lazer (2140 nm), ürolojide yumuşak dokulardaki birçok endourolojik uygulama ve üriner taşların disintegrasyonu için kullanılmış darbeli bir katı hal lazerdir (83). Bu enerji kaynağını kullanan prostektomi nispeten yeni bir tekniktir ve ilk olgu bildirimleri 1995'de başlamıştır (83,84). Ho:YAG dalga boyu su tarafından kuvvetle absorbe edilir ve dokudaki koagülasyon nekroz alanı uygun hemostaz sağlamaya yetecek kadar, 3-4 mm ile sınırlıdır (84). Elde edilen maksimum güç, prostat dokusunda yoğun doku vaporizasyonu ile hassas ve etkili kesme imkanı oluşturur.

Bu teknik için gerekli araçlar 550 µm uçtan ateşlemeli kuartz fiber ve 80 W Ho:YAG lazerdir. Çalışma elemanı olan bir devamlı akım rezektoskopu gerekir ve irrigasyon sıvısı olarak normal salin kullanılır. Bu tekniğin temel prensibi, prostatın retrograd enükleasyonu ve enükle edilen dokunun rezektoskopun içinden dışarıya alınabilecek şekilde parçalanmasıdır (84,85).

Prostata Transüretal iğne Ablasyonu(TUNA)

Özel probu ile endoskopik olarak mesane boynu görülüp lateral loblara iğneler batırılır. Bir termal tedavi olan TUNA ile 100°C'ye kadar çıkan sıcaklık prostatın seçilen bölgelerinde majör nekrotik lezyonlar oluşturmaktadır. Başlangıç çalışmaları maksimum idrar akım hızlarında artma, semptom skorunda azalma ve büyük bir komplikasyon olmadığını göstermektedir(86,87). TUNA; BPH tedavisinde uygulamaya sokulan yeni bir yöntemdir ve bu tekniğe ait klinik çalışmaların tümü henüz yayınlanmamıştır. Şuana kadar ki yayınlarda opere edilen hastaların, hiçbirisinde inkontinans, retrograd ejakulasyon, empotans veya infeksiyon gözlenmemiştir(88,89).

Yüksek şiddetli Odaklanmış Ultrason(HIFU)

Rektal prob içindeki hem diagnostik, hem terapötik prob, bilgisayar kontrolünde üç yönde hareket ederek prostatın işaretlenen sahasında sıcaklık nekrozu meydana getirmektedir. Yüksek yoğunlukdaki ultrason dalgaları dokuda 80-100°C arasında bir sıcaklık oluşturarak nekroza neden olmaktadır. Odak ve lezyon keskin sınırlıdır komşu dokular tümüyle intakt kalır. Bu yeni tedavi yönteminin en önemli avantajı, üretral bir girişim yapmadan prostatta ablasyon meydana getirebilmesidir. İlk sonuçlar umut verici olmakla birlikte HIFU henüz klinik araştırma safhasındadır (90,91).

Transüretal Mikrodalga Termoterapi (TUMT)

Bu teknik mikrodalga üreten bir makine ile prostatın transüretal olarak takılan su soğutmalı bir kılıf içinde (obstrüksiyon yapan derin parankim ısıtılırken prostatik mukozanın korunması amacıyla) mikrodalga anten ile uygulanmaktadır (Prostatron-Technomed, Danvers, MA.). Bu teknikte hedeflenen dokuda ISI artarken mukozanın korunması sayesinde iyi bir hasta konforu sağlanmaktadır. Doku 45°C'ın üzerinde ısıtıldığı zaman nekroz oluşur ve BPH'da istenen bu etki sonucunda hiperplastik dokularda ablasyon veya rezorpsiyon oluşur

TUMT'nin standart tedavi şekli olarak kabul edilmeden önce TUMT'nin diğer cerrahi tedavilerle karşılaştırıldığı çalışmalara ek olarak daha randomize plasebo kontrol çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (92).

Balon Dilatasyonu

Bu uygulamanın avantajı, güvenilir olması, kolay uygulanması hastanede kalış süresinin kısalığı, retrograd ejakülasyon, empotans ve mortaliteye sebep olmamasıdır. Büyük prostatlarda, dekompanze mesanesi olanlarda, aktif üriner enfeksiyonu olanlarda ve orta lop büyümelerinde kullanılmamaktadır. Her olguda başarılı olmadığından yüksek riskli ve yaşlı hastalarda kısıtlı endikasyonu olabilir(93).

Prostatik Stentler

Cerrahi girişim için yüksek risk taşıyan benign prostat hiperplazili olgularda, prostatik üretraya üretral kateterizasyon gereksinimini ortadan kaldıracak metalik bir örgünün yerleştirilmesi temeline dayanır(93).

Transüretral Prostat Rezeksiyonu(TURP)

Benign prostat hiperplazisinin cerrahi tedavisinde transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) gittikçe açık prostatektominin yerini alarak ve standart tedavi şekli haline gelmiştir. Bugün çoğu merkezlerde 70 gram ve altındaki prostatlar için TURP uygulanmaktadır. 1970' lerde benign prostat hiperplazili hastaların % 40 ile % 70 arasındaki kısmında TURP yapılırken, 1986'da Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 350.000'den fazla prostatektominin % 95'i TURP şeklinde gerçekleştirilmiştir (94,95).

TURP için anestezi türünün seçimi anesteziist, cerrah ve hasta arasında yapılmalıdır. çoğunlukla, spinal veya epidural anestezi tercih edilen yöntem olmakta, hastaların % 70'den fazlasına bu şekilde rejyonel anestezi uygulanmaktadır. Genel anestezi ile spinal ve epidural anestezi arasında kanama, komplikasyonlar ve operatif mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır(96,97).

Prostatın rezeksiyonu için birçok teknik tanımlanmıştır. Önemli olan, tüm rezeksiyon boyunca referans noktalarının, diğer bir ifade ile cerrahın oryantasyonu açısından yararlı anatomik bölgelerin göz önünde bulundurulmasıdır. Üreteral orifisler, mesane boynu, verumontanum ve eksternal üretral sfinkter, operasyon sırasında dikkat edilecek anatomik noktalardır (98,99). Benign prostat hiperplazisinde, cerrahi kapsül ile sınırlı olarak, verumontanum ve mesane boynu arasındaki tüm dokunun transüretral rezeksiyonunu önerenlerin yanında median ve lateral lobların mesaneye verumontanumdan serbest görüş sağlanana kadar rezeksiyon edilmesinin yeterli olacağını savunanlar da vardır. Obstrüktif semptomlar yönünden total TURP (T-TURP) yapılanların, minimal TURP (M-TURP) yapılanlara göre daha belirgin düzelme göstermesine karşın, 10 yıl sonunda T-TURP ve M-TURP işlemlerinin eşdeğer etkinlikte olduğu sonucuna varmışlardır (100).En sık görülen intraoperatif komplikasyon transfüzyon gerektiren kanamadır. Mebust ve arkadaşlarının serisinde kanama nedeniyle transfüzyon oranı % 2.5'tir ve bu hastalardan % 85'i 2 veya daha az ünite kan almıştır. Bir başka önemli intraoperatif komplikasyon TUR sendromudur. Prostatik kapsülün perforasyonu ve irrigasyon sıvısının periprostatik alana ekstrasvazyonu TURP yapılan hastaların % 0,9 ile % 2 arasındaki kısmında görülmektedir. Hastalarda ayrıca miyokardial aritmi ve miyokard

infarktüsü de görülebilmektedir. Mebust ve arkadaşları, 3885 hastanın değerlendirmesinde intraoperatif ölüm bildirmemişlerdir(101).

Prostata Transuretral Elektrovaporizasyonu(TVP)

Elektrocerrahi akımının canlı hücreler üzerindeki etkileri, hem dokuya ait faktörler hem de elektro cerrahi akımı ile ilgili faktörler tarafından yönlendirilir. Dokuya ait faktörler; dokunun impedansı (bileşimi ile ilgilidir), vaskülaritesi, mekanik basınç, buharın içerde kalması ve yüzey soğutması ile ilgilidir. Alterne akım termal enerjiye dönüştüğünde, canlı dokular Isıya-özgül çeşitli değişikliklere uğrar. Fulgurasyon terimi; Isıyı hızla 200°C civarına çıkartan yüksek voltajlı, tekrarlanan elektro cerrahi arklar kullanılarak oluşturulan yüzeysel koagülasyon ve karbonizasyon için kullanılır (102-103).

TEDAVİ İÇİN ÖNERİLER

1. Yaşam kalitesinin asgari ölçüde etkileyen ya da hiç etkilemeyen hafif semptomların bulunduğu hastalar için konservatif izlem yaklaşımı önerilmelidir.
2. Rahatsızlık verici AİYS bulunan ve prostatı büyümüş olan (> 40 mL) hastalar için 5-ARI'ler kabul edilebilir bir tedavi seçeneğidir ve cerrahi tedavi için mutlak endikasyon olmadığı zaman kullanılabilir.
3. Alfa-bloker tedavisi, rahatsızlık verici AİYS bulunan ve cerrahi tedavi için mutlak bir endikasyona sahip olmayan hastalar için bir tedavi seçeneğidir.
4. Cerrahi tedavi (TURP, TUIP, açık prostatektomi), BPH'den dolayı komplikasyonların geliştiği, AİYS (tedavi için mutlak endikasyon) bulunan hastalar için birinci basamak tedavi olarak önerilir.
5. Önemli post-operatif morbidite, umut kırıcı uzun dönem veriler ve daha yüksek maliyetler, lazerlerin klinik kullanımında oldukça önemli bir azalmayla sonuçlanmıştır. Bu modalite, AİYS'li hastalar için birinci basamak tedavi olarak önerilmez, ama yüksek risk taşıyan hasta alt gruplarının tedavisinde bir yeri olabilir.
6. HoLRP, TURP'la aynı düzeylerde sonuçlar sağlayan yeni bir umut verici tekniktir.
7. Transrektal HIFU tedavisi, AİYS bulunan yaşlı erkeklerde bugün için bir terapötik seçenek olarak önerilmemekte ve araştırma amaçlı bir tedavi olarak görülmektedir.
8. TUNA, kabul edilebilir sonuçlar sağlayan bir alternatif olarak cesaret verici bir teknolojidir.
9. TUMT, TURP'un kabul edilebilir bir alternatifidir ve cerrahiden kaçınmayı tercih edenler ya da artık tıbbi tedaviye yanıt vermeyenler içindir.

AMAÇ

Transüretral prostat rezeksiyonu, benign prostat hiperplazisi tedavisinde altın standarttır. Son 10 yılda TURP sonrası mortalite önemli derecede azalmış, 0.5% altına düşmüştür. Diğer taraftan, erken morbidite oranı %20' ye ulaşmaktadır. Dolayısı ile bu oranı düşürmenin yolları aranmaktadır.

Cerrahi girişimlerde asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmasına rağmen, perioperatif dönemde tetiklenen enfeksiyonlar hastanede kalış süresinde uzama ,maliyet artışı, morbidite gelişimi,bazı olgularda ise sistemik yayılımla sepsis ve hatta ölüm ile sonuçlanabilmektedir.

Transüretral prostatektomi (TUR-P) operasyonu sonrası gelişen nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları özellikle tedavi maliyetinin artışına ve en önemlisi hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına yol açmaktadır. Çalışmamızda transüretral prostatektomi sonrası nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu (NÜSİ) gelişimini kolaylaştıran risk faktörlerinin tanımlanması, TUR-P sonrası gelişen NÜSİ ile mücadelede doğru yaklaşımlar geliştirilmesine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

MATERYEL VE METOD

Bu prospektif çalışmada Ocak 2008-Haziran 2009 yılları arasında İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma hastanesi üroloji kliniğine yatan yaşları 49 ile 87 arasında değişen (ortalama 67,5), obstruktif ve/veya irritatif BPH nedeniyle operasyon gerektiren 175 hasta değerlendirilmeye alındı.

Hastalara rutin uygulamalar dışında bir uygulama yapılmadığından, gönüllü bilgilendirme metni kullanılmadı. Operasyon öncesi idrar kültürü, tam kan sayımı, biyokimya (kreatinin, elektrolit v.b.), koagülasyon testleri, elektrokardiografi, akciğer grafisi, anestezi konsültasyonu ve gerekli diğer konsültasyonları ile operasyon hazırlığı yapıldı.

Enfeksiyon semptom ve bulgular için hasta değerlendirmeden geçirildi. Çalışmaya başlamadan önce TURP operasyonu öncesi hastaların izleminde kullanılacak izlem formu hazırlandı. İzlem formu üriner sistem enfeksiyonu gelişiminde risk oluşturabilecek preoperatif yaş, prostat boyutu, prostat biopsisi (histoloji), preoperatif bakteriüri, kateterizasyon, PSA, Operasyon süresi, eş zamanlı uygulanan girişimler; postoperatif hastane yatış süresi, idrar kültürü, patoloji sonucu bölümlerinden oluşturuldu.

Tüm enfeksiyonlar "Center for disease control and prevention" CDC kriterine göre tanımlandı (13). Günlük vücut ısısı, suprapubik ve transüretral kataterlerin kalış süresi, günlük fizik muayene sonuçları, yan etkiler, postoperatif komplikasyonlar kaydedildi. Ateş 38 °C ve üzeri değerler olarak tanımlandı. Ateşli ve enfeksiyon semptom ve bulguları olan hastalardan ek idrar ve kan kültürleri alındı.

Antibiyotik profilaksi TURP den bir gece önce, intramüsküler başlandı. TURP işleminden 30 dk. önce IV devam edildi. Suprapubik veya uretral katater alınmasına takiben ortalama 5 gün antibiyotik tedavisine devam edildi. İdrar kültürü (orta akım yada katater) ameliyattan 2 gün önce ve post operatif antibiyotik tedavisinin bitiminden 5-6 gün sonra alındı. En fazla iki tür mikroorganizmanın 10^5 "coloni forming unit (cfu)/ml ve üzerinde üremesi kaydedildi.

Genellikle ilk basamakta 1. kuşak sefalosporin veya aminoglikozit (Cefazolin - Gentamycin) kombinasyonu uygulandı. Suprapubik veya üretral kateterin alınmasına dek geçen zamanda ise kinolon grubu antibiyotik verildi. Bu tedaviye dirençli bakteri vakalarında diğer antibiyotikler kültür sonucuna göre kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler t testi ve ki-kare testleriyle yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri ; BPH tanısı konularak TURP operasyonu planlanarak servisimize interne edilen erkek hasta olmak, üriner ultrasonografiye göre prostat volümü 100 cc altında olmak, cerrahi tedavi kontrendikasyonu olmamaktı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ; teşhis edilmiş prostat kanseri olmak, transüretral cerrahi öyküsü olan, akut ÜSİ, TURP öncesi 7 gün içerisinde antibiyotik alımı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 175 idi. Toplam nozokomiyal enfeksiyon oranı; 75 enfeksiyon semptom ve bulgularıyla birlikte olmak üzere, % 19.4 (175 hastanın 34'si) oranında idi (tablo 2). Hastaların büyük çoğunluğunu üriner sistem enfeksiyonu oluşturmaktadır. (175 hastanın 34'inde, % 19).

	N	%
Üriner sistem infeksiyonu	34	19.4
Ateş > 38°C	27	15.4
Epididimit	7	4.1
Bakteriyel persistans	4	2.3
Sepsis	3	1.7

Tablo 2. TURP sonrası nozokomial infeksiyonlar ve inflamatuvar komplikasyonlar. (n=32 , multipl bulgu vardır)

Tanımlanan risk faktörleri ile nozokomial üriner sistem infeksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmamız sonuçları özetlenmiştir. Analiz edilen risk faktörlerine genel olarak baktığımızda preoperatif bakteriüri ve daimi üretral kateter kullanımının postoperatif nozokomial enfeksiyon gelişimi yönünden anlamlı olduğunu gördük. (Tablo 3)

Risk Faktörleri	Total (n=175)	ÜSİ+ (n=34)	ÜSİ- (n=141)	P
Yaş, ortalama	67.5 (49-87)	68.9 (53-86)	67.1 (49-87)	=0.06 a
PSA	4.8	5.6	4.1	=0.24 a
Prostat biopsi,%	23.4	20.5 (n=7)	24.1	=0.25 b
TURP süresi, dakika	55(10-115)	64 (25-115)	48(10-	= 0.32 a
Rezeke edilmiş ağırlık, gram	29.5 (5-92)	29.1 (5-86)	30.1 (7-92)	=0.47 a
intraoperatif komplikasyonlar,%	11.4(n=20)	14.7 (n=5)	10.6(n=15)	=0.60 a
Preoperatif bakteriüri,%	20.5 (n=36)	32.3 (n=11)	17.7 (n=25)	=0.18 b
Daimi sondalı hasta,	24.9 (n=43)	44.4 (n=16)	17.9	=0.01 b
Patolojide "prostatit" olması,%	68.5 (n = 120)	67.6 (n=23)	68.7 (n=97)	=0.57 a
	a T testi	b	Ki-Kare testi	

Tablo 3. Risk faktörleri ve nozokomial infeksiyonlar.

TURP işlemi sırasında uygulanan ek cerrahi girişimler ile nozokomial enfeksiyon arasındaki ilişkiyi inceledik. Biz bu girişimlerden postoperatif enfeksiyon oranının etkileyen tek girişim olarak sistolitotripsiyi bulduk (Ki-Kare testi, $P=0.046$) .(tablo4)

Prosedürler	ÜSİ + (n=34)	ÜSİ - (n=141)
Mea dilatasyonu.	10	23
Üretrotomi	2	11
Litotripsi	7	5

Mesane Biopsisi TUR Mesane tm.	2 4	4 9
Total	25	52

Tablo 4. Aynı zamanda uygulanan prosedürler ve nozokomial enfeksiyonlar

TURP uyguladığımız 175 hastamızda, intraoperatif 20 (% 11) komplikasyon gelişti.(tablo 5) Nozokomial enfeksiyon olan ve olmayan 2 grup arasında istatistiksel bir farklılık bulunmadı(P=0.6).

Komplikasyonlar	Total (n=175)	ÜSİ + (n=34)	ÜSİ - (n=141)
Kanama,%	5.7 (n=10)	8.8 (n=3)	4.9(n=7)
Prostat kapsül perforasyonu,%	4.5 (n=8)	5.8 (n=2)	4.3(n=6)
Kardiolojik problemler,%	1.1 (n=2)	0 (n=0)	1.1(n=2)
Total	11.4 (n=20)	14.7 (n=5)	10.6(n=15)

Tablo 5. intraoperatif komplikasyonlar ve nozokomial enfeksiyonlar.

TURP sonrası histopatolojik sonuçların nozokomial ÜSİ gelişimi yönünden ilişki inceledik (Tablo 6). Çalışmamızda postoperatif ÜSİ oluşumu ile histopatolojik inflamasyon arasında ilişki gösterilememiştir (p=0.056)

Histoloji	Total (n=175)	ÜSİ + (n=34)	ÜSİ - (n=141)
BPH ve kronik prostatit,%	89	14	75
BPH,%	32	8	24
BPH ve granblamatöz prostatit.%	5	1	4
BPH, PIN, %	23	3	20
BPH, PIN, Prostatit,%	26	8	18

Tablo 6. Histopatolojik sonuçlar ve nozokomial ÜSİ

Preoperatif kateterizasyon ve nozokomial ÜSİ arasındaki ilişkiyi inceledik.Çalışmamızda NÜSİ gelişiminde muhtemel risk faktörlerinden daimi kateterizasyonu istatistiksel anlamlı bulduk.

	Total	ÜSİ+(n=34)	ÜSİ -(n=141)
Preoperatif kateterizasyon%	43	10	33
Transüretral%	30	7	23
Suprapubik%	13	3	10

Tablo 7. Preoperatif kateterizasyon ve nozokomiyal ÜSİ

Nozokomiyal ÜSİ gelişen hasta grubu inflamatuvar komplikasyon ve diğer nozokomiyal enfeksiyonların gelişmesi içinde risk altındadır. Çalışmamızda NÜSİ gelişen hastalar diğer nozokomiyal enfeksiyonlar yönünden incelendi. (Tablo8)

	Total(n=175)	ÜSİ +(n=34)	ÜSİ - (n=141)
Nozokomiyal enfeksiyon			
Epididimit,%	6.4 (n=11)	17.0 (n=7)	3.0 (n=4)
Sepsis,%	1.7 (n=3)	7.3 (n=3)	0.0 (n=0)
Prostatit + vezikülit,%	1.1 (n=2)	4.9 (n=2)	0.0 (n=0)
Subtotal,%	9.2 (n=16)	29.2 (n=12)	3.0 (n=4)
Inflamatuvar komplikasyonlar			
Ateş >38.0°C,	21.4 (n=37)	51.2 (n=21)	12.1 (n=16)
Bakteriyel persistens, %	2.9 (n=5)	0.0 (n=0)	2.9 (n=5)
Subtotal,%	24.3 (n=42)	51.2 (n=21)	15.0 (n=21)
enfeksiyon ve komplikasyonların	25.4(n=44)	56.1 (n=23)	15.0 (n=21)

Tablo 8. TURP sonrasında nosokomiyal enfeksiyonlar (ÜSİ haricindeki) ve diğer inflamatuvar komplikasyonların nozokomiyal ÜSİ ile ilişkisi.

TURP sonrası nozokomiyal üriner sistem enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar değerlendirildi,E. Coli (% 30) ile en sık etken olarak saptandı.(Tablo 9)

	N	n	%
Escherichia coli	13	30.2	16.2
Enterococcus spp.	4	9.3	9.3
Staphilococcus aureus	2	4.6	6.9
Candida spp.	2	4.6	4.6
Enterobacter spp.	2	4.6	4.6

D grubu streptokok	1	2.3	Beta hemolitik streptokok	1	2.3
--------------------	---	-----	---------------------------	---	-----

Tablo 9. Nozokomiyal üriner sistem infeksiyon etkeni mikroorganizmaların dağılımı.

TARTIŞMA

Transüretral prostatektomi; sadece cerrahi seçenekler içinde değil medikal tedavi de dahil olmak üzere tam tedavi alternatifleri arasında, klinik başarı dikkate alındığında, altın standarttır (10, 11).

TURP operasyonu sonrası NÜSİ gelişimi risk faktörleri komplekstir ve multifaktöryeldir. Literatürde nozokomiyal ÜSİ prevelans çalışmalarını baktığımızda üretral sonda uygulanması, sistoskopi, sistostomi, perkütan nefrostomi, prostat biyopsisi en sık görülen hazırlayıcı faktörler olarak bildirilmektedir (17). Diğer taraftan preoperatif dönemde steril idrar kültürü olan hastalarda da postoperatif bakteremi gelişebileceğini bildiren çalışma vardır (104). Operasyon öncesi daimi sonda kullanan 43 hasta (% 24.5) vardı (tablo 6). ÜSİ pozitif olan gruptan 3 (% 7.3) ÜSİ negatif olan gruptan 10 (% 7.6) hasta sistostomili idi. Kullanılan daimi sonda yöntemine bağlı olmadan, preoperatif kateterizasyon ve postoperatif ÜSİ arasında istatistiksel önemli bir ilişki bulunmuştur ($p=0.016$, Ki-Kare testi).

Risk faktörleri ve postopratif ÜSİ ilişkisini inceleyen pek çok çalışmada TURP uygulanacak yüksek ve düşük riskli (ileri yaş, daimi sonda kullanımı, son zamanlarda ÜSİ geçirme, operasyon zamanında bakteriüri varlığı, eş zamanlı uygulanan girişimler, intraoperatif komplikasyonlar, patoloji sonucu, DM, kanser veya alkolizm gibi kronik hastalıklar) tüm hastalar antibiyotik profilaksisi alması gerektiği vurgulanmaktadır (105,106,107). Başka bir deyişle hastaları düşük veya yüksek riskli grup ayırımı yapmanın az bir önemi olduğu, risk faktörlerinin nozokomiyal ÜSİ gelişimini etki etmediği vurgulanmıştır.

Biz çalışmamızda operasyon öncesi preoperatif bakteriüri ve daimi sonda kullanımının postoperatif ÜSİ gelişimini etkilediğini bulduk (Tablo 3). Ayrıca eş zamanlı uygulanan girişimler arasında sadece mesane taşı kırımı işlemi ile postoperatif nozokomiyal ÜSİ gelişimine neden olmaktadır ($p=0.046$). Literatüre göre bu farklılığımızı ise hastalarımıza tanı anından daha geç TURP uygulamamıza bağlamaktayız. Sistolitotripsi ve TURP sonrası ÜSİ gelişen 7 hastanın 4'ü daimi sondalı iken, ÜSİ gelişmeyen 11 hastadan 3'ü daimi sondalı idi (Tablo 4).

TURP sonrası izlenen ÜSİ tedavisinde güçlük yaşanmamaktadır. Fakat ÜSİ gelişen hastalarda ateş yüksekliği, bakteriyel persistens gibi komplikasyonlar ve diğer nozokomiyal enfeksiyonlar sık izlenmektedir. Bu komplikasyonlar sonucu antibiyotik tedavisinin süresi ve hastanede kalış uzamaktadır. Bu şartlar altında düşük risk grubunda olsa da profilaktik antibiyotik verilmelidir. Daimi sondalı hastalarda drenaj torbasına hidrojen peroksit uygulamak, operasyondan birkaç gün önce kateterin çıkartılması, sonrasında idrar kültürü alınması, bu dönemde gerektiğinde aralıklı kateterizasyon yapılması gibi yöntemlerin uygulanması gereklidir (16).

Nozokomiyal enfeksiyonlu hastalarımız içerisinde (n=34), ileri teşhis ve tedavi gerektiren komplikasyon 31 hastada izlenmiştir (Tablo 8). Nozokomiyal ÜSİ'li hastalarımızda diğer nozokomiyal enfeksiyon oranı ve diğer inflamatuvar komplikasyonların oranı, postoperatif ÜSİ olmayan grupla karşılaştırıldığında, önemli derecede yüksekti (P<0.001). Postoperatif enfeksiyon ve komplikasyon oranı; nozokomiyal ÜSİ'li hastaların %56.1, nozokomiyal ÜSİ olmayan grupta ise bu oran %15.0 idi. Bu 3.74/1 oranındaydı (tablo8). ÜSİ ve inflamatuvar komplikasyon veya diğer nozokomiyal enfeksiyon olmayan ilk grupta ortalama antibiyotik süresi 5.7±2.5 gün; inflamatuvar komplikasyon ile birlikte NÜSİ olan veya diğer nozokomiyal enfeksiyon olan ikinci grupta ise 8.1±2.7 gün idi. Ayrıca bu uzun süreli antibiyotik tedavisi verdiğimiz ikinci grupta ortalama hastanede kalış süresi 12.1±3.8 gün, ÜSİ ve inflamatuvar komplikasyon veya diğer nozokomiyal enfeksiyon olmayan ilk grupta ise 5.5±2.9 gün ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur (t testi P:50.001)

Patolojik incelemede % 100 BPH tüm olgularda rapor edilmiştir. Ayrıca %68.5 hastamızda farklı derecede inflamatuvar reaksiyon rapor edilmiştir (Tablo 6). Postoperatif ÜSİ oluşumu ile histopatolojik inflamasyon arasında ilişki gösterilememiştir (p=0.053). Ayrıca TURP öncesi malignite şüphesi nedeniyle TRUS eşliğinde biyopsi uygulanan hastalar değerlendirildiğinde, biyopsi işlemi ve postoperatif nozokomiyal ÜSİ arasında bağlantı kurulamamıştır. (p=0.250, Ki-kare testi).

Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar literatürde çeşitlilik göstermektedir. Çalışmamızda gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin oranları birbirine yakın olmasına rağmen, 34 ÜSİ 43 etken mikroorganizma izole edildi (tablo9). E. Coli en sık izole edilen bakteri idi. ÜSİ ataklarının 3'ünde etken mikroorganizma aynı zamanda kan kültürlerinden de soyutlanarak ÜSİ' ye sekonder bakteremi olarak değerlendirildi. Bu etken mikroorganizmalar E. coli, Klebsiella spp. ve Proteus vulgaris olarak tespit edildi. Hastaların 1'i takip sırasında kaybedildi. Operasyon sırasında komplikasyon gelişen 25 hastamızda üretral kateter ortalama 4.7 gün kalmış ve 9 hastamızda NÜSİ gelişmiş ve E.Coli(4), Klebsiella (2), Enterokok(1), P. Miriabilis (1), Staph. epidermis (1)'in sorumlu olduğu bulunmuştur. Ayrıca %7.3 oranında Candida türlerinin izole edildiği görüldü.

Halen TURP sonrası nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında gram pozitif ve gram-negatif bakteriler ön planda kabul edilmekte ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Fakat bu tedaviler nedeniyle mantar enfeksiyonlarının arttığı ve Candida türlerinin idrar kültürlerinde soyutlanan en sık mantar olduğu bildirilmektedir (108, 109). Çalışmamızda NÜSİ etkenleri arasında candida türleri %7.3 oranında izole edilmiştir. Ve bu hastalar da operasyon öncesi daimi sonda kullanımı olan hastalardır. Ve literatürde Candida türlerine bağlı NÜSİ' lerde sıklıkla belirlenen risk faktörleri, üriner kateter uygulanması, Diabetes Mellitus, geniş spektrumlu antibiyotik uygulamaları, ileri yaş, radyoterapi, immün sistemi baskılayıcı tedavi, idrar akımında tıkanma olarak bildirilmektedir (110). NÜSİ' lerin monitörizasyonu hastane içerisinde değişen direncin bilinmesinde zorunluluktur. Böylelikle etkili antibiyotik seçimi, maliyetin düşmesi, direnç gelişimini azaltma bunların sonucunda sağlanabilir.

SONUÇLAR

Şehirde, hastaneden hastaneye, hatta klinikten kliniğe değişen farklı TURP sonrası nozokomiyal ÜSİ oranları ve farklı risk faktörlerinin nozokomiyal ÜSİ gelişimi üzerine etkisi bildirilmektedir. Çalışmamızdan aldığımız sonuçlar

- Cerrahi tedavi endikasyonu almış hastalara bu işlem zaman kaybetmeden uygulanmalıdır. özellikle daimi katateterin oluşturduğu enfeksiyon riski nedeniyle daimi kateterli hastalar cerrahi tedaviye olabildiğince erken yönlendirilmelidir.
- Nozokomiyal ÜSİ gelişen hasta grubu inflamatuvar komplikasyon ve diğer nozokomiyal enfeksiyonların (epididimit, sepsis gibi) gelişmesi içinde risk altındadır.
- Daimi katater ve preoperatif bakteriüri istatistiksel anlamlı olarak NÜSİ riskini artırmaktadır.
- TURP işlemi esnasında yapılan ek girişimlerden postoperatif enfeksiyon oranının etkileyen tek girişim olarak sistolitotripsiye bulduk.
- TURP operasyonu öncesi ve sonrası her hasta için ayrı ayrı risk faktörleri göz önünde bulunarak uygun antibiyotik tedavisi verilmelidir.
- Yaş, prostat biopsisi, TURP süresi, PSA, rezeke edilmiş ağırlık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kesin yargı için daha fazla hasta sayısına ve daha uzun izlem süresine gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Berry, S., et al., The Development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol, 1984. 132: p. 474-479.
2. Chute,C.G., Panser,L.A., Girman,C.J., Oesterling,J.E., Guess,H.A., Jacobsen,S.J., Lieber,M.M.: The prevalence of prostatism: A Population-Based survey of urinary symptoms. J.Urol., 150: 85-89, 1993.
3. Fang-Liu GU, Tong-Li Xia, Xiang-Tian Kong: Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. Urology, 44: 688-699, 1994
4. Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1994;17:495-507
5. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? Urology. 2000;56(suppl 5A):3-6.
6. Jacobsen SJ, Jacobsen DJ, Girman CJ, et al.. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. J Urol. 1997;158:481-487.
7. Holtgrewe HL, Ackermann R, Bay-Nielsen H et al. Report from the Committee on the Economics of BPH. In: Cockett ATK et al., eds. Third international consultation on benign prostatic hyperplasia (BPH). Jersey: Scientific Communication International, 1996, pp. 51-70.
8. Meigs JB, Barry MJ. Natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Kirby R et al., eds. Textbook of benign prostatic hyperplasia. Oxford: Isis Medical Media, 1996, pp. 125-135.
9. Boyle P. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia: risk factors and concomitance with hypertension. Br J Clin Pract 1994;74(Suppl):18-22.
10. Neal DE. The morbidity of transurethral resection of the prostate. Curr Opin Urol 1996;6:147-150
11. Emberton M, Harrison M, Williams RE. The clinical management of patients during hospital admission. Br J Urol 1995;75:301-316
12. Meibust WK, Peter PC. Transurethral prostatectomy: Immediate and post-operative complications. J Urol 1989;141:243-247
13. Roos NP, Wennberg JE. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1989;320:1120-1124
14. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horon TC. CDC definitions nosocomial Infections. Am. J Infect Control 1988;16:128-40

15. Pestolozzi DM, Boss HP, Knonagel H. Infectious complications after transurethral resection. *Helv Act Chir* 1992;59:497-500
16. Sayek İ. Cerrahide proflaktik antibiyotik kullanımı. *İnfeksiyon Bülteni* 1996;1:74-7
17. Thorpe AC, Cleary R, Coles J, Vernon S. Deaths and complications following prostatectomy in 1400 men in the northern region. *Br J Urol* 1994;74:559-565
18. Tanagho, E.A.: *Embryology of the Genitourinary System.: Smith's General Urology.* Tanagho, E.A., McAninch, J.W. 13'h. ed. A.B.D.: Appleton-Lange., 1992, 17-29.
19. Krongrad, A., Droller, J.M. : *Anatomy of the prostate.* hi: Lepor, H., Lawson, R.K.(eds) *Prostate Disease*, p. 17-27, W .B. Saunders Company, 1993.
20. Villers, A. , McNeal, J.E., Redwine, E.A. , et al: The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.* 142: 763-768, 1989.
21. Tanagho, E.A. : *Anatomy of the lower urinary tract.* hi: Walsh, P.C., Retik, A.B., Tamey, T.A., Vaughan E.D. (eds) : *Campbell's Urology*, 6th ed. p. 40-69, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992.
22. Stamey, T.A., McNeal, J.E. : *Adenocarcinoma of the prostate.* In: Walsh, P.C., Retik, A.B., Stamey, T.A., Vaughan E.D.(eds) : *Campbell's Urology*, 6th ed. p. 1159-1221 , W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992.
23. McNeal, J.E. : *The prostate and prostatic urethra: A morphologic study.* *J.Urol*, 1972, 107: - 1008 ,
24. Mostofi, F.K., Davis, C.J. , Sesterhenn, LA.: *Histopathology of prostate cancer.* In: Lepor, H. Lawson, R.K. (eds) : *Prostate Disease*, p. 229-256, W.B. Saunders Company, 1993.
25. Kirby RS, Christmas TJ: *Benign Prostatic Hyperplasia*, ed 2, London, Mosby International, 1997
26. Tanagho EA: *Anatomy of the genitourinary tract*; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): *Smith's General Urology*, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995.
27. Walsh, P., *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia*, in *Campbell's Urology*, R. Walsh, Vaughan, Wein: Editor. 1998. p. 1429-1452.
28. Guess, H., *Epidemiology and natural history of BPH.* *Urol. Clin. North Am*, 1995. 22: p. 247-261.
29. Isaacs, J., Coffey, DS, *Etiology and disease processes of BPH.* *Prostate*, 1989. 2 (2): p. 33-40.
30. Tsukamoto, T., et al, *Japanese men have lower increase in prostate growth and greater decrease in peak urinary flow rate with age than American men.* *J Urol*, 1995: p.153: 477A.
31. Dai et al, *Cigarette smoking and serum hormones in men.* *Am. J. Epidemiol*, 1998. 128: p.796.
32. Meikle, et al, *Nicotine and cotinine effects of 3 hidroxy steroid dehydrogenase in canine prostate.* *Life SCI*, 1998, 43: p.1845.
33. Chopra L. Et al, *Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis.* *Ann. Intern. Med*, 1973. 79: p.198.
34. Akdaş A., H. Çam and H. Özveri, *Benign Prostat Hiperplazisi*, in *Temel Üroloji*, Anafarta K. et al, Editors. 1998: p. 833-853.
35. Isaacs J., *Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death.* *Prostate*, 1984. 5: p. 545
36. McConnell J., *Prostatic growth: New insights into hormonal regulation.* *Br. J. Urol.*, 1995. 76 (1): p. 5-10.
37. Barrack E., P. Bujnovszky, and P. Walsh, *Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic, and malignant prostatic tissue: Cancer Res*, 1983. 43: p. 1107-1116.
38. Rennie, P., et al, *Relationship of androgen receptors to the growth and regression of the*

prostate. *Am. J. Clin. Oncol*, 1988. 11 (2): p. 13-17.

39. Husmann D., et al, Antipeptide antibodies to two distinct regions of androgen receptor localize the receptor protein to the nuclei of target cells in the rat and human prostate. *Endocrin*, 1990. 126: p. 2359-2368.
40. Alkibay T. and L. Tunç, Benign prostat hipertrofinin etyolojisi, in *Benign prostat hipertrofisi*, Anafarta K., Editor. 2001, Güneş Yayınevi: Ankara.
41. Walsh P. and J.Wilson, The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstenediol. *J Clin. Invest*, 1976. 57: p. 1093-1097.
42. Russell D. And J. Wilson, Steroid 5 α -reductase: Two genes/ two enzymes. *Annu. Rev. Biochem*, 1994. 63: p.25.
43. Brown C.T., Nuttall M.C.: Dutasteride: A new 5-alpha-reductase inhibitor for men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Prac*, 57(8): 705-709, 2003.
- 44 . Bartsch G., Rittmaster R.S., Klocker H.: Dihydrotestosterone and the concept of 5-alpha- reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*, 2002. 19: 413-425.
45. Moore R.J., et al, Concentration of dihydrotestosterone and 3-androstenediol in naturally occurring and androgen induced prostatic hyperplasia in the dog. *J Clin Invest*, 1979. 64: p.1003.
46. Barrack E. and S. Berry, DNA synthesis in the canine prostate: Effects of androgen and estrogen treatment. *Prostate*, 1987. 10: p. 45-46.
- 53
47. Partin A. et al, Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1991. 145: p.405-409.
48. McNeal J., Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. *Urol Clin North Am*, 1990. 17: p. 477.
49. Cunha G.R. et al, Hormone induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymalepithelial interactions. *Recent Prog Horm Res*, 1983. 39: p. 559.
50. Silver R et al, Expression and regulation of steroid 5-reductase 2 in prostatic disease. *J Urol*, 1994.152;p 433-37
51. McKeehan W and P Adams: Heparin binding growth factor/prostatropin attenuates inhibition of rat prostate tumor epithelial cell growth by transforming growth factor type. *In Vitro Cell Dev. Biol.*, 1988.24:p.243
52. Begun F et al: Regional concentration of basic fibroblastic growth factor in normal and benign hyperplastic human prostates. *J Urol*, 1995.153:p. 839843
53. McNeal JE: The prostate and prostatic urethra: a morphologic study. *J Urol* 1972;107:1008-1016.
54. Abrams P: Benign Prostatic Hyperplasia-symptoms and scoring. *Non-Surgical Treatment of BPH (Fitzpatrick JMed)* .Edinburg, Churchill Livingstone.1992
55. Bruskevitz, R.C.: The clinical evaluation of benign prostatic hypertrophy and prostatism. U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication. 87:2881,1987.
56. Chilton CP, Morgan RJ, England HR, Paris AMI, Blandy JP. A critical evaluation of the results of transurethral resection of the prostate. *Br J Urol*. 1978;50:542-546.
57. Roehrbom CG, Peters PC: Can transabdominal ultrasound estimation of postvoiding residual (PVR) replace catheterization? *Urology*. 31: 445-449, 1988.
58. Wilkinson AG, Wild SR; Is pre-operative imaging of the urinary tract worthwhile in the assesment of prostatism? *Br J Urol*. 70: 53-57, 1992.

59. Cockett ATK, Khovry S Aso Y, et al eds: Proceedings of the second International Consultation on BPH. Channel Islands, UK; Scientific Communication International Ltd, 1993.
60. McConnell J et al: Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline. No:8 AHCPR Publication. 1994. No. 582: p: 36-42
61. Kojima M et al: Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction measurement of bladder using ultrasonic measurement of bladder weight. The Journal of Urology, 1997. 157: p.476-479
62. Schafer W: Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. Urol Clin North Am. 1990.17:p.553
63. Abrams P.H: The result of prostatectomy a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. J Urol, 1979. 121(5):p.640-2
64. Schafer W: The value of free flow rate and pressure/flow-studies in the routine investigation of BPH patients. Neurourol Urodyn, 1988.7:219-21
65. Schafer W: Obstruction and unobstructed prostatic obstruction. A plea for urodynamic objectivation of bladder outflow obstruction in benign prostatic hyperplasia. World J Urol.1989.6:p.198-203
66. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH: The natural history of untreated "prostatism". Br J Urol.53: 613, 1981.
67. Craigen AA, Hickling JB, Saunders CR, et al: Natural history of prostatic obstruction: A prospective survey. JR Coll Gen Pract. 18: 226, 1969.
68. Udo Jonas and Klaus Höfner. Editorial: Symptom scores, watchful waiting and prostate specific antigen levels in benign prostatic hyperplasia. J Urol. 156; 1040-1041, 1996.
69. Fitzpatrick JM, Lynch TH: Phytotherapeutic agents in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 22: 407, 1995.
70. Fitzpatrick JM, Dreikorn K, Khovry S et al: The medical management of BPH with agents other than hormones or alpha-blockers. Proceedings of the 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) (Cockett ATK, Aso Y, Chatelain C, et al, ed.) Jersey Scientific Communication International. 443, 1993.
71. Finasteride Study Group: Finasteride (MK 906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Prostate. 22: 291, 1993.
72. Gormley GJ, Sioner E, Bruskewitz RC et al for the Finasteride Study Group: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med. 327: 1185, 1992.
73. Dixon CM. Transurethral needle ablation for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1995,22:441.
74. Schulman CC, Zlotta AR: Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: Clinical experience of a new office procedure for treatment of BPH J Urol. 1995,153:435A.
75. Moore E, Bracken B, Bremner W, et al: Proscar: Five year experience. Eur Urol. 28: 304, 1995.
76. Andersen J T, Ekman P, Wolf R, et al: Can Finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia. A placebo-controlled study. Urology. 46: 631, 1995.
77. Lepor, H. Shapiro, E.; This month in investigative urology: Alpha adrenergic innervation of the prostate. Insights in to pharmacology of BPH. J Urol 143:590, 1990.
78. Lars M Eri and Kjell J Tveter: a-Blockade in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol. 154: 923-934, 1995.
79. Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR, et al: The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the normative aging study. Am J Epidemiol. 1985, 121:78.
80. Stutzman RE. Open Prostatectomy. In: Glenn JF Ed. Urologic Surgery 4th ed. Lippincott company, Pennsylvania; 1991,585-602.

81. Orandı A. Transurethral incision of the prostate (TUIP): 646 Cases in 15 years. *Br JUrol.* 1985,57:703.
82. Bedük Y: Lazer Prostatektomi in: Özen H A, Özkardes H Ed. *Benign Prostat Hiperplazisi*, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 1996,214-225.
83. Le Duc A, Gilling PJ. Holmium laser resection of the prostate. *Eur Urol* 1999;35:155-160.
84. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, Fraundorfer MR. Combination Holmium and Nd: YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. *J Endourol* 1995;9:151-153.
85. Chun SS, Razvi HA, Denstedt JD. Laser prostatectomy with the holmium:YAG laser. *Tech Urol* 1995;1:217-221.
86. Campo B, Mutto A, Rigatti P, et al. TUNA: Clinical reability of a new procedure for prostatic obstruction treatment. *J Urol.* 1995,153: 533 A.
87. Dixon CM. Transurethral needle ablation for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1995,22:441.
88. Schulman CC, Zlotta AR: Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate :Clinical experience of a new office procedure for treatment of BPH *J Urol.* 1995,153:435A.
89. Schulman CC, Zlotta AR: Transurethral needle ablation of the prostata new treatment BPH using low-level radiofrequency. *Curr Opin Urol.* 1995,5:35.
90. Gelet A, Chapelon JX, Margonari I, et al. High-intensity focused ultrasound experimentation on human benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol.* 1993,23: 44.
91. Susani M, Madersbacher S, Kratzik C, et al. Morphology of tissue destruction induced by focused ultrasound. *Eur Urol.* 1993,23: 34.
92. Jay B Hollander, MD, and Ananias C Diokno , MD: Prostatism; Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 23 (1): 1996,75-86.
93. Dowd, J.: Balloon dilatation of the prostate. *Uro. Clin. North Am.* 1990, 17: 67 U.
94. Concato J, Horwitz RI, Feinstein AR, et al. Problems of comorbidity in mortality after prostatectomy. *JAMA.* 1992,267: 1077.
95. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1989,320:1120.
96. McGowan S, Smith G: Anesthesia for transurethral prostatectomy: a comparison of spinal introduced analgesia with two methods of general anesthesia. *Anesthesia.* 1980,35:847.
97. Nielson K, Anderson K, Asbjorn J, et al: Blood loss in transurethral prostatectomy: epidural versus general anesthesia. *Int Urol Nephrol.* 1987,19:287.
98. Aagaard J, Jönler M, Fugisig S, et al. Total transurethral resection versus minimal transurethral resection of the prostate, 10 year follow-up study of urinary symptoms, uroakımmetry and residual volume. *Br J Urol.* 1994,74:333.
99. Mebust W KS: Transurethral surgery. in: Walsh P C, Retik A B, Stamey T A, Vaughan E D Jr, ed. *Campbell's Urology* 6th edition. Philadelphia, Saunders 1992, Vol 3, 2900.
100. Holtgrewe HL, Mebust WK, Dowd JB, et al. Transurethral prostatectomy; practice aspects of the dominant operation in American Urology. *J Urol.* 1989,141: 248.
101. Mebust W K, Höltgrewe H L, Cocke: A T K, et al: Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complication. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol.* 1989,141: 243.
102. Reckstein J. Using a modified electro-vaporıty loop and transurethral laser vaporization of the prostate. *J Urol.* 1995,154: 1785.
103. Narayan P, Twari A, Gorzatto M. Transurethral electro-vaporization of prostate: physical principles, result and complication. *Urology.* 1996;47:505.

- 104.Chodak CW,Plant M.Systemic antibiotic in urologic surgery: A critical review 1979;121:695-699
- 105.Viitanen J ,Talja M.Randomized controlled study of chemoprophylaxis in transurethral prostatectomy.J Urol 1993;150:1715-1717
- 106.Prokocimer P et. All. Short-term prophlactic antibiotics in patients undergoing prostatectomy.J Urol 1986;135:60-64
- 107.Abbou C,Chopin D,Nguyen M. Short-term pefloxacin prophylaxis in transurethral esection of the prostate.Rev Infect Dis Suppl 1989;11:1361
- 108.İnci R,Hilmioğlu S.Nozokimiyal fungal enfeksiyonlarda yaklaşım.Klimik Dergisi 2000;13:28-31
- 109.Lundstrom T,Sobel J:Nosocomial candiduria.A review.Clin Infect Dis 2001;32:1602
- 110.Bouza E,San Juan R,Munoz P,Voss A,On Behalf of the Co-operative Group of the European Study Group on nosocomial Infections(ESGNI).A European perspective on nosocomial urinary trakt infections II.Report on incidence,Clinical characteristic an outcome.Clin Microbiol Infect Dis 2001;7:532-42

