

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

Oktay DEMİRKESEN*

Prostat 3 farklı bölgeden oluşur. Bunlardan en geniş olan periferik zon, genç ve erişkin prostatın %70'ini oluşturur. Santral zon %25, transizyon zonu ise geri kalan %5'lik kısmı meydana getirir. Bu anatomik zonların önemi, farklı hastalıkların her bir zonda farklı oranlarda gelişmesidir. Örneğin prostat kanserinin %60-70'i periferik zondan, %10-20'si transizyon zondan ve %5'i santral zondan kaynaklanır. Oysa BPH (benign prostat hiperplazisi) sadece transizyon zondan gelişir.

BPH yaşlanma ile ilgili bir durumdur. Alt üriner sistem yakınmalarına (AÜSY) yol açarak hayat kalitesini etkiler. BPH'nın histolojik sıklığı araştırıldığında 30 yaş altı erkeklerde görülmediği ve görülme sıklığının bu yaştan sonra giderek arttığı belirlenmiştir. Seksenli yaşlarda ise bu oran yaklaşık %90 civarındadır. Palpe edilebilir büyüklüğe ulaşan prostat ise 60'lı yaşlarda %20, 80'li yaşlarda ise %45 olarak rapor edilmektedir. Ancak prostat büyümesi her zaman klinik yakınmalarla birlikte değildir. O halde burada histolojik bir tanı olan BPH terimi yerine, AÜSY'ya yol açan iyi huylu prostat büyümesine bağlı tıkanıklık kullanılması gereken asıl terimdir. AÜSY sıklığı da çalışmalarda benzer bir seyir ile karşımıza çıkmaktadır. Rahatsızlık veren AÜSY'nın da yaşla giderek artmakta ve 65 yaş üstü erkeklerin yaklaşık %30'unda görülmektedir.

ETYOLOJİ

BPH etyolojisi birçok faktörle ilişkilendirilebilir. Çalışmalar yaşlanma ve dihidrotestesteronun BPH oluşumu için gerekli olduğunu göstermektedir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda yaşlanma ile prostatın androjene daha hassas hale geldiğini gösterilmiştir. Bu konuda 2 teori üzerinde durulmaktadır. Birincisi stromal-epitelial etkileşimdir. Stromal hücreler, epitelial ve diğer stromal hücrelerin gelişimini bFGF (basic fibroblast growth factor) ve TGFβ (transforming growth factor β) gibi büyüme faktörlerini salgılayarak ayarlar. İkincisi teori ise yaşlanma ile kök hücrelerinin maturasyon sürecinin durdurulması ve programlı hücre ölümlerinin (apoptozis) engellenmesidir. Hayvan çalışmalarında yaşlanma etkisinin oluşmasında östrojen sinerjizminin de rolü olduğu gösterilmiştir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda, östrojenin androjen reseptörlerini uyararak steroid metabolizma-

sını değiştirdiği, intraprostatik dihidrotestesteron seviyesini artırdığı, androjen varlığında hücre ölümünü engellediği ve stromal kollajen yapımını uyardığı belirlenmiştir. Öte yandan kastrasyon daha önce tespit edilmiş BPH'nın gerilemesine ve AÜSY'nın azalmasına yol açar. LHRH analoglarının verilmesi de aynı şekilde prostatın küçülmesine ve idrar akım hızı ve yakınmaların azalmasını sağlar.

BPH'nın transizyon zondan kaynaklandığı daha önce belirtilmişti. BPH hücre artışı ile giden gerçek bir hiperplastik süreçtir ve değişik oranlarda stromal ve epitelial elemanlar içeren nodüler büyüme paterni gösterir. Stroma da yine değişik oranlarda kollajen ve düz adaleden oluşur. Histolojik yapıdaki farklılıklar medikal tedaviye olası yanıtı belirlediği için önemlidir. Düz adaleden yoğun ise alfa bloker, epitelial yapılar daha yoğun ise 5-alfa redüktaz tedavisine cevap daha iyidir. Kollajen yoğun bileşimdeki BPH ise heriki tedaviye de olumsuz yanıt verir. Transizyon zondaki hiperplastik nodüllerin büyümesi ile prostatın diğer bölgeleri itilerek cerrahi kapsül adı verilen yapı oluşur. Cerrahi kapsül ile transizyon zon arasındaki sınır, açık prostatektomide adenomu çıkartmak için kullanılan enükleasyon (adenomun kapsülden ayrılması) alanıdır.

FİZYO PATOLOJİ (Bkz. Üriner sistem tıkanıklıkları)

TANI

AÜSY tanısında kullanılan yöntemleri bu konuda geliştirilen kılavuzlar 3 grupta toplamaktadır. Birinci grupta kesin yapılması gerekenler vardır. İkinci grupta hekimin kendi kararına bırakılan, üçüncü grupta ise AÜSY tanısı için önerilmeyen yöntemler söz konusudur.

Birinci grupta bulunan, yani yapılması gereken yöntemler öykü alınması, yakınmaların skorlama ile değerlendirilmesi, fizik muayene, PSA ölçümü, kreatinin değerinin tespiti, tam idrar tetkiki, sıklık-hacim çizelgesi, işeme sonrası geride kalan idrar miktarının belirlenmesi ve idrar akım hızı tayinidir.

Öyküde AÜSY sebep olabilecek nörolojik ve metabolik hastalıklar (Diabetes Mellitus), üretra darlığı sorgulanmalı ve geçirilmiş operasyonlar ile kullanılan ilaçlar not edilmelidir.

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Yakınmaların değerlendirilmesi için çoğunlukla hastanın kendi başına doldurması gereken uluslararası prostat yakınma skorlaması (I-PSS) kullanılmaktadır. Bu formda 3'ü depolama (sıklık, sıkışma, nokturi), 3'ü boşaltım (kesintili idrar etme, zayıf idrar akımı, ıkınma), 1'i ise işeme sonrası AÜSY'ni araştıran 7 soru bulunmaktadır. Her sorunun cevabı 0 ile 5 arasında skorlanmakta, dolayısı ile toplam skor 0 ile 35 arasında değişmektedir. Hastanın I-PSS'yi 0-7 ise hafif, 7-19 ise orta, 20-35 ise şiddetli AÜSY'yi olduğu kabul edilir. Bu formda ayrıca hastanın bu yakınmalarının devamı halinde kendini nasıl hissedeceği ile ilişkili ek bir hayat kalitesi değerlendirme sorusu da bulunmaktadır (Şekil 1).

Şekil 1: Uluslararası prostat yakınma skorlaması (I-PSS)

ULUSLARARASI PROSTAT SEMPTOM SKORU (I-PSS)*							ÜRİNER SEMPTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ*	
Soru	0	1	2	3	4	5	0	6
1. Sık idrar yapma (gece hariç)	0	1	2	3	4	5	0	6
2. Sık idrar yapma (gece dahil)	0	1	2	3	4	5	0	6
3. İdrar yaparken kesinti	0	1	2	3	4	5	0	6
4. İdrar yaparken zorlanma	0	1	2	3	4	5	0	6
5. İdrar yaparken acı	0	1	2	3	4	5	0	6
6. İdrar yaparken kan	0	1	2	3	4	5	0	6
7. İdrar yaparken ağrı	0	1	2	3	4	5	0	6

Fizik muayenede elle rektal muayene ve sınırlı nörolojik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Prostatın büyüklüğü ve kıvamı elle rektal muayene ile belirlenmelidir. Elle rektal muayene ile prostat büyüklüğünün değerlendirilmesi subjektiftir ve boyut büyüdükçe yanılma payı artar. Prostatın kıvamının sert ve/veya nodüler yapıda olması prostat kanserini akla getirir. Bu yönde ayırıcı tanı için gereken tetkikler mutlaka yapılmalıdır. Nörolojik değerlendirmede zihinsel durum, alt ekstremitte nöromusküler işlevi ve anal sfinkter tonusu bakılmalıdır.

Tam idrar tetkiki enfeksiyon ve hematuri tayini için önemlidir. AÜSY ile başvuran bu yaş grubundaki erkek hastaların yaklaşık %10'unda böbrek yetmezliği olasılığı bulunmaktadır. Bu hastalarda gelecekte olası postoperatif komplikasyonların önlenmesi için kreatinin değerinin tespiti gereklidir.

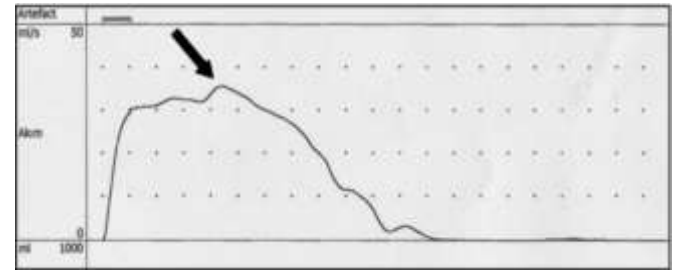
İyi huylu prostat büyümesi, prostat kanseri, üretrosistokopi veya prostat biopsisi gibi travmalar, kronik prostatit PSA'yi yükselten nedenlerdendir. PSA düzeyi, prostat büyüklüğü ve yaş ile direkt ilişkilidir. Ancak PSA ne kadar yüksekse kanser olasılığı o derece artar, bu nedenle yüksek PSA değeri olanlarda prostat kanseri mutlaka dışlanmalıdır. Son yıllarda AÜSY başvuran hastalarda başlangıç PSA düzeyinin iyi huylu prostat büyümesinde hastalığın seyrini öngören bir faktör olduğu belirlenmiştir.

Sıklık-hacim çizelgesi hastanın belli bir süre boyunca (örneğin 1 gün veya uzun süre) idrar sıklığını ve her seferde çıkan idrar hacmini gece ve gündüz kaydetmesidir. Yakınmaların sağlanması ve AÜSY sebebine yönelik ipucu vermesi açısından

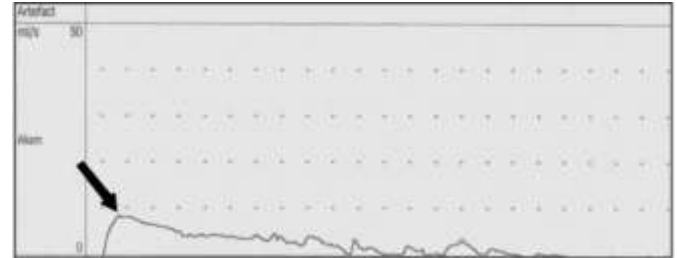
dan önemlidir. Ucuz, kolay uygulanabilir ve non-invazif olması nedeniyle mutlaka kullanılmalıdır.

İdrar akım hızı: Bu tetkik de basit ve non-invaziftir. İşeme volumü, tepe idrar akım hızı, ortalama idrar akım hızı, tepe idrar akımına ulaşma zamanı ve akım trasesi bilgileri elde edilir. En az iki kez yapılmalı ve işeme volumü 150ml üstünde olmalıdır. Tepe idrar akım hızı erkeklerde 20–25 ml/sn ve kadınlarda 25–30 ml/sn üstünde olmalıdır (Şekil 2a). Tepe idrar akım hızının 10 ml/sn altında olması büyük olasılıkla tıkanıklık veya zayıf kasılan detrusoru düşündürür (Şekil 2b).

Şekil 2a: Tepe akım hızı normal değerlerde (Qmax: 36 ml/sn) olan idrar akım eğrisi



Şekil 2b: Tepe akım hızı 10 ml/sn altında olan idrar akım hızı eğrisi



İşeme sonrası geride kalan idrar miktarının belirlenmesi mesane işlev bozukluğunun göstergesi olabilir. Bu nedenle, özellikle cerrahi tedavi düşünülen ve işeme sonrası geride kalan idrar miktarının 200–300 ml'nin üstünde olduğu hastalarda, ileri değerlendirme yapılmalıdır.

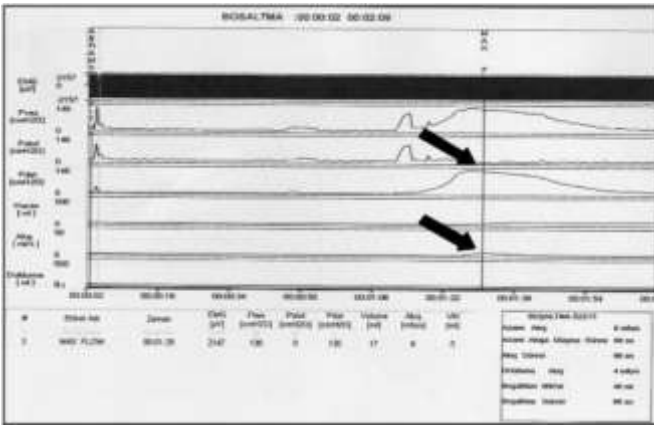
İkinci grupta yani hekimin kendi kararına bırakılanlar ise üst üriner sistem görüntülemesi ve basınç akım çalışmasıdır. Prostat görüntülemesi (transrektal) ve üretrosistokopi ise önerilmeyen ancak bazı özel durumlarda kullanılacak yöntemlerdir.

Üst üriner sistem görüntülemesi için ultrason veya intravenöz pyelografi önerilebilir. Karaciğer, retroperitonium ve alt üriner sistemin (mesane-prostat ve işeme sonrası geride kalan idrar miktarının tesbiti) daha iyi görüntülenmesi, varsa renal kitlelerin daha iyi değerlendirilmesi, radyasyon ve kontrast madde kullanılmaması ve ucuzluğu nedeniyle ultrason daha çok kullanılmaktadır. Üst üriner sistem değerlendirilmesinin mutlak yapılması gereken durumlar ise, hematuri, üri-

ner sistem enfeksiyonu, böbrek yetmezliği bulguları, geçmişinde üriner sistem taş hastalığı, tümörü veya cerrahisinin bulunmasıdır.

Basınç akım çalışması (BAÇ) (Şekil 3) invazif bir tetkik olduğundan isteğe bağlı tetkikler arasındadır. Mesane işlev bozukluğu veya bunu düşündürecek bulguları olan hastalarda cerrahi tedavi planlanıyorsa BAÇ mutlaka yapılmalıdır. BAÇ'nin yapılması gereken durumlar yaşın 50'nin altında

Şekil 3: Prostat büyümesi bulunan bir hastada BAÇ'da tepe idrar akımına denk gelen detrusor basıncının (PdetQmax) yüksek olduğu görülüyor (yüksek basınç, düşük akım)



80'in üstünde olması, işeme sonrası geride kalan idrar miktarının 300ml'den fazla olması, tepe idrar akım hızının 10ml/sn üstünde olması, nöropatik mesane şüphesi bulunması, geçmişinde radikal pelvik cerrahi veya başarısız BPH tedavisi olması ve depolamaya ait AÜSY belirgin olmasıdır.

Transrektal prostat görüntülemesi ve üretrosistostokopi tedavi planlarken prostat büyüklüğünün veya şeklinin (örneğin orta lob büyümesinin olup olmadığı) belirlenmesi gereken durumlarda kullanılabilir

TEDAVİ

İnceleme tamamlandıktan sonra tedavi alternatifleri konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Kesin cerrahi tedavi endikasyonları tekrarlayan refrakter idrar retansiyonu, tekrarlayan üriner enfeksiyon veya hematuri, prostat büyümesine bağlı tıkanıklık nedeniyle gelişen böbrek yetmezliği, mesane taşları, büyük mesane divertikülü bulunmasıdır. Ayrıca rahatsızlık derecesi yüksek AÜSY ve medikal tedaviye yanıt-sızlık durumlarında da hastayla tartışılarak cerrahi tedavi önerilebilir.

Bunlar dışında kalan durumlarda takipli bekleme veya medikal tedavilerden biri tercih edilmelidir.

Takipli bekleme hafif ve orta AÜSY olanlarda ve bu durumdan fazla rahatsızlık duymayanlara önerilir. Hasta hayat tarzı değişikliği konusunda bilgilendirilmeli ve düzenli takip

yapılmasının gerektiği anlatılmalıdır. Prostat hacminin 30ml, PSA düzeyinin 1,6 ng/ml, işeme sonrası geride kalan idrar miktarının 150ml, I-PSS'in 17'nin üstünde ve tepe idrar akım hızının ise 10ml/sn altında olması AÜSY ilerlemesi için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Bu risk faktörleri bulunan hastalarda diğer tedavi alternatiflerine geçilebileceği anlatılmalıdır.

Medikal tedavi de alfa blokerler, 5 alfa reduktaz inhibitörleri ve fitoterapi ajanları kullanılabilir.

Alfa blokerler: Prostat ve mesane çıkımında alfa 1 adreno-reseptörler yoğun olarak bulunur. Bu reseptörlerin bloke edilmesinin kısa sürede içinde yakınmalarda %20–50, idrar akım hızında ise %20–30 azalma sağladığı gösterilmiştir. Alfa blokerleri reseptör selektiviteleri ve yarılanma ömürlerine göre sınıflamak mümkündür (Tablo 1).

Tablo 1: Alfa blokerlerin sınıflaması

Nonselektif	Fenoksibenzamin
Kısa etkili alfa 1 reseptör blokeri	Prazosin
Uzun etkili alfa 1 reseptör blokerleri	Terazosin, alfuzosin ve doksazosin
Alfa 1a selektif bloker	Tamsulosin

Fenoksibenzamin ve prazosin değerleri ile eşdeğer etkinliğe sahip olmalarına rağmen yüksek yan etki profilleri nedeniyle kullanılmamaktadırlar. Diğerleri arasında ise klinik etkinlik açısından önemli farklılıklar bulunmamaktadır. Uzun etkili alfa 1 reseptör blokerlerinin günde 1 kez kullanımı mümkündür ve doz titrasyonuna gerek kalmaz. Sekiz haftalık bir tedaviden sonra hasta fayda görmezse tedavi bırakılmalıdır. İlaçlar arasında oranlar değişmekle birlikte başağrısı, postural hipotansiyon, başdönmesi, uyku hali, nazal konjesyon ve retrograd ejakulasyon bu tedavide görülen genel yan etkilerdir.

5 reduktaz alfa inhibitörleri (finasterid ve dutasterid) testosteronun dihidrotestesterona dönüşmesini bloke ederler. Bu gruptaki ilaçlar prostatın epitelial komponentini etkilerler ve prostat boyutunu küçültürken yakınmalarda azalmaya yol açarlar. Tedaviden maksimum etkiyi elde etmek için ilacın ortalama 6 ay kullanılması gereklidir. Yapılan çalışmalar prostatı <40 cm³ olanlarda bu tedavinin etkin olmadığını göstermektedir. Libido ve ejakulasyonda azalma, erektil işlev bozukluğu yan etkileridir. Bu grupta yer alan ilaçlar kullanıldığında serum PSA değeri yaklaşık %50 azalır. Bu nedenle prostat kanseri araştırılan hastalarda 5 reduktaz alfa inhibitörleri kullanıp kullanmadıkları mutlak sorgulanmalıdır. Ayrıca bu tedaviyi kullanan hastalarda prostatektomi ve akut idrar retansiyonu oranları da anlamlı olarak azalmaktadır. Son dönemde prostat büyümesine bağlı hematurilerin tedavisinde de 5 reduktaz alfa inhibitörleri kullanımı tanımlanmıştır.

Kombinasyon tedavileri alfa bloker ve 5 reduktaz alfa inhibitörlerinin birarada kullanılmasıdır.

Fitoterapi bitki veya bitki ekstralarının tıbbi amaçlarla kullanılması anlamına gelir. Avrupa ülkelerinde sıklıkla kullanılmaktadır. *Pygeum africanum* ve *serenoa repens* ile yapılan çalışmalar, bu ilaçların yan etkilerinin az, klinik etkinliklerinin de yeterli düzeyde olduğunu göstermektedir. Ancak etki mekanizmalarının tam bilinmemesi ve biyolojik etkilerinin belirsiz olması kullanımlarını kısıtlamaktadır.

Cerrahi tedavileri geleneksel ve minimal invazif olmak üzere iki bölüm halinde incelemek gerekir. Geleneksel cerrahi tedaviler de prostatın transüretal rezeksiyonu (TURP) ve açık prostatektomi olarak ikiye ayrılır. TURP endoskopik olarak gerçekleştirilen ve günümüzde iyi huylu prostat büyümelerinin cerrahi tedavisinde en sık uygulanan cerrahi yöntemdir. Orta lob büyümesi olmayan ve 20–30 gr prostatlarda transüretal prostat insizyonu (TUİP) da yapılabilir. Bu teknik-

te komplikasyonlar daha az olmakla birlikte uzun dönemde etkinlik daha azdır. TURP'da görülen komplikasyonlar işlemin uzunluğu ve prostat boyutu ile orantılı olduğundan 80-100ml üstündeki prostatlarda, mesane divertikül rezeksiyonu gerektiğinde ve mesane taşları olduğunda ise hastalara açık prostatektomi önerilmelidir. Geleneksel cerrahi tedaviler sonrası elde edilen I-PSS skoru ve idrar akım hızındaki iyileşmeler, medikal tedavi ve minimal invazif yöntemlere kıyasla daha fazladır. Komplikasyonlar operasyon sırasında veya sonrasında görülebilir. Kanama, transüretal işlemler sırasında kullanılan hipotonik sıvıların absorpsiyonuna bağlı TUR sendromu, retrograd ejakulasyon, erektil işlev bozukluğu idrar kaçırma, üretra veya mesane boynu darlığı bu komplikasyonlardandır. Minimal invazif tedavilerden en çok tanınanları ise lazer prostatektomiler, transrektal yolla uygulanan yüksek yoğunlukta ultrason (HIFU), transüretal iğne ablasyonu (TUNA), transüretal termoterapi (TUMT)'dir.