



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

**DUTASTERİD TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN  
PROSTAT DOKUSUNDAKİ HİPOKSİ  
İNDÜKLENEBİLİR FAKTÖR-1 ALFA VE VASKÜLER  
ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ  
EKSPRESYONUNUN İNCELENMESİ**

**Dr. OLCAY YILDIRIM**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE - 2014





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

**DUTASTERİD TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN  
PROSTAT DOKUSUNDAKİ HİPOKSİ  
İNDÜKLENEBİLİR FAKTÖR-1 ALFA VE VASKÜLER  
ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ  
EKSPRESYONUNUN İNCELENMESİ**

**Dr. OLCAY YILDIRIM**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. HAYDAR KAMİL ÇAM**

**Bu Tez Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimince  
2013.4.2.145 No'lu Proje Numarası İle Desteklenmiştir.**

DÜZCE - 2014

## ÖNSÖZ

Sadece üroloji eğitimimde değil iyi bir hekim, iyi bir insan olmam konusunda bana katkılarından dolayı başta tez danışmanım *Prof. Dr. H.Kamil Çam* ve diğer hocalarım *Prof. Dr. Ali Tekin* ve *Doç. Dr. Muhammet Ali Kayıkçı*'ya;

Tezimin hazırlanmasındaki emeklerinden dolayı *Doç. Dr. Havva Erdem* ve *Prof. Dr. Handan Ankaralı*'ya;

Bu zorlu süreçte gecemi, gündüzümü, nöbetimi, ekmeğimi paylaştığım, son beş yılda annemden, babamdan daha fazla gördüğüm mesai akadaşlarım, kardeşlerim, dostlarım *Yusuf Şenoğlu*, *Coşkun Kaçağan*, *Hamid Özmen*, *Dursun Baba* ve *Ekrem Başaran*'a;

Beni bu dünyaya getiren, düştüğümde kaldıran, bana yanlış doğruyu öğreten, kendilerinden çok beni düşünen annem *Hamide Yıldırım* ve babam *Celal Yıldırım*'a;

Her zaman yanımda olan beni kollayan ve seven abim *Uğur Yıldırım* ve kardeşim *Onur Yıldırım*'a, yeğenlerim *İlker* ve *Fatih*'e, bana su altını sevdiren *Dursun Atalay*'a (*mayk*);

Mesaimi paylaştığım güler yüzlü hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma;

Bu hayat yolunda bir ömür paylaşacağım, yanında yaşlanacağım, sırtımı dayayacağım, benden hiçbir zaman sevgisini, ilgisini esirgemeyen, zorlu zamanlarımda bana her zaman destek olan, benimle ağlayıp ben gülünce gülen, hayatımın güneşi eşim *Ayşegül Yıldırım*'a, her baba dediğinde beni kendisine bir kez daha aşık eden, kıvrıcık saçlarına kurban olduğum kızım *Şevval*'e ve ben bunları yazarken daha fasulye tanesi kadar olan inşallah sağlıklı doğacak bebeğime

**TEŞEKKÜR EDİYORUM...**

## ÖZET

**Amaç:** Benign prostat hiperplazisi (BPH) 50 yaş üzerindeki erkekler için oldukça önemli bir sağlık sorunudur. BPH progresif bir hastalık özelliği taşımakta olup; hematüri, renal yetmezlik, üriner sistem enfeksiyonları gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Tedavisinde medikal ajanlar son yıllarda önemli yer tutmaktadır. Medikal tedavide alfa reseptör blokerleri, 5 alfa redüktaz inhibitörleri, fitoterapi ve bunların kombinasyonu kullanılmaktadır. 5 alfa redüktaz inhibitörleri testosteronu dihidrotestosterona (DHT) çeviren enzimi inhibe eder. Bu sayede prostat hücrelerinde nükleer reseptörlere bağlanarak DNA sentezini arttıran ve hücre büyümesine neden olan DHT'ü azaltıp, BPH progresyonunu engellediği düşünülmektedir. 5 alfa redüktaz inhibitörleri finasterid ve dutasteriddir. Yapılmış çalışmalar, 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin prostat dokusunda anjiogenezi inhibe ettiği ve bu sayede transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) sırasındaki kanama miktarını azalttığı yönünde veriler içermektedir. Biz bu çalışmada bir 5 alfa redüktaz inhibitörü olan dutasterid tedavisi alan hastaların prostat dokusunda anjiogenezi gösteren hipoksi indüklenebilir faktör-1 alfa (hypoxia-inducible factor-1 alfa, HIF-1 alfa), vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF) ve mikrodamar yoğunluğu (microvessel density, MVD) ekspresyonunu inceleyerek dutasteridin anjiogeneze olan etkilerinin araştırılmasını planladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde BPH tanısı ile TUR-P indikasyonu alan hastalara son bir yıl içerisinde ameliyattan bir ay önce dutasterid 0,5 mg tablet günde 1x1 rutin olarak başlanmaktadır. Retrospektif olarak incelenerek, son bir yıl içerisinde kliniğimizde TUR-P yapılan ve çalışma kriterlerini karşılayan ardışık hastalar çalışma grubu olarak alındı. Kliniğimizde dutasterid tedavisinin rutin olarak kullanılmaya başlandığı tarihten önce TUR-P yapılan hastalar geriye dönük incelenerek, çalışma kriterlerini karşılayan ve herhangi bir şekilde dutasterid tedavisi almamış hastalar ardışık olarak kontrol grubu olarak alındı. Üriner sistem enfeksiyonu, mesane taşı, mesane tümörü, prostat kanseri, üretral kateteri olan, pelvik radyoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her iki grupta TUR-P sonrası elde edilen patoloji spesmenleri patoloji bölümünce incelenerek, her grubun prostat

dokusundaki, HIF-1 alfa ve VEGF ekspresyon düzeyleri ile MVD açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Dutasterid alan grupta kontrol grubuna göre VEGF ve HIF-1 alfa ekspresyon düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Dutasterid alan grupta MVD düzeyi kontrol grubuna göre düşük olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,205$ ).

**Sonuç:** BPH tedavisinde dutasterid kullanılması VEGF ve HIF-1 alfa düzeylerinde önemli derecede süpresyona neden olmaktadır. Cerrahi öncesi dutasterid tedavisi verilmesi kanamaya bağlı komplikasyon riskini azaltabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Benign prostat hiperplazisi, dutasterid, hipoksi indüklenebilir faktör-1 alfa, vasküler endotelyal büyüme faktörü, mikrodamar yoğunluğu, transüretal prostat rezeksiyonu

## İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

**Objective:** Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a significant health problem for men over the age of 50. BPH is a progressive disease which can lead to serious complications such as, renal failure, urinary tract infections and hematuria. In recent years medical agents play an important role in the management of BPH. Alpha receptor blockers, 5-alpha reductase inhibitors, phytotherapy and combinations of these are used for the medical treatment of BPH. 5-alpha reductase inhibitors inhibit the enzyme that converts testosterone to dihydrotestosterone (DHT). Thus, it prevents the progression of BPH by reducing DHT which binds to nuclear receptors in prostate cells causing increased DNA synthesis and cell growth. Current 5-alpha reductase inhibitors are finasteride and dutasteride. It was shown that 5-alpha reductase inhibitors reduce the amount of bleeding during transurethral resection of the prostate (TUR-P) by suppressing angiogenesis in prostate tissue. The current trial was planned to investigate three common parameters of angiogenesis, namely hypoxia-inducible factor-1 alfa (HIF 1-alfa), vascular endothelial growth factor (VEGF) and microvessel density (MVD) in patients receiving dutasteride.

**Materials and Methods:** The patients who underwent TUR-P routinely received dutasteride for a month prior to surgery during the last year at our clinic. These subsequent patients were than retrospectively compared with the previous consecutive TUR-P patients without dutasteride. Any additional disease such as urinary infections, bladder stones, bladder tumor, prostate cancer, urethral catheterization, pelvic radiotherapy constitutes the exclusion criteria. The histopathological spacemens of both groups were compared regarding the immnohistologiactal expressions of HIF-1 alfa, VEGF and MVD.

**Results:** VEGF, and HIF-1 alfa values were significantly lower in the dutasteride group compared with the control group ( $p < 0.05$ ). Although a decrease in MVD was detected in the dutasteride group, it was not significant ( $p = 0.205$ ).

**Conclusion:** Dutasteride administration in BPH results in statistically significant suppression of VEGF and HIF-1 alfa. Administration of dutasteride in patients prior to surgery may have the potential to decrease the complications related to blood loss.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia, dutasteride, hypoxia-inducible factor-1 alfa, vascular endothelial growth factor, microvessel density, transurethral resection of the prostate

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ .....	2
2.2. ETYOLOJİ.....	2
2.2.1. Androjenlerin Rolü .....	2
2.2.2. Androjen Reseptörleri .....	3
2.2.3. Östrojenler .....	3
2.2.4. Stromal- Epiteyal etkileşim.....	3
2.2.5. Büyüme Faktörleri.....	4
2.2.6. Genetik ve Ailesel Faktörler.....	4
2.3. PATOFİZYOLOJİ.....	4
2.4. TANI.....	5
2.4.1. Hikaye .....	5
2.4.2. Fizik Muayene .....	6
2.4.3. Laboratuvar Tetkikleri.....	6
2.4.4. Semptomatik Değerlendirme.....	7
2.4.5. Üroflovetri .....	7
2.4.6. Basınç-Akım Çalışması .....	8
2.4.7. Radyolojik Görüntüleme .....	8
2.5. TEDAVİ.....	9
2.5.1. Konservatif İzlem.....	9
2.5.2. Medikal Tedavi.....	9
2.5.3. Cerrahi Tedavi .....	11
2.5.4. Açık prostatektomi .....	11

2.5.5. Transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) .....	12
2.5.6. Transüretral prostat insizyonu (TUIP) .....	12
2.5.7. Lazer prostatektomi .....	12
2.5.8. Minimal invaziv tedaviler .....	12
2.6. MDV, HIF-1 ALFA ve VEGF'nin ANJİOGENEZİSTEKİ ROLÜ .....	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM:.....	14
3.1. Hasta Seçimi: .....	14
3.2. Histopatolojik Değerlendirme.....	14
3.4. İstatistiksel İncelemeler .....	15
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA .....	22
6. KAYNAKLAR .....	26
7. ÖZGEÇMİŞ .....	32

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

DHT: Dihidrotestosteron

TUR-P: Transüretral Prostat Rezeksiyonu

MVD: Mikrodamar Yoğunluğu (Microvessel Density)

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)

HIF-1 Alfa: Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1 Alfa (Hypoxia-İnducible Factor-1 Alfa)

AÜSS: Alt Üriner Sistem Semptomları

DRE: Digital (Parmakla) Rektal Muayene

PSA: Prostat Spesifik Antijen

IPSS: International Prostate Symptom Score

Qmax: Maksimum Akış Hızı

BAÇ: Basınç-Akım Çalışması

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) alt üriner sistem yakınmaları ile karakterize progresif bir hastalık olup erkekler için önemli bir sağlık sorunudur. BPH'ya bağlı infravezikal obstrüksiyonun oluşmasında prostat düz kasının oluşturduğu dinamik komponent ve büyüyen adenom dokusunun oluşturduğu statik komponent etkilidir. Bunun sonucunda da AÜSS (alt üriner sistem semptomları) gelişebilmektedir. Medikal tedavinin amacı bu iki komponentin oluşturduğu semptomları gidermektir. Medikal tedavide alfa blokerler, 5 alfa redüktaz inhibitörleri, fitoterapi ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Alfa blokerler BPH'nın medikal tedavisinde büyük yer tutmakla birlikte 5 alfa redüktaz inhibitörleri de son dönemde önem kazanmıştır. Finasterid ve dutasterid 5 alfa redüktaz inhibitörleri olup testosteronu dihidrotestosterona (DHT) çeviren enzimi inhibe ederler. Finasterid tip 2, dutasterid ise hem tip 1 hemde tip 2 izoenzimi inhibe etmektedir. DHT prostat hücresinde nükleer reseptörlere bağlanarak DNA sentezini uyarır ve hücre büyümesine neden olmaktadır.

BPH'nın endoskopik tedavisinde TUR-P altın standart yöntemdir. Kanama TUR-P'nin en önemli komplikasyonlarından biridir. Literatürde operasyon öncesi 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin kullanımının prostat dokusunda anjiogenezi baskılayarak TUR-P sırasındaki kanama miktarını azalttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, herhangi bir fark oluşturmadığını gösteren araştırmalar da mevcuttur (1-5). TUR-P sırasında oluşan kanama, mortalite ve morbiditenin yanı sıra; transfüzyon ihtiyacı, hastanede daha uzun kalış süresi, yüksek maliyet gibi sonuçlar da doğurabilmektedir.

Hipoksi indüklenebilir faktör-1 alfa (hypoxia-inducible factor-1 alfa, HIF-1 alfa), vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF) ve mikrodamar yoğunluğu (microvessel density, MVD) dokuda anjiogenezis göstergeleridir (6).

Biz bu çalışmada, kliniğimizde TUR-P öncesi dört hafta süreyle dutasterid tedavisi alan ve almayan hastaların prostat dokularındaki HIF-1 alfa, VEGF ve MVD ekspresyon düzeyleri üzerinden dutasteridin anjiogenezise olan etkilerini inceleyerek, dutasterid tedavisinin perioperatif kanama üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. EPİDEMİYOLOJİ**

BPH'nın standart bir tanımının olmaması ve hangi kritere göre BPH tanısının koyulacağına tam belirlenmemiş olması epidemiyolojik çalışmaların yapılmasını ve yapılan çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Farklı ülkelerden yapılmış çalışmalarda, BPH sıklığı farklılık göstermektedir. Ancak yapılan tüm çalışmalarda BPH görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Histolojik BPH'nın yapılan otopsi serilerinde 30 yaş altında hiç görülmediği, bununla birlikte 9. dekatta görülme oranının % 88'leri bulunduğu gösterilmiştir (7). Aynı çalışmada klinik BPH prevalansı 4. dekatta %8, 51-60 yaşlarda %50 olarak bulunmuştur. Ülkemizden geniş kapsamlı yapılmış BPH prevalansını gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. AÜSS'nı değerlendirme kriteri alan çalışmalar mevcuttur. Yaşları 40-79 arası 266 erkeğin dahil edildiği bir çalışmada katılımcıların sadece 14,8'inde AÜSS'nin olmadığı görülürken, %24,9'unun orta-şiddetli semptomlara sahip olduğu tespit edilmiştir (8).

### **2.2. ETYOLOJİ**

#### **2.2.1. Androjenlerin Rolü**

Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan LHRH hipofizden LH salgılanmasına yol açar. LH testisteki Leydig hücrelerinden testosteron üretimine neden olur. Prostat hücresinde bulunan 5 alfa redüktaz enzimi ile testosteron daha potent olan DHT'ye dönüştürülür. DHT nükleer reseptörlere bağlanarak androjen bağımlı transkripsiyonun ve protein sentezinin artışına neden olmaktadır. Androjenlerin puberte öncesi prostat gelişimine ve sekretuar fonksiyonlarının oluşmasına önemli katkısı olduğu, puberte gelişiminden önce kastre edilen ya da herhangi bir nedenle androjen üretiminde bozukluk olanlarda BPH gelişmediği bilinmektedir (9). Androjenlerin birçok büyüme faktörünü etkiliyor olmasının indirekt olarak prostat büyümesine katkısı olduğu düşünülmektedir.

### **2.2.2. Androjen Reseptörleri**

Androjen reseptörleri steroid hormon reseptörleri ailesindedir. Androjenlerle oluşturduğu kompleks ile DNA'ya bağlanarak mRNA sentezine ve ilgili proteinin sentezlenmesine neden olmaktadır. Androjen reseptörleri prostat, seminal vezikül, penis, beyin gibi androjen bağımlı birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. Prostatın diğer organlardan farklı olarak androjenlere cevap verme özelliği hayat boyu devam eder. Örneğin penis dokusunda puberte sonrası androjen reseptör miktarı azalırken, prostat dokusunda yaşla beraber hala yüksek kaldığı gösterilmiştir (10, 11). Hatta yaşla beraber androjenlerin azalmasına rağmen prostat dokusunda östrojen gibi bazı faktörlerin etkisi ile artan androjen reseptörleri nedeniyle prostat büyümesi devamlılık göstermektedir.

### **2.2.3. Östrojenler**

Östrojenlerin BPH gelişimdeki etkisini net olarak ortaya koyacak yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak yapılmış hayvan deneylerinde östrojenlerin androjenlerle sinerjistik etki göstererek androjen reseptörlerini uyardığı gösterilmiştir (12). Prostat dokusunda stromal hücrede alfa, epitelyal hücrede ise beta olmak üzere iki tipte östrojen reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörler oluşacak östrojen yanıtını belirlemektedir. İleri yaşta östrojen miktarının testosterona göre rölatif olarak yüksek olduğu ve BPH hastalarında prostat içerisindeki östrojen miktarının arttığını gösteren veriler bulunmaktadır (13).

### **2.2.4. Stromal- Epitelyal etkileşim**

Epitel hücresi, stromal hücre ve bu ikisinin arasında yer alan ekstrasellüler matriks etkileşimi hücre büyümesinde ve farklılaşmasında önemli rol oynar. Bu bağlantı çift yönlü sinyaller ile stroma epitelyum arasında bilgi akışını düzenler. Yaşlanma ile prostat dokusunda oluşan atipi, displazi, hiperplazi gibi değişmeler bu etkileşiminin ve organizasyonun değişimi ile oluşmaktadır. Normal hücre büyümesini kontrol eden stromal komponentteki defekt sonucu hücre büyümesinin durdurulmasının BPH oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Stromal-epitelyum etkileşiminin aydınlatılması BPH tedavisinde yeni yaklaşımların oluşmasına yardımcı olacaktır.

### **2.2.5. Büyüme Faktörleri**

Büyüme faktörleri, yüzeylerinde bu faktörler için reseptörleri bulunan hücreleri uyararak bir dizi transmembran sinyal mekanizmaları ile hücrenin bölünmesini veya değişikliklere uğramasını çoğunlukla aktive eden peptid yapıda moleküllerdir. Prostat dokusunda birçok büyüme faktörü tanımlanmıştır. Bunlardan temel fibroblastik büyüme faktörü (bFGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) prostat dokusunda büyümeyi aktive ederken; transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) epitelyal büyümeyi inhibe edici etki gösterir (14). BPH oluşumunda büyüme faktörleri yanında bunların steroid hormonlarla olan ilişkileri sonucu hücre çoğalması ve apoptozis dengesindeki değişmelerin de önemli olduğu bilinmektedir (15).

### **2.2.6. Genetik ve Ailesel Faktörler**

BPH'da genetik yatkınlığın olduğunu düşündüren önemli kanıtlar mevcuttur. Yapılan birçok çalışma BPH nedenli tedavi gören hastaların birinci derece yakınlarında da BPH görülme sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir. BPH nedenli prostatektomi yapılan 909 hastanın birinci derece yakınları ile kontrol grubunun birinci derece yakınlarının karşılaştırıldığı çalışmada klinik BPH sıklığının hasta yakınlarında yüksek olduğu görülmüştür (16). Geniş hasta sayılı bir diğer çalışmada yakınlarında BPH olan bireylerde, normal olan kişilere göre orta ve şiddetli AÜSS'nin olma riskinin arttığı gözlenmiştir (17).

BPH'nın ailesel ve genetik yatkınlığını gösteren önemli çalışmalar bulunmakla beraber BPH oluşumuna direkt neden olan veya prostat büyüme riskini arttıran gen ya da genler henüz tanımlanmamıştır.

## **2.3. PATOFİZYOLOJİ**

Anatomik olarak BPH transizyonel zondan gelişir. Başlangıçta periprostatik sfinkter komşuluğunda yerleşen nodüller zamanla büyüyerek tüm periüretral alanı kapatır. Histolojik olarak BPH prostatik hücre sayısındaki artışla karakterize hiperplastik bir süreçtir. Prostat dokusundaki glandüler ve stromal komponentlerdeki değişimler bu süreci belirler. BPH'nın erken döneminde esas olayın nodül sayısında artış olduğu görülmektedir (18). Bu dönemde transizyonel zon nodüllerinde, glandüler yapının stromaya oranla rölatif olarak daha hızlı artış gösterdiği

görülmektedir. Glandüler alandaki bu artış mevcut duktuslardan uzantılar halinde yeni duktus yapılarının hiperplazisi sonucu oluşmaktadır. BPH'nın ilerleyen dönemlerinde yeni nodül oluşumundan çok mevcut nodüllerde hacim artışı görülmektedir.

Büyüyen adenom dokusunun oluşturduğu obstrüksiyon etkisi, BPH semptomları oluşumunda önemli bir faktör olmakla birlikte işemedeki bozulmanın tek sebebi olmadığı da bir gerçektir. Nitekim prostat hacmi fazla olan her hastada şikayet olmaması veya düşük hacimli prostatlarda dahi AÜSS'nin oluşabilmesi, işeme dinamiğinin birçok faktöre bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bu durumun oluşmasına prostat kapsül yapısı, mesane fonksiyonları, yaşlanma, üretral akış dinamikleri, anatomik polimorfizm gibi birçok faktör neden olabilmektedir. Büyüyen prostat dokusunun kapsül tarafından sınırlanması üretraya yapılan basınçta artmaya neden olmaktadır. Prostat volümüne müdahale edilmeksizin prostat kapsülüne yapılan transüretral prostat insizyonunun uygun seçilmiş hastalarda alt sistem yakınmalarını düzelttiği gösterilmiştir (19). Adrenerjik sistem tarafından kontrol edilen prostat düz kası AÜSS'nin oluşmasında önemlidir. Alfa adrenerjik sistemin aktivasyonu düz kas tonus artışı ve üretral dirençte artmaya neden olmaktadır. BPH tedavisinde kullanılan alfa blokerler bu mekanizma üzerinden etki göstermektedir.

BPH ve semptomlarının oluşum patofiyolojisi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Süreç anatomik obstrüksiyonla başlar. Bunu takiben artan mesane içi basınç ve bu basıncın mesanede oluşturduğu değişimler işeme dinamiklerini etkilemektedir.

## **2.4. TANI**

### **2.4.1. Hikaye**

BPH değerlendirilmesinde hikaye önemli yer tutmaktadır. Hastanın semptomlarının süresi, herhangi bir medikal tedavi alıp almadığı, daha önce geçirilmiş bir üriner cerrahinin varlığı hastanın tedavisini planlamada yol gösterici olacaktır. Üriner retansiyon hikayesi, medikal tedaviye rağmen düzelme olmaması tedavide cerrahi gerekliliğini öngörmeye yardımcı olabilir. Hastada mesane kontraktilesini bozacak diyabet, serebrovasküler olay, Parkinson, multiple skleroz gibi hastalıkların sorgulanması mesane disfonksiyonu olasılığını düşündürebilir. Semptomimetik

ilaçların idrar yolu direncini arttırması ve antikolinerjiklerin mesane kontraktilitesini azaltması nedeniyle bu tür ilaçların hikayede sorgulanması uygun olacaktır.

#### **2.4.2. Fizik Muayene**

Dış genital muayene ve digital (parmakla) rektal muayene (DRE) fizik muayenenin özellikli kısmını oluşturur. Esasen genel bir muayene ve kaba bir nörolojik muayene ihmal edilmemelidir. Rektal muayene prostat boyutunu öngörmenin yanında olası bir prostat kanserinin veya rektal malignitenin yakalanmasını da sağlar. Ayrıca rektal muayene sırasında anal tonusun değerlendirilmesi nörolojik bir patoloji olup olmadığı yönünden fikir verebilir. Rektal muayenede prostat büyüklüğü yapılacak olan cerrahide endoskopik bir cerrahi mi ya da açık cerrahi tercihinin seçileceğini belirlemeye yardımcı olabilir. Dış genital muayene eksternal meada olabilecek bir darlığı, hipospadias varlığını ya da üretraya bası yapabilecek herhangi bir kitleyi fark etmeyi sağlayabilir. Ayrıca yapılacak abdominal bir muayene ile suprapubik hassasiyet ve mesanenin hissedilmesi üriner retansiyonun fark edilmesini sağlar.

#### **2.4.3. Laboratuvar Tetkikleri**

Serum ve idrar tetkikleri BPH tanısı koymaktan çok mesane tümörü, prostat kanseri gibi malignitelerin gözden kaçmasını engellemek veya BPH ile ortak semptomlara sahip olan üriner sistem enfeksiyonlarının tanısını koymaya yardımcı olur.

Tam idrar tahlilinde olası bir eritrosit varlığı hastada mesane tümörü olasılığını düşünmemizi sağlarken, lökosit ve bakteri olması enfeksiyon yönünden yönlendirici olabilir. Yapılan çalışmalar idrar tahlilinin malignite ve enfeksiyon için pozitif prediktif değerinin %4 – 26 aralığında değiştiğini göstermiştir (20, 21).

Serum kreatinin ölçümü BPH'ya sekonder oluşabilecek nefropatiyi göstermesi açısından önemlidir. Serum kreatininin yüksek saptanması durumunda üst sistem görüntülenmesi yapılması gerekmektedir.

Prostat spesifik antijen (PSA), DRE hastada prostat kanseri teşhisinde en önemli iki parametredir. BPH ile birlikte prostat kanseri varlığı hastanın mevcut tedavi planını değiştireceğinden PSA ölçümü yapılması önem arz etmektedir.

#### **2.4.4. Semptomatik Değerlendirme**

AÜSS depolama fazı (irrtatif) ve işeme fazı (obstrüktif) olmak üzere iki ana grup altında toplanmaktadır. Depolama fazı semptomları nokturi, pollaküri, urgensi, dizüri iken; işeme fazı semptomları işemeye başlama güçlüğü, idrar akımında azalma, kesik kesik idrar yapma, terminal damlama ve mesanede tam boşalma olmadığı hissidir. BPH hastalarında işeme fazı semptomlarının mesanenin boşalma fonksiyonlarındaki bozulma sonucunda oluştuğu düşünülürken, depolama fazı semptomlarının ise genel bir ifadeyle detrüsr insitabilitesinin ve mesane kompliyansındaki azalmanın sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Bu semptomları değerlendirmek için birçok anket geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde tüm dünyada en çok kabul göreni IPSS (International Prostate Symptom Score)'dir. Bu anket 7 soruya ek olarak yaşam kalitesi değerlendirmeyi amaçlayan bir soruyla beraber toplam 8 sorudan oluşmaktadır. İlk yedi soruda her soruya 0 ile 5 arasında puan verilerek toplamda 0 ile 35 arasında bir skor elde edilmektedir. Buna göre semptomlar 0-7 hafif, 8-19 orta, 20-35 şiddetli olarak üç katagoriye ayrılabilir. 8. soruda ise hastanın mevcut şikayetlerinin devam etmesi durumunda kendini nasıl hissedeceği sorularak mevcut durumun yaşam kalitesine etkisi kabaca değerlendirilmektedir. IPSS'in klinik uygulamadaki en önemli yeri tedavi etkinliğinin değerlendirmesi ve hasta takibinde kullanılmasıdır.

#### **2.4.5. Üroflovetri**

Üroflovetri hem noninvaziv bir tetkik olması hem de kolay ulaşılabilir olması nedeniyle BPH tanısında önemli yer tutmaktadır. Temel olarak işeme esnasında oluşan idrar akımının elektronik olarak kaydedilmesi mantığına dayanmaktadır. Saniyede işenen idrar hacmi, idrara başlamaya kadar geçen süre, maksimum akış hızı (Qmax), ortalama akış hızı, toplam işenen hacim ve işeme eğrisi gibi parametrelerin değerlendirilmesini sağlamaktadır. En az 150ml idrar volümü sağlandığında Qmax'ın 15 ml/sn'nin üzerinde olması normal olarak kabul edilmektedir. Üroflovetrik incelemede idrar akım hızının düşük olması obstrüksiyona bağlı olabileceği gibi detrüsr kontraktilesini etkileyen herhangi bir patoloji de bu sonucu doğurabilir. Qmax düşüklüğünün hangi duruma bağlı olduğu

üroflovetrik ölçüm ile ayırt edilemez (22). Basınç akım çalışması bu noktada önemli bilgi vermektedir.

#### **2.4.6. Basınç-Akım Çalışması**

Basınç-akım çalışması (BAÇ) işeme esnasında oluşan mesane basıncını, abdominal basıncı ve detrüör basıncını ölçmeye yarayan invaziv bir tetkiktir. Üretradan mesaneye yerleştirilen bir kateter ile intravezikal basınç ölçülürken, rektal yolla yerleştirilen diğer bir kateter ile abdominal basınç ölçümü yapılır. BAÇ işeme sırasında oluşan detrüör basıncını değerlendirmeye olanak sağlaması nedeniyle, idrar akım hızı düşük olan hastalarda bu durumun bir obstrüksiyona sekonder mi yoksa detrüör yetmezliğine mi bağlı olduğunun ayırt edilmesini sağlayabilmektedir. Ayrıca yüksek akım hızı ile beraber yüksek detrüör basıncının varlığı olası bir kompanse üriner obstrüksiyonu göstermesi açısından önemlidir. BAÇ hem invaziv hem de maliyetli bir tetkik olması nedeniyle her hastaya yapılması uygun olmayacaktır. Mesane fonksiyonunu etkileyen nörojenik veya sistemik hastalığı olanlarda, daha önce başarısız invaziv tedavi hikayesi olanlarda ve akım hızı düşük olup invaziv tedavi planlanan genç hastalarda, yüksek rezidüel idrarı olanlarda, esasen basit genel bir ifadeyle infravezikal obstrüksiyon varlığının şüpheli olduğu her türlü kompleks hastada BAÇ yapılması önerilmektedir (9).

#### **2.4.7. Radyolojik Görüntüleme**

Prostat boyutlarının değerlendirilmesi, prostatın mesaneye indentasyonunu ve eşlik eden mesane patolojilerinin belirlenmesi görüntüleme yöntemleri ile mümkündür. Ancak kılavuzlarda BPH hastalarında görüntüleme yöntemleri opsiyoneldir. Ultrasonografi yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bu konuda transrektal ultrasonografi prostat boyutunu belirlemede altın standart görüntüleme yöntemidir. Ancak işlemin invaziv olması yapılabirliğini engellemektedir. Manyetik rezonans anatomiyi daha iyi göstermesine rağmen hem maliyeti hem de her yerde bulunamaması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Dolayısıyla prostat büyüklüğü konusunda DRE genellikle yeterli bir bilgi sağlamaktadır.

Aynı şekilde mesane ve üst üriner sistemin de örneğin ultrasonografi ile bile her hastada rutin olarak görüntülenmesi maliyet-yararlılık ilkeleri açısından kılavuzlarda tavsiye edilmemektedir. Hematüri, böbrek fonksiyon yüksekliği,

geçirilmiş ameliyat veya taş öyküsü saptananlarda ise kesinlikle ihmal edilmemelidir. Ancak, pratikte genellikle kliniğe başvuran hastalarda bir ultrasonografi tetkiki istenmektedir. Bu insidental böbrek ve mesane kanserleri tanısı açısından bir avantaj sağlamaktadır.

## **2.5. TEDAVİ**

### **2.5.1. Konzervatif İzlem**

AÜSS her hastada ciddi rahatsızlık oluşturmayabilir. Konzervatif izlemde bu tarz hafif şikayeti olan hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve eğitim ile şikayetlerinin azaltılması ve gereksiz medikal tedavinin engellenmesi amaçlanmaktadır. Sıvı alımının düzenlenmesi, idrar miktarını arttıran gıdalardan (kafein, alkol) uzak durulması, zamanlı işeme, nefes egzersizleri, mesane kapasitesini arttırmak amaçlı idrar tutma egzersizleri gibi bir çok yaşam tarzı değişikliği ile şikayetlerde düzelmeye sağlanabilmektedir. Hafif AÜSS olan hastalar konzervatif izlem için uygundur. Wasson ve arkadaşları AÜSS olan hastalarda transüretal cerrahi ile konzervatif izlem seçeneklerini karşılaştırdıkları çalışmada transüretal cerrahinin semptomatik düzelmede daha üstün olduğu belirtilirken; hafif şikayeti olan ve cerrahiden çekinen hastalarda konzervatif izlemin uygun bir seçenek olduğu vurgulanmıştır (23).

### **2.5.2. Medikal Tedavi**

#### **2.5.2.1. Alfa adrenerjik blokerler**

Alfa adrenerjik blokerler BPH'da prostat düz kasının tonusunu azaltarak etki gösterirler. Alfa-1 adrenerjik reseptörlerin 1A, alfa 1B ve alfa 1D olmak üzere 3 tipi tanımlanmış olup, prostat dokusunda % 60 oranında 1A reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörlerin damar düz kasında var olması nedeniyle etki ettikleri reseptör alt tiplerine göre, alfa adrenerjik blokerlerin kan basıncını düşürücü etkileri bulunmaktadır. Alfa adrenerjik blokerler selektif ve non-selektif olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Fenoksibenzamin non-selektif iken, prazosin, alfuzosin, indoramin, terazosin, doksazosin, tamsulosin ve silidosin selektif etki göstermektedir. Tamsulosin hem 1A hem de 1D reseptörünü selektif bloke etmesi nedeniyle prostat obstrüksiyonunu gidermenin yanında detrusörde yüksek oranda bulunan 1D reseptörü üzerinden mesane dolum semptomlarına da olumlu etkisi

bulunmaktadır (24). Yapılan klinik çalışmalarda tüm alfa blokerlerin IPSS, üroflovetrik parametreler ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği gösterilmişken, alfa blokerler arasında bu etkinlik açısından anlamlı fark saptanmamıştır (25). Alfa adrenerjik blokerlerinin en sık gözlenen yan etkileri ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, ejakülasyon bozukluğu ve yorgunluktur. Alfa blokerlerin etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı meta-analiz sonucunda alfuzosin ve tamsulosinin, terazosin, doksazosin ve prazosine göre daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (26).

### **2.5.2.1. 5 alfa redüktaz inhibitörleri**

5 alfa redüktaz enzimi testosteronun DHT'a dönüşümünü sağlamaktadır. DHT bilinen en potent androjendir. Androjenlerin BPH oluşumdaki etkisi yatsınamaz. 5 alfa redüktaz enziminin 2 alt tipi bulunmaktadır. İnhibitör ajanlardan finasterid tip 2 izoenzimini, dutasterid ise her iki izoenzimi inhibe etmektedir. Bu enzimlerin inhibisyonu testosterona göre daha potent androjen olan DHT oluşumunu bloke eder. Androjenlerin baskılanması prostat büyüklüğünü azaltarak BPH'da obstrüksiyona neden olan statik komponenti azaltıcı etki oluşturur.

Finasterid tek izoenzim blokajı yapması nedeniyle serum DHT seviyesini kastre düzeye indiremez. Orta ve şiddetli semptomu olan 3040 hastanın dahil edildiği PLESS (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study) çalışmasında finasteridin plesaboya göre retansiyon riskini %57 azalttığı, Qmax ve semptom skorunu anlamlı olacak şekilde düzelttiği, prostat volümünü %18 azalttığı gösterilmiştir (27).

Dutasterid 5 alfa redüktaz enziminin her iki alt tipini de bloke etmesi nedeniyle DHT düzeyinde %90'ın üzerinde düşüşe neden olmaktadır (28). Oral alımı takiben 1-3 saat içerisinde serumda maksimum seviyeye ulaşır. Karaciğerde metabolize olmaktadır. Dutasterid 6 ay kullanımda serum PSA düzeyini %50 oranında düşürmektedir (29). Roehrborn ve arkadaşlarının 24 ay dutasterid tedavisinin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada semptom skorunda düzelmenin ilk olarak 3. ayda başladığı görülürken, tedavi sonunda IPSS'de %21'lik azalma gösterilmiştir. Prostat hacminde %25,7 azalma izlenmiştir. Placebo ile karşılaştırıldığında cerrahi ihtiyacını %48, retansiyon riskini %57 azalttığı görülmüştür (28). Tamsulosin ile dutasterid kombinasyonunun, monoterapi ile karşılaştırıldığı Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) çalışmasının 4

yıllık sonuçlarında kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre üriner retansiyon riskini azalttığı, klinik progresyonu engellediği gösterilmiştir. Kombinasyon tedavisi ile IPSS'de 6,3 puanlık düşüş sağlanırken Qmax'ta 2,4 ml/s artış sağlandığı görülmüştür (30).

### **2.5.2.3. Fitoterapi**

Fitoterapi bitki kaynaklı ilaçların BPH tedavisinde kullanılmasıdır. Özellikle Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Hypoxis Pooperi, Cucurbita Pepo, Radix Urticare, Calluna Vulgaris gibi birçok ajan tanımlanmakla birlikte en çok üzerinde çalışma yapılan Pygeum Africanum ve Serenoa Repens'tir. Tamsulosin ve finasterid ile eşit ekinlikte olduklarını ileri süren çalışmalar olmakla birlikte (31, 32) bu bileşiklerin etki mekanizması, kompozisyonları hakkında belirsizlik devam etmektedir ve bu nedenle daha çok randomize, plasebo kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **2.5.3. Cerrahi Tedavi**

Geçtiğimiz yüzyılın sonlarında BPH tedavisinde cerrahi kullanımı daha sık iken medikal tedavideki gelişmeler cerrahi gereksinimini azaltmıştır. BPH'ya bağlı komplikasyonlar gelişmesi durumunda cerrahi tedavi mutlak hale gelmektedir. Bunlar tekrarlayan üriner retansiyon, medikal tedaviyle düzeltilemeyen inatçı hematüri, tekrarlayan üriner enfeksiyon, mesane taşı, renal fonksiyonlarda bozulmadır. Mevcut medikal tedaviye rağmen başarılı olunamayan hastalarda da cerrahi yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Cerrahi yöntemler açık ve endoskopik yaklaşımlar olarak iki başlık altında toplanabilmektedir. Açık cerrahi önceleri sık başvuru olan bir yöntem iken endoskopik cerrahideki gelişmeler BPH tedavisinde açık cerrahinin yapılma oranlarını azaltmıştır.

### **2.5.4. Açık prostatektomi**

Suprapubik, retropubik ve perineal olmak üzere 3 farklı yaklaşım ile açık prostatektomi yapılabilir. Günümüzde endoskopik cerrahi yöntemlerdeki teknolojik gelişmeler nedeniyle daha büyük hacimli prostatlarda açık cerrahi tercih edilir olmuştur. Açık prostatektomi IPSS'de %63-86, yaşam kalitesinde %60-87 iyileşme sağlamaktadır (33). Prostat volümü 80-100 ml'den büyük olan, beraberinde

mesane divertikülü, mesane taşı olan veya ortopedik problemler nedeniyle litotomi pozisyonu verilemeyen hastalarda tercih edilmektedir.

#### **2.5.5. Transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P)**

BPH'nın cerrahi tedavisinde günümüzde altın standart tedavi yöntemidir. İşlemin amacı obstrüksiyona neden olan prostat adenom dokusunun mesane boynundan verumontanuma kadar rezeke edilmesidir. İlk kez Nesbit tarafından sistematik rezeksiyon yöntemi tanımlanmıştır (34). Günümüzde Flocks, Culp, Mauermayer gibi birçok farklı rezeksiyon yöntemleri kullanılmaktadır. Kanama, ekstrevasyon ve TUR sendromu en önemli komplikasyonlarıdır.

#### **2.5.6. Transüretal prostat insizyonu (TUIP)**

Her iki üreter orisinden başlayıp verumontanuma uzanan iki insizyon ile yapılır. Özellikle prostat hacmi 20-30 ml olan ve retrograd ejakulasyon istenmeyen genç hastalarda tercih edilmektedir.

#### **2.5.7. Lazer prostatektomi**

Lazer prostatektomi daha kısa kateterizasyon daha az kanama miktarı ile endoskopik tedavide önemli bir seçenektir. Lazerler çalışma prensiplerine göre vaporezasyon ve enükleasyon yapanlar olmak üzere iki farklı grup altında sınıflanabilir. Potassium Titanyl Phosphate (KTP) ve diod lazer voparizasyon üzerinden etki gösterirken; Holmium (Ho:YAG) ve thulium (Tm:YAG) lazerde ise enükleasyon yöntemi kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışma sonucunda lazer prostatektominin etkinliğinin klasik transüretal rezeksiyon ile benzer olduğu görülmüştür (35, 36).

#### **2.5.8. Minimal invaziv tedaviler**

Bu kapsamda aşağıdaki yöntemler sayılabilir:

- Yüksek şiddetle odaklanmış ultrasaund (HIFU)
- Transüretal iğne ablasyonu (TUNA)
- Transüretal mikrodalga tedavisi (TUMT)
- Alkol enjeksiyonu
- Prostatik stentler

- Balon dilatasyon

Bütün bu yöntemlerle ilgili çalışmalar mevcut olup, şu anki veriler henüz TUR-P'ye alternatif teşkil edemedikleri yönündedir.

## **2.6. HIF-1 ALFA, VEGF ve MDV'nin ANJİOGENEZİSTEKİ ROLÜ**

HIF-1 hipoksiye doku yanıtını belirleyen önemli bir proteindir. Hücre içi transkripsiyonun, vaskülerizasyonun, hücre differansiasyonunun, apoptozisin düzenlenmesinde, tümör hücrelerinde metastaz ve invazyon oluşumunda etkilidir (37). HIF-1 proteini HIF-1 alfa ve HIF-1 beta olmak üzere iki subüniteden oluşmaktadır. HIF-1 alfa subünitesi ortamdaki oksijen konsantrasyonuna bağlı olarak aktive olmaktadır. Hipoksi durumunda HIF-1 alfa hücre çekirdeğine geçerek HIF-1 beta ile kompleks oluşturur. Oluşan bu kompleks hücre içi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile anjiogenezisi indükler (38). BPH'da prostat hacmindeki artış dokuda göreceli bir hipoksik ortamın oluşumuna neden olmakta ve bu faktörlerin artışına sebep olmaktadır.

HIF-1 ile düzenlenen önemli bir anjiogenik aktivatör olan VEGF, 7 farklı alt tipi olan polipeptid yapıda bir büyüme faktörüdür. VEGF hücre membranında yerleşen tirozin kinaz özelliğindeki reseptörüne bağlanması hücre içi sinyal proteinlerinin aktivasyonuna neden olur. Oluşan sinyalin hücre çekirdeğine iletilmesi transkripsiyonun artmasına hücre çoğalmasına ve anjiogenezise neden olmaktadır (39).

MVD immunohistokimyasal marker olarak CD 31, CD 34, CD 105 antikorları kullanılarak belirlenebilir. Bu antikorlar ile boyanan endotel hücrelerinin sayısı ve yoğunluğu belirlenerek MVD değeri hesaplanır. MVD bir doku parametresi olarak anjiogenez ile ilgili önemli veri sağlamaktadır.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM:**

#### **3.1. Hasta Seçimi:**

Kliniğimizde Ocak 2011 yılından itibaren BPH tanısı ile cerrahi tedavi TUR-P indikasyonu alan ve prostat volümü 40cc'nin üzerindeki hastalara ameliyattan 1 ay önce dutasterid 0,5 mg tablet günde 1x1 rutin olarak başlanmaktadır. Retrospektif olarak incelenerek bu tarihler arasında kliniğimizde TUR-P yapılan ve çalışma kriterlerini karşılayan ardışık hastalar çalışma grubu olarak alındı. TUR-P öncesi dutasterid tedavisinin rutin olarak başlandığı tarihten (Ocak 2011) önce TUR-P yapılan, çalışma kriterlerini karşılayan ve herhangi bir şekilde dutasterid tedavisi almamış hastalar ardışık olarak kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm hastalara kliniğimize başvuruda serum PSA düzeyi, tam idrar tahlili, idrar kültürü, serum kreatinin düzeyi, transabdominal ultrasonografi yapıldı. PSA düzeyi 4 ng/dL üzerinde olan hastalara transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapıldı. Üriner sistem enfeksiyonu, mesane taşı, mesane tümörü, prostat kanseri, üretral kateterli, pelvik radyoterapi alan hastaların çalışma dışı bırakıldı. Hastalara aynı cerrah tarafından, 26-Ch rezektoskop (Karl-Stroz, Germany) ile monopolar TUR-P uygulandı. Çalışma grubunda (n:50) ve kontrol grubunda (n:50) hasta olacak şekilde iki grup oluşturuldu.

#### **3.2. Histopatolojik Değerlendirme**

TUR-P sonrası elde edilen patoloji spesmenleri operasyon sonrası %10 formaldehid solüsyonuna koyulmayı takiben parafin blok halinde muhafaza edildi. Seçilen hastalara ait parafin bloklardaki dokular immünohistokimyasal boyama yöntemleri ile CD 34, VEGF ve HIF-1 alfa antikoları kullanılarak boyandı.

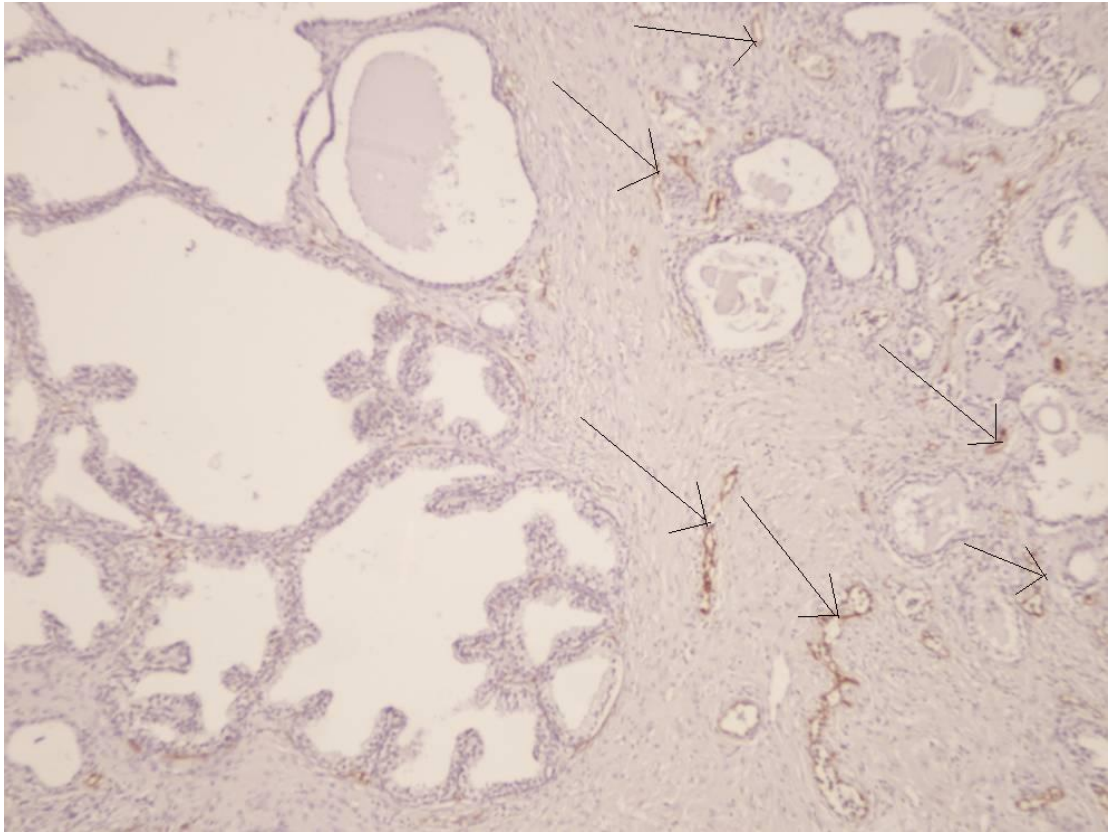
Prostat dokusundaki MVD belirlemek amaçlı mikrodamar endotel hücreleri, spesifik monoklonal CD 34 antikoları (Thermo Scientific (Neomarker), Biogen, USA, sulandırma oranı:1/100, primer antikor inkübasyon süresi 60 dakika) kullanılarak immün boyama ile belirlendi. Daha sonra her alan öncelikle düşük büyütme (x100) ile yüksek dansiteli boyanan mikrodamar bulunan 4 hiperplastik bölge ("hotspot") bulmak için tarandı (Resim-1). Bu bölgeler ("hotspot") yüksek büyütme (x400) ile incelenerek yüksek yoğunlukla boyanan mikrodamar sayısı bulunarak MVD belirlendi (40).

VEGF ekspresyonu monoklonal antikor (Thermo Scientific (Neomarker), Biogen, USA, sulandırma oranı:1/100, primer antikor inkübasyon süresi 60 dakika) ile değerlendirildi. VEGF tutulumunu belirlemek amaçlı sitoplazmik VEGF boyanma gösteren hücre yüzdesi kaydedildi (Resim-2). Buna göre 4 dereceye ayrıldı: (-) boyanma yok, (+) boyanma < %5, (++) boyanma %5 ile 25 arasında, (+++) boyanma > %25 olarak belirlendi (40).

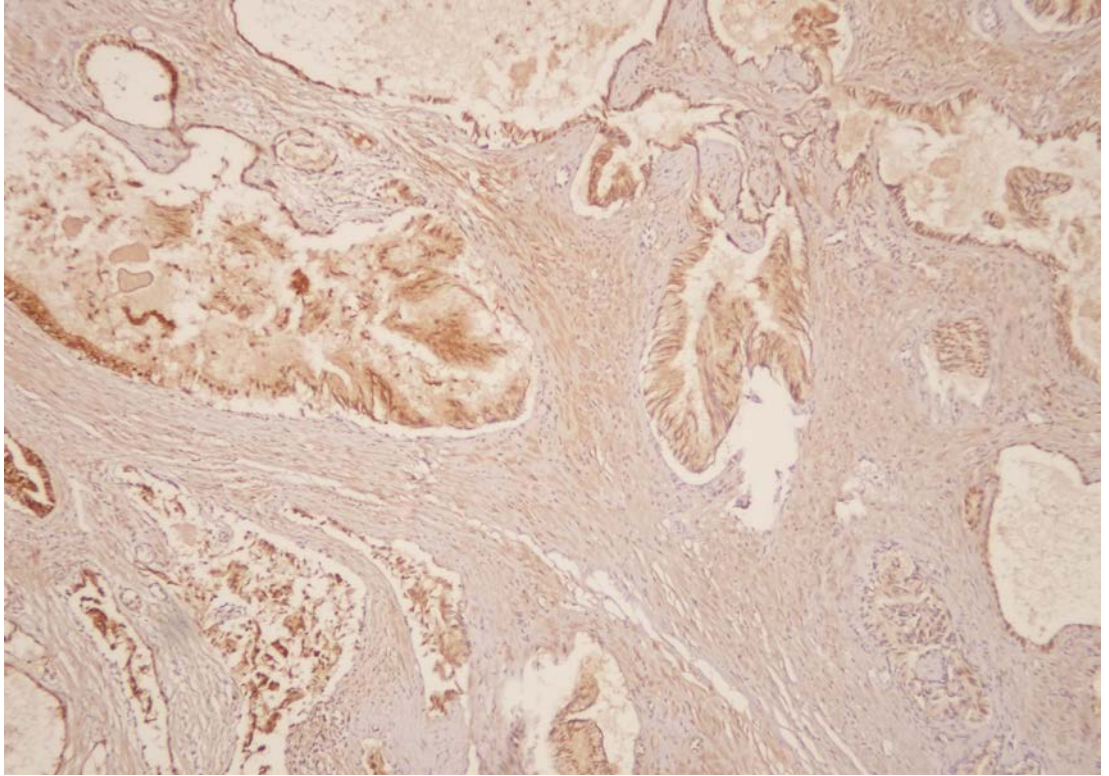
HIF-1 alfa incelenmesi monoklonal antikor (Thermo Scientific (Neomarker), Biogen, USA, sulandırma oranı:1/50, primer antikor inkübasyon süresi 60 dakika) kullanılarak yapıldı. HIF-1 alfa immünreaktivitesi nükleer boyanma ile değerlendirildi (Resim-3). Pozitif boyanan hücre yüzdesine göre (-) immün boyanma yok, (i) %10'undan az nükleer boyanma, (ii) % 10 ile % 50 arasında nükleer boyanma, (iii) % 50'den fazla nükleer boyanma olarak 4 dereceye ayrıldı (40).

### **3.4. İstatistiksel İncelemeler**

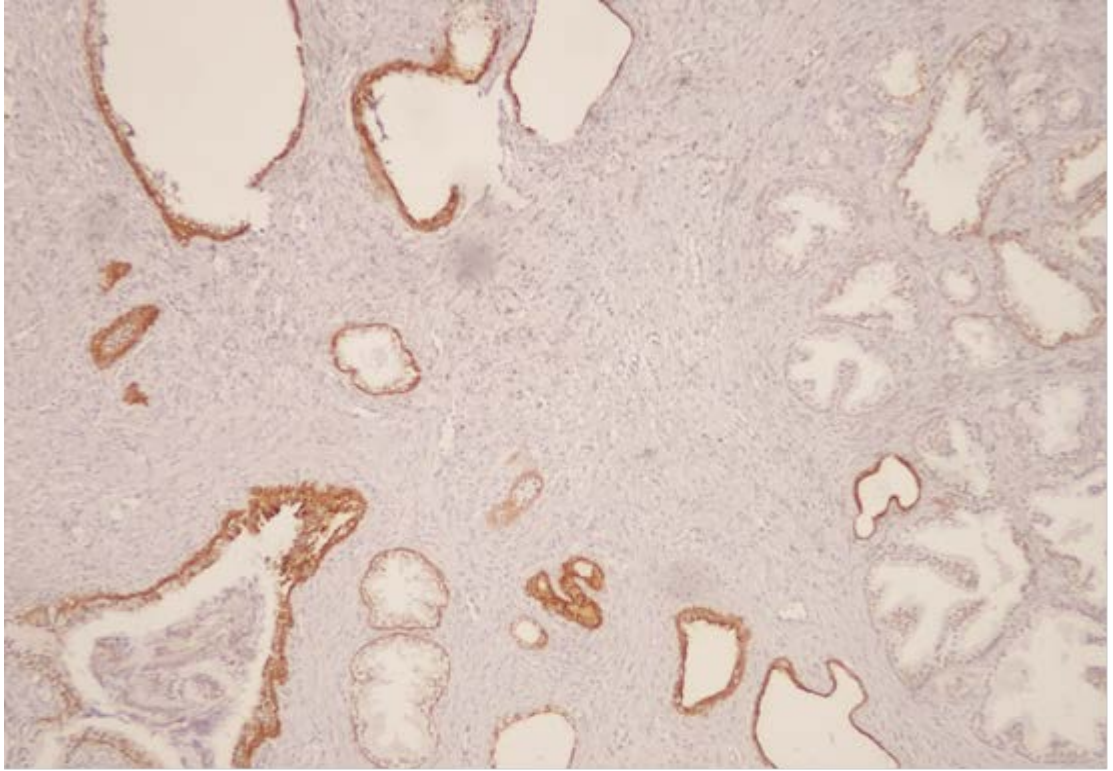
Araştırmanın istatistik analizinde PASW (SPSS, version 18) programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ve  $\pm$  standart sapma, sınıflandırılmış değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal özellikler bakımından dutasterid alan grup ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında independent samples t-test kullanıldı. VEGF ve HIF-1 alfa skorları ile gruplar arası ilişkiler uygun ki-kare analizi ile değerlendirildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  olarak alındı.



Resim 1. CD34 antikoruna ile boyanan prostat mikrodamar endotel hücreleri ok işaretleri ile gösterilmiştir (X100).



Resim 2. VEGF antikoru ile prostat dokusundaki +++ (>%25) immün boyanma (x100).



Resim 3. HIF-1 alfa antikorü ile prostat dokusundaki ii (10-50%) immün boyanma (x100).

#### 4. BULGULAR

Her iki gruptaki hastalara ait yaş, IPSS, prostat hacmi, PSA, üroflowmetrideki Qmax ortalama değerleri ve bu grupların ilgili değişkenler bakımından karşılaştırılmaları Tablo-1’de gösterilmiştir. Grup 1 operasyon öncesi 4 hafta süreyle dutasterid tedavisi alan hastaları temsil ederken, grup 2 ise ilaç kullanmayan hastaları (kontrol grubu) içermektedir. Buna göre her iki grup arasında bu parametreler açısından sonucu etkileyebilecek düzeyde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama PSA değeri ilaç alan grupta  $1,73 \pm 1,7$  kontrol grubunda  $1,7 \pm 1,8$ ’dir. İlaç alan grupta 4 hastaya, kontrol grubunda 8 hastaya PSA > 4 ng/ml olması nedeniyle prostat biyopsisi yapılmış, patoloji sonuçları benign olarak raporlanmıştır.

**Tablo-1:** Dutasterid alan grup ve kontrol grubunda genel parametrelerin karşılaştırılması (Independent samples t-test)

	Grup	N	Ortalama	S.D	p
Yaş	1	50	60,7200	7,00157	0,370
	2	50	62,0600	7,84911	
IPSS	1	50	18,2400	4,06358	0,264
	2	50	17,3200	4,12281	
Prostat Hacmi (cc)	1	50	60,1600	12,22804	0,586
	2	50	58,8800	11,14220	
PSA(ng/ml)	1	50	1,7300	1,70907	0,942
	2	50	1,7040	1,84822	
Qmax	1	50	9,5000	3,68256	0,273
	2	50	8,7400	3,18677	

Her iki gruba ait MVD ortalama değerleri Tablo-2’de gösterilmiştir. Dutasterid tedavisi verilen grubun MVD ortalaması kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,205).

**Tablo-2:** Dutasterid alan grup ve kontrol grubunda MVD karşılaştırması (Independent samples t-test)

	Grup	N	Ortalama	S.D	p
MVD	1	50	10,7000	4,53220	0,205
	2	50	11,8400	4,39555	

Dutasterid tedavisi alan grup (Grup 1) ile kontrol grubunun (Grup 2) sitoplazmik VEGF boyanma yüzdesine göre dağılımları Tablo-3'te belirtilmiştir. Tablo incelendiğinde, ilaç alan grubun %72'sinin ++ (%5 ile %25), kontrol grubunun ise %50'sinin +++ (>%25) boyanma aralığında olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda, ilaç alan gruba göre ++ (%5 ile %25) boyanma daha düşük iken, +++ (>%25) boyanma sıklığı daha yüksektir. Sitoplazmik VEGF boyanma seviyelerinin dutasterid tedavisi alan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir (p=0,039).

**Tablo-3:** Dutasterid alan grup ve kontrol grubunda VEGF karşılaştırması ( Ki-kare testi)

		Grup		p	
		1	2		
VEGF	-	Sayı	0	0	0,039
		%	0,0%	0,0%	
	+ (<%5)	Sayı	0 <sub>a</sub>	1 <sub>a</sub>	
		%	0,0%	2,0%	
	++ (%5-25)	Sayı	36 <sub>b</sub>	24 <sub>a</sub>	
		%	72,0%	48,0%	
	+++(>%25)	Sayı	14 <sub>b</sub>	25 <sub>a</sub>	
		%	28,0%	50,0%	
Toplam		Sayı	50	50	
		%	100,0%	100,0%	

*Her bir sütunda yer alan alt indis harfleri (a,b) birbirinden farklı ise gruplar arasında anlamlı fark, aynı ise anlamlı fark yoktur.*

Dutasterid tedavisi alan grup (Grup 1) ile kontrol grubunun (Grup 2) nükleer HIF-1 alfa boyanma seviyelerinin dağılımlarının incelenmesi sonucunda elde edilen tanımlayıcı değerler Tablo-4'te verilmiştir. Tablo incelendiğinde, kontrol grubunun %66'sının i (<10%) boyanma aralığında, dutasterid alan grubunun ise %44'ünün hiç

boyanmanın olmadığı bölümde toplandığı görülmektedir. Dutasterid tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre nükleer HIF-1 alfa boyanma düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

**Tablo-4:** Dutasterid alan grup ve kontrol grubunda HIF-1 alfa karşılaştırması (Ki-kare testi)

			Grup		Toplam	p
			1	2		
HIF-1 alfa	-	Sayı	22 <sup>b</sup>	4 <sup>a</sup>	26	<0,001
		%	44,0%	8,0%	26,0%	
	i (<10%)	Sayı	20 <sup>b</sup>	33 <sup>a</sup>	53	
		%	40,0%	66,0%	53,0%	
	ii (10-50%)	Sayı	8 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	19	
		%	16,0%	22,0%	19,0%	
	iii (>50%)	Sayı	0 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	2	
		%	0,0%	4,0%	2,0%	
Toplam		Sayı	50	50	50	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

*Her bir sütunda yer alan alt indis harfleri (a,b) birbirinden farklı ise gruplar arasında anlamlı fark, aynı ise anlamlı fark yoktur.*

## 5. TARTIŞMA

BPH yaşlanan erkek için önemli bir sağlık sorunudur. Güncel tedavi yaklaşımları BPH'ya bağlı komplikasyonlar gelişmediği sürece cerrahiden çok medikal ajan kullanımı yönündedir. Medikal tedavide alfa blokerler önemli yer tutarken son dönemde 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin önemi artmıştır. Alfa blokerler prostat düz kas tonusunun oluşturduğu obstrüksiyon etkisini yani dinamik etkiyi azaltırken, 5 alfa redüktaz inhibitörleri prostat stromasının oluşturduğu statik etkiyi engellemektedir. Yapılan birçok çalışmada 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin prostat hacmini azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (28, 41, 42).

Androjenlerin prostat dokusu üzerinde mitojenik etkisinin varlığı aşikardır. 5 alfa redüktaz inhibitörleri, testosteronun daha potent olan DHT'a dönüşünü engelleyerek prostat üzerindeki androjenik etkiyi azaltırlar. Androjenler prostat dokusu için anjiogenetik aktiviteye sahiptir. Alice ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fetal prostat fibroblast kültüründe DHT uygulanması sonrası VEGF, mRNA düzeyinin arttığını ve bu artışın iki haftada maksimum seviyeye ulaştığını göstermişlerdir (43). Ayrıca kastrasyon uygulanan ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, kastrasyon sonrası prostat dokusunda kanlanmanın azaldığı ve daha sonra dışarıdan testosteron verildiğinde kanlanmanın tekrar normal düzeylere geldiği gösterilmiştir (44, 45). Bu da androjenlerin prostat anjiogenezisini arttırdığını ve androjen baskılayıcı tedavilerin anjiogenezisi de baskılayacağı tezini desteklemektedir.

5 alfa redüktaz inhibitörlerinin anjiogenezis üzerine etkilerini inceleyen literatür çalışmaları daha çok finasterid ile yapıldığı ve anjiogenezisin değerlendirilmesinde MVD, HIF-1 alfa ve VEGF düzeylerinin kullanıldığı görülmektedir. Paraek ve arkadaşlarının operasyon öncesi 6 hafta süreyle finasterid tedavisi verilen 12 hasta ile kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, finasterid alan grupta prostatik subüretral dokudaki VEGF ekspresyonunun ve MVD'nin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Ancak hiperplastik prostat dokusunda iki parametre açısından fark saptanmamıştır (46). Ülkemizden Memiş ve arkadaşları da BPH'ya bağlı hematüri şikayeti olan, cerrahi öncesi 4 hafta süreyle finasterid tedavisi alan hastalarda MVD açısından benzer sonuçlar bulmuşlardır (47). Ku ve arkadaşları

Kore'den yaptıkları çalışmada dutasteridin rat ve insan prostat dokusundaki HIF-1 alfa ve VEGF ekspresyonuna etkisini incelemişlerdir. Çalışmanın rat kolunda iki hafta süreyle 0,25 mg dutasteride verilen, 0,5 mg dutasteride verilen ve herhangi bir ilaç verilmeyen ratlar olmak üzere üç grup oluşturulmuştur. İki hafta sonra elde edilen prostat dokusunda reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ve western blot analiz ile HIF-1 alfa ve VEGF ekspresyonu incelenmiştir. Dutasterid alan her iki grupta da almayan gruba göre anlamlı olarak bu iki faktör ekspresyonunun azalmış olduğu sadece western blot analizinde HIF-1 alfa düzeylerinin her üç grup için aynı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmanın insan kolunda ise BPH nedeni TUR-P bekleyen 41 hastanın 21'ine operasyona kadar 2-4 hafta süreyle oral 0,5 mg dutasterid tedavisi verilmiştir. Prostat dokusunda MVD ve imminohistokimya ile HIF-1 alfa, VEGF düzeyleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (48).

BPH'nin cerrahi tedavisinde TUR-P en önemli tedavi yöntemidir. Kanama TUR-P'nin mortalite ve morbiditesini arttıran önemli bir komplikasyondur. Bu nedenle günümüzde daha az kanama oluşturacak endoskopik cerrahi yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu açıdan kanama azaltıcı bir medikal ajanın kullanılması şüphesiz önemli bir fayda sağlayacaktır. 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin angienez baskılanması yoluyla kanama üzerine olası etkisini inceleyen literatür çalışmalarına bakıldığında ise sonuçların birbirinden farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Bu konuda Zong ve arkadaşları; 10'u finasterid, 5 tanesi ise dutasterid olmak üzere 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin perioperatif kanama üzerine etkisini inceleyen çalışmaları değerlendirdikleri meta-analizde, preoperatif finasterid tedavisinin kanamayı azalttığı, dutasteridin ise intraoperatif kanama üzerine azaltıcı etkisinin olmadığı ancak bu konuda prospektif kontrollü çalışma yapılması gerektiği sonucunu bulmuşlardır (49). Pastore ve arkadaşlarının BPH nedeni cerrahi planlanan 71'i kontrol toplam 142 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada; çalışma grubuna operasyondan 6 hafta önce günde bir 0,5 mg oral dutasterid verilirken kontrol grubuna herhangi bir ilaç verilmemiştir. İki grup operasyon öncesi ve operasyondan 24 saat sonra serum hemoglobin ve hematokrit düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda operasyon sonrası dutasterid alan hastalarda kontrol grubuna göre hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin anlamlı şekilde daha az düştüğü

gözlenmiştir (1). Marlov ve arkadaşları 80cc ve üzeri prostat hacmi olan hastalarda operasyon öncesi 1 ay süreyle kullanılan dutasterid tedavisinin etkilerini inceledikleri çalışmada, perioperatif kanama miktarını dutasterid kolunda 93,6 ml bulurken kontrol kolunda 138,6 ml olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada dutasterid alan hastaların operasyon süresinin daha kısa, irrigasyon miktarının daha az ve kateter çekiliminin daha kısa sürede olduğu gösterilmiştir (2). Hahn ve arkadaşları 214 BPH hastası ile yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmada operasyon öncesi ve sonrası dutasterid alınmasının kanama miktarı ve postoperatif komplikasyon üzerine etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak her iki grup arasında fark saptanmamıştır (50). Ülkemizden Tunçel ve arkadaşlarının TUR-P öncesi 6 hafta süreyle dutasterid veya serona repens tedavisi alan hastalarla almayanları karşılaştırdıkları çalışmada intraoperatif kan kaybı ve serum hemoglobin düşüşü açısından anlamlı fark saptanmamışlardır (51). Kravchick ve arkadaşları çalışmalarında BPH nedeni 6 hafta süreyle dutasterid verilen hastalara tedavi öncesi ve sonrası yapılan transrektal doppler ultrasonografi ile kan akımını ölçerek dutasteridin prostat vaskülaritesine etkisini inceledikleri çalışmada dutasterid tedavisinin transizyonel zon ve periüretral alanda vaskülariteyi belirgin düzeyde azalttığı sonucuna varmışlardır (52).

Çalışmamızda operasyon öncesi dört hafta süreyle dutasterid tedavisinin anjiogenezis üzerine olan etkisi VEGF, HIF-1 alfa ve MVD ekspresyonları ölçülerek değerlendirildi. VEGF ve HIF-1 alfa ile boyanma düzeylerinin ilaç alan grupta kontrol grubuna göre düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. MVD düzeylerinin ilaç alan grupta daha düşük olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi. Ku ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 2-4 hafta süreyle dutasterid tedavisinin VEGF, HIF-1 alfa düzeylerinde azalmanın olduğu ancak istatistiksel olarak anlamsız olduğu, MVD düzeylerini değiştirmedığı sonucunu bulmuşlardı (48). Ancak bu çalışmada VEGF ve HIF-1 alfa düzeylerinde yeterli düşüşün sağlanamamasının, bizim çalışmamızda da MVD düzeylerinde anlamlı düşüşün olmamasının sebebinin ilaç verilme süresinin yetersiz olmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Nitekim Lekas ve arkadaşları yaptıkları çalışmada finasterid tedavisinin prostat dokusunda anjiogenezise etkisini incelemişler ve VEGF, HIF-1 alfa, MVD düzeylerinin ilaç alma süresi ile orantılı olarak azaldığı sonucunu bulmuşlardır (53). Bunların ışığında operasyon öncesi dutasterid

tedavisinin optimal kaç hafta süreyle verilmesinin uygun olacağı inceleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde dutasterid tedavisinin anjiogenezis ve kanama üzerine etkisini inceleyen çalışmalara bakıldığında net bir sonuca ulaşmak mümkün değildir. Bizim çalışmamızın daha önceki çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesinde ve yeni yapılacak çalışmaların dizayn edilmesinde katkısı olacaktır. Bununla beraber dutasterid tedavisinin kanama ve anjiogenezis üzerine etkisini inceleyecek randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamız dutasterid tedavisinin prostat dokusundaki anjiogenezis üzerine etkisini inceleyen en geniş hasta sayılı çalışma olması bakımından önemlidir. Ancak çalışmamızın retrospektif olması, dutasterid tedavisinin anjiogenetik faktör üzerine etkisine ek olarak çalışmaya kanama miktarı üzerine etkisini inceleyecek parametrelerin eklenmemiş olması eksiklikleridir.

Sonuç olarak çalışmamızın verileri göz önüne alındığında operasyon öncesi dört hafta süreyle dutasterid verilmesinin prostat dokusundaki anjiogenezisi baskılayacağı ve operasyon öncesi ve sonrası kanamaya olumlu etkisi olabileceği kanaatine varılmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Pastore AL, Mariani S, Barrese F, Palleschi G, Valentini AM, Pacini L, et al. Transurethral resection of prostate and the role of pharmacological treatment with dutasteride in decreasing surgical blood loss. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2013;27(1):68-70.
2. Martov AG, Ergakov DV. [The experience in dutasteride use before transurethral prostatic resection for large adenoma]. *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)*. 2008(4):46, 8-50, 2.
3. Lund L, Moller Ernst-Jensen K, Tarring N, Erik Nielsen J. Impact of finasteride treatment on perioperative bleeding before transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2005;39(2):160-2.
4. Hagerty JA, Ginsberg PC, Harmon JD, Harkaway RC. Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with transurethral resection of the prostate. *Urology*. 2000;55(5):684-9.
5. Ozdal OL, Ozden C, Benli K, Gokkaya S, Bulut S, Memis A. Effect of short-term finasteride therapy on peroperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (TUR-P): a randomized controlled study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2005;8(3):215-8.
6. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(5):1011-27.
7. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *The Journal of urology*. 1984;132(3):474-9.
8. Tuncay Aki F, Aygun C, Bilir N, Erkan I, Ozen H. Prevalence of lower urinary tract symptoms in a community-based survey of men in Turkey. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2003;10(7):364-70.
9. Walsh P. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia, in *Campbell's Urology*, R. Walsh, Vaughan, Wein. 1998:1429-52.

10. Roehrborn CG, Lange JL, George FW, Wilson JD. Changes in amount and intracellular distribution of androgen receptor in human foreskin as a function of age. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(1):44-7.
11. Barrack ER, Bujnovszky P, Walsh PC. Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic, and malignant prostatic tissues: characterization of nuclear salt-resistant receptors. *Cancer research*. 1983;43(3):1107-16.
12. Snyder PJ, Rudenstein RS, Gardner DF, Rothman JG. Repetitive infusion of gonadotropin-releasing hormone distinguishes hypothalamic from pituitary hypogonadism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1979;48(5):864-8.
13. Partin AW, Oesterling JE, Epstein JI, Horton R, Walsh PC. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 1991;145(2):405-9.
14. Sporn MB, Roberts AB. TGF-beta: problems and prospects. *Cell regulation*. 1990;1(12):875-82.
15. Rennie PS, Bruchovsky N, Goldenberg SL. Relationship of androgen receptors to the growth and regression of the prostate. *American journal of clinical oncology*. 1988;11 Suppl 2:S13-7.
16. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 1994;152(1):115-9.
17. Roberts RO, Jacobsen SJ, Rhodes T, Girman CJ, Guess HA, Lieber MM. Natural history of prostatism: impaired health states in men with lower urinary tract symptoms. *The Journal of urology*. 1997;157(5):1711-7. Epub 1997/05/01.
18. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology. *The Urologic clinics of North America*. 1990;17(3):477-86.
19. Orandi A. Transurethral incision of prostate (TUIP): 646 cases in 15 years--a chronological appraisal. *British journal of urology*. 1985;57(6):703-7.
20. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ, 3rd. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1986;256(2):224-9.

21. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Emoto SE, Wehbie JM. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *The Journal of urology*. 1987;137(5):919-22.
22. Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, Axelrod S. Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: the role of outflow. *The Journal of urology*. 1991;145(4):810-2.
23. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *The New England journal of medicine*. 1995;332(2):75-9.
24. Richardson CD, Donatucci CF, Page SO, Wilson KH, Schwinn DA. Pharmacology of tamsulosin: saturation-binding isotherms and competition analysis using cloned alpha 1-adrenergic receptor subtypes. *The Prostate*. 1997;33(1):55-9.
25. Debruyne FM. Alpha blockers: are all created equal? *Urology*. 2000;56(5 Suppl 1):20-2.
26. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *European urology*. 1999;36(1):1-13.
27. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;338(9):557-63.
28. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60(3):434-41.
29. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2003;44(1):82-8.
30. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical

outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *European urology*. 2010;57(1):123-31.

31. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *European urology*. 2002;41(5):497-506; discussion -7.

32. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *The Prostate*. 1996;29(4):231-40; discussion 41-2.

33. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European urology*. 2013;64(1):118-40.

34. Nesbit RM. Transurethral prostatectomy; with analysis of end results. *The interne*. 1946;12:119 passim.

35. Osterberg EC, No D, Otto BJ, Naftali I, Choi BB. A retrospective review of office-based 532-nm GreenLight laser prostatectomy in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2013;82(3):680-4.

36. Xia SJ, Zhuo J, Sun XW, Han BM, Shao Y, Zhang YN. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *European urology*. 2008;53(2):382-89.

37. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions. *Experimental & molecular medicine*. 2004;36(1):1-12.

38. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1alpha. *Cell death and differentiation*. 2008;15(4):621-7.

39. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological reviews*. 2004;56(4):549-80.

40. Lekas A, Lazaris AC, Deliveliotis C, Chrisofos M, Zoubouli C, Lapas D, et al. The expression of hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) and angiogenesis

markers in hyperplastic and malignant prostate tissue. *Anticancer research*. 2006;26(4b):2989-93.

41. Hudson PB, Boake R, Trachtenberg J, Romas NA, Rosenblatt S, Narayan P, et al. Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. The North American Finasteride Study Group. *Urology*. 1999;53(4):690-5.

42. Vaughan D, Imperato-McGinley J, McConnell J, Matsumoto AM, Bracken B, Roy J, et al. Long-term (7 to 8-year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60(6):1040-4.

43. Levine AC, Liu XH, Greenberg PD, Eliashvili M, Schiff JD, Aaronson SA, et al. Androgens induce the expression of vascular endothelial growth factor in human fetal prostatic fibroblasts. *Endocrinology*. 1998;139(11):4672-8.

44. Franck-Lissbrant I, Haggstrom S, Damber JE, Bergh A. Testosterone stimulates angiogenesis and vascular regrowth in the ventral prostate in castrated adult rats. *Endocrinology*. 1998;139(2):451-6.

45. Lekas E, Johansson M, Widmark A, Bergh A, Damber JE. Decrement of blood flow precedes the involution of the ventral prostate in the rat after castration. *Urological research*. 1997;25(5):309-14.

46. Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA, Vasjovic L, Hochberg DA, Basillote JB, et al. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. *The Journal of urology*. 2003;169(1):20-3.

47. Memis A, Ozden C, Ozdal OL, Guzel O, Han O, Seckin S. Effect of finasteride treatment on suburethral prostatic microvessel density in patients with hematuria related to benign prostate hyperplasia. *Urologia internationalis*. 2008;80(2):177-80.

48. Ku JH, Shin JK, Cho MC, Myung JK, Moon KC, Paick JS. Effect of dutasteride on the expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor and microvessel density in rat and human prostate tissue. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2009;43(6):445-53.

49. Zong HT, Peng XX, Yang CC, Zhang Y. A systematic review of the effects and mechanisms of preoperative 5alpha-reductase inhibitors on intraoperative

haemorrhage during surgery for benign prostatic hyperplasia. *Asian journal of andrology*. 2011;13(6):812-8.

50. Hahn RG, Fagerstrom T, Tammela TL, Van Vierssen Trip O, Beisland HO, Duggan A, et al. Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. *BJU international*. 2007;99(3):587-94.

51. Tuncel A, Ener K, Han O, Nalcacioglu V, Aydin O, Seckin S, et al. Effects of short-term dutasteride and Serenoa repens on perioperative bleeding and microvessel density in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2009;43(5):377-82.

52. Kravchick S, Cytron S, Mamonov A, Peled R, Linov L. Effect of short-term dutasteride therapy on prostate vascularity in patients with benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Urology*. 2009;73(6):1274-8.

53. Lekas AG, Lazaris AC, Chrisofos M, Papatsoris AG, Lappas D, Patsouris E, et al. Finasteride effects on hypoxia and angiogenetic markers in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2006;68(2):436-41.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

<i>İsim</i>	Olçay YILDIRIM
<i>Doğum Yeri</i>	Samsun
<i>Doğum Tarihi</i>	19.05.1982
<i>Medeni Durum</i>	Evli, 1 çocuk babası
<i>İlk Öğrenim</i>	Kazım Orbay İlkokulu, Samsun (1989-1994)
<i>Orta Öğrenim</i>	23 Nisan İlköğretim Okulu, Samsun (1994-1997)
<i>Lise</i>	Tülay Başaran Anadolu Lisesi, Samsun (1997-2000)
<i>Üniversite</i>	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara (2000-2006)

### Yayımlar:

### Yurt İçi Bildiriler:

1. Ali Tekin, Soner Çoban, Ali Kayıkçı, **Olçay Yıldırım**, Kamil Çam. İliyal konduitli hastada endoskopik bilateral retrograd üreteral kateterizasyon ve tek seansta bilateral perkutan nefrolitotomi. 1. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 23-26 Haziran 2010, Ankara (video sunum).
2. Coşkun Kaçağan, **Olçay Yıldırım**, Muhammet Ali Kayıkçı, Haydar Kamil Çam, Ali Tekin, Handan Ankaralı. Serbest PSA alt üriner sistem semptomları olan hastalarda prostat hacminin tahmininde total PSA'dan daha etkilidir. 1. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 3-7 Ekim 2012, Antalya (poster).
3. Ali Tekin, Ahmet Çalışkan, Selma Düzenli Geptiremen, Haydar Kamil Çam, **Olçay Yıldırım**, Hamid Özmen. Kalsiyum içeren böbrek taşı hastalarda idyopatik hipositratüri etyolojisinde Na-Sitrat Ko-Transporter Geni (SLC13A2) mutasyonunun rolü. 1. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 3-7 Ekim 2012, Antalya (sözlü sunum).

4. Ali Tekin, **Olçay Yıldırım**, Yusuf Şenoğlu, Muhammet Ali Kayıkçı, Haydar Kamil Çam. Nefron koruyucu cerrahinin 4 cm üzeri böbrek kitlelerinde etkinliği. 11. Üroonkoloji Kongresi, 6-10 Kasım 2013, Antalya (sözlü sunum).
5. Yusuf Şenoğlu, **Olçay Yıldırım**, Ali Kayıkçı, Kamil Çam, Ali Tekin. Kemik sintigrafisinde metastaz şüphesi olan her lokalize prostat kanserinde manyetik rezonans görüntüleme yapılmalı mı? 11. Üroonkoloji Kongresi, 6-10 Kasım 2013, Antalya (poster).
6. Ömür Memik, Haydar Kamil Çam, Ali Tekin, **Olçay Yıldırım**. 12 kadran prostat biyopsisi ile radikal prostatektomi patoloji sonuçlarının karşılaştırılması. 11. Üroonkoloji Kongresi, 6-10 Kasım 2013, Antalya (poster).

#### **Yurt Dışı Bildiriler:**

1. **Yıldırım O**, Kacagan C, Kayıkçı A, Dikici S, Aslantaş Y, Cam K. The association between restless legs syndrome and erectile dysfunction. EAU 8th South Eastern European Meeting (SEEM), 26-27 October 2012, Sofia, Bulgaria (sözlü sunum).
2. Senoglu Y, **Yıldırım O**, Kayıkçı A, Cam K, Tekin A. Is magnetic resonans imaging necessary for all patients who has clinically localized prostate cancer with a suspicious lesion on bone scintigraphy. EAU 9th South Eastern European Meeting (SEEM), 1-3 November 2013, Thessaloniki, Greece (sözlü sunum).

#### **Yurt İçi Yayınlar:**

1. **Olçay Yıldırım**, Kamil Çam. Lazer prostatektomi yaşam kalitesi açısından avantajlı mıdır? Üroonkoloji Bülteni, 2013; 12(4): 276-78.
2. **Olçay Yıldırım**, Kamil Çam. Mesane kanserinde hayat kalitesi tartışmaları. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2014;7(2):142-6.

