



T.C.

ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ

ANABİLİM DALI

**MEDİKAL TEDAVİYE YANITSIZ BENİGN PROSTATİK
OBSTRÜKSİYON VE AŞIRI AKTİF MESANE TANILI
HASTALARDA AYNI SEANSTA TURP VE İNTRAVEZİKAL
ONABOTULİNUMTOKSİN ENJEKSİYONUNUN ETKİNLİĞİ
VE GÜVENİLİRLİĞİ**

Dr. Elvin İSMAYILOV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2022



T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ
ANABİLİM DALI

**MEDİKAL TEDAVİYE YANITSIZ BENİGN PROSTATİK
OBSTRÜKSİYON VE AŞIRI AKTİF MESANE TANILI
HASTALARDA AYNI SEANSTA TURP VE İNTRAVEZİKAL
ONABOTULİNUMTOKSİN ENJEKSİYONUNUN ETKİNLİĞİ
VE GÜVENİLİRLİĞİ**

Dr. Elvin İSMAYILOV
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kadir ÖNEM

SAMSUN - 2022

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim Dalı Kliniđi'nde asistanlık eğitimim boyunca tüm bilgi tecrübelerinin severek benimle paylaşan ve hoşgörülerinin benden esirgemeyen tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalıőmamda her zaman benim yanımda olup yol gösteren tez hocam Doç.Dr.Kadir Önem'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca geçirdiğimiz güzel günler için birlikte çalıőtđım asistan arkadaşlarıma, sekreterlerimize, personellerimize, hemőirelerimize,

İyi bir uzman hekim olarak yetişebilmem için her zaman beni destekleyen anneme ve babama,

Zorlu asistanlık sürecinde yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eőim Leman İsmayılova'ya ve canım oğlum Nihata sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Elvin İSMAYILOV

BEYAN

“Medikal tedaviye yanıtıız Benign Prostatik Obstrüksiyon ve Aşırı Aktif Mesane tanılı hastalarda aynı seansta TURP ve intravezikal onabotulinumtoksin enjeksiyonu etkinlik ve güvenilirliği” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde temin ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

ÖZET

MEDİKAL TEDAVİYE YANITSIZ BENİGN PROSTATİK OBSTRÜKSİYON VE AŞIRI AKTİF MESANE TANILI HASTALARDA AYNI SEANSTA TURP VE İNTRAVEZİKAL ONABOTULİNÜMTOKSİN ENJEKSİYONUNUN ETKİLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Amaç: Benign prostat hiperplazisi (BPH) histopatolojik olarak epitelyal ve stromal hücrelerin prostatın periüretral kısmında çoğalmasıyla karakterizedir. Üriner sistem semptomlarına sahip erkek hastalarda BPH'a bağlı oluşan mesane çıkış obstrüksiyonuna (BPH'a ve ya obstrüksiyona) sekonder Detrusör Aşırı Aktivitesi eşlik edebilir. Bu çalışmada Medikal tedaviye yanıtız benign prostatik obstrüksiyon ve AAM semptomları olan hastalara aynı seansda yapılan transüretral prostat rezeksiyonu ve intravezikal botulinumtoksinin etkinliğini ve güvenirliliğini değerlendirmeye ve antimuskarinik kullanan hasta grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde Mayıs 2014 ve Aralık 2021 tarihleri arasında benign prostat hiperplazisine bağlı inkontinansı olan ve TUR-P veya TUR-P ile eşzamanlı intravezikal botulinumtoksin enjeksiyonu yapılan 68 hasta çalışmaya alındı ve retrospektif olarak verileri çıkarıldı. Hastalar botulinumtoksin ve antimuskarinik gruplarına ayrıldı. Botulinumtoksin grubundaki hastalara aynı seansda TURP ve mesaneye Onabotulinumtoksin enjeksiyonu yapıldı. Antimuskarinik grubundaki hastalara sadece TURP yapıldı ardından antimuskarinik kullanımı inkontinans varlığına göre devam edildi. Bütün hastalar cerrahi öncesi anamnez, parmakla rektal muayene bulguları, ayrıntılı fizik muayene (FM), üroflowmetri, rezidüel idrar ölçümü, serum PSA, tam idrar tahlili, idrar kültürü, tam kan sayımı, biyokimya (kreatinin, elektrolit vb.) ve koagülasyon testleri ile değerlendirildi. Preoperatif dönemdeki sıkışma atak sayısı, sıkışma inkontinans sayısı, nokturi sayısı ve günlük idrara çıkma sayısı ve işeme günlüğü kaydedildi. Hastaların IPSS, Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu (OAB-V8), inkontinans yaşam kalitesi skorlaması, ICIQ_SF sorgulama formları dolduruldu. Postoperatif dönemde 3,6. ve 9. aydaki hasta vizitlerinde doldurulan IPSS, ICIQ_SF, inkontinans yaşam kalitesi skorlaması (SEAPI), OAB-V8, üroflowmetri, rezidüel

idrara çıkma sayısı ve işeme günlüğü kaydedildi.

Bulgular: Kliniğimizde Mayıs 2014 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Benign Prostat Hiperplazisi ve Aşırı Aktif Mesane nedeniyle TURP+Botulinumtoksin enjeksiyonu(30 hasta), ve yalnızca TURP (38 hasta) yapılarak postoperatif dönemde antimuskarinik ilaç tedavisi devam/bırakan toplam 68 hastanın sonuçları retrospektif olarak taranarak değerlendirildi. Her iki grubun ayrı-ayrılıkta preoperatif ve postoperatif 3,6 ve 9 ay değerlerini karşılaştırdığımızda nokturi, idrar sıklığı, sıkışma atak sayısı, sıkışma inkontinans atak sayısı, sorgulama formları skorlarında, Qmax, PVR değerlerinde anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür (Tablo2) (Tablo 3). Ancak 2 grup arasında düşme değerlerini kıyasladığımızda botulinumtoksin grubunda düşüşün daha anlamlı olduğu görüldü. Postoperatif 3. ay sıkışma atak sayılarında ($p=0.011$),postoperatif 3.ay sıkışma inkontinans sayılarında($p =0.013$) ve postoperatif 6.ay sıkışma inkontinans sayılarında ($p=0.013$) düşüşün botulinumtoksin grubunda daha anlamlı olduğu görüldü. Postoperatif 3.ayda QOL ($p=0.042$) ve ICIQ-SF ($p=0.023$) sorgulama değerlerinde de preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında botulinumtoksin grubunda düşüşün daha anlamlı olduğu saptandı.

Sonuç: Medikal tedaviye yanıtız inkontinansı olan BPH hastalarında TUR-P'ye eşzamanlı olarak yapılan intravezikal botulinumtoksin etkin ve güvenli bir yöntem olmakla birlikte antimuskarinik tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında 3. ve 6. ayda üriner inkontinans ataklarının botulinumtoksin grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azaldığı, sıkışma ataklarının, hayat kalitesinin ve ICIQ skorunun daha anlamlı düzeldiği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, Aşırı Aktif Mesane, Prostat transüretal rezeksiyon, Botulinumtoksin enjeksiyonu.

ABSTRACT

EFFICACY AND RELIABILITY OF TURP AND INTRAVESICAL ONABOTULINUM TOXIN INJECTION IN THE SAME SESSION IN PATIENTS DIAGNOSED WITH BENIGN PROSTATIC OBSTRUCTION AND OVERACTIVE BLADDER RESISTANT TO MEDICAL TREATMENT

Aim: : Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a non-malignant enlargement of the prostate histologically characterized by an increase in stromal and epithelial cells in the periurethral area. In male patients with urinary system symptoms, bladder outlet obstruction due to BPH may be accompanied by secondary detrusor overactivity. In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of transurethral prostate resection and intravesical botulinum toxin performed in the same session in patients with benign prostatic obstruction and AAM symptoms resistant to medical treatment and compare patients with using antimuscarinic after TUR-P.

Material and Method: In this study, 68 patients who had BPH and urgency incontinence non-responders to medical treatment at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine between May 2014 and December 2021 and who were administered concurrent intravesical botulinumtoxin injection with TUR-P or TUR-P alone were included in the study and their data were obtained retrospectively. Patients were divided into botulinumtoxin and antimuscarinic groups. Patients in the botulinumtoxin group underwent TURP and intravesical onabotulinumtoxin injections in the same session. Antimuscarinic group underwent TUR-P alone then use of antimuscarinics was continued according to the presence of incontinence. The number of urgency episodes, urge incontinence, nocturia, frequency and voiding diary were recorded in the preoperative period. The IPSS, Overactive Bladder Evaluation Form (OAB-V8), incontinence quality of life scoring, ICIQ_SF questionnaires forms of the patients were filled out. IPSS, ICIQ_SF, incontinence quality of life scoring (SEAPI), OAB-V8, uroflowmetry, residual urine measurement, number of urge attacks, number of urge incontinence, number of nocturia, daily urination and voiding diary were recorded in patient visits at 3, 6 and 9 months in the postoperative period.

Results: 30 patients in botulinumtoxin and 38 patients in antimuscarinics group were enrolled the study. When we compared the preoperative and postoperative 3.6 and 9 months values of both groups separately, it was observed that there was a significant improvement in nocturia, urinary frequency, number of urgency attacks, number of urge incontinence attacks, questioning forms scores, Qmax, PVR values (Table 2) (Table 3). However, when we compared the decrease of urgency and urinary incontinence episodes per day between the two groups, it was seen that the decrease was more significant in the botulinumtoxin group. It was observed that the decrease in the number of urgency attacks ($p=0.011$) at the postoperative 3rd month, the number of urge incontinence at the postoperative 3rd month ($p = 0.013$) and the number of urge incontinence at the postoperative 6th month ($p=0.013$) were more significant decreased in the botulinumtoxin group. When the improvement of QOL ($p=0.042$) and ICIQ-SF ($p=0.023$) at the postoperative 3rd month were compared with the preoperative values, statistically significant improvement was seen in botulinumtoxin group when compared antimuscarinic group.

Conclusion: Although intravesical botulinumtoxin injection simultaneously with TUR-P is an effective and safe method in BPH patients with incontinence unresponsive to medical treatment, urinary incontinence attacks in the botulinumtoxin group were statistically significantly reduced in the 3rd and 6th months compared to the patients receiving antimuscarinic therapy and also urgency attacks, quality of life, ICIQ score improved more significantly in botulinumtoxin group.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, Overactive Bladder, Prostate Transurethral resection, Botulinumtoxin injection.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMA DİZİNİ.....	ix
ŞEKİL DİZİNİ.....	xi
TABLO DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi	3
2.2. Prostat Bezinin Anatomisi	3
2.2.1 Zonal anatomi	3
2.2.2. Arteriyel kanlanma.....	4
2.2.3. Venleri.....	4
2.2.4. Prostatın lenfatik drenajı	5
2.2.5. Prostatın sinir innervasyonu.....	5
2.3. Benign Prostat Hiperplazisi	5
2.3.1. İnsidans ve prevalans	5
2.3.2. Etiyoloji.....	6
2.3.3. Patofizyoloji.....	6
2.3.4. Mesanenin obstrüksiyona cevabı	7
2.3.5. Komplikasyonlar	8
2.3.6. Tanı	8
2.3.7. Tedavi	15
2.4 Benign Prostat Hiperplazisi ile Aşırı Aktif Mesane ilişkisi	25
2.4.1 Antikolinerjik ajanlar	28
2.4.2. Kombine tedavi	29
2.4.3 Transuretral prostat rezeksiyonu	33
2.4.4. Mesaneye botulinumtoksin enjeksiyonu	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR	39

5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	54
7. FORMLAR	55
8. KAYNAKLAR	61
EKLER	83

KISALTMA DİZİNİ

5-ARI	: 5-alfa redüktaz inhibitörü
AAM	: Aşırı Aktif Mesane
AIİR	: Akut idrar retansiyonu
AUA	: American Urological Association
AÜSS	: Alt üriner sistem semptomları
BAÇ	: Basınç-akım çalışması
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
BPO	: Benign prostat obstrüksiyonu
DAA	: Detrüsor Aşırı Aktivitesi
DHT	: Dihidrotestosteron
EAU	: European Association of Urology
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EPIC	: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
Ho:YAG	: Holmium:yttrium-aluminium garnet
HoLEP	: Holmium lazer ile prostat enükleasyonu
ICI	: Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu
ICIQ_SF	: Uluslararası İnkontinans Anketi - İdrar Kaçırma Kısa Formu
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IPSS	: International Prostate Symptom Score
IVP	: İntravenöz pyelografi
KGF	: Keratinosit büyüme faktörü
KTP	: Potassium Tytanil Phosphate
MÇO	: Mesane Çıkım Obstrüksiyonu
OAB-V8	: Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu
PRM	: Parmakla rektal muayene
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSAD	: PSA dansitesi
PVP	: Fotoselektif Lazer Vaporizasyon Prostatektomi
PVR	: Post Voiding Rezidü
Q-ave	: Ortalama akım hızı
Qmax	: Maksimal akım hızı
QoL	: Yaşam kalitesi

SEAPİ	: İnkontinans yaşam kalitesi skorlaması
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TUİP	: Prostatın transüretal insizyonu
TUİP	: Prostatın Transüretal İnsizyonu
TUMT	: Transüretal Mikrodalga Terapi
TUNA	: Transüretal Prostat İğne Ablasyonu
TUR-P	: Transüretal prostat rezeksiyonu

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil	1.Üriner inkontinans atak sayısındaki azalma ve zaman grafiği. (Botulinumtoksin grup mavi;antimuskarinik grup yeşil renkte).....	42
Şekil	2. Her 2 grupta postoperatif 3,6,9 aylarda QOL değişimi(Botulinumtoksin grup mavi;antimuskarinik grup yeşil renkte).....	42
Şekil	3. Her 2 grupta postoperatif 3,6,9 aylarda ICIQ değişimi(Botulinumtoksin grup mavi;antimuskarinik grup yeşil renkte).....	42
Şekil	4.TURP + Onabotulinumtoksin ve TURP+Antimuskarinik altgrubu inkontinans sayısı açısından karşılaştırılması.	44

TABLO DİZİNİ

Tablo 1.Yaşa göre normal PSA değerleri (47).....	12
Tablo 2.Hastaların preoperatif karakteristik özellikleri	39
Tablo 3.TURP+Botulinumtoksin yapılan hastaların preoperatif ve postoperatif 3,6,9 ay değerleri	40
Tablo 4. Antimuskarinik grubundaki hastaların preoperatif ve postoperatif 3,6,9 ay değerleri	40
Tablo 5.Her iki grupun postoperatif 3,6,9 ay değerleri.....	41
Tablo 6.Her 2 grupta postoperatif 3,6 ve 9.ayda değişiklikler.....	43
Tablo 7. TURP+Onabotulinumtoksin ve TURP+Antimuskarinik altgrubu inkontinans sayısı açısından karşılaştırılması.....	44
Tablo 8. Uluslararası Prostat Semptom Skoru Formu(İPSS)(37)	55
Tablo 9. Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu (OAB- V8)(211).....	56
Tablo 10. ICIQ-SF Sorgulama Formu(209).....	57
Tablo 11. SEAPI İnkontinans Yaşam Kalitesi Skorlaması(210)	58
Tablo 12. İşeme Günlüğü.....	60

”

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) prostattaki stromal ve glandüler elemanların hiperplazisi ile ortaya çıkan histolojik bir tanıdır. Yaşlı erkek popülasyonunda en sık karşılaşılan mesane çıkım obstrüksiyonu nedenidir. Elli yaş üzerinde görülmekte ve sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. BPH'nin tedavi zorluklarından biri, BPH ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarıdır (AÜSS). Yaygın kullanılan bir terim olan AÜSS kapsamına giren semptomlar; depolama (acil idrar yapma hissi, sık idrara çıkma, nokturi ve urge inkontinans), işeme (işeme gücünde zayıflama, idrarı başlatmakta gecikme, kesik kesik idrar yapma) ve işeme sonrası (işeme sonrası damlama, yetersiz boşaltım hissi) ile ilgili semptomlar olarak üç alt grupta değerlendirilmektedir. Üriner sistem semptomlarına sahip erkek hastalarda BPH'a bağlı oluşan mesane çıkım obstrüksiyonuna sekonder Detrusör Aşırı Aktivitesi eşlik edebilir. Mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) mesane duvarında BPH'in neden olduğu fizyolojik değişiklikler, iskeminin neden olduğu denervasyon ve mesane kasılmasını kontrol eden nöronal mekanizmalardaki değişikliklerle Detrusör Aşırı Aktivitesine(DAA) yol açar. Aşırı Aktif Mesane'nin(AAM) başlıca nedeninin DAA olduğu bilinmektedir. AAM; sıkışma inkontinans olsun veya olmasın sıkışma atakları ile birlikte gece ve gündüz işeme sıklığının artması ve bu semptomları açıklayabilecek enfeksiyon gibi patolojik nedenlerin bulunmadığı bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. MÇO'nun AAM'ye neden olması ile ilgili en yaygın inanılan hipoteze göre hastaların yaklaşık yarısında mesanede iskemiye bağlı yapısal değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler sonucunda da kolinerjik reseptörlerde aşırı duyarlılık görülür.

Depolama semptomları, BPH'in en rahatsız edici semptomlarıdır. Bu semptomlar, aşağıdakilerden oluşan Aşırı Aktif Mesane semptomlarını içerir: frequency, urgency ve sıkışma tarzı idrar kaçırma ve nokturi.

α -1 blokerler BPH tedavisinde çok sık kullanılmaktadır. AAM semptomları eşlik eden BPH olan hastalarda α -1 adrenerjik reseptör antagonistlerinin tek başına kullanımının depolama semptomlarını iyileştirdiğine dair birkaç çalışma vardır. Ancak AAM semptomlarının hafifletilmesine ilişkin raporlara rağmen yapılan yeni çalışmalar, depolama fonksiyonunda iyileşmenin yetersiz olduğunu göstermektedir.

Anti-muskariniklerin AAM için etkili bir tedavi olduğu göz önüne alındığında(1), BPH'a bağlı AAM olan hastalarda α bloker tedaviye antimusakriniklerin eklenmesinin etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda yaşam kalitesinde, işeme sıklığında, acil işeme hissinde ve noktüride daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Kombinasyon tedavisinin PVR miktarında artış ve akut uriner retansiyon açısından da düşük risk gösterdiği görölmektedir.

Medikal tedaviye yanıtız BPH'a bağlı AÜSS olan hastalarda en etkili tedavi prostatın transüretal rezeksiyonudur (TURP). Ancak bu tedaviye rağmen, işeme semptomlarına kıyasla daha yüksek bir depolama semptomları yüzdesi kalma eğilimindedir. Ayrıca, TURP yapılan hastaların uzun süreli takibinde, AAM ile ilgili semptomların %60'tan fazla oranda tekrarlama eğiliminde olduğu görölmüştür.

Botulinum toksini gram pozitif, anaerobik, çubuk şeklinde bir bakteri olan Clostridium Botulinum tarafından üretilen bir proteindir. AAM ve işeme disfonksiyonu gibi çeşitli ürolojik bozukluklarda kullanılmaktadır. Son zamanlarda AAM tedavisi için intravezikal botulinumtoksin kullanımında artan bir eğilim vardır. Öte yandan, artan kanıtlar, bu tekniğin iyi tolere edildiğini, etkili olduğunu ve minimum yan etkiye sahip olduğunu veya hiç yan etkisi olmadığını göstermektedir. Bu çalışmada medikal tedaviye yanıtız benign prostatik obstrüksiyon ve AAM semptomları olan hastalara aynı seansda yapılan transüretal prostat rezeksiyonu ve intravezikal botulinumtoksinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeği ve antimuskarinik kullanan hasta grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi

Prostat bezi, embriyonal gelişimin 12. haftasında, endodermden gelişen ürogenital sinüsten köken alır. Verumontanumun çevresinde epitelyal tomurcuklar prostat bezinin oluşması için mezenkim ile birleşir. Müller kabartısından utrikul prostat oluşur. İntrauterin dönemde testislerden salgılanan androjenler ile prostat bezinin gelişimi olur. Prostat bezinin epiteli ve stroması endoderm kökenlidir. İntraprostatik vas deferens kısmı ile ejakülatuar kanallar Wolf kanalından köken alır(2).

2.2. Prostat Bezinin Anatomisi

Prostat bezi yaklaşık 18-20 gr ağırlığında, 4x3x2 cm boyutlarında, mesanenin alt kısmında yerleşen organdır. Proksimal uretra ve ya posterior uretrayı çevreler. Superiorda mesane boynu ile devam eder. Apeksi inferiordadır ve ürogenital fasyanın üst fasyasının üzerinde uzanır(7). Prostat bezin anterior, posterior ve iki adet inferolateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey komşuluğunda rektumun ampullası ve her iki seminal veziküller ile duktus deferensin ampullası yerleşmiştir. Anterior yüzeyde prostatla simfizis pubis arasından santorini pleksusu geçmektedir. Anterior yüzey komşuluğunda prostat ile simfizis pubis arasında periprostatik adipoz doku ve fasya bulunmaktadır. Periprostatik yağ dokusu içerisinden prostatın anterior venöz pleksusu geçmektedir. Anterior yüzde apekte puboprostatik ligamanla pubik kemiğe tutunur (3). Prostat %70 glandüler yapılardan ve non-glandüler yapılardan oluşmaktadır. Prostatik gland içerikleri birçok kanalla veru montanumun her iki tarafından prostatik üretraya atılır.

2.2.1 Zonal anatomi

Mc Neal 1968 yılında prostat glandüler yapılarına santral zon, periferik zon ve tranzisyonel zonun dahil olduğunu, nonglandüler yapılarına ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterin dahil olduğunu açıkladı (4). Anterior fibromusküler stroma, elastin, düz ve çizgili kas ile kollajenden oluşmaktadır. Preprostatik sfinkter üretrayı çepeçevre saran düz kas liflerinden oluşmaktadır ve retrograd ejakülasyonu önler (5).

2.2.1.1 Santral zon

Santral zon prostatın tabanında yer alan ve glandüler yapıların %25'ini oluşturan piramide benzer bir yapıdır. Glandüler yapılar prostat tabanından verumontanuma doğru daralan bu zona ilerleyerek açılırlar. Her iki seminal vezikül ve vaz deferensler bu zonda birleşip ejakülatör kanalları oluşturarak verumontanumdan prostatik uretraya açılırlar (6). Seminal vezikül ve vaz deferensler prostat kapsülünün kaybolması ile anatomik olarak zayıf olan bölgeden santral zona dahil olurlar (7).

2.2.1.2 Transizyonel zon

Tüm prostatın % 5'inden azını oluşturmasına rağmen fonksiyonel olarak oldukça önemli bir grup glanduler yapılardan oluşur. Distal ve proksimal uretranın birleşim yerindedir. Benign prostat hiperplazisinin tümünün bu zondan gelişmesinin yanında prostat kanserinin de %10-u bu zondan meydana gelmektedir.

2.2.1.3. Periferal zon

Prostatın yaklaşık 70%-ini oluşturan en büyük zonudur. Prostat kanserinin %75 'inin bu zondan kaynaklandığı düşünülmektedir (8). Prostat apeksin kapsülü ince olduğu için buradan kanserin yayılım riski daha yüksektir.

2.2.2. Arteriyel kanlanma

Prostat bezin asıl arteriyel kanlanması hipogastrik arterin anterior dalından köken alan inferior vezikal arterden sağlanır. Inferior vezikal arter prostat üzerinde periferik ve santral dallara ayrılır. Ardından saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer. Prostat üzerinde ayrılan santral dal uretrayı besler. Periferik dal ise prostadı besler (9). Arteria pudendalis interna ve arteria rektalis medianın da prostatın arteriyel vaskülarizasyonunda katkısı vardır (10).

2.2.3. Venleri

Prostatı drene eden venler birleşerek prostatik venöz pleksusu oluştururlar. Bu pleksus puboprostatik ligamanlar arasında yerleşmiştir. Derin dorsal ven, penisi Buck fasyasının altında her iki corpus cavernosum arasından terk eder ve ürogenital diyaframı delerek üç dala ayrılır; süperfisyal dal, sağ ve sol lateral venöz pleksuslar (11). Prostatik venöz pleksus superiorunda bulunan vezikal venöz pleksus ile birçok

venöz yapı sayesinde birleşerek inferior vezikal ven ile internal pudental vene boşalmaktadırlar (12).

2.2.4. Prostatın lenfatik drenajı

Prostatın lenf drenajı gruplar halinde eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına olurken posteriorde ise sakral lenf nodlarına drene olmaktadır (13).

2.2.5. Prostatın sinir innervasyonu

Plexus hypogastricus inferiorundan ayrılan sempatik ve parasempatik, afferent ve efferent lifler plexus rectalis medius, plexus vesicalis ve plexus prostaticus oluşumuna katılmaktadır (12). Plexus vesicalis ile plexus prostaticusda ayrılan lifler erkeklerde idrar kontinansını, ejakülasyonu ve ereksiyonu sağlamaktadır (14). Plexus prostaticus, erektil fonksiyonda önemli göreve sahip nn. cavernosi major ve nn. cavernosi minor dallarını vermektedir.

2.3. Benign Prostat Hiperplazisi

BPH yaş artışıyla beraber görülme sıklığı da artan bir hastalıktır (15). yüzyıllardır üriner disfonksiyon sebebi olarak bilinmektedir. AÜSS olarak kendini gösterir, ancak hayati bir risk oluşturmaz (16). Almış beş yaştan büyük erkeklerin %30 kadarında yaşam kalitesini bozacak kadar semptom gösterir (17). Puberteye kadar prostatın boyutlarında değişiklik çok azdır. Pubertede boyutlarında hızlı artış gösterir ve otuz yaş sonrasına kadar bu artış devam eder. Otuz yaştan sonra prostat dokusu boyutları yıllık 0,4 gr artış gösterir(18).

2.3.1. İnsidans ve prevalans

Son 20 yılda yapılan çoksaylı çalışmalara rağmen klinik BPH riskini tespit etmek halen çok zordur.Bu çalışmalarda net bir standart tarama yönteminin olmaması ve standardize edilmiş bir tanımının bulunmaması yapılan çalışmaları güçleştirmekte; aynı zamanda BPH değerlendirme yöntemi olan anketler de standart değildir.

Baltimore ve ark.'nın 1991 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, 60 yaş üzerinde erkeklerin %60'ında farklı evrelerde klinik BPH saptanmıştır (19). BPH'a bağlı şikayetler yaşla doğru orantılı artarken, bu artışla yaşam kalitesinde istatistiksel anlamlı azalma yönündedir (17). 40 yaş üstü 255 hastada IPSS, voiding sonrası rezidü idrar miktarına bakılarak yapılan çalışmada bireylerin %19.2'sinde hiç şikayet

bildirimezken %77.6 hafif derecede, %18.8 orta derecede ve ciddi derecede şikayetleri olanlar ise %3.6 olarak saptanmıştır. Noktüri, pollaküri ve idrar akımında azalma en sık görülürken, en az görülen şikayet; gecikmeli idrara başlamadır (20).

2.3.2. Etiyoloji

Etyoloji kesin olmamakla birlikte BPH oluşumunu açıklayan birkaç teori mevcuttur. Teorilerden birinde prostatın büyümesi embrojenik uyanma olarak tanımlanan kök hücrelerin yeniden aktiv hale gelmesiyle ilişkilendiriliyor. Başka bir teoride ise BPH'nin hormonal değişiklik sonucu oluşmasını desteklemektedir. Androjenler, prostat dokusunun gelişimi ve puberte sonrası büyüüp fonksiyonlarını devam ettirmesi için oldukça önemlidir(21). Testosteron serbest halde prostat hücrelerine dahil olarak 5 α redüktaz enzimiyle Dihidrotestosteron (DHT)'a dönüşür. DHT dokuların büyümesi, gelişmesi için gerekli değişiklikleri başlatır (22).

Yaş arttıkça serum testesteron değerleri azalır ve estrogen değerleri artar. Ancak buna rağmen yaşlı hastalarda BPH sıklığı artmaktadır. Bu BPH oluşumunda androjenlerin tek başına rol oynamadığını göstermektedir. Testesteron değerlerinin düşmesine rağmen, ileri yaşlarda DHT ve androjen reseptörlerinin prostattaki miktarlarının artması BPH gelişiminin meydana gelmesini açıklayan bir diğer teoridir(23).

2.3.3. Patofizyoloji

Histopatolojik olarak BPH, prostatın periüretal alanında epitel ve stromal hücrelerin sayısal olarak artmasıyla karakterize edilir ve bu nedenle, daha eski literatürde sıklıkla kullanılan bir terim olan hipertrofi değil, doğru bir şekilde hiperplazi olarak anılır.

Prostatik hiperplazi üretral idrar çıkış direncinin arttırarak mesane fonksiyonunda kompensatuar değişikliklere sebep olur. McNeal BPH'ın prostatın transizyonel zondan kaynaklandığını göstermiştir(24). Bütün BPH nodülleri ya transizyonel zondan ya da periüretal bölgeden kaynaklanır(25).

Benign prostat hiperplazisinde yapılan histolojik çalışmalar hücre sayısındaki artışı göstermiştir. Oluşan nodüllerin ilk başta çoğunun tamamen stromal karakterde olduğu tespit edilmiştir (26). BPH oluşumunun ilk 20 yılında nodüller sayısal olarak

artış gösterir, daha sonra ise büyümeye başlarlar. Küçük BPH rezeksiyonları sonucu elde edilen doku örneklerinde fibromüsküler stroma içeriği daha baskındır. Büyük BPH rezeksiyonu sonrası ise alınan doku örneklerinde nodüllerin tamamen epitelyal içerikli olduğu görülmüştür(27).

BPH ilerledikçe büyüyen prostat dokusu üretraya baskı yaparak obstrüksiyon oluşturur ve sonuç olarak idrar çıkışında tıkanıklığa, mesane detrusör kasında ise hipertrofiye neden olur (28).

2.3.4. Mesanenin obstrüksiyona cevabı

Mesane çıkım obstrüksiyonu sonucu üretral direnç artışına bağlı mesanede kompensatuar değişiklikler oluşmaya başlar. Üretral direnci yenmek için ilk başta detrusör basıncı artar ve mesanenin fonksiyonel kapasitesi azalır. Obstrüksiyon mesanede önce detrusör instabilitesine ve kompliyansın azalmasına sebep olur. Tüm bu değişiklikler sonuç olarak pollaküri, urgency, noktüri gibi semptomların oluşmasına neden olur. Bir süre sonra ise detrusör kontraksiyonu zayıflamaya başlar. Bu da idrara başlamada zorlanmaya, ince ve kesik-kesik idrar yapmaya, miksiyon sonrası mesanede rezidü idrar kalmasına sebep olur. Obstrüksiyon giderilse bile hastaların yaklaşık 1/3'ünde AÜSS devam etmektedir.

Kompensatuar fazda mesane düz kasında hipertrofi gelişir. Kas kitlesinde bu artış sonucu mesane boşaltım görevini yerine getirebilmektedir. Ancak bu düz kas hücreiçi ve hücreler arası iletişimde belirgin değişikliklere ve bozukluklara neden olur. Tüm bunlara detrusor instabilitesine neden olur.

Dekompensatuar fazda fibroblastlar ve kas hücreleri tarafından tip III kollajen sentezi artar. Depolanan kollajen mesanede kompliyansın azalmasına ve mesane içi basıncın artmasına neden olur. Tüm bunların sonucu olarak mesanede boşaltım fonksiyonu bozulmaya başlar (29).

MÇO'ya bağlı fibroblastlar tarafından üretilen kollajen dışında yaşla birlikte kollajen yapımının artmasını gösteren yapılan biyokimyasal çalışmalarda, kadınlarda da yaş ilerledikçe detrusör kollajen içeriğinin arttığı ve mesane kasılmasında azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Belirli bir bulgu göstermeyen detrusörde kollajen artışının, belirli bir MÇO ile değil, BPH olan erkeklerde mesane yaşlanması (Aging Detrusor) ile ilgili olduğu iddia edilmiştir. Mesanede kolinerjik

innervasyonun da yaş artışı ile birlikte belirgin derecede azaldığı düşünülmektedir(30)

2.3.5. Komplikasyonlar

BPH nedeniyle TURP yapılan hastaların takiplerinde %20-50 sinde akut üriner retansiyon izlenmiştir(31). BPH'li hastalarda obstrüksiyona sekonder olarak gelişen renal yetmezlik riski tam olarak bilinmemektedir(32). Akut üriner retansiyon nedeniyle BPH hastalarında idrar yolu enfeksiyon rastgelme sıklığı artmıştır.

Bu enfeksiyonun böbrek fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olacağı düşünülmektedir. Prostat nedeniyle cerrahi yapılan hastalarda %7 oranında kreatin yüksekliği tespit edilirken alt üriner sistem semptomlarıyla başvuran hastaların yaklaşık %5 inde böbrek veya üreterde dilatasyon saptanmıştır. Kreatin yüksekliği nedeniyle başvuran yaşlı hastalarda MÇO'ya neden olan BPH'dan şüphelenmeli ve araştırılmalıdır(33). BPH semptomları uzun süre devam eden hastalarda takiplerinde mesane taşı olduğu görülmüştür. Sıklığı konusunda net bilgi yoktur(33). BPH ile ilgili mortalite oranları ülkeler arasında farklı sıklıkta görülmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan 50 farklı ülkeyi kapsayan çalışmada mortalite oranları 100.000 erkek için Doğu Almanya'da %2.9, Singapur'da %0.5, Amerika'da ise %1.8 olarak tespit edilmiştir(34).

2.3.6. Tanı

AÜSS sadece BPH için spesifik olmayıp alt üriner sisteme ait başka patolojik hastalıklarda da oluşabilmektedir. Yaşlanma nedeniyle buna benzer semptomlar da gelişebilir. Bu nedenle semptomların BPH'ye bağlı olup olmadığını belirlemek önemlidir.

2.3.6.1. Öykü

Benign prostat hiperplazisinde anamnez çok önemli yer tutmaktadır. Parkinson, üriner sistem enfeksiyonu ve üretra darlığı gibi hastalıklar sorgulanmalıdır. Antikolinergik ve alfa adrenerjikler gibi ilaç alımları sorgulanmalıdır. Detaylı bir hikaye ile ayırıcı tanı düşünülecek hastalıklar ekarte edilebilir. 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.

AÜSS iki ana gruba ayrılır.

1. Depolama fazı semptomları (irritatif semptomlar): Gece ve gündüz idrar sıklığında artış, idrar sıkışması, sıkışma tarzı idrar kaçırma.
2. Boşaltım fazı semptomları (obstrüktif semptomlar): idrar yapmaya başlamada güçlük, zayıf idrar akışı, kesintili idrar akışı, işemeden sonra idrar damlaması, işeme zamanında uzama ve idrar retansiyonu olarak sınıflandırılır.

Obstrüktif semptomlar, mesane boşaltım fonksiyonunun bozulması sonucu oluşur. İrritatif semptomların ortaya çıkmasında ise benign prostat hiperplazisinin mesanede yaptığı detrusör instabilitesinin ve mesane kompliyansının azalmasının neden olduğu gösterilmiştir(29, 31). Noktüri ve pollaküri (gündüz sekizden fazla idrara çıkma) hastaların en çok şikayet ettiği semptomlardır(35).

İşeme ve depolama semptomlarını değerlendirmede, işeme bozukluk derecesini ve bu bozukluğun yaşam kalitesini ne derecede etkilediğini göstermede çeşitli semptom skorlama sistemleri kullanılmaktadır. BPH'da en sık kullanılan semptom skorlama sistemi AUA'nın (Amerikan Üroloji Derneği) tescil ettiği Uluslararası Prostat Skorlama Sistemidir (IPSS)(36). (tablo 11)

Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)

IPSS semptom skoru 7 semptom sorusu ve 1 yaşam kalitesi sorusundan oluşur ve 0-35 puan arasında puanlandırılır. Puan aralıkları üç şiddet kategorisine ayrılmaktadır(37)

0-7: Hafif

8-19: Orta

20-35: Şiddetli

İPSS sorularında sık idrara çıkma, sıkışma hissi ve noktüri ile ilgili yüksek puanlar depolama semptomlarını düşündürürken, idrar yaptıktan sonra mesanede tam boşalmama hissi, kesintili idrar yapma, idrar akım hızındaki azalma, ıknarak işeme ile ilgili yüksek puanlar ise boşaltma semptomlarının olduğunu düşündürür.

Obstrüksiyonun şiddeti ile IPSS (International Prostate Symptom Score) skorlama arasında ilişki yoktur. Sonuç olarak tedavi değerlendirilmesi ve takibinde kullanılması daha uygundur(25, 29).

2.3.6.2. Fizik Muayene

BPH hastalarının genel fizik muayenelerinde inspeksiyonda spesifik bulguya rastlanmaz. Batın muayenesinde hastada hidronefroz ve pyelonefrit gelişmişse ele gelen böbrek ve kostovertebral açı hassasiyetine rastlanabilir. Hastada Glob vesicale gelişmişse palpasyon ve perküsyonla gerilmiş bir mesane saptanabilir. Eksternal genital organlar ve perine değerlendirilmesinde mead darlığı ve ya uretral kitle ekarte edilebilir.

Parmakla rektal muayene (PRM) ile prostatın büyüklüğü, düzensizliği ve sertliği hakkında bilgi edinilir. Sertlik palpe ediliyorsa prostat kanseri için ileri değerlendirme yapılmalıdır. Rektal muayenede BPH için genelde asimetrik büyüme palpe edilir. Ancak prostatın mesane içine doğru da büyümesini düşünürsek büyüklük derecesinin saptanması yanıltıcı olabilir.

2.3.6.3. Laboratuvar Çalışmaları

Tam idrar tetkiki

Tam idrar tetkiki ile hematüri, idrar yolu enfeksiyonu ve proteinüri değerlendirilmelidir. Hematüri varsa üriner sistem tümörleri ve taş açısından da ek değerlendirme yapılmalıdır.

Kreatinin ölçümü

AÜSS olan hastalarda serum kreatinin düzey ölçümü önerilmektedir. Bu hastaların % 3-böbrek 30'unda yetmezliği saptanmıştır (38). BPH'den kaynaklanan MÇO'nun hidronefroza ve böbrek yetmezliğine neden olduğu gösterilmiştir (39). Cerrahi girişim yapılmış hastalara ek olarak böbrek yetmezliği de eklenince mortalitenin yükseldiği saptanmıştır(36, 40). Kreatinin yüksekliği görülen hastalara üst üriner sistem değerlendirilmesi için görüntüleme yapılmalıdır.

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat bezi epitel hücrelerinden üretilerek prostat lümenine salgılanan, 33 kDa ağırlığında, %93 aminoasit ve %7 karbonhidrat içeren tek zincirli bir glikopeptiddir (39). Prostat dokusundan salgılandığı için prostat kanserine özgül belirteç değildir.

PSA yarı ömrü 2,2-3,2 gündür. Ancak prostatın çeşitli hastalıklarında ve yapılan işlemlerde serum değeri yükselir. Yapılan çalışmalarda parmakla rektal muayenenin PSA değerine anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür(43). Mesaneye yapılan endoskopik işlemler sonrası ve üretral kateterizasyon sonrası serum PSA düzeyi yükselir. Yaklaşık 2-3 hafta sonra eski değerlerine geri döner. Prostat iğne biopsisi sonrası PSA eski değerlerine dönmesi yaklaşık 2 hafta sürer. Üriner retansiyon giderilmesinden sonra 1-2 gün içerisinde serum PSA düzeyi 2 kat düşer. Akut prostatitin ardından ise serum PSA düzeyi 1,5-2 ay sonra eski değerlerine geri döner.

BPH'li hastalar ile erken evre prostat kanseri arasında yakın ilişki vardır. Monda ve ark, prostat kanserli hastaların (pT1) %58'inde, BPH olan hastaların ise %50'sinde PSA'nın 4 ng/ml'nin altında olduğunu, ayrıca PSA'sı 4 ile 10 ng/ml arasında olan hastaların %31'inde BPH, %25'inde ise prostat kanseri bulunduğunu saptamışlardır (44).

Prostat kanseri ekarte edildikten sonra PSA değerlerine göre prostat hacmi için fikir yürütülebilir. Takiplerinde BPH progresyonunu ve 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin etkinliğini gösterir. Bu ilacı kullanan hastalarda tedaviden 6 ay sonra PSA %40-50 azalır. Tedaviye başlamadan PSA'nın belirlenmemesi, sonraki PSA değerlerinin yorumlanmasında karışıklığa neden olacaktır. Ayrıca tedavi öncesi PSA, sonraki dönemde gelişebilecek akut üriner retansiyon ve BPH'ye bağlı cerrahi gerekliliğini ön görebilir(41).

PSA ölçümü en az 10 yıl yaşam beklentisi olan ve prostat kanseri teşhisinin BPH tedavi şeklini değiştireceği hastalarda önemlidir. Yaşla artan prostat hacminin PSA değerinde yükselmeye neden olacağı göz önüne alınarak daha az biyopsi ile daha çok tanı koymak amaçlı PSA ile ilgili farklı parametreler geliştirilmiştir. Bunlar; PSA dansitesi, PSA artış hızı, yaşa özgü PSA ve serbest PSA'nın total PSA'ya oranıdır.

Yaşa özgü PSA: Yaş ilerledikçe BPH'a bağlı prostat bezde büyüme, prostatit ve klinik olarak belli olmayan prostat kanseri prevalansının artması nedeniyle PSA

değerleri yükselir (42).Yaş aralıklarına bağlı olarak PSA normal değerleri Tablo 1’te gösterilmiştir.

Tablo 1.Yaşa göre normal PSA değerleri (47)

Yaş aralığı	PSA aralığı (ng/ml)
40-49	0 – 2,5
50-59	0 – 3,5
60-69	0 – 4,5
70-79	0 – 6,5

PSA dansitesi

PSAD toplam PSA değerinin Transrektal ultrasonografi (TRUS) ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanır. Saptanan değer 0.15’in üzerinde olmasını prostat kanserini, 0.15’in altında olmasını ise benign hastalığı düşündürür (43). TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde farklı sonuçlar elde edilmesi nedeniyle PSA dansitesinin yararlılığı tartışmalıdır(44). Kalish ve ark. tarafından “transizyonel zon PSA dansitesi” yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde PSA değeri TRUS ile ölçülen transizyonel bölge hacmine bölünür. Sonuç 0.35’in üzerinde ise prostat kanseri riski yüksektir(45). Kişiler arasındaki prostat hacim ölçümleri bilimsel hata sınırından büyük olduğu için popülaritesini kaybetmiştir.

PSA velositesi

Yıllık mutlak artış olarak tanımlanmıştır. PSA yükselmesi prostat kanserli olgularda benign hiperplazili olgulara göre kıyaslamada daha hızlıdır. PSA velositesi en az altı ay aralarla alınan üç PSA örneğine ihtiyaç olduğu için uzun süreli bir takip süreci gerektirir(46).PSA değerleri 4-10 ng/dL arasında olan hastalarda yapılan çalışmada yıllık 0,75 ng/ml veya daha yüksek artış %72 duyarlılık ve %95 özgüllükle prostat kanserini öngördüğü bildirilmiştir(47).Halen kabul edilen bir eşik değeri bulunmamaktadır.

Serbest PSA

Serumda PSA’nın yaklaşık %5’i serbest formdadır. Serbest PSA/Total PSA oranı prostat kanseri olan hastalarda düşük seyretmektedir. PSA seviyesi 4-10 ng/ml

arasında olan hastalarda gereksiz biyopsi insidansını %20 oranında düşürmektedir (48).

2.3.6.4. Üriner sistem görüntülemesi

İntravenöz Piyelografi (İVP)

İVP, toplayıcı sistem ve üreter tümörleri, üriner obstrüksiyon, böbrekte genişleme, mesane taşı, mesane trabekülasyonu ve divertikülü hakkında bilgiler verir. Ancak, USG ve BT yaygın kullanımı ile önemini kaybetmiştir.

Ultrasonografi

Ultrasonografi ucuz, non-invaziv, kolay erişilebilir bir tetkik olması nedeniyle ön değerlendirmede tercih edilmektedir. Şüpheli patolojilerde BT veya MRG gibi daha ileri görüntüleme yapılabilir. MRG'den sonra prostat büyüklüğünü en iyi belirleyen yöntemdir(49). En sık prostat biyopsileri esnasında kullanılmaktadır

İşeme Çizelgesi (Günlüğü)

İşeme çizelgeleri hastalara kolay doldurtulur ve tanı için faydalı bilgiler sağlayabilir(50, 51). Standardize edilmiş bir işeme günlüğü yoktur. Yapılan son çalışmalar 24 saatlik bir çizelgenin yeterli olduğunu göstermektedir(52). İşeme çizelgeleri noktürnal poliürili hastaların saptanmasında önemli rol oynar(53, 54).

Üroflowmetri

İşeme sırasında idrar akım hızı ve rezidü idrar hakkında bilgi sağlayan non-invaziv bir testdir. Üroflowmetri ile işeme miktarı, akım süresi, maksimum akıma ulaşma süresi, ortalama akım ve maksimum akım hızları değerlendirilebilmektedir. Akım hızı detrüsor kasının kontraksiyonu ve üretranın direncinin birlikte etkileşimi sonucunda oluşur. BPH'a bağlı MÇO olan hastalarda ve mesane düz kas disfonksiyonunda akım hızı düşüktür. Uretra darlığı da obstrüksiyona neden olduğu için akım hızının düşmesine neden olmaktadır (55, 56). Maksimum akım hızının (Q maks) genç erişkinlerde 25ml/sn üzerinde, altmış yaş üzeri hastalarda ise 15 ml/sn üzeri olması normal kabul edilmektedir. $Q_{max} < 4 \text{ml/s}$ ise mesane detrüsor disfonksiyonunu akla getirmektedir. Mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda genel olarak maksimum akım hızı 10ml/s'den düşüktür (57). Ortalama akım hızı (Q-average) işenen idrar miktarın akım zamanına bölünmesiyle elde edilen değerdir.

Ancak Qmax BPH'lı hastaları belirlemede daha spesifiktir (32). Detrüsör disfonksiyonu ile mesane çıkım obstrüksiyonu arasında tam ayırım yapamamasına rağmen BPH için en objektif, maliyet olarak ucuz ve kolay yapılabilir bir testidir(25).

Postmiksiyonel rezidü idrar (PMRİ):

İdrar yaptıktan sonra mesanede 100 ml üzeri idrar kalması boşaltım bozukluğunun olduğunu düşündürmelidir. Eğer bu miktar 300 ml'den fazla ise mesane fonksiyon bozukluğu olabileceği düşünülmeli ve buna göre ileri tetkik ve tedavi planlanmalıdır. Bununla birlikte, PVR ile MÇO arasında ilişki tam uzlaşmamaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda PVR saptanan %50 olguda MÇO saptanmamıştır. Dahası MÇO saptanan olguların %30'unda ciddi PVR gösterilememiştir(58).

2.3.6.5. Ürodinamik Çalışmalar

Basınç-akım çalışması (BAÇ): İnvaziv bir ürodinamik tetkiktir. İnfravezikal obstrüksiyon tanısının konulmasında altın standarttır. İlk değerlendirmelerde mesane çıkış obstrüksiyonu saptanmasında şüpheli durumlar var ve tam tanı konulamıyorsa basınç akım çalışması yapılmalıdır (30). Basınç akım çalışmasında en önemli parametre maksimum akım hızında detrüsör basıncının ölçülmesiyle oluşturulan grafiklerle obstrüksiyon tanısının konulmasıdır(40). Mesanede yüksek detrüsör basıncı olması ve idrar akım hızının düşük olması MÇO'nu düşündürmektedir. MÇO'nun kompensatuar evresinde yüksek detrüsör basıncına yüksek akım hızı eşlik etmektedir (80). BAÇ ile mesanede infravezikal obstrüksiyon, detrüsör yetmezliği ve detrüsör instabilitesi hakkında bilgi edilebilmektedir(44,45). Operasyon başarısını öngörebilen tek yöntem basınç akım çalışmasıdır. Basınç akım çalışmalarının verilerinin analizi yapılırken TUR-P yapılan hastaların yaklaşık dörtte birinde Q max düşük saptanmasına rağmen basınç akım çalışmasında obstrüksiyon olmadığı gözlenmiştir.

Dolum Sistometrisi:

Dolum sistometrisi, mesane kapasitesi, detrüsör kontraksiyonları varlığı, mesane kompliyansı hakkında bilgi veren invaziv bir ürodinamik tetkiktir. BPH'lı hastaların yaklaşık %40'da kronik tıkanıklığa veya yaşlanmaya bağlı DAA gözlenmektedir (57,58,59). Normal şartlarda depolama fazında mesane içi basınç düşük olmalı ve

istemersiz detrusör kontraksiyonları olmamalıdır. Artan idrar miktarına karşı mesane içi basınçtaki yükselmeye mesane kompliansı denir (60,61).

BPH şikayetleri ile baş vuran hastalara ürodinami yapıma endikasyonları aşağıdakılardır:

- a) 50 yaşından küçük genç hastalar
- b) 80 yaş üzeri yaşlı hastalar
- c) Post miksiyonel rezidü idrar 300cc'nin üzerinde olan hastalar
- d) Qmax değeri 15ml/sn'den yüksek olan ve AÜSS olan hastalar
- e) Nörojenik mesane şüphesi olan hastalar
- f) Radikal pelvik cerrahi öyküsü olan hastalar

Bu hastalara cerrahi tedavi öncesi ürodinami yapılması gerektiği özellikle vurgulanmaktadır (56).

Yaşlı hastalarda detrusör fonksiyonunun azalması ve mesane sensoriyal duyumunda azalma oluşacağı için bu hastalara BAÇ yapılması gerekmektedir (63).

Sistoüretroskopi

Prostat boyutları hakkında, mesanede trabekulasyon ve divertiküllerin varlığı hakkında bilgi verir. Ancak bu değişiklikler BPH için spesifik değildir(59).Daha çok cerrahi öncesi hangi tedavinin tercih edileceği hakkında bilgi verir (29). İdrarda kan olması, mesane tümörü, üretra darlığı şüphesi ve mesane taşı olan hastalara yapılmalıdır(60).

2.3.7. Tedavi

BPH'ya ait bazı AÜSS'ları olan hastaların hangi evrede konservativ olarak izlenmesi ve hangi evrede tedavi edilmesi hakkında tartışmalar devam etmektedir. Hafif semptomları olan hastalara yıllık takip önerilir. Orta derecede semptomları olan hastalarda ise tedavi seçimi hastayla konuşularak karar verilir.

Tedavi Endikasyonları;

1. Hidronefroz, taşma inkontinansı olması,
2. Akut üriner retansiyon eşlik etmesi,
3. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olması,
5. Makroskopik hematüri izlenmesi,

6. Hastayı rahatsız eden semptomların varlığı ki bu durum en önemli nedendir.

Temel tedavi konservatif izlem, medikal ve cerrahi olmak üzere üç şekilde uygulanmaktadır(61).

2.3.7.1. İzlem (Bekle Gör Tedavisi)

BPH'lı birçok hastada ciddi düzeyde AÜSS şikayetleri yoktur. Bu hastalar medikal ve cerrahi tedavi almadan konservatif izlemele takip edilebilirler. Ball ve arkadaşlarının ciddi AÜSS'si olmayan 107 hastayı içeren çalışmasında, takiplerinde 97 hastada semptomlarında artış görülmemiştir(62). Birçok yapılan çalışma ve araştırmalar sonucunda ciddi AÜSS olan hastaların cerrahi ile tedavi edilmesi gerektiği düşünülürken, zayıf AÜSS olan hastaların konservatif olarak izlenmesi önerilmektedir (63).Konservatif izlem sürecinde hastalarda akut üriner retansiyon, mesanede taş oluşumu ve böbrek yetmezliği gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalar belli aralıklarla takip kontrollerine çağrılarak muayene edilmelidir.

2.3.7.2. Medikal tedavi

BPH medikal tedavisi ile hastaların AÜSS'ü hızlı geriler ve yaşam kalitesi artar. Akut retansiyon riski azalır. Hastaların cerrahi tedavi için oluşan çekinceleri ve ekonomik nedenler de medikal tedaviye olan eğilimin artmasına neden olmuştur.

BPH tedavisinde alfa blokerler $\alpha 1$ adrenerjik reseptörleri inhibe ederek prostat ve mesane boynunda düz kas relaksasyonu sağlayarak AÜSS'de düzelme sağlarlar. Caine ve ark. prostat düz kaslarının kontraktıl özelliklerinin aslında α adrenerjik reseptörler tarafından düzenlendiğini bildirmiştir (26). Prostatik stromadaki α reseptörlerin % 60-85'i $\alpha 1a$ alttipine aittir(64). Mesane detrüsor hücrelerinde $\alpha 1d$ (%66) ve daha az olarak da $\alpha 1a$ alt tipi bulunmaktadır (65).Shapiro ve ark. normal prostatlarda stromal-epitelyal doku oranının 2:1, buna karşın BPH'lı olgularda bu oranın 5:1 olduğunu göstermişlerdir(66).

Medikal Tedavi Endikasyonları:

1. Kesin ameliyat endikasyonu olmayan BPH hastalarının şikayetlerinin giderilmesi,
2. Ameliyatın kontrendike olduğu hastalar,
3. Ameliyat olmak istemeyen hastalar,

Medikal Tedavi Kontrendikasyonlar:

1. BPH'ye sekonder böbrek yetmezliği
2. Postural hipotansiyon
3. Tekrarlayan Akut Üriner Retansiyon.
4. BPH ile birlikte tekrarlayan üriner enfeksiyon.

Alfa Adrenerjik Reseptör Blokörleri

Prostatta bulunan adrenerjik reseptörler çoğu alfa-1 adreno reseptörlerdir(67). Caine, ilk kez 1976 yılında BPH'li hastaların tedavisinde alfa-blokerleri kullanmış, mesane boynu ve prostatik üretrada relaksasyon sağladıkları için basınçlarını etkin şekilde düşürdüğünü göstermiştir(68). Yapılan çalışmalar sonucunda prostat düz kas tonusu ile ilgili reseptör grubunun alfa-1A olduğu görülmüştür(69). Alfa-1D reseptörleri de mesane düz kasında yoğun olarak bulunmaktadır.

Selektif olmayan α_1 adreno reseptör blokerleri, hem üretra direncini hem de kan basıncını azaltırlar. Alfuzosin, terazosinin, prazosin ve doksazosin α_1 adreno reseptör alttipi üzerinde selektif etkiye sahip değildirler. Selektif α_1 adreno reseptör blokerlerinden olan tamsulosinin ise prostattaki α_1 adreno reseptörler üzerine, aorttaki α_1 adreno reseptörlerden 12 kat daha selektif etkiye sahip olduğu bulunmuştur(65).

Prazosin: BPH tedavisinde araştırılan ilk spesifik alfa-1 blokerdir. İlk klinik çalışma sonuçlarında, AÜSS'da azalma, idrar akımında düzelme ve PVR'de anlamlı azalma izlenmiştir(70). Dezavantajı ciddi ortostatik hipotansiyona neden olması ve yarı ömrünün kısa olması nedeniyle günde en az iki kez kullanılmalıdır(71).

Alfuzosin: Alfa-1 afinitesi, alfa-2'yle kıyasladığımızda 40 kat daha çoktur. Titrasyon gereksinimi yoktur. Yarılanma ömrü 5 saattir. 1985 yılında Ramsay ve ark. tarafından ilk kes kullanılmıştır ve irritatif semptomlarda düzelme göstermiştir(71). Maksimum günlük doz 10 mg'dır.

İndoramin: Kısa etkili alfa-1 blokördür. Yapılan çalışmalarda belirgin semptomatik düzelme bildirilmiştir(72).

Terazosin: Alfa-1 reseptör afinitesi alfa-2'yle kıyasladığımızda 400 kat daha çoktur. Geniş serili plasebo kontrollü çift kör çalışmalarda terazosinin semptom skorları ve maksimum akım hızları açısından plaseboya belirgin üstünlüğü bildirilmiştir(73).

Doksazosin: En uzun etki süresi olan selektif alfa-1 blokördür ve alfa-1 reseptör afinitesi alfa-2'yle kıyasladığımızda 100 kat daha çoktur. Yapılan çalışmalarda ilacın plazma konsantrasyon değerleri arttıkça semptom ve şikayetlerde de düzelmenin arttığı görülmüştür(74). Uzun süreli devam eden çalışmalarda ilacın etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (75).

Tamsulosin: Uzun etkili selektif alfa-1A blokördür. Günlük maksimum kullanım dozu 0,8 mg'dır. Kontrollü çift kör randomize çalışmalarda obstrüktif ve irritatif semptomlarda anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür(76). Selektif alfa-1A etkili olduğu için antihipertansiflerle beraber güvenle kullanılabilir.

Silodosin: Son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni bir moleküldür. Silodosin, BPH/AÜSS tedavisinde prostat dokusunda baskın olan α -1A adrenerjik reseptör subtipine yüksek selektif olan alfa blokördür. Silodosin alfa-1a reseptörlere alfa-1B reseptörlerden 162 kat, alfa-1D reseptörlerden ise 50 kat daha selektiftir(77). Plasebo kontrollü çalışmalarda idrar akımının iyileşmesinde ve semptomların baskılanmasında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili oldukları gösterilmiştir(78). Baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik, rinit, postural hipotansiyon ve retrograd/anormal ejakülasyon gibi benzer yan etkiler bildirilmiştir (79).

Alfa-blokörlerin yan etkileri

- Yorgunluk
- Baş dönmesi
- Senkop
- Nazal konjesyon
- Retrograd ejakülasyon
- Ortostatik hipotansiyon
- İntraoperatif floppy iris sendromu

Alfuzosin, terazosin ve doksazosin, plaseboya kıyasla, vasküler ilişkili olayların gelişme riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir(80). Alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin ve silodosin intraoperatif floppy iris sendromu (IFIS) riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir(81). Ejakülatuar disfonksiyon, özellikle

tamsulosin ve silodosin gibi selektif α_1 blokerlerinde plaseboya kıyasla daha sık gözlenmiştir.

Hormonal Tedaviler

5-Alfa Redüktaz Enzim İnhibitörleri (5-ARİ)

Testosteronu dihidrotestosteron'a (DHT) çeviren 5 alfa redüktaz enzimini bloke ederler. Bu ajanların BPH'da kullanımı sonrası prostat boyutu yaklaşık %18-28 azalır ve altı ila on iki aylık tedavi sonrası PSA değerleri %50 oranında düşer(82). 5-alfa redüktaz enziminin 2 tip formu mevcuttur ve intraprostatik esas formunun tip-2 olduğu bilinmektedir(83). Klinik kullanım için iki 5-ARI mevcuttur: dutasterid ve finasterid. Finasterid sadece 5α -redüktaz tip 2'yi inhibe ederken, dutasterid her iki 5α redüktaz tipini inhibe eder.

5-ARİ kullanımı ile yapılan çalışmalarda prostat hacminde %25 azalma, semptom skorlarında %25 düzelme, maksimum akım hızında %25 artma ve AÜR riskinde %50 düşme izlenmiştir(84). 5α -redüktaz inhibitörleri uzun vadeli (> 1 yıl) AUR riskini veya cerrahi ihtiyacı azaltır(85). Orta-şiddetli AÜSS'si olan ve prostat büyümesi (> 40 mL) olan erkeklerde 5-ARI ile tedavi düşünülmelidir. Etkisinin geç başlaması nedeniyle kısa süreli kullanım için uygun değildirler. PSA üzerindeki etkilerinin prostat kanseri taraması ile ilişkili olarak değerlendirilmesi gerekir. En sık görülen yan etkileri libido kaybı, ejakülat volümünde azalma ve impotansdır(86). Son yıllarda alfa-blokörlerle birlikte kullanımlarının daha başarılı sonuçlar verdiğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır(87, 88)

2.5.7.3. Cerrahi Tedavi

Mutlak endikasyonlar

- Tekrarlayan idrar retansiyonu
- Taşma tarzı idrar kaçırma
- Renal fonksiyonlarda bozulma
- Dirençli tekrarlayan hematüri
- Hidronefroz
- Mesane taşı
- Tekrarlayan üriner enfeksiyonlar

Rölatif endikasyonlar

- hastanın medikal tedaviye devam etmek istememesi ve tercihinin cerrahi yönde olmasıdır(89)

Açık Prostatektomi: Günümüzde gerek TUR-P gerek diğer daha az invaziv cerrahi yöntemlerin gelişmesi sonucu endikasyonları azalmıştır. Prostat hacmi, >80 gr üzerindeki adenomların cerrahi tedavisinde, mesane taşları ve divertikül eksizyonu gibi ek patolojileri varlığında suprapubik prostatektomi endikasyonu bulunmaktadır.

Mortalite ise % 1'in altındadır(90). Obstrüktif adenomlar, mesane içinden (Transvezikal) veya prostatik kapsülden (Millin prosedürü) insizyonla işaret parmağı kullanılarak çıkarılır. Transvezikal prostatektomi uygulanan hastalarla kıyasladığımızda Millin tarafından tanımlanan retropubik prostatektomi uygulanan hastalarda kateterizasyon ve hastanede yatış süreleri daha kısadır(91).

Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P): BPH hastalarında altın standart cerrahi tedavi seçeneğidir. Bugün çoğu merkezlerde 70 gram ve altındaki prostatlar için de TURP güvenle yapılmaktadır. Daha büyük hacimli prostatı olan hastalardaki etkinlik ve güvenilirliği hakkında yapılan çalışmalar azdır. Cerrahi süre arttıkça komplikasyonlarda önemli bir artış görülmektedir. Bu nedenle işlem 90 dakikanın altında yapıldığında en güvenlidir(92).

TURP, özel rezektoskop ve kesici bıçaklar yardımıyla prostatın üretrayı çevreleyen iç kısmını (öncelikle transizyonel zonu) cerrahi olarak çıkarılarak uygulanan transüretral endoskopik bir yaklaşımdır(93). Mesane boynu ile verumontanum arasındaki prostatın bölümünü çıkarmak için elektrikli bir tel loop kullanılır

TUR-P öncesinde hastalardan idrar kültürü alınır. Cerrahi öncesi idrar yolu enfeksiyonu varsa tedavi edilmelidir. Yapılan bazı çalışmalar preoperatif antibiyotik profilaksisinin yapılmasının TUR-P sonrasında enfeksiyon oluşma ihtimalini azalttığını göstermektedir(94).

TUR-P sonrası hastaları 10 yıllık sürede takip edilen bir çalışmada, IPSS'nin 4.9, yaşam kalitesi skorunun ise 1.2 düzelme gösterdiği izlenmiştir(95). TUR-P; Qmax'ı ortalama olarak %125 yükseltmekte, PVR'yi %60 düşürmektedir(96).

Yapılan çalışmalarda prostatektomiyle ilgili mortalite oranı %0.25'den daha az bildirilmektedir(97). TUR sendromu riski de bipolar elektrokoter sistemine geçtikten sonra %1.1'den daha az oranlara kadar azalmıştır. Bipolar elektrokoter sisteminde glisin yerine %0.9' luk serum fizyolojik irrigasyon sıvısı kullanılır ve böylelikle TUR sendromu riski azalmış olur(98, 99). Amerikan Üroloji Derneği'nin organize ettiği bir çalışmada TUR sendromu görülme olasılığı %2 olarak bulunmuştur(98). Sodyum değeri 125 meq/dl altına indiğinde bilinç bulanıklığı, hipertansiyon, kusma, bulantı, kalp atım hızında düşüklük ve vizüel bozukluklar oluşur.

Ekstravazasyon hastaların % 0.9-2'sinde görülmektedir. Erken dönem komplikasyonu, TUR-P sonrası kan tranfüzyonu ihtiyacı ise geniş hasta serili çalışmalarda %8.4 olarak görülmüştür(96). Postoperatif idrar retansiyonu ise %3-9 oranında görülür. Yetersiz rezeksiyonun da buna sebep olması düşünülse de, asıl sebebin primer detrusör yetmezliği olduğu düşünülmektedir(100).

TUR-P sonrası hastaların %4.7'de mesane boynu darlığı, %3.8'de üretra darlığı, %65'inde ise retrograd ejakülasyon görülmektedir (96).

TUR-P de cerrahi teknik

Öncelikle sistouretroskopi yapılarak, verumontanum, prostatik üretra, mesanede ureter orifisleri, mesane boynu tanımlanarak rezeksiyon öncesi oryantasyon sağlanır. Verumontanum, rezeksiyonun distal sınırını belirler.

İlk olarak Alcock tarafından 1932 yılında ve Flocks tarafından 1937 yılında yapılan çalışmaları ile prostat adenomunun tam rezeksiyonunun mümkün olduğunu ve iyi yara iyileşmesi ile istenilen sonuçların elde edildiğini göstermiştir(101, 102). Günümüzde TUR yöntemlerine model olmuştur(103).

Nezbit tarafından 1951 yılında tanımlanan tekniğinde rezeksiyon saat 12 hizasında başlar ve kapsüle kadar derinleşir daha sonra sağda ve solda saat 3 ve 9 hizasına kadar ilerlenir. Posteriora kalan doku parçaları rezeke edilir ve en son apikal kısımlarda kalan dokular rezeke edilir(104). Saat 9 ve 3 yönüne doğru rezektoskopun hareketinde güçlükler yaşanması ve rezeksiyon bölgesinde sıvı akışında azalma olması ise dezavantajlarıdır. Sadece orta lobun olduğu veya lateral lobların yeterli büyüklükte olmadığı olgularda bu teknik uygun değildir. Ancak, bazı cerrahlar rezeksiyon sırasında su akışını iyileştirmek ve daha az kanama ile operasyonu

tamamlamak için orta lobun öncelikli rezeksiyonunu tercih ederler. Büyük orta lobu olan hastalarda Blandy tarafından yaygınlaştırılan bu modifikasyonunda önce orta lobun rezeksiyonu ile başlanır(105). Daha sonra rezeksiyona cerrahın tercihinine göre saat 12 hizasından aşağıya saat 6 yönüne doğru devam edilir. Mauermayer tarafından 1981 yılında yapılan teknikte ise rezeksiyona öncelikle saat 6 hizasından kapsüle ulaşacak şekilde başlanır. Orta lobun rezeksiyonunu takiben verumontanumun her iki yanında saat 5 ve 7 hizasından cerrahi kapsüle dek rezeksiyona devam edilir. Lateral loblar cerrahın tercihinine göre aşağıdan yukarıya doğru saat 12 hizasına dek sırayla rezeke edilir. Benzer şekilde apikal kısımdaki doku en son rezeke edilir(106).

Prostatın Transüretal İnsizyonu (TUİP):

TUİP genelde 30 gramın altındaki prostatlarda uygulanan morbiditesi az, kolay yapılabilen, operasyon zamanı kısa olan, uygulanması basit bir tekniktir. Kesi TUR aletine Collins bıçağı takılarak yapılır. İnsizyon üreter orifislerinden başlayıp saat 5 ve 7 veya sadece 6 hizasından geçerek verumontanumda sonlandırılır.

1992'de TUİP yapılan 108 hastayla TUR-P yapılan hastaların karşılaştırılmasında operasyon süresinin, kateterizasyon ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu görülmüştür(107). 30 gramdan küçük hacimli prostatlarda obstrüksiyon tedavisinde sonuçlar TUR-P ile karşılaştırılabilir düzeydedir. TUİP'den sonra retrograd ejakülasyon ve diğer komplikasyonlar da nadir oluşmaktadır(108)

Transüretal Prostat İğne Ablasyonu(TUNA)

Prostat dokusuna ısı verilerek prostat dokusunda koagülasyon nekrozu oluşturma, böylece BPH'ya bağlı obstrüksiyon derecesi azaltılmaya çalışılır. Özel bir cihazla radyofrekans enerjisi iğneler vasıtasıyla verilerek dokuda ısı artışının 60 derece üzerine çıkması sağlanmaya çalışılır. Lokal anesteziyle uygulanabilmesi önemli bir özelliktir. İşlem süresi ortalama 35- 40 dakikadır(109). Ameliyat sonrası %13.3-%41 gibi ciddi oranda kateterizasyon gereksinimi duyulmaktadır. Yaklaşık 1 hafta içerisinde hastaların %90-95 gibi büyük bir kısmı katetersiz hale gelir(110). Prostat hacmi 75 cc altında olan ve prostat lateral lob hiperplazisi olan hastalarda TUNA tercih edilebilir bir yöntemdir(111).

Transüretral Mikrodalga Terapi (TUMT):

Bu yöntemin amacı üretral mukoza, üretral sfinkter, mesane boynuna zarar vermeden doğrudan prostat parankiminde etki oluşturmaktır. Bunun için transüretral yerleştirilen elektromanyetik (EM) dalga üreten bir anten sistemi kullanılır. Bu EM dalgaları 900 ila 1300 MHz frekansındadır. Parankim sitotoksik eşik değer olan 45 °C den daha fazla ısıtılarak alfa reseptörlerde denervasyon oluşturulur ve prostatik düz kas tonusu düşürülerek mesane çıkım obstrüksiyonu ortadan kaldırılır. Ortalama işlem süresi 60 dakikadır kadardır ve genel anestezi olmadan da yapılabilir(112). TUMT ve terazosinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada 6 ay sonunda TUMT tedavi etkinliğinin, terazosine göre daha üstün olduğu rapor edilmiştir(113). TUMT sonrasında sıklıkla perineal ağrı ve sıkışma gibi semptomlar görülebilmektedir. Anestezi alamayacak kadar morbiditesi olan hastalarda ameliyata alternatif olarak uygulanabilir(114).

Lazer Prostatektomi: Teknolojik gelişmelerin ürolojik cerrahi alanda kullanımının hızla artmasıyla BPH tedavisinde lazerin önemi her gün daha çok artmaktadır. Lazer teknolojisinin TURP'a göre avantajları antikoagülan alan hastalarda da yapılabilir olması, kardiyovasküler hastalığı, hematolojik hastalıkları olan hastalarda da kullanılabilmesidir. Günümüzde ürolojik cerrahi tedavisinde en sık kullanılan lazerler; Holmium: Yttrium aluminum garnett (Holmium: YAG), Potassium-titanylphosphate(KTP), diode ve thulium lazerlerdir. KTP lazer ile doku ablasyonu yapılırken diğer lazer tipleri daha çok doku kesme amaçlı kullanılmaktadır.

Holmium Lazer ile Prostat Enükleasyonu (HoLEP): İlk olarak 1995 yılında Gilling ve ark.'ları tarafından tanımlanmıştır. Takip süresi 4,3 ay olan 84 hastalık çalışmasında, ortalama prostat hacmi 50 ml'dir. Hastalarda kayda değer dizüri ve irritatif semptomlar görülmemiştir (134). Son zamanlarda yapılan çalışmalar HoLEP'in diğer minimal invaziv cerrahi yöntemlerden daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Avrupa Üroloji Derneği tarafından 80 gr üzeri prostatlarda HoLEP veya açık prostatektomi önerilmektedir (135). Holmium: yttrium-aluminium garnet (Ho: YAG) lazerin dalga boyu 2140 nm'dir. Enerjisi su veya su içeren dokular tarafından absorbe edilir. Doku üzerindeki etkisini 3-4 mm derinliğinde koagülasyon nekrozu yaparak oluşturur.

HoLEP cerrahisi birinci basamakta, obstrüksiyona sebep olan adenom dokusu ile prostat kapsülü arasındaki planın holmium lazerle kesilmesi ve künt diseksiyonla birbirinden ayrılması prensibine dayanır. İkinci basamakta enükle edilmiş adenomların mesane içerisinde morselatör yardımı ile tahliye edebileceği parçacıklara indirgenmesini içermektedir. Üçüncü basamakta ise prostat dokularının çıkarılması ve üretral kateterizasyon ile hastanın daimi irrigasyona alınmasıdır.

HoLEP, TUR-P ve açık prostatektomi sonuçlarının karşılaştırıldığı 2.245 hasta ile hazırlanmış bir meta-analizin sonuçları incelendiğinde; HoLEP'in IPSS ve Qmax'da düzelme oranı bakımından TUR-P'den anlamlı derecede üstün olduğu görülmüştür(115). Aynı çalışmada HoLEP, 5 yıl içinde yeniden cerrahi ihtiyacı gerektirmeyen tek yöntem olarak tespit edilmiştir.

Sadece TUR-P ve HoLEP sonuçlarını içeren 6 farklı çalışmanın metaanalizinde; Qmax ve IPSS'de iyileşme oranları bakımından HoLEP anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Bununla birlikte daha iyi doku örneği sağlayabilmesi, antikoagülan ilaç kullanımı veya kanama parametreleri yüksek olan hastalarda güvenle uygulanabilmesi, daha az kanama miktarı, daha az irrigasyon gereksinimi, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha kısa kateterli kalma süresi ile HoLEP'in TUR-P'den anlamlı üstün olduğu belirtilmiştir(116, 117). Bunlara tezat olarak HoLEP'in TUR-P'a göre daha uzun ameliyat süresine sahip olduğu da tespit edilmiştir(118). Naspro ve ark. 2006 yılında yaptıkları randomize çalışmada, HoLEP'in açık cerrahiyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 12. ayda ürodinamik inceleme ve 24. ayda AUASS skoru verileri mevcuttur. İşeme hızı ve AUASS açısından fark görülmemesine rağmen kateterizasyon ve hastanede kalma süresi ve kan nakli HoLEP grubunda daha azdır(119). HoLEP'ye özgü esas komplikasyon morselatöre bağlı mesane perforasyonu gelişmesidir. Montorsi tarafından 2004 yılında %18'lere varan mesane yaralanması rapor edilmiştir. Dolu mesane ve iyi görüntü altında morselasyon yapmak yaralanma riskini azaltmaktadır(120).

Fotoselektif Lazer Vaporizasyon Prostatektomi (PVP)

Diğer adıyla 'Green Light- Yeşil ışık'denilir. En yaygın kullanılan lazer türü, potassium-tytanil-phosphate (KTP) lazerdir. KTP lazer, bir KTP kristali vasıtasıyla Nd: YAG lazerin dalğa boyunun 1064 nm'den 532 nm'ye çevrilmesiyle

oluşturulmuştur. bu dalğa boyundaki lazerin hemoglobine ilgisi suya olan ilgisinden yüksektir. Bu nedenle spesifik olarak hemoglobin tarafından abzorbe edilir. Lazer abzorbsiyonu sonucu oluşan ani ısı artışı ile vaporizasyona yol açar. Vaporize olan alanın etrafında 1-2 mm'lik bir koagülasyon sahası oluşturur(121).

Sık kullanılan 80W'lık KTP lazerler ile birlikte, 120W ve 180W'lık KTP lazerler de mevcuttur. Kendine ait sıvı irigasyonlu soğutma sistemi ve güçlendirilmiş yapısı nedeniyle 180W'lık sistemlerde probun ömrü daha uzun olmakta ve daha kolay vaporizasyon sağlamaktadır. Vaporizasyona mesane boynunda orta hatta veya 5 ve 7 hizasında başlanabilir. Öncesinde mutlaka üreter orifislerinin yeri belirlenmelidir. Kanama kontrolü için cihaz koagülasyon modunda kullanılabilceği gibi, vaporizasyon modunda dokuya uzaklık artırılarak da etkin bir koagülasyon sağlanabilir(122). Genelde, işlemden sonra 24-48 saat üretral kateterizasyon, yeterli olmaktadır. Ruszat ve ark. 2008 yılında takip süresi 36 ay olan 131 hastanın postoperatif ortalama IPSS skorunu 8,0, tepe akım hızını 18,4 mL/s, rezidüel idrar miktarını 28 mL olarak bildirmişlerdir. Üretra ve mesane boynu darlığı %4,4 ve %3,6 oranında görülmüştür. 2016 yılında yayınlanan çok merkezli randomize GOLIATH çalışmasında, Thomas ve ark. 281 hastanın %92'sinin iki yıllık takip sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu çalışma, 9 farklı ülkede 29 merkezde yürütülmüştür. 180W KTP lazer ile yapılan PVP, monopolar ve bipolar TURP ile karşılaştırılmıştır. Hastaların IPSS skorları ve Qmax değerlerinde ve komplikasyon oranlarında bir fark olmadığı ve bu bulguların 24 ay sonunda stabil olarak devam ettiği gösterilmiştir.(123)

2.4 Benign Prostat Hiperplazisi ile Aşırı Aktif Mesane ilişkisi

Benign prostat hiperplazisi yaşlı erkek popülasyonunda en sık karşılaşılan mesane çıkım obstrüksiyonu nedenidir. Elli yaş üzerinde görülmekte ve sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır(124). BPH'a bağlı gelişen alt üriner sistem semptomları (AÜSS) hayat kalitesini ve sosyal yaşamı anlamlı ölçüde olumsuz yönde etkilemektedir(125). AAM'li erkekler, AAM-i olmayan erkeklerle kıyasla daha zayıf genel sağlık, daha az iş verimliliği ve cinsel doyum ve daha fazla depresif belirtiyeye sahiptir [2]. Alt üriner sistem fonksiyonu ve disfonksiyonu konusundaki anlayışımızdaki ilerlemelere

rağmen, BPH ve Aşırı aktif mesane arasındaki etkileşim bir şekilde gizemli olmaya devam etmektedir.

Aşırı aktif mesane (AAM) kanıtlanmış bir enfeksiyon veya patoloji olmaksızın sıkışma inkontinasının eşlik ettiği ya da etmediği, ani ve sık idrar hissi ve noktüriden oluşan bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır(126). Alt üriner sistem semptomları AAM semptomlarını da içeren bir semptomlar kompleksidir. Açıkça, BPH'li erkeklerde birçok AÜSS, mesane fonksiyonunda obstrüksiyona bağlı oluşan değişiklikler ile doğrudan ilişkilidir. Mesanede obstrüksiyona bağlı değişiklikler DAA'ya veya kompliyansın azalmasına neden olabilir ve klinik olarak sık idrara çıkma ve ani idrar hissi semptomları ile ilişkilidir. Depolama semptomları, BPH'nin en rahatsız edici semptomlarıdır.

BPH gibi AAM prevalansı da yaş ilerledikçe artmaktadır. İleri yaştaki erkek hastalarda en önemli sebebi BPH'dir. 2006 yılında yayınlanan 5 ülkeyi kapsayan "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition" (EPIC) çalışmasında 19515 erkek hastanın %62.5'inde bir veya daha fazla AÜSS'u saptanmıştır (5).

AAM depolama semptomları MÇO olmayan 50 yaş üzeri erkeklerde %47 oranında görülmektedir (9). EPILUTS çalışmasında, 30.000 kişi ile internet üzerinden gerçekleştirilen kesitsel, nüfusu temsil eden anket ABD, Birleşik Krallık ve İsveç'te 14.139 erkekte oluşan katılımcıların %57,1'inde işeme ve %43.1'inde depolama semptomları vardı(11)

50 yaş üzeri AUSS olan 2500 erkek urodinami ile değerlendirildiğinde hastaların %62'de MÇO saptanmıştır. Bu hastaların da %66'sında DAA olduğu gözlenmiştir(127). Yapılan birkaç çalışmada aynı anda MÇO ve DAA birlikteliğinin %40-60 olduğu bildirilmektedir (128, 129). Knutson ve ark. MÇO'lu hastaların yüzde ellisinin aşırı aktif mesaneye (AAM) sahip olduğunu buldu(130). Yine AUSS olan 160 erkeğin urodinamik değerlendirilmesinde hastaların %68'inde MÇO ve %46'sında ise MÇO'ya eşlik eden DAA gözlemlenmiştir (131). Bu, ürodinamide DO varlığı ile MÇO'nun şiddeti arasında pozitif doğrusal bir ilişki olduğunu gösteren daha yeni çalışmalarla da desteklenmekte olup, MÇO derecesi ile DAA insidansı artmaktadır(132, 133). AAM gelişiminde MÇO'nun etiyolojik rolünü destekleyen

başka bir gözlem, MÇO için tedavi edilen hastaların önemli bir yüzdesinde AAM'nin çözülmesidir.

Tarihsel olarak, erkeklerde gözlenen hem irritatif hem de obstrüktif semptomlar BPH'ye bağlanmıştır; bununla birlikte, irritatif semptomların AAM'ye bağlı olduğu artık kabul edilmektedir. Uzun yıllardır BPH'a eşlik eden depolama semptomları ya hafife alındı ya da tamamen prostata bağlandı. Depolama semptomlarından şikayet eden birçok erkekte MÇO varlığı klinisyenlerin prostat tedavisine odaklanmasına sebep olmuştur(134). Bu nedenle, α -blokerler ve 5 alfa redüktaz inhibitörleri, tek başına veya kombinasyon halinde, erkek AÜSS için tıbbi tedavinin temel dayanağı olmuştur(135, 136). Bazı durumlarda BPH ile ilişkili AÜSS'yi hafifletmek için ilk tıbbi tedavinin başarısızlığı, alt üriner sistemin patofizyolojisinin karmaşıklığının entegre bir fonksiyonel birim olarak artan bir şekilde tanınmasıyla birlikte, odağı prostattan kaydırmıştır ve mesane, son yıllarda AÜSS'lerinin önemli bir nedeni ve terapötik hedefi olarak kabul edilmektedir.

BPH ile ilişkili MÇO-nuna sekonder gelişen depolama semptomlarının patofizyolojisi mesane detrusor kasının ve/veya afferent ve efferent mesane sinirlerinin değişen yapı ve fonksiyonunun bulgularıyla desteklenir. Farklı çalışmalar mesane çıkış tıkanıklığı ile gözlemlenen artmış mesane basıncının detrusor kasının kısmi denervasyonuna yol açabileceğini ve bu da post-junctional kolinerjik aşırı duyarlılığın neden olduğu detrusör aşırı aktivitesine yol açabileceğini göstermiştir(137, 138). Detrusor kasının mikroskopik analizi, bazı bölümlerde spontan depolarizasyonun yayılmasından ve senkronize inhibe edilmemiş kasılmaların ortaya çıkmasından sorumlu bazı anormal gap bağlantılarını gösterdi(139, 140). Ayrıca detrusor kas örneklerinde dejeneratif ve atrofik değişiklikler, kalan hücrelerin kompressiv hipertrofisi, yaygın veya fokal diffüz fibrozis, lenfositler ve plazma hücreleri ile infiltrasyonun izlendi(141). Bu morfolojik değişiklikler, detrusor düz kas hücrelerinin duyarlılığının artması, bozulmuş hücreler arası etkileşimleri ve hipertrofik düz kas hücrelerinin spontan kasılmaları ile ilişkilendirilmiştir. Detrusor, dolum sırasında, muhtemelen asetilkolin gibi nörotransmitterlerin veya prostaglandinler ve endotelinler gibi lokal aracılardan salınmasıyla takviye edilen bir bazal miyojenik mekanik aktivitenin neden olduğu, senkronize olmayan lokal kasılmalar ve gevşemeler sergiler. Bu lokal spontan

kasılmalar depolama fazında istemsiz detrusor kontraksiyonlar oluşmasına sebep olur(126, 142). Sonuç olarak MÇO; detrusor kası denervasyonu, iskemi ve detrüsoerde kollajen artışı ile birlikte DAA'ya neden olmaktadır(143, 144).

Ayrıca depolama fazında mesanenin artan idrar hacimlerine uyum sağlama yeteneği de azalır ki, bu da hassasiyetin artmasına neden olur. Tüm bunlar zamanla frequency, urgency ve noktüri gibi depolama semptomlarının gelişmesine neden olmaktadır.

Bunun dışında BPH'a bağlı oluşan obstrüksiyon mesane kan akışını bozarak detrusor değişikliklerine ve aşırı aktif mesane semptomlarına neden olabilir. AÜSS'li hastalarda yapılan yakın tarihli bir insan çalışmasında mesane vasküler direnci, prostat hacmi ve obstrüksiyonun şiddeti ile bağlantılı olarak yükselmiştir(145).

BPH ve MÇO hastalarında detrüsoerdeki patomorfolojik değişikliklerin yanı sıra fonksiyonel değişiklikler de olabilir. Mesane mukoza örnekleriyle ilgili yapılan bir çalışmada, şiddetli MÇO'lu hastalarda mesane mukozal β 3-adrenoreseptör mRNA'sının ekspresyonu önemli ölçüde azalmıştır, bu da idrar depolama sırasında mesane gevşemesine dahil olduğu bilinen β 3-adrenoreseptörlerinin derecesinden etkilenebileceğini düşündürmektedir(146).

Son 20 yıla kadar BPH'a bağlı AÜSS'nin temel tedavisinin cerrahi olduğu düşünülse de, son zamanlar medikal tedavi verilmesinde artış gözlenmektedir. Medikal tedavide ilk tercih alfa adrenerjik reseptör blokörleri ve 5 alfa redüktaz inhibitörleridir(147). AAM semptomları hastaya büyük sıkıntı verir ve yaşam kalitesini etkiler. Bu nedenle giderilmesi BPH tedavisinde önemlidir. Detrüsoer kasında alfa reseptör sıklığının az olması sebebiyle alfa bloker ilaçların depolama semptomlarına etkisi düşüktür.

2.4.1 Antikolinergik ajanlar

Muskarinik reseptörler düz kas hücrelerinin yanı sıra epitelial hücrelerde, salgı hücrelerinde, ürotelyal hücrelerde de bulunmaktadır. Beş alt tipi vardır (M1-M5). Mesane detrüsoer kas hücrelerinde M2 ve M3 reseptörler daha sık olarak bulunmaktadır. M2 reseptör daha sık bulunmasına rağmen kasılma M3 reseptörler aracılığıyla oluşmaktadır(148, 149). Antimuskarinik moleküller fesoterodin, oksibutin, solifenasin, darifenasin, tolterodin, propiverin ve trospiyum olarak kullanımdadır.

Muskarinik reseptörlerin bloke olmasıyla mesane düz kasında istemsiz kontraksiyonlar önlenmektedir. Bu etkinin yaklaşık 2-4 hafta içerisinde başladığı düşünülmektedir(150). En sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu (%16), kabızlık (%4), baş donmesi (%3), nazofaranjit (%3) 'dir(93). Özellikle yaşlı hastalarda yan etkilerden kognitif fonksiyon bozukluklarına dikkat edilmelidir(151).

Bir çalışmada, AAM semptomları ve ürodinamik olarak belgelenmiş mesane çıkış tıkanıklığı ve DAA olan 40 yaşından büyük 222 erkek, günde iki kez tolterodin 2 mg veya plaseboyu 2: 1 oranında almak üzere rastgele atandı. 12 haftalık takipte, tam bir ürodinamik değerlendirme ile tolterodin ve plasebo arasında başlangıçtan itibaren idrar akış hızı değişiminde istatistiksel farklılık saptanmadı. Plasebo grubuna kıyasla tolterodin grubunda mesane kontraktilite indeksi ve işeme etkinliği azalırken, işeme sonrası rezidüel hacim arttı. Ancak yazarlar, tolterodinin önceden var olan işeme zorluklarını şiddetlendirdiğine dair hiçbir klinik belirti olmadığını ve plasebo grubunda sadece bir hastada akut üriner retansiyon geliştirdiğini bildirdi(152).

2.4.2. Kombine tedavi

Birkaç yıl öncesine kadar BPH'da prostat esas olarak α -blokerlerle tedavi edilen tek terapötik hedefti. Depolama semptomlarının genellikle, inanılan nedenleri olan mesane çıkım obstrüksiyonu tedavi edildikten sonra düzelmesi beklenirdi. Gerçekten de, prostat hedefleme tedavileri ile depolama semptomlarının hafifletilmesi açısından faydalar öneren birkaç eski ve yeni çalışma vardır. Örneğin alfuzosinin on yıldan fazla bir süredir, plaseboya kıyasla depolama semptomlarını ve noktüriyi önemli ölçüde iyileştirdiği bilinmektedir(153). BPH'ye işaret eden AÜSS'li 165 erkek hasta üzerinde yapılan bir gözlemsel çalışmada, obstrüksiyon veya detrusor kontraktilite durumundan bağımsız olarak sadece işlemeyi değil aynı zamanda depolama semptomlarını da etkili bir şekilde iyileştirmiştir(154). Alfa 1a/d bloker naftopidil'in de depolama semptomlarını iyileştirdiği ve BPH'li hastalarda noktüriyi hafifletmede etkili olduğu gösterilmiştir(155). Tamsulosin, klinik olarak hem BPH hem de AAM tanısı konan erkeklerde urgency sayısını önemli ölçüde azaltmıştır(151).

α -blokerlerin depolama semptomlarını en azından kısmi de olsa iyileştirmesinin nedeni mesanede olan adrenoreseptörlerdir. Adrenoreseptörlerin insan detrusöründe baskın olduğu ve mesanenin depolama işlevlerinde rol oynadığı gösterilmiştir(65).

AÜSS'li hastalarda prospektif bir çalışmada, naftopidil, frequency ve noktüri tedavisi açısından tamsulosin'den üstündü. Bu iki ilacın alfa 1d mesane adreno reseptörleri için farklı afinitesine bağlanabilir, ancak tamsulosinin 2 mg dozunda verildiğine dikkat edilmelidir(156). α -blokerlerin depolama semptomları üzerindeki etkisi, spinal veya merkezi alfa-adrenerjik reseptörler dahil olmak üzere mesane üzerindeki dolaylı etkilerle de elde edilebilir. Sıçanlarda yapılan yakın tarihli bir çalışmada, tamsulosinin işeme merkezlerinde nöronal aktivasyon üzerinde inhibitör bir etki gösterdiği, böylece mesane kasılma basıncını ve süresini önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir(157). Aşırı aktif mesane semptomlarının hafifletilmesine ilişkin raporlara rağmen prostat hedefleme tedavileriyle, daha eski ve en yeni çalışmalar, depolama fonksiyonunda iyileşmenin yetersiz olduğunu göstermektedir. BPH hastalarında AAM varlığının doksazosin tedavisine anlamlı derecede düşük yanıt oranı ile ilişkili olduğu yaklaşık on yıldır bilinmektedir (AAM olmayan erkeklerde% 35'e karşılık% 79) (158). Bph'li hastalarda silodosinin etkinliğini araştırmak için prospektif bir çalışmanın post-hoc analizinde, istemsiz detrusor kasılmaları, iyi yanıtı olan hastaların% 68,6'sında ve kötü yanıtı olan erkeklerde hastaların sadece% 30'unda azaldı (159)

Bir alfa bloker ile bir 5-A redüktaz inhibitörü kombinasyonu aynı zamanda depolama semptomlarını iyileştirse de, α -bloker monoterapisi ile karşılaştırıldığında yarar da o kadar da farklı değildir(160).

Antimuskarinik ilaçların AAM için etkili bir tedavi olduğu göz önüne alındığında(1), bunları prostat hedefleme tedavilerinden sonra artık depolama semptomları olan hastalarda veya kombinasyon rejimlerinde ek tedavi olarak kullanmak mantıklıdır.1990 ile Eylül 2010 arasında yayınlanan araştırmaların yakın tarihli bir incelemesinde yazarlar şu sonuca varmışlardır: antimuskariniklerin bazı depolama semptomlarına ilişkin çeşitli çalışmalarda etkinliği kanıtlanmıştır(161). Ayrıca antimuskariniklerin, idrar retansiyonu söz konusu olduğu sürece ilgili araştırmalara dahil edilen en azından rezidüel idrar hacmi 200 ml'den az olan erkekler için güvenli olduğunu bulmuşlardır.

Kombine tedavinin amacı alt uriner sistemdeki hem α 1-adreno reseptörleri hem de muskarinik reseptörleri inhibe etmektir. BPH'a bağlı DAA olan hastalara yapılan

TURP sonrası %40 oranında AUSS devam etmektedir(162). BPH hastalarına genel olarak bir tek prostatı hedef alan tedavi verilmektedir. Bu nedenle özellikle DAA olan hastalarda tedavi başarısızlığı görülmektedir(163). Lee ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 144 erkek hasta sadece MÇO olan (n:76) ve MÇO+DAA olan (n:68) iki gruba ayrılmıştır. Her iki gruba 3 ay boyunca doksazosin tedavisi verilmiştir. İlk grupta %79, ikinci grupta %35 semptomatik iyileşme görülmüştür. Ardından α -blokere yanıt vermeyen hastalarda α -bloker tedavisine antimuskarinik ilaç eklenmiştir. Kombine tedavi sonrası ilk grupta %35, ikinci grupta ise %75 cevap alınmıştır(164).

Matsukawa ve ark. alfa bloker monoterapisinin AAM üzerinde sınırlı etkisinin olduğunu ve alfa bloker monoterapisinin ilk 3 ayda etkili olmasına rağmen 3 ay sonra daha kötü klinik sonuçlara yol açtığını bildirmişlerdir. Ayrıca AAM'li BPH hastalarında alfa bloker monoterapisine kıyasla başlangıç kombinasyon tedavisinin üstünlüğünü de göstermişlerdir(165).

Athanasopoulos ve arkadaşları urodinamide MÇO ve DAA aşkarlanan 50 erkeği 2 gruba bölmüşler. Birinci gruba günde 2 kez 2mg tolterodin ve bir kez 0,4mg tamsulosin, ikinci gruba sadece 0,4mg tamsulosin verilmiştir. 12 aylık takip sonrası birinci grupta işeme esnasında detrusor basıncı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Maksimum akım hızı iki grupta da benzer bulunmuştur. Yaşam kalitesinin sadece kombine tedavi alan grupta düzeldiği görülmüştür. Rezidü idrar artışı ve Akut üriner retansiyon açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır(166).

Kaplan ve arkadaşları BPH nedeni ile 6 hafta α -bloker verilen ve fayda görmeyen 43 erkeğe, günde bir defa 4mg tolterodin tedavisi başlamışlardır. IPSS değeri 17'den 10'a gerilemiştir. Hastaların işeme sonrası rezidü idrar miktarında artış izlenmemiş, ancak iki hastada AÜR gelişmiştir(167).

Yapılan çalışmalar kombinasyon tedavisinin; işeme sıklığını, nokturiyi, IPSS'yi azaltmada daha etkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte urge tipte inkontinans azalmakta, yaşam kalitesi de belirgin olarak artırmaktadır(168)

2013 yılında yapılan 7 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde α 1-blokor + antikolinergik ve tek başına α 1-bloker tedavilerin etkinlik ve güvenliği karşılaştırılmıştır. α 1-blokor + antikolinergik tedavisinin IPSS'i ve işeme sıklığını

anlamli ölçüde azaltdığı görülmüştür. Kombine tedavi grubunda Qmax değerlerinin azaldığı ve rezidü idrar miktarını arttırdığı görülmektedir. Ancak sadece bir hastada akut uriner retansiyon gelişmiştir. Bu meta-analiz; kombinasyon tedavisinin reziduel idrar ve akut uriner retansiyon açısından minimal risk gösterse de güvenli bir tedavi şekli olduğunu göstermektedir(169).

Konstantinidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 173 AUSS olan hastaya bir hafta 0.4mg tamsulosin verilmiştir. İlk hafta sonunda 47 hastada şikayetlerin devam ettiği görülmüşü üzeri iki gruba ayrılarak, 1.gruba tamsulosin + fesoterodin, 2. gruba ise tamsulosin tedavisi verilmiştir. Bir ay devam eden tedavi sonrası hastaların işeme hızında ve rezidü idrar volumunde farklılık saptanmamıştır. Ancak depolama semptomları ve IPSS değeri tamsulosin + fesoterodin grubunda azalmıştır(170)

Tamsulosin monoterapisinden sonra urgency ve frequency şikayetleri olan 638 erkek AÜSS hastasının çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmasında, tamsulosin 0.2 mg+plasebo veya tamsulosin 0.2 mg + 2,5 / 5 mg solifenasin tedavisi almıştır(171). Yazarlar tamsulosin artı plaseboya kıyasla tamsulosin artı solifenasin kombinasyonu ile işeme sıklığında ve IPSS depolama alt puanında önemli azalmalar bildirmiştir. Urgency atakları da 5 mg solifenasin ile önemli ölçüde azalmıştır. Noktüri ataklarında sayısal ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan gelişmeler kaydedilmiştir. Güvenlik açısından, tamsulosin+solifenasin 5mg grubundaki dört hastada (% 1.9) idrar retansiyonu gelişmiştir.

Bir diğer randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü bir çalışmada AÜSS ve MÇO'lu erkeklerde tamsulosin (0.4 mg) ve solifenasin(6 veya 9 mg) dozda solifenasin + tamsulosin kombinasyonunun güvenliği araştırılmıştır. Solifenasin + tamsulosin kombinasyonunun, birincil güvenlik sonuçları olan maksimum akışta detrusor basıncı üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. Tamsulosin+solifenasin (6 mg) alan sadece bir hastada idrar retansiyonu görüldü, bu da kombinasyon tedavisi ile post-void rezidülerde sayısal olarak anlamlı artışa rağmen klinik veya istatistiksel olarak anlamlı idrar retansiyonu riski olmadığı anlamına geliyor(172)

Antimuskarinikler ve α -blokerler ile kombinasyon tedavisi depolama semptomları olan BPH hastalarında artık kabul edilen seçeneklerdir.

Bu hastalarda takiplerinde idrar retansiyonu görülme oranı düşüktür. PVR ve Qmax gibi ürodinamik parametreler minimal düzeyde etkilenmiş görünmektedir. İdrar retansiyonunun tanımı çalışmadan çalışmaya geçişle birlikte, nispeten az sayıda erkek ciddi retansiyona bağlı olarak ilaç bırakma veya kateterizasyon gerektirmiştir.

2.4.3 Transuretral prostat rezeksiyonu

Benign Prostat hiperplazisine Aşırı Aktif Mesane semptomları eşlik eden hastalara yapılan TURP sonrası AÜSS birçok çalışmada takip edilmiştir. Bu çalışmalarda cerrahi tedaviye rağmen, işeme semptomlarına kıyasla daha yüksek bir depolama semptomları yüzdesi kalma eğiliminde olduğu görülmüştür (173, 174). Ayrıca TURP yapılan hastaların uzun süreli takibinde, AAM ile ilgili semptomların %60'tan fazla oranda tekrarlama eğiliminde olduğu görülmüştür. Thomas ve ark tarafından BPH'a bağlı AAM semptomları olan 217 hasta 13 yıl boyunca takip edilmiştir. Takiplerde hastaların 2/3'ünde depolama semptomlarının geri döndüğü görülmüştür. Hastaların %64'ünde detrusor aşırı aktivitesi, %40'ında ise detrusor underaktivitesi görülmüştür(175).

2.4.4. Mesaneye botulinumtoksin enjeksiyonu

Botulinum toksini, anaerobik gram pozitif bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafından üretilen bir proteindir. Yedi alt tipi vardır, en sık A ve B alt tipleri tıbbi amaçla kullanılmaktadır.

Botulinum toksini geçmişte kozmetik, nörolojik, göz hastalıkları gibi birçok dalda kullanıldığı gibi ürolojinde kullanım alanına da girmiştir. Ürolojide ilk zamanlar detrusör sfinkter dissinerjisi için kullanılmıştır. Son zamanlarda; detrusör aşırı aktivitesi, medikal tedaviye dirençli nörojen -idiyopatik AAM, interstisyel sistit, çocuk işeme disfonksiyonları, BPH ve kronik pelvik ağrı sendromu gibi birçok rahatsızlıklarda kullanılmaktadır(176).

Toksin yapısını 50 kDa'lık hafif bir zincir ile 100 kDa'lık ağır bir zincirin disülfid bağları ile birleşmesinden oluşan polipeptit oluşturmaktadır. Tedavide A ve B alt tipleri kullanılmaktadır. Toksin etkisini kolinerjik sinir uçlarında presinaptik olarak asetilkolinin salınımını inhibe ederek göstermektedir(177). Toksinin santral-periferel sinir yolağını inhibe ettiği de bildirilmiştir(178). Etkisi intramüsküler enjeksiyondan

2-3 gün sonra başlar ve 10 hafta sonra aşamalı olarak azalmaya başlar. Toksinin etkisi 6-9 aya kadar uzayabilir(179).

Toksinin indirek santral sinir sistemi (SSS) etkileri olmasına rağmen retrograd aksonal iletim o kadar yavaştır ki SSS'e ulaşması mümkün olmaz. Ayrıca, moleküler boyutu nedeni ile kan beyin bariyerini geçmemesi, santral sinir sisteminde bir etki oluşturmaması tedavide önemli avantajlardır(180).

Deneysel hayvan çalışmalarında, botulinum toksinin ağrı hissi, ağrı iletimi ve ağrının algılanmasını da etkilediği bildirilmektedir. Nöromusküler blok sonucu etkilenen kasta gevşek bir paralizi durumu oluşmaktadır(181). Botulinum toksini, kas gevşetici etkisi ile kas-iskelet sisteminin spastik hastaları gibi çeşitli nörolojik bozukluklarda, primer kaudal hiperhidrozis ve çeşitli estetik sebeplerle uygulanmaktadır(182)

Botulinum toksin aynı zamanda afferent sinir aktiviteyi de regüle eder. Hastaların sıkışma hissinde azalma belirtmesi de afferent mekanizmaların etkisi olduğunu göstermiştir (183).

Botulinum toksin A enjeksiyonunun tüm bu etkileri sonucunda mesane kapasitesini, kompliyansını artırdığı ve mesane dolumu ve işeme sırasında detrusor basınçlarında azalmaya yol açarak detrusor fonksiyonundaki değişiklikleri etkilediği gösterilmiştir(183, 184). Ürodinamik olarak gösterilen bu değişiklikler, idrara çıkma sıklığı ve sıkışma tipi inkontinans şikayetlerinde semptomatik iyileşmelerin temelini oluşturmaktadır (185).

Mesaneyeye botulinum toksini uygulamasıyla ilgili yapılan çalışmalarda Onabotulinum toxin A yapılan hastaları plaseboyla kıyasladığımızda inkontinans atak sayılarında ve AAM semptomlarında anlamlı düşüş görülmüştür (186-188). Sonuç olarak Aşırı Aktif Mesane tedavisinde antikolinergik ilaçları alamayan veya tedaviye rağmen dirençli olgularda botulinum toksini alternatif olarak güvenli bir tedavi metodudur.

Mesane duvarına botulinum A enjeksiyonu için Avrupada Onabotulinum toksin A lisanslı olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde de sadece Onabotulinum toksin-A Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmıştır.

Yapılan çalışmalarda Onabotulinum toksin A enjeksiyon protokollerinde, Onabotulinum toksin A 100-400Ü, 6.7-25U/ml olacak şekilde 15-40 noktaya

uygulama yapılmıştır. Enjeksiyon fleksibl veya rijit sistoskop eşliğinde ve lokal, spinal veya genel anestezi altında uygulanır. İşlem litotomi pozisyonunda yapılır. Enfeksiyon dışlandıktan ve mesane boşaltıldıktan sonra lokal anestetik verilir ve 10 dakika kadar etki etmesi beklenir. Ardından sistoskop mesaneye yerleştirilir, normal salin ile doldurulur. İntravezikal detrusor enjeksiyonu için tipik olarak mesane kubbesinde ve supratrigonal bölgeye enjekte edilecek miktara ve botoks konsantrasyonuna göre 10-30 noktadan enjeksiyon yapılır. Her enjeksiyonda yaklaşık 1cc enjekte edilir ve üreteral reflüden kaçınmak için trigondan uzak durulur. İntravezikal botulinumtoksin enjeksiyonu sonrasında, idrar yolu enfeksiyonu, dizüri, baakteriüri, idrar retansiyonu, hematüri, lökositüri gibi yan etkiler görülebilir.

Onabotulinum toksin A enjeksiyonu sonrasında hastaların semptomlarında ve yaşam kalitesinde önemli düzeyde iyileşme olduğu gösterilmektedir(189).

EAU kılavuzu, konservatif tedavi ve ilaç tedavilerinden fayda görmeyen hastalarda mesane duvarına Onabotulinum toksin A 100 U enjeksiyonunu önermektedir. Hastalara tedavinin etki süresinin sınırlı olduğu, idrar yolu enfeksiyonu riski olduğu ve idrar retansiyonu durumunda kateterizasyon gereksinimi olabileceği konusunda bilgilendirme yapılması gerekmektedir(190).

BPH'a bağlı gelişen AAM semptomlarının medikal tedavisi ile ilgili yapılan birçok çalışmalardan önceki bölümde bahsetmiştik. Ancak cerrahi tedavisi ile ilgili kısıtlı sayıda çalışmalar mevcut. Farzad Allameh ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmasında BPH-a bağlı gelişen AAM semptomları olan hastalar iki gruba bölündü. Vaka grubuna aynı seansda TURP ve abobotulinumtoksin A yapıldı. Kontrol grubuna TURP uygulandı ve postoperatif solifenasin tedavisi başlandı. Hastaların 12 hafta ve 36 hafta sonra yapılan kontrollerinde IPSS, işeme sonrası rezidü hacim, frequency, nokturi ve urgency her iki grupta anlamlı iyileşme olduğu görüldü. Ancak botulinumtoksin grubunda bu iyileşme solifenasin grubundan istatistiksel olarak daha iyiydi. Botulinumtoksin grubunda 12 ve 36 haftalarda solifenasin grubu ile kıyaslamada urge inkontinansda önemli bir azalma görüldü (191). Bizim çalışmamızda da BPH'a bağlı AAM semptomları gelişen alfa bloker ve antimuskarinik ilaç tedavisine dirençli hastalarda TURP ile aynı seansda mesaneye

yapılan Onabotulinumtoksin A enjeksiyonunun, yapılmayanlara göre etkileri karşılaştırılacak.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 22.04.2020 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/239 sayılı kararı ile etik kurulunun izni alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza Mayıs 2014 ve Aralık 2021 tarihleri arasında benign prostat hiperplazisine bağlı inkontinansı olan ve TUR-P veya TUR-P ile eşzamanlı intravezikal botulinumtoksin enjeksiyonu yapılan hastalar çalışmaya alındı ve retrospektif olarak verileri çıkarıldı. Hastalar botulinumtoksin ve antimuskarinik gruplarına ayrıldı. Botulinumtoksin grubundaki hastalara aynı seansda TURP ve mesaneye Botulinumtoksin A enjeksiyonu yapıldı. Antimuskarinik grubundaki hastalara sadece TURP yapıldı ardından antimuskarinik kullanımı inkontinans varlığına göre devam edildi.

Hastaların Dahil Edilme Kriterleri:

1. BPH nedeniyle obstruksiyon bulguları olan ve kalıcı kateteri olmayan hastalar.
2. Qmax değeri 15 ml/san üzeri olan ve IPSS semptom skoru değerleri orta ve şiddetli olan hastalar.
3. Urodinamide dolum fazında Detrusor Aşırı Aktivitesi ve urge inkontinansı olan, obstruksiyon saptanan hastalar.
4. Alfa-bloker ve/veya 5 alfa reduktaz ve antimuskarinik kullanan ve tedaviye yanıtız hastalar dahil edildi.

Hastaların Hariç Tutulma Kriterleri:

1. Prostat ve mesane kanseri öyküsü olan hastalar.
2. Nörolojik hastalıkları olan hastalar.
3. Mesane taşları ve ya mesane divertikülü olan hastalar.
4. Pelvik radioterapi öyküsü olan hastalar
5. Taşma inkontinansı olan hastalar
6. Stress inkontinansı olan hastalar

Bütün hastalar cerrahi öncesi anamnez, parmakla rektal muayene bulguları, ayrıntılı fizik muayene (FM), üroflowmetri, rezidüel idrar ölçümü, serum PSA, tam idrar tahlili, idrar kültürü, tam kan sayımı, biyokimya (kreatinin, elektrolit vb.) ve koagülasyon testleri ile değerlendirildi. Preoperatif dönemdeki sıkışma atak sayısı, sıkışma inkontinans sayısı, nokturi sayısı ve günlük idrara çıkma sayısı ve işeme günlüğü kaydedildi. Hastaların IPSS, Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu

(OAB-V8), inkontinans yaşam kalitesi skorlaması, ICIQ_SF sorgulama formları dolduruldu. Rezeke edilen prostat dokusu gram olarak kaydedildi. Postoperatif dönemde 3. 6. ve 9. aydaki hasta vizitlerinde doldurulan IPSS(192), ICIQ_SF(193), inkontinans yaşam kalitesi skorlaması (SEAPI)(194), OAB-V8(195), üroflowmetri, rezidüel idrar ölçümü, sıkışma atak sayısı, sıkışma inkontinans sayısı, nokturi sayısı, günlük idrara çıkma sayısı ve işeme günlüğü kaydedildi.

Cerrahi Teknik:

Hastalara enfektif durumun dışlanması için rutin olarak preoperatif dönemde tam idrar tetkiki ve idrar kültürü yapıldı. İdrar tetkiklerinde enfeksiyon saptanan hastalara antibiyotik tedavisi verildi ve ameliyatı ertelendi. Aspirin ve diğer antikoagulan ilaç kullanan hastaların operasyonları ilaç kesimini takiben 7-10 gün ertelendi. Tüm hastalara ameliyat riskleri anlatıldı ve bilgilendirilmiş onam alındı. Ameliyattan bir gün önce hastalar servise yatırıldı ve bütün hastalara 1 gr Sefazolin antibiyotik profilaksisi yapıldı.

Spinal veya genel anestezi altında litotomi pozisyonunda bölgesel temizlik ve uygun örtünmeyi takiben izotonik salin irrigasyonu altında öncelikle mesane kubbesinde ve supratrigonal bölgeye 20 noktaya Botulinumtoksin enjekte edildi (20 cc izotonik ile sulandırılmış 100 ve ya 200 ünite). Ardından Olympus 26-Fr daimi akımlı rezekteskop ve standart bipolar elektrot ile rezeksiyon yapıldı. Kanama kontrolünü takiben 3 yollu foley kateter ile daimi irrigasyona alınarak işlem sonlandırıldı.

Postoperatif dönemde hastalara kateter çekilme günü, yaşam tarzı ve diyet önerileri verilerek taburculukları yapıldı.

İstatistik: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 18 paket program kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Homojen dağılım testi one sample

Kolmogorov-Smirnov (K-S) testi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki farklılık independent sample t test ve Mann-Whitney U test, tekrarlayan değişkenlerde ise paired sample t test ve repeated measure test kullanılmıştır. Çalışmamızın denek sayısı ile ilgili daha önceki botulinumtoksin çalışmalarının üriner inkontinans atak sayısındaki azalma temel alınarak yapılan power analiz ile %80 güçte $p<0,05$ anlamlılık oranı için en az 20 hasta yeterli bulunmuştur.

4. BULGULAR

Kliniğimizde Mayıs 2014 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Benign Prostat Hiperplazisi ve urge inkontinans nedeniyle TURP+Onabotulinumtoksin enjeksiyonu (hasta 30) ve yalnızca TURP (38 hasta) yapılarak postoperatif dönemde antimuskarinik ilaç tedavisi devam/bırakan toplam 68 hastanın sonuçları retrospektif olarak taranarak değerlendirildi. TURP+Botulinumtoksin enjeksiyonu yapılan grupta hastaların yaş ortalamaları 65.14 ± 9.93 , rezeke edilen prostat dokusu 40.89 ± 25.67 gr hesaplandı. TURP+Antimuskarinik grupta ise hastaların yaş ortalamaları 67.78 ± 6.95 , rezeke edilen prostat dokusu 48.95 ± 22.6 gr saptandı

TUR-P+Onabotulinumtoksin grupunda preoperatif depolama semptomlarından idrar sıklığı 9.18 ± 3.88 , nokturi 5.5 ± 2.96 , sıkışma atakları 6.18 ± 2.94 , sıkışma inkontinans 5.50 ± 2.79 ; TURP+Antimuskarinik grupta ise idrar sıklığı 8.58 ± 2.93 , nokturi 5.24 ± 2.01 , sıkışma atakları 4.79 ± 1.75 , sıkışma inkontinans 4.39 ± 1.44 olarak hesaplandı. Her iki grubun preoperatif IPSS, QOL, ICIQ-SF, OAB-V8 skorları, Qmax ve PVR değerleri tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2.Hastaların preoperatif karakteristik özellikleri

Preoperatif Değerler	TURP+Botulinumtoksin (n=30)	TURP+Antimuskarinik(n=38)	p değeri
Yaş(yıl)	65.14 ± 9.93	67.78 ± 6.95	0.212
Alınan prostat dokusu (gr)	40.89 ± 25.67	48.95 ± 22.6	0.182
İdrar sıklığı	9.18 ± 3.88	8.58 ± 2.93	0.478
Gece idrar sıklığı	5.5 ± 2.96	5.24 ± 2.01	0.669
Sıkışma atakları	6.18 ± 2.94	4.79 ± 1.75	0.020
Sıkışma inkontinans	5.50 ± 2.79	4.39 ± 1.44	0.040
Qmax(ml/sn)	12.12 ± 6.6	12.36 ± 5.74	0.883
PMR (ml)	65.66 ± 53.60	103.56 ± 76.07	0.029
IPSS	23.89 ± 4.23	26.87 ± 4.70	0.009
QOL	32.61 ± 10.53	28.87 ± 7.62	0.418
ICIQ-SF	7.36 ± 1.85	7.02 ± 2.14	0.077
OAB-V8	33.57 ± 5.49	33.7 ± 4.14	0.913

İki grubu preoperatif karşılaştırdığında sıkışma atakları (6.18 ± 2.94 vs 4.79 ± 1.75 , $p=0.020$), sıkışma inkontinans (5.50 ± 2.79 vs 4.39 ± 1.44 , $p=0.040$), IPSS (23.89 ± 4.23 vs 26.87 ± 4.70 , $p=0.009$) ve PMR (65.66 ± 53.60 vs 103.56 ± 76.07 , $p=0.029$) değerlerinde anlamlı farklılık olduğu görüldü.

TURP+Botulinumtoksin enjeksiyonu yapılan hastaların preoperatif ve postoperatif 3,6 ve 9. ay değerlerini karşılaştırdığımızda nokturi, idrar sıklığı, sıkışma atak sayısı, sıkışma inkontinans atak sayısı, sorgulama formları skorlarında, Qmax, PVR değerlerinde anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür (Tablo 3)

Tablo 3. TURP+Botulinumtoksin yapılan hastaların preoperatif ve postoperatif 3,6,9 ay değerleri

	Preoperatif	Postoperatif 3.ay	Postoperatif 6.ay	Postoperatif 9 ay	P değeri		
					3.ay	6.ay	9.ay
İdrar sıklığı	9.18±3.88	5.18±2.46	4.90±1.48	5.18±1.51	<0,001	<0,001	<0,001
Nokturi	5.5±2.96	2.39± 2.07	2.20 ±1.5	2.29± 1.72	<0,001	<0,001	<0,001
Sıkışma atakları	6.18± 2.94	2.54±2.83	2.4±2.5	2.82± 2.65	<0,001	<0,001	0,005
Sıkışma inkontinans	5.50±2.79	1.68±2.34	1.30±1.52	1.65± 1.76	<0,001	<0,001	<0,001
IPSS	23.89±4.23	8.57± 6.35	9.20±5.88	10.59±7.24	<0,001	<0,001	<0,001
Qmax(ml/sn)	12.12±6.6	19.49± 10.69	18.60±11.38	21.34±10.79	0,005	0,004	<0,001
PMR (ml)	65.66± 53.60	35.00± 24.95	27.7±12.80	35.91±29.34	0,020	0,002	0,020
QOL	32.61±10.53	12.57±13.74	12.40±14.62	15.00±15.17	<0,001	0,003	<0,001
ICIG-SF	7.36± 1.85	3.13±3.59	3.16±3.27	3.35±3.33	<0,001	<0,001	<0,001
OAB-V8	33.57±5.49	16.57±8.92	16.60±8.87	18.35±8.47	<0,001	<0,001	<0,001

Aynı şekilde TURP yapılan ve postoperatif antimuskarinik tedaviye devam edilen hastaların da preoperatif ve postoperatif 3,6 ve 9 ay değerlerini karşılaştırdığımızda nokturi, idrar sıklığı, sıkışma atak sayısı, sıkışma inkontinans atak sayısı, sorgulama formları skorlarında, Qmax, PVR değerlerinde anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür.(Tablo 4)

Tablo 4. Antimuskarinik grubundaki hastaların preoperatif ve postoperatif 3,6,9 ay değerleri

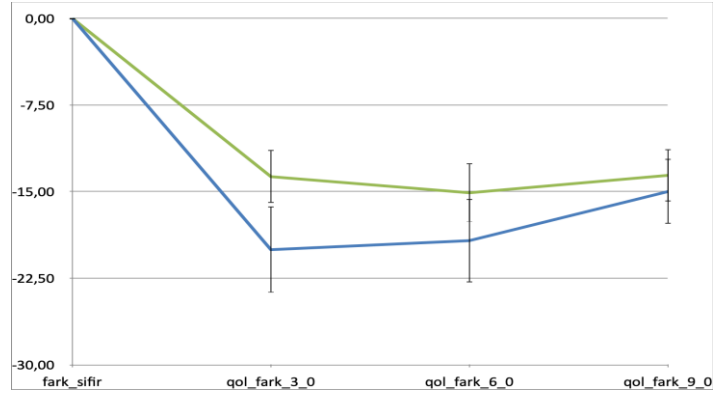
	Preoperatif	Postoperatif 3.ay	Postoperatif 6.ay	Postoperatif 9 ay	P değeri		
					3.ay	6.ay	9.ay
İdrar sıklığı	8.58 ±2.93	5.05±1.16	4.76± 1.34	0.615	<0,001	<0,001	<0,001
Nokturi	5.24 ±2.01	2.61± 1.3	2.62±1.73	2.76± 1.92	<0,001	<0,001	<0,001
Sıkışma atakları	4.79 ±1.75	2.71± 1.54	2.3± 1.6	2.38± 1.83	<0,001	<0,001	<0,001
Sıkışma inkontinans	4.39± 1.44	2.03± 1.82	1.76±2.06	1.76±2.00	<0,001	<0,001	<0,001
IPSS	26.87± 4.70	11.00±4.89	10.59±6.31	10.67±6.45	<0,001	<0,001	<0,001
Qmax(ml/sn)	12.36±5.74	20.32±7.94	18.02±7.07	17.28±7.82	<0,001	0,005	0,010
PMR (ml)	103.56 ±76.07	48.14±43.2	46.62±32.4	61.32±65.05	<0,001	<0,001	0,016
QOL	28.87±7.62	15.16±11.96	13.78±12.59	15.17±13.2	<0,001	<0,001	<0,001
ICIG-SF	7.02±2.14	4.55±2.84	3.92±2.91	3.73±2.85	<0,001	<0,001	<0,001
OAB-V8	33.7± 4.14	16.70±7.17	16.19±8.11	17.03±9.56	<0,001	<0,001	<0,001

Tablo 5. Her iki grubun postoperatif 3,6,9 ay değerleri

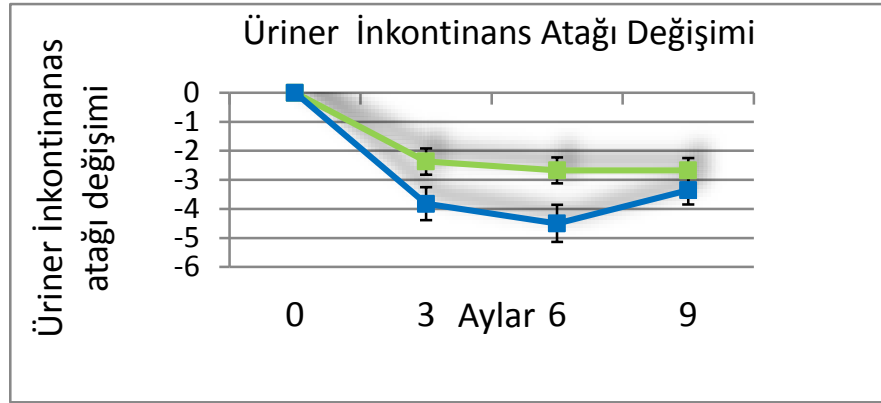
	TURP+Botulinu mtoksin	TURP+Antimuskarinik	p değeri
İdrar sıklığı 3.ay	5.18±2.46	5.05±1.16	0.783
İdrar sıklığı 6.ay	4.90±1.48	4.76± 1.34	0.712
İdrar sıklığı 9.ay	5.18±1.51	4.95±1.63	0.615
Gece idrar sıklığı 3.ay	2.39± 2.07	2.61± 1.3	0.613
Gece idrar sıklığı 6.ay	2.20 ±1.5	2.62±1.73	0.345
Gece idrar sıklığı 9.ay	2.29± 1.72	2.76± 1.92	0.383
Sıkışma atakları 3.ay	2.54±2.83	2.71± 1.54	0.749
Sıkışma atakları 6.ay	2.4±2.5	2.3± 1.6	0.852
Sıkışma atakları 9.ay	2.82± 2.65	2.38± 1.83	0.476
Sıkışma inkontinans 3.ay	1.68±2.34	2.03± 1.82	0.500
Sıkışma inkontinans 6.ay	1.30±1.52	1.76±2.06	0.347
Sıkışma inkontinans 9.ay	1.65± 1.76	1.76±2.00	0.840
IPSS 3.ay	8.57± 6.35	11.00±4.89	0.084
IPSS 6.ay	9.20±5.88	10.59±6.31	0.410
IPSS 9.ay	10.59±7.24	10.67±6.45	0.968
Qmax(ml/sn) 3.ay	19.49± 10.69	20.32±7.94	0.789
Qmax(ml/sn) 6.ay	18.60±11.38	18.02±7.07	0.857
Qmax(ml/sn) 9.ay	21.34±10.79	17.28±7.82	0.202
PMR (ml) 3.ay	35.00± 24.95	48.14±43.2	0.232
PMR (ml) 6.ay	27.7±12.80	46.62±32.4	0.020
PMR (ml) 9.ay	35.91±29.34	61.32±65.05	0.097
QOL 3.ay	12.57±13.74	15.16±11.96	0.418
QOL 6.ay	12.40±14.62	13.78±12.59	0.710
QOL 9.ay	15.00±15.17	15.17±13.21	0.942
ICIG-SF 3.ay	3.13±3.59	4.55±2.84	0.077
ICIG-SF 6.ay	3.16±3.27	3.92±2.91	0.379
ICIG-SF 9.ay	3.35±3.33	3.73±2.85	0.671
OAB-V8 3.ay	16.57±8.92	16.70±7.17	0.948
OAB-V8 6.ay	16.60±8.87	16.19±8.11	0.948
OAB-V8 9.ay	18.35±8.47	17.03±9.56	0.614

Ancak 2 grup arasında düşme değerlerini kıyasladığımızda botulinumtoksin grubunda düşüşün daha anlamlı olduğu görüldü. Postoperatif 3. ay sıkışma atak sayılarında(-3.71±3.18 vs -2.07±1.86, p=0.011),postoperatif 3.ay sıkışma inkontinans sayılarında(-3.82±2.86 vs ±2.36± 1.71,p =0.013) ve postoperatif 6.ay sıkışma inkontinans sayılarında (-4.50±3.06 vs -2.67±2.23,p=0.013) düşüşün botulinumtoksin grubunda antimuskarinik grup ile karşılaştırdığımızda daha anlamlı olduğu görüldü. İki grup arasında 9.ay sıkışma inkontinans sayılarındaki düşme değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı fark görülmedi (-3.35±2.91 vs -2.67±2.40,

p=0.373). Bunun nedeninin 9. ayda botulinumtoksin enjeksiyonunun etki süresinin geçmesine bağlı olduğu düşünüldü.

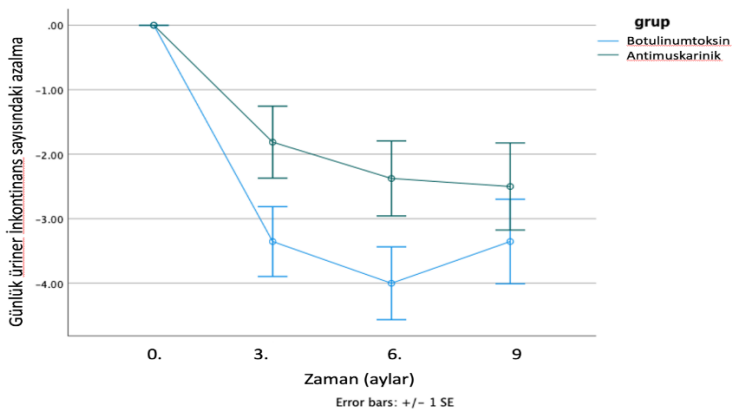


Şekil 1. Üriner inkontinans atak sayısındaki azalma ve zaman grafiği. (Botulinumtoksin grup mavi; antimuskarinik grup yeşil renkte)



Şekil 2. Her 2 grupta postoperatif 3,6,9 aylarda QOL değişimi (Botulinumtoksin grup mavi; antimuskarinik grup yeşil renkte)

Postoperatif 3. ayda QOL (-20.03 ± 15.47 vs -13.71 ± 9.15 , $p=0.042$) ve ICIQ-SF (4.22 ± 3.96 vs 4.55 ± 2.84 , $p=0.023$) sorgulama değerlerinde de preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında botulinumtoksin grubunda düşüşün daha anlamlı olduğu saptandı.



Şekil 3. Her 2 grupta postoperatif 3,6,9 aylarda ICIQ değişimi (Botulinumtoksin grup mavi; antimuskarinik grup yeşil renkte)

Tablo 6. Her 2 grupta postoperatif 3,6 ve 9. ayda değişiklikler

	TURP+Botulinumtoksin	TURP+Antimuskarinik	p değeri
İdrar sıklığı 0-3.ay farkı	-4.00±3.50	-3.52±2.32	0.512
İdrar sıklığı 0-6.ay farkı	-4.80±3.72	-3.75±2.93	0.250
İdrar sıklığı 0-9.ay farkı	-4.29±3.70	-3.56±3.33	0.476
Gece idrar sıklığı 0-3.ay farkı	-3.10±2.49	-2.63±2.08	0.403
Gece idrar sıklığı 0-6.ay farkı	-3.40±2.87	-2.59±2.15	0.237
Gece idrar sıklığı 0-9.ay farkı	-3.17±3.06	-2.45±2.24	0.337
Sıkışma atakları 0-3.ay farkı	-3.71±3.18	-2.07±1.86	0.011
Sıkışma atakları 0-6.ay farkı	-3.90±3.80	-2.45±2.43	0.087
Sıkışma atakları 0-9.ay farkı	-3.00±3.82	-2.37±2.61	0.488
Sıkışma inkontinans0-3.ay farkı	-3.82±2.86	±2.36± 1.71	0.013
Sıkışma inkontinans0-6.ay farkı	-4.50±3.06	-2.67±2.23	0.013
Sıkışma inkontinans0-9.ay farkı	-3.35±2.91	-2.67±2.40	0.373
Qmax(ml/sn) 0-3.ay farkı	9.40±9.45	8.20±9.36	0.722
Qmax(ml/sn) 0-6.ay farkı	8.06±6.09	5.94±9.19	0.455
Qmax(ml/sn) 0-9.ay farkı	6.49±9.48	5.75±9.96	0.841
PMR (ml) 0-3.ay farkı	-24.33±62.12	-54.00±54.54	0.144
PMR (ml) 0-6.ay farkı	-72.11±46.21	-56.56±64.02	0.454
PMR (ml) 0-9.ay farkı	-48.18±57.79	-41.84±82.99	0.793
IPSS 0-3.ay farkı	-15.32±6.99	-15.86±5.98	0.734
IPSS 0-6.ay farkı	-14.75±7.58	-16.40±7.74	0.440
IPSS 0-9.ay farkı	-12.94±8.36	-16.88±7.50	0.091
QOL 0-3.ay farkı	-20.03±15.47	-13.71±9.15	0.042
QOL 0-6.ay farkı	-19.25±16.42	-15.10±11.46	0.270
QOL 0-9.ay farkı	-15.00±17.37	-13.59±12.82	0.740
ICIG-SF 0-3.ay farkı	-4.22±3.96	-2.44±2.16	0.023
ICIG-SF 0-6.ay farkı	-3.94±3.55	-3.10±2.35	0.295
ICIG-SF 0-9.ay farkı	-3.82±3.53	-3.29±2.61	0.542
OAB-V8 0-3.ay farkı	-17.00±9.51	-17.00±7.23	1.000
OAB-V8 0-6.ay farkı	-17.15±9.59	-17.55±8.15	0.868
OAB-V8 0-9.ay farkı	-14.05±9.87	-16.72±9.90	0.365

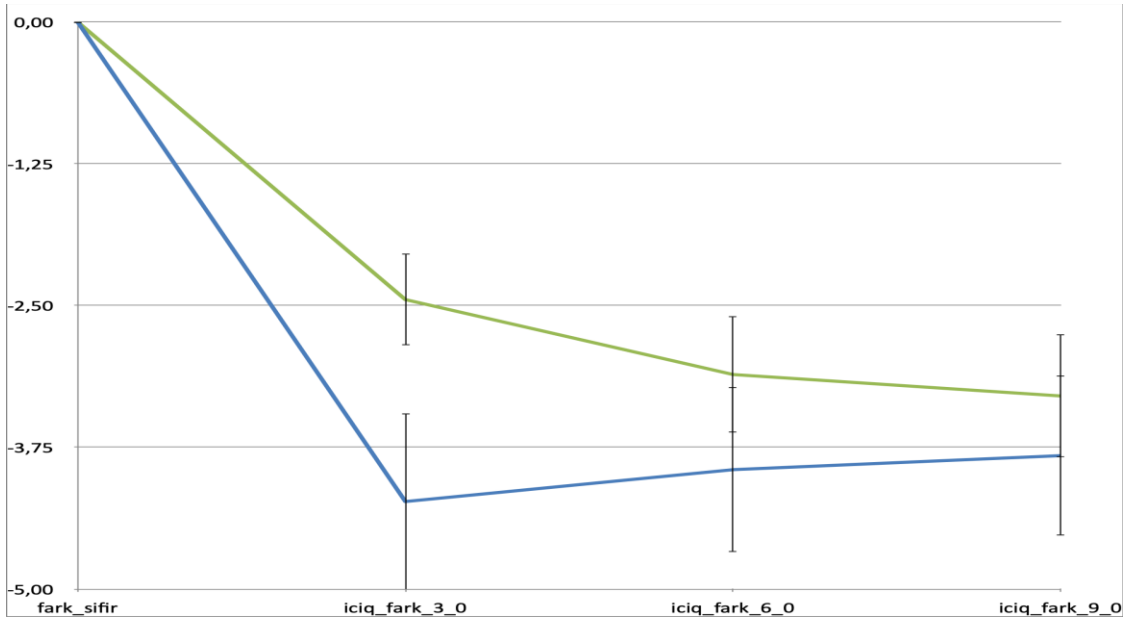
Çalışmamızda antimuskarinik grubunda 24 hasta postoperatif antimuskarinik tedaviye devam etmiştir. 14 hasta (%36) ise idrar kaçırma şikayetleri geçtiği için cerrahi sonrası tedavisini 3. aya kadar kesmiştir. Antimuskarinik ve botulinumtoksin etkinlik karşılaştırılması için antimuskarinik grupta ilaç kullanmayan hastalar çıkarılarak ilaca devam eden hastalar alınıp altgrup analizi yapıldı. TURP+Onabotulinumtoksin grubu ile TURP sonrası postoperatif antimuskarinik tedaviyi devam eden 24 hastanın alt grup analizi yapıldığında idrar

kaçırma sıklığında azalma postoperatif 3 ve 6.ayda Onabotulinum yapılan grupta istatistiksel anlamlı dercede daha fazla olduğu saptandı (Tablo 7.)

Tablo 7. TURP+Onabotulinumtoksin ve TURP+Antimuskarinik altgrubu inkontinans sayısı açısından karşılaştırılması

	TURP+Onabotulinumtoksin	TURP+Antimuskarinik (ilaca devam eden altgrup)	P değeri
Sıkışma inkontinans0-3.ay farkı	-3.82 ± 2.86	-1.76± 1.48	0.003
Sıkışma inkontinans0-6.ay farkı	-4.50±3.06	-2.37± 1.74	0.014
Sıkışma inkontinans0-9.ay farkı	-3.35±2.91	-2.50±2.44	0.371

Şekil 4. TURP+Onabotulinumtoksin ve TURP+Antimuskarinik altgrubu inkontinans sayısı açısından karşılaştırılması.



5. TARTIŞMA

BPH 50 yaş üzeri erkek popülasyonda yaygın olarak görülmektedir. BPH ile ilişkili AÜSS'de bu yaşlarda görülmeye başlar ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı da artar. BPH'yi düşündüren AÜSS, yaşam kalitesini etkileyen en yaygın ürolojik şikayetlerden biridir. Bununla birlikte, depolama semptomları hayat kalitesini daha önemli ölçüde azaltır ve daha can sıkıcıdır. BPH'ı olan hastalarda ilk tercih medikal tedavidir. Ancak alfa blokörlere BPH'a bağlı AÜSS tedavisinde semptomatik cevap oranı %35 düzeyindedir(158).

BPH'ya bağlı mesane çıkım obstruksiyonu olan hastaların yaklaşık yarısında istemsiz detrusör kontraksiyonları ve AÜSS mevcuttur. MÇO+AÜSS olan hastaların cerrahi tedavi sonrası %40'ında mesane aşırı aktivitesi devam eder(196). Genel olarak, TURP ile tedaviden sonra, depolama semptomları işeme semptomlarından daha fazla kalma eğilimindedir, dolayısıyla QoL üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir.

Supon ve ark tarafından BPH ve Detrusor Aşırı Aktivitesi olan 25 hasta değerlendirilmeye alındı. On iki hastaya TURP yapıldı. On üç hastaya Alfuzosin tedavisi verildi. Cerrahi tedavi grubundaki 3 hastada (% 75 çözünürlük) Detrusor Aşırı Aktivitesi devam ederken, tıbbi tedavi grubundaki sadece 2 hastada 3 aylık takipte Detrusor Aşırı Aktivitesi (% 15 çözünürlük) yoktu. TURP cerrahi tedavisi, tek başına alfa-adrenoseptör antagonistlerinin kullanımına kıyasla, mesane çıkış tıkanıklığı ile eşzamanlı olarak detrusor aşırı aktivite insidansını önemli ölçüde azalttığı görüldü(197).

BPH'de sunulan AÜSS'nin iyileştirilmesi için en etkili tedavi prostatın transüretral rezeksiyonudur. Ancak yine de bu tedaviye rağmen, işeme semptomlarına kıyasla daha yüksek bir depolama semptomları yüzdesi kalma eğilimindedir.

De Nunzio ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada prostatektomi sonrası 2 yıl içinde DAA'nın %68'den %31'e düştüğü gösterilmiştir(198).Bu da TURP sonrası her hastada DAA'nın tamamen kaybolmadığını göstermektedir (20). DAA patofizyolojisinde yaşlanma ve kesin olarak kanıtlanamayan diğer parametrelerin önemli rolleri olduğu bilinmekte ve DAA'nın sadece BPH'ye bağlı MÇO'nu tedavi edilmesiyle geçmesinin mümkün olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, Antunes ve

ark. ameliyat öncesi depolama şikayetlerinin postoperatif dönemde %66.7'sinin devam ettiğini bildirdi(199).

Bazı araştırmalar, antikolinergik ilaçların uygulanmasının, MÇO varlığına bakılmaksızın depolama semptomlarını tedavi edebileceğini önermiştir. Yakın zamanda bir meta-analiz, antikolinergik ilaçların uygulanmasının akut üriner retansiyon oranlarını artırmadığını, ancak ne Uluslararası Prostat Semptom Skorunda (IPSS) ne de maksimum idrar akışında önemli bir değişiklik olmadığını öne sürdü.(200)

Botulinumtoksin enjeksiyonu, AAM dahil olmak üzere işeme disfonksiyonu gibi çeşitli ürolojik bozukluklarda kullanılmıştır. Aşırı aktif mesane tedavisi için intravezikal Botulinumtoksin kullanımında gittikçe artan bir eğilim vardır. Artan kanıtlar, bu tekniğin iyi tolere edildiğini, etkili olduğunu ve minimum yan etkiye sahip olduğunu veya hiç yan etkisi olmadığını göstermektedir(201, 202).

Farzad Allameh ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan çalışmada BPH-a bağlı AAM semptomları olan, TURP operasyonu ile aynı anda abobotulinumtoksin enjeksiyonu yapılan hastalarla TURP operasyonu sonrası solifenasin tedavisi başlanan hastaları karşılaştırdı. Her iki grupta da anlamlı iyileşme olduğu görüldü. Ancak abobotulinumtoksin grubunda bu iyileşme daha anlamlı olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda da bazı farklılıklar dışında genel olarak sonuçların benzer olduğu görüldü.

Farzad Allameh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TURP+Abobotulinumtoksin grubunda preoperatif dönemde sıkışma atak sayıları preoperatif günlük 4.24 ± 0.70 değerlerinden postoperatif 6.ayda 1.67 ± 1.27 , postoperatif 9.ayda ise 2 ± 1.86 değerlerine geriledi. TURP+Solifenasin grubunda ise preoperatif dönemde günlük 4.22 ± 0.64 değerlerinden postoperatif 6.ayda 3.78 ± 1.39 , değerlerine gerilerken, postoperatif 9.ayda 4.64 ± 1.91 değerlerine yükseldi. TURP+Abobotulinumtoksin grubunda postoperatif 6 ve 9.ayda düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (postoperatif 6.ay $p < 0,001$, postoperatif 9.ay $p = 0,001$). TURP+Solifenasin grubunda ise postoperatif 6.ayda düşüş anlamlıydı.(postoperatif 6.ay $p = 0,02$; postoperatif 9.ay $p = 0,3$). İki grubu kıyasladığımızda ise postoperatif 6 ve 9. aylarda TURP+Abobotulinumtoksin grubunda anlamlı fark izlenmişti(postoperatif 6.ay

p<0,001;postoperatif 9.ay p=0,001).Çalışmamızda TURP+Onabotulinumtoksin grubunda sıkışma atakları preoperatif 6.18± 2.94 değerlerinden postoperatif 3.ayda 2.54±2.83, postoperatif 6.ayda 2.4±2.5, postoperatif 9.ayda 2.82± 2.65 değerlerine geriledi. TURP+Antimuskarinik grubunda preoperatif 4.79 ±1.75 değerlerinden postoperatif 3.ayda 2.71± 1.54, postoperatif 6.ayda 2.3± 1.6, postoperatif 9.ayda 2.38± 1.83 değerlerine geriledi. Her iki grup içinde düşüş anlamlıydı(TURP+Onabotulinumtoksin grubu postoperatif 3.ay p=0,001,postoperatif 6.ay p<0,001,postoperatif 9.ay p=0,005;TURP+Antimuskarinik grubu postoperatif 3,6,9 ay p=0,001). İki grup arasında ise düşme değerlerini kıyasladığımızda postoperatif 3.ayda TURP+Onabotulinumtoksin grubunda düşüşün TURP + antimuskarinik grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu görüldü. (- 3.71±3.18 vs -2.07±1.861.71,p 0.011). İki grup arasında postoperatif 6 ve 9.ay sıkışma atak sayılarındaki düşme değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı fark görülmedi (postoperatif 6.ay p=0.087,postoperatif 9.ay p=0.488).

Farzad Allameh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TURP+Dysport (abobotulinumtoksin) grubunda preoperatif dönemde günlük 15 olan inkontinans atak sayısı postoperatif 6.ayda 3, postoperatif 9.ayda ise 4 değerlerine geriledi. TURP+Solifenasin grubunda inkontinans atak sayısı preoperatif 17 değerinden postoperatif 6.ayda 9, postoperatif 9.ayda 12 değerlerine geriledi. Her iki grupta inkontinans atak sayısında kendi içinde ve gruplar arası anlamlı fark izlendi (TURP + abobotulinumtoksin grubu postoperatif 6,9. ay p<0,001;TURP+Solifenasin grubu postoperatif 6.ay p<0,001, postoperatif 9.ay p=0,008)(gruplar arası postoperatif 6.ay 0.003,postoperatif 9.ay p<0,001;).Ancak TURP + Abobotulinumtoksin grubunda fark daha anlamlıydı. Bizim çalışmamızda ise TURP+Onabotulinumtoksin grubunda inkontinans atak sayıları preoperatif dönemde günlük 5.50±2.79 değerlerinden postoperatif 3.ayda 1.68±2.34, postoperatif 6.ayda 1.30±1.52, postoperatif 9.ayda 1.65± 1.76 değerlerine geriledi. TURP+antimuskarinik grupta inkontinans atak sayıları preoperatif 4.39± 1.44 değerlerinden postoperatif 3.ayda 2.03±1.82, postoperatif 6.ayda 1.76±2.06, postoperatif 9.ayda 1.76±2.00 değerlerine geriledi. Her iki grupta kendi içinde inkontinns atak sayılarında düşüş anlamlıydı (TURP+onabotulinumtoksin grubu postoperatif 3,6,9 ay p<0,001; TURP+antimuskarinik grubu postoperatif 3,6,9 ay p<0,001) İki grup arasında ise

düşme değerlerini kıyasladığımızda TURP+Onabotulinumtoksin grubunda düşüşün TURP+Antimuskarinik gruba göre daha anlamlı olduğu görüldü. Postoperatif 3.ay sıkışma inkontinans sayılarında (-3.82 ± 2.86 vs $\pm 2.36 \pm 1.71$, $p = 0.013$) ve postoperatif 6.ay sıkışma inkontinans sayılarında (-4.50 ± 3.06 vs -2.67 ± 2.23 , $p = 0.013$) düşüşün TURP + Onabotulinumtoksin grubunda TURP + antimuskarinik grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. İki grup arasında 9.ay sıkışma inkontinans sayılarındaki düşme değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı fark görülmedi (-3.35 ± 2.91 vs -2.67 ± 2.40 , $p = 0.373$). Bunun nedeninin 9.ayda botulinumtoksin enjeksiyonunun etki süresinin geçmesine bağlı olduğu düşünüldü.

Farzad Allameh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada idrar sıklığı TURP+Abobotulinumtoksin grubunda preoperatif 4.03 ± 0.55 değerlerinden postoperatif 6.ayda 2.01 ± 0.06 , postoperatif 9 ayda ise 2.15 ± 1.13 değerlerine geriledi. Gece idrar sıklığı ise preoperatif 4.11 ± 0.10 değerlerinden postoperatif 6. ay da 2.00 ± 0.86 , postoperatif 9 ayda 2.93 ± 0.43 değerlerine geriledi. TURP+Solifenasin grubunda ise idrar sıklığı preoperatif 4.08 ± 0.31 değerlerinden postoperatif 6 ayda 2.51 ± 1.22 , postoperatif 9.ayda 2.91 ± 1.09 değerlerine geriledi. Gece idrar sıklığı preoperatif 4.17 ± 0.08 değerlerinden postoperatif 6 ay da 2.76 ± 1.09 , postoperatif 9 ayda 2.76 ± 1.09 değerlerine geriledi. Her iki grupta da idrar sıklığı ve gece idrar sıklığında düzelmeye kendi içerisinde ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (idrar sıklığı postop 6. $p = 0.05$, postop 9. $P = 0.01$, gece idrar sıklığı postop 6 $p = 0,01$). Bizim çalışmamızda TURP + botulinumtoksin grubunda idrar sıklığı preoperatif 9.18 ± 3.88 değerlerinden postoperatif 3.ayda 5.18 ± 2.46 , postoperatif 6 ayda 4.90 ± 1.48 , postoperatif 9.ayda 5.18 ± 1.51 değerlerine geriledi. Gece idrar sıklığı ise preoperatif 5.5 ± 2.96 değerlerinden postoperatif 3.ayda 2.39 ± 2.072 , postoperatif 6. ayda 2.20 ± 1.5 , postoperatif 9.ayda 2.29 ± 1.72 değerlerine geriledi. TURP+Antimuskarinik grubunda idrar sıklığı preoperatif 8.58 ± 2.93 değerlerinden postoperatif 3 ayda 5.05 ± 1.16 , postoperatif 6.ayda 4.76 ± 1.34 , postoperatif 9.ayda 4.95 ± 1.63 değerlerine geriledi. Gece idrar sıklığı ise preoperatif 5.24 ± 2.01 değerlerinden postoperatif 3.ayda 2.61 ± 1.3 , postoperatif 6. ayda 2.62 ± 1.73 , postoperatif 9.ayda 2.76 ± 1.92 değerlerine geriledi. Her iki grupta idrar sıklığı ve gece idrar sıklığındaki düzelmeye kendi içerisinde anlamlı izlenmiş olup gruplar arası istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (idrar sıklığı postoperatif 3.ay $p = 0,512$,

postoperatif 6.ayda $p=0.712$, postoperatif 9.ayda $p=0.615$; gece idrar sıklığı postoperatif 3.ayda $p=0.403$,postoperatif 6.ayda 0.345 ,postoperatif 9.ayda $p=0.383$)

QoL skoru açısından bakıldığında, Farzad Allameh ve ark.'nın çalışmasında hem TURP+Abobotulinumtoksin grubu, hem de TURP+Solifenasin grubunda kendi içinde postoperatif 6.ay ve 9.ay-da anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür (TURP+abobotulinumtoksin grubu postoperatif 6.ay $p<0,001$, postoperatif 9.ay $p=0,01$; TURP+Solifenasin grubu postoperatif 6.ay $p=0,002$,postoperatif 9.ay $p=0,01$).İki grup arasında postoperatif 6.ay ve 9.ayda anlamlı fark izlenmemiştir (postoperatif 6.ay $p=0,4$,postoperatif 9.ay $0,06$). Bizim çalışmamızda da her iki grupta kendi içinde postoperatif 3,6 ve 9.ayda anlamlı düşüş izlendi.(TURP+onabotulinumtoksin grubu postoperatif 3 ve 9.ay $p<0,001$,postoperatif 6.ay $p=0,003$; TURP+Solifenasin grubu postoperatif 3,6 ve 9.ay $p<0,001$). İki grup arasında postoperatif 3, 6 ve 9.ay değerlerinde anlamlı fark görülmedi. Ancak düşme değerlerine baktığımızda postoperatif 3.ayda TURP+Onabotulinumtoksin grubunda daha anlamlı olduğu görüldü (-20.03 ± 15.47 vs -13.71 ± 9.15 , $p=0.042$)

Farzad Allameh ve ark.'nın çalışmasında İPSS değerlerine baktığımızda TURP+Abobotulinumtoksin grubunda preoperatif 24.86 ± 5.16 olan değerleri postoperatif 6.ayda 5.1 ± 2.07 , postoperatif 9.ayda 8.2 ± 1.19 saptandı. TURP+Solifenasin grubunda ise preoperatif 24.5 ± 6.75 olan değerleri postoperatif 6.ayda 7 ± 3.23 ,postoperatif 9.ayda 11 ± 1.02 saptandı. Her iki grup kendi içerisinde düşüş anlamlı bulundu(TURP+abobotulinumtoksin grubu postoperatif 6,9.ay $p<0,001$; TURP+solifenasin grubu postoperatif 6.ay $p<0,001$;postoperatif 9.ay $p=0,003$) .Gruplar arasında ise TURP+abobotulinumtoksin grubunda düşüş daha anlamlıydı(postoperatif 6.ay $p=0,033$;postoperatif 9.ay $p=0,01$).Bizim çalışmamızda TURP+Onabotulinumtoksin grubunda İPSS preoperatif 23.89 ± 4.23 değerlerinden postoperatif 3.ayda 8.57 ± 6.35 , 6.ayda 9.20 ± 5.88 , postoperatif 9.ayda ise 10.59 ± 7.24 değerlerine geriledi. TURP+Antimuskarinik grubunda ise preoperatif 26.87 ± 4.70 değerlerinden postoperatif 3.ayda 11.00 ± 4.89 , 6.ayda 10.59 ± 6.31 ,postoperatif 9.ayda ise 10.67 ± 6.45 değerlerine geriledi.Her 2 grupta da kendi içerisinde postoperatif 3,6 ve 9 ayda anlamlı gerileme olduğu saptandı(TURP+onabotulinumtoksin grubunda postoperatif 3,6,9 ay $p<0,001$,TURP+antimuskarinik grubunda postoperatif 3,6,9 ay $p<0,001$).İki grup arasında ise postoperatif 3,6,9 aylarda anlamlı fark

saptanmadı(postoperatif 3.ay p=0,084;postoperatif 6.ay p=0,410; postoperatif 9.ay p=0,968).

Farzad Allameh ve ark.'nın çalışmasında PMR değerlerine baktığımızda TURP+Abobotulinumtoksin yapılan grupta preoperatif 87.02±19.07 ml değerlerinden postoperatif 6.ayda 33.41±13.28 ml, postoperatif 9. Ayda 42.07±18.02 ml değerlerine gerilemiştir. TURP + Solifenasin grubunda ise preoperatif 86.6±23.31 ml değerlerinden postoperatif 6.ayda 41.07±18.09 ml, postoperatif 9.ayda ise 66.26±10.22 ml değerlerine gerilemiştir. Her 2 grupta düşüşün anlamlı olduğu saptanmıştır. (TURP + abobotulinumtoksin grubu postoperatif 6,9 ay p<0,001; TURP+solifenasin grubu postoperatif 6.ay p<0,001, postoperatif 9.ay p=0,001).Gruplar arasında ise TURP + abobotulinumtoksin grubunda düşüş daha anlamlı bulundu(postoperatif 6. Ay p=0,01;postoperatif 9 ay p=0,005).Bizim çalışmamızda PMR değerlerine baktığımızda ise TURP+Onabotulinumtoksin grubunda preoperatif 65.66± 53.60 ml değerlerinden postoperatif 3.ayda 35.00± 24.95 ml, postoperatif 6.ayda 27.7±12.80, postoperatif 9.ayda 35.91±29.34 gerilemiştir. TURP+Antimuskarinik grubunda preoperatif 103.56 ±76.07 ml değerlerinden postoperatif 3.ayda 48.14±43.2 ml, postoperatif 6.ayda 46.62±32.4 ml, postoperatif 9.ayda 61.32±65.05 ml değerlerine gerilemiştir. Her iki grupta da kend içerisinde postoperatif 3,6 ve 9 aylarda PMR düşüşü anlamlı bulunmuştur (TURP+onabotulinumtoksin grubu postoperatif 3.ay p=0,020, postoperatif 6.ay p=0,002, postoperatif 9.ay p=0,020; TURP+antimuskarinik grubu postoperatif 3,6. ay p<0,001, postoperatif 9. Ay p=0,016). Gruplar arasında postoperatif 3,6 ve 9.ayda PMR değerlerinde düşüşü karşılaştırdığımızda ise anlamlı fark saptanmadı (postoperatif 3.ay p=0,144, postoperatif 6.ay p=0.454, postoperatif 9.ay p=0.793). Farzad Allameh ve ark.'nın çalışmasında TURP+Abobotulinumtoksin grubunda 1 hastada AUR gelişmiştir. TURP +Solifenasin grubunda ise AUR gelişmemiştir. Çalışmamızda ise TURP + Onabotulinumtoksin enjeksiyonu yapılan grupta postoperatif dönemde AUR saptanmadı. TURP +Antimuskarinik grupta ise 1 hastada AUR saptandı. (fishers' exact test p=0,9). Her 2 çalışmada saptanan veriler bize TURP + Botulinumtoksin enjeksiyonunun PMR değerlerinde artışa neden olmadığını ve güvenle kullanılabileceğini gösterdi.

Çalışmamızda yapılan Botulinumtoksin miktarına baktığımızda toplam 25 hastaya 100 Ü,5 hastaya ise 200 Ü enjeksiyon yapıldı. Hastaların postoperatif takiplerinde şikayetleri devam ettiği için toplam 5 hastaya tekrar enjeksiyon yapılmasına ihtiyaç duyuldu. Üç hastaya postoperatif 4.ayda(2 hastaya 200 Ü;1 hastaya 300 Ü),2 hastaya ise postoperatif 7.ayda(1 hastaya 200 Ü,1hastaya 100 Ü) yapıldı. TURP+Antimuskarinik grubunda ise postoperatif takiplerine toplam 3 hastaya Botulinumtoksin enjeksiyonu yapıldı. İki hastaya postoperatif 4.ayda(100Ü),1 hastaya ise postoperatif 7.ayda (100 Ü) enjeksiyon yapıldı. Botulinumtoksin kullanımını AAM tedavisinde gündeme geldiğinde standart bir doz önerilmemektedir. Buna rağmen günümüzde daha sıklıkla 100 ünite onabotulinumtoksin aşırı aktif mesane, 200 ve ya 300 ünite de nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonunda kullanılmaktadır. Çalışmamışda 200 ünite botulinumtoksin kullanılan 5 hasta vardır, daha sonra dozlama standart hale geldikten sonra aşırı aktif mesaneli hastalara kliniğimizde 100 ünite botulinumtoksin uygulanmaya başlanmıştır. Abdelwahab ve ark. çalışmasında 100 ve 200 ünite botulinumtoksin yapılan Aşırı Aktif Mesane semptomları olan hastaları karşılaştırıldığında 9. ay dışında idrar kaçırma oranlarını 100 ünite ($1,67\pm 1,899$ /gün den(tedavi öncesi) $0,65\pm 0,97$ /gün (3.ay) $0,67\pm 0,98$ /güne(6.ay) ve $1,26\pm 1,1$ /gün (9.ay)) ve 200 ünite ($1,8\pm 2$ /gün (tedavi öncesi), $0,65\pm 0,94$ /gün (3.ay) $0,72\pm 1$ /gün (6.ay) $0,68\pm 0,1$ /gün (9.ay)) gruplarında benzer şekilde düşürdüğü ve etkinliklerinin benzer olduğu bulunmuştur (203). 9. Ayda 200 ünite grubunda etkinliğin daha fazla olarak anlamlı çıkmasının nedeni standart sapmasının oldukça dar olması olabilir fakat ilk altı ayda anlamlı farklılık yoktur. Çalışmamızda ise 3 ve 6. aylarda botulinumtoksin grubu antimuskarinik grubundan daha anlamlı derecede üriner inkontinans epizod sayısını düşürmektedir. 9. Ayda ise etkinlik kaybı nedeniyle bu düzelme devam etmemektedir. Çalışmamızda yeniden doz yapılan hastaların yeni doz verileri işleme alınmamıştır.

Antimuskariniklerin BPH'ta kombine kullanımı inkontinansında dahil olduğu orta ağır derecede depolama semptomaları olan hastalarda Avrupa Üroloji Kılavuzları önermektedir. Bu kılavuzda sadece fesoterodin 8 mg'ın tolterodin ER 4mg a sıkışma atak sayısı açısından üstün olduğu vurgulanmıştır (204). Bununla birlikte BPH hastalarında antimuskarinik önerilerinde özel bir antimuskarinik belirtmemiştir. Çalışmamızda, dizaynın retrospektif olması nedeniyle hastaların kullandığı

antimuskarinikler tek bir ajan değildir. Bu nedenle heterojen bir grup söz konusu olsa da kılavuz bir antikolinergik ilacın diğerine göre daha fazla üriner inkontinans ataklarını düzelttiğinden bahsetmemektedir ve antimuskarinikleri bu grupta genel olarak önermektedir(205).

Çalışmamızda 3. ay kontrolünde 14 hasta idrar kaçırması olmadığı için antimuskarinik ilaçlarını kullanmayı kesmiştir. Dolayısıyla %36 hastada spontan iyileşme gözlemlenmiştir.

Bu veriler ışığında, çalışmamızın sonuçlarının Farzad Allameh ve ark.'nın çalışması ile korele olduğu, inkontinans, sıkışma ataklarında ve QoL'de düzelmelerin belirgin olduğu görüldü.

Verilerin retrospektif elde edilmesi, randomize olmaması, hastaların tek bir antikolinergik kullanıyor olmaması ve botulinumtoksin grubunda tüm hastalarda aynı doz botulinumtoksin yapılmamış olması, botulinumtoksin grubunda semptomları daha şiddetli hastaların bulunması ve inkontinans epizod sayısının daha fazla olması bu çalışmanın limitasyonları arasındadır. Fakat tartışmada da belirtildiği üzere botulinumtoksin 100 ve 200 ünite bire bir karşılaştırma yapılan çalışmada 6. Aya kadar üriner inkontinans ataklarındaki azalmanın benzer olduğu ve 200 ünite yapılan grupta etkinin 9. Aya kadar sürdüğü bildirilmektedir. Bu nedenle bizim çalışmamızda 6. aya kadar daha fazla etkinlik varken 9. ayda bu etkinlik farkı ortadan kaybolmaktadır. Tek bir Antimuskarinik olmamasına rağmen gerek non nörojenik erkek LUTS gerekse non nörojenik kadın LUTS kılavuzunda antikolinergiklerin etkinlik özelliklerinin benzer olduğu, birinin diğer bir antimuskarinik ajana kür ve ya semptomları iyileştirme açısından daha üstün olmadığı vurgulanmıştır(206). Çalışmamızda hastalar farklı antikolinergik ajan kullanmışlardır ve beta 3 agonist kullanan hastamız yoktur. Postoperatif dönemde ise inkontinansı devam etmeyen 14 hasta ilaç kullanmayı kesmiş ve diğer 24 hasta ise ilaca devam etmiştir.

Çalışma dizaynının randomize olmaması ve retrospektif olması nedeniyle botulinumtoksin grubunda semptomların daha fazla olduğu görülmektedir. Ya da diğer bir deyişle semptomları daha fazla olan hastalara belkide botulinumtoksin önerilmiştir. Buna rağmen çalışmamızın birinci sonlanım noktası üriner inkontinans

atağındaki azalmadır ve botulinumtoksin grubundaki atak sayısı daha fazla olmasına rağmen işlem sonunda 3. ve 6. aylarda antimuskarinik grubundaki (hem total hem de altgrup olarak ilaç kullanmaya devam eden) azalmaya göre istatistiksel olarak daha fazla bir düşüş olduğu görülmüştür. Prospektif olarak yapılacak çalışmalarda botulinumtoksin ile antimuskarinik ilaçların karşılaştırmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Medikal tedaviye yanıtız inkontinanası olan BPH hastalarında TUR-P'ye eşzamanlı olarak yapılan intravezikal botulinumtoksin etkin ve güvenli bir yöntem olmakla birlikte antimuskarinik tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında 3. ve 6. ayda üriner inkontinans ataklarının botulinumtoksin grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azaldığı, sıkışma ataklarının, hayat kalitesinin ve ICIQ skorunun daha anlamlı düzeldiğı görölmektedir.

7. FORMLAR

Tablo 8. Uluslararası Prostat Semptom Skoru Formu(İPSS)(37)



Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
Uluslararası Prostat Semptom Skoru Formu

Hasta Adı:

Yaşı :

Tarih:

	Hiç	Seyrek	Yarıdan az	Yarı yarıya	Yarıdan çok	Her zaman
1. İdrar yaptıktan sonra idrar torbanızı tam boşalmadığı hissine kapıldınız mı?	0	1	2	3	4	5
2.İdrar yaptıktan sonraki iki saat içinde tekrar idrar hissi duydunuz mu?	0	1	2	3	4	5
3. İdrar yaparken kesilip tekrar başlama oldu mu?	0	1	2	3	4	5
4. İdrarınızı tutmakta zorlandığınız oldu mu?	0	1	2	3	4	5
5. idrar akımında zayıflama hissetiniz mi?	0	1	2	3	4	5
6. İdrara başlarken ıkınma ya da zorlanma oldu mu?	0	1	2	3	4	5
7. Gece kaç defa idrar hissi ile uyanıp tuvalete gitmeniz gerekiyor?	0	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	5 den fazla
Toplam:						

Yaşam Kalitesi: Mevcut idrar sorunları ile yaşamaya devam etseydiniz ne hissederdiniz?	Çok mutlu olurum	Memnun Olurum	Genelde memnun Olurum	Karışık duygularım var	Genelde rahatsız hissederim	Mutsuz olurum	Çok kötü Hissederim.
	0	1	2	3	4	5	6

Tablo 9. Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu (OAB- V8)(211)



Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu (OAB- V8)

Ad Soyad:.....

Tarih:/...../.....

Aşağıdakiler sizi ne ölçüde rahatsız etmektedir?	Hiç	Çok az	Biraz	Epey	Çok	Çok fazla
Gündüz sık idrara çıkma	0	1	2	3	4	5
Rahatsız edici bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Ani, beklenmedik bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Kazara az miktarda idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
Gece idrara gitme	0	1	2	3	4	5
Gece idrar yapma ihtiyacı ile uyanma	0	1	2	3	4	5
Kontrol edilemez bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Aşırı idrar yapma isteği ile birlikte idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
TOPLAM PUAN:.....						
Eğer cinsiyetiniz ERKEK ise toplam puana 2 puan daha ekleyiniz	Skor:.....					

Tablo 10. ICIQ-SF Sorgulama Formu(209)



Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

ICIQ-SF Sorgulama Formu

Ad Soyad:.....

Tarih:(---/---/---)

Birçok kişi bazı zamanlarda idrar kaçıır. Kaç kişinin idrar kaçırdığını ve bunun onları ne kadar rahatsız ettiğini bulmaya çalışıyoruz. Aşağıdaki soruları SON DÖRT HAFTA BOYUNCA ortalama olarak nasıl olduğunuzu düşünerek yanıtlayabilirsiniz minnettar oluruz.

1 Lütfen doğum tarihinizi yazınız:.....GÜN / AY / YIL

2 Cinsiyetiniz

3 Ne sıklıkla idrar kaçırsınız? (Bir kutuyu işaretleyin)

- Hiçbir zaman 0
 Haftada bir veya daha seyrek gibi 1
 Haftada iki veya üç kez 2
 Günde bir kez gibi 3
 Günde birkaç kez 4
 Her zaman 5

4 Ne kadar idrar kaçırdığınızı düşündüğünüzü bilmek istiyoruz.

Genelde ne kadar idrar kaçıyorsunuz (koruyucu takın veya takmayın)? (Bir kutuyu işaretleyin)

- Hiç 0
 Az bir miktarda 2
 Orta derecede bir miktarda 4
 Büyük bir miktarda 6

5 Tümüyle bakıldığında, idrar kaçırmaya hergünkü yaşamınızı ne kadar etkiliyor? Lütfen 0 (hiç bir şekilde) ile 10 (çok fazla) arasındaki bir sayıyı yuvarlak içine alınız

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç bir şekilde Çok fazla

ICI-Q skoru=

6 İdrar ne zaman kaçar? (lütfen size uyanların tümünü işaretleyiniz)

- Hiçbir zaman idrar kaçmaz
 Siz tuvalete yetişmeden önce kaçar
 Siz öksürürken veya hapsirirken kaçar
 Siz uyurken kaçar
 Siz işemeyi bitirip giyindiğinizde kaçar
 Her zaman kaçar
 Belirgin bir neden olmadan kaçar
 Siz fiziksel olarak aktifken veya egzersiz yapıyorken kaçar

Bu soruları yanıtladığınız için çok teşekkür ederiz.

Tablo 11. SEAPI İnkontinans Yaşam Kalitesi Skorlaması(210)



Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

SEAPI İnkontinans Yaşam Kalitesi Skorlaması

Ad Soyad:.....

Tarih:/...../.....

1. İdrar kaçırması sizin günlük işlerinizi ne derecede etkiliyor?

- 0 = Hiç etkilemiyor: günlük işlerimi yapabiliyorum.
- 1 = Az miktarda etkiliyor: günlük işlerimin çoğunu yapabiliyorum.
- 2 = Orta derecede etkiliyor: günlük işlerimin bazılarının yapamıyorum.
- 3 = Ciddi derecede etkiliyor: günlük işlerimin çoğunu yapamıyorum.

2. İdrar kaçırmanız fiziksel aktivitenizi ne derecede etkiliyor (spor, dans,...)?

- 0 = Hiç etkilemiyor: yapmak istediğim tüm aktiviteleri yapabiliyorum.
- 1 = Az miktarda etkiliyor yapmak istediğim aktivitelerin çoğunu yapabiliyorum.
- 2 = Orta derecede etkiliyor: yapmak istediğim aktivitelerin bazılarının yapamıyorum.
- 3 = Ciddi derecede etkiliyor: yapmak istediğim aktivitelerin çoğunu yapamıyorum.

3. İdrar kaçırmanız zevkle yaptığınız aktiviteleri ne derecede etkiliyor (sinemaya gitme, dışarıda akşam yemeğine çıkma, ...)?

- 0 = Hiç etkilemiyor: yapmak istediğim tüm aktiviteleri yapabiliyorum.
- 1 = Az miktarda etkiliyor: yapmak istediğim aktivitelerin çoğunu yapabiliyorum.
- 2 = Orta derecede etkiliyor: yapmak istediğim aktivitelerin bazılarının yapamıyorum.
- 3 = Ciddi derecede etkiliyor: yapmak istediğim aktivitelerin çoğunu yapamıyorum.

4. İdrar kaçırmanız arkadaşlarınızla olan ilişkilerinizi ne derecede etkiliyor ?

- 0 = Hiç etkilemiyor: arkadaşlarımla olan ilişkilerimde değişiklik yok.
- 1 = Az miktarda etkiliyor: idrar kaçırmam olmasa idi, ilişkilerim biraz daha iyi olurdu.
- 2 = Orta derecede etkiliyor idrar kaçırmam olmasa idi, ilişkilerim daha iyi olurdu
- 3 = Ciddi derecede etkiliyor idrar kaçırmam olmasa idi, ilişkilerim çok iyi olurdu

5. İdrar kaçırmanız eşiniz ile olan ilişkinizi etkiliyor mu?

(Eşiniz var ise cevaplayınız)

- 0 = Hiç etkilemiyor: ilişkilerimde değişiklik yok.
- 1 = Az miktarda etkiliyor: idrar kaçırmam olmasa idi, ilişkilerim biraz daha iyi olurdu.
- 2 = Orta derecede etkiliyor: idrar kaçırmam olmasa idi, ilişkilerim daha iyi olurdu.
- 3 = Ciddi derecede etkiliyor idrar kaçırmam olmasa idi, ilişkilerim çok iyi olurdu.

6. İdrar kaçırmanız cinsel yaşamınızı ne derecede etkiliyor?

(Düzenli cinsel yaşantınız var ise cevaplayınız.)

- 0 = Hiç etkilemiyor: cinsel yaşamımda değişiklik yok.
- 1 = Az miktarda etkiliyor: idrar kaçırmam olmasa idi, biraz daha iyi olurdu.
- 2 = Orta derecede etkiliyor: idrar kaçırmam olmasa idi, daha iyi olurdu.
- 3 = Ciddi derecede etkiliyor: idrar kaçırmam olmasa idi, çok iyi olurdu.

7. İdrar kaçırmanız çevreniz ile yeni ilişkiler kurmanızı zorlaştırıyor mu (arkadaşlık, iş çevresi,...) ?

- 0 = Hiç zorlaştırmıyor.
- 1 = Az miktarda zorlaştırıyor.
- 2 = Orta derecede zorlaştırıyor.
- 3 = Ciddi derecede zorlaştırıyor.

SEAPI-1

8. İdrar kaçırmanız ekonomik durumunuzu ne derecede etkiliyor?

- 0 = Hiç etkilemiyor ekstra Masrafım olmuyor.
- 1 = Az miktarda etkiliyor: pet ve giysi için az miktarda ekstra masraf yapılmıyım.
- 2 = Orta derecede etkiliyor: belirgin miktarda masraf yapılmıyım ve/veya idrar kaçırması nedeni ile işimi tam yapamıyorum.
- 3 = Ciddi derecede etkiliyor aşırı miktarda masrafım olmakta ve diğer zorunlu ihtiyaçlarımı karşılayamıyorum ve/veya idrar kaçırmanın yüzünden işimden ayrıldım.

9. İdrar kaçırmanız sağlığını nasıl etkiliyor?

- 0 = Hiç etkilemiyor.
- 1 = Az miktarda etkiliyor, geçici cilt tahrişi gibi küçük problemlere yol açıyor.
- 2 = Orta derecede etkiliyor: iltihabi durumlar ve kalıcı ciltte kalıcı yaralar gibi problemlere yol açıyor.
- 3 = Ciddi derecede etkiliyor: cilt ülseri ya da iltihabi hastalıklarla seyreden ciddi rahatsızlıklara neden oluyor.

10. İdrar kaçırmanız psikolojik durumunuzu etkiliyor mu?

- 0 = Hiç etkilemiyor.
- 1 = Az miktarda etkiliyor: hafif derecede sinirli ve gergin oluyordum.
- 2 = Orta derecede sinirli ve gergin oluyordum.
- 3 = Ciddi derecede sinirli ve gergin oluyordum.

11. İdrar kaçırmanız enerjinizi ne derecede etkiliyor?

- 0 = Hiç etkilemiyor.
- 1 = Az miktarda etkiliyor.
- 2 = Orta derecede etkiliyor.
- 3 = Ciddi derecede etkiliyor.

12. İdrar kaçırmanız kendinizi değersiz hissetmenize neden oluyor mu?

- 0 = Hayır olmuyor.
- 1 = İdrar kaçırmanın olmasa idi, biraz daha faydalı olabilirdim.
- 2 = İdrar kaçırmanın olmasa idi, daha faydalı olabilirdim.
- 3 = İdrar kaçırmanın olmasa idi, çok daha faydalı olabilirdim.

13. Yaşam kalitenizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

- 0 = Çok iyi .
- 1 = Oldukça iyi.
- 2 = Orta derecede iyi.
- 3 = Çoğu insanın yaşam kalitesinden daha kötü.

14. Eğer idrar kaçırmanız olmasa idi, yaşam kaliteniz nasıl olurdu?

- 0 = Şimdikinden farklı olmazdı.
- 1 = Yaşam kalitem az miktarda artmış olurdu.
- 2 = Yaşam kalitem daha iyi olurdu.
- 3 = Yaşam kalitem şimdikinden çok daha iyi olurdu.

15. İdrar kaçırmanız günlük yaşantınızda beklentilerinizi ne derecede etkiliyor?

- 0 = Hiç etkilemiyor.
- 1 = Az miktarda etkiliyor.
- 2 = Orta derecede etkiliyor.
- 3 = Ciddi derecede etkiliyor.

TOPLAM SKOR=.....

8. KAYNAKLAR

1. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *European urology*. 2008;54(4):740-63.
2. Hynes PJ, Fraher JP. The development of the male genitourinary system. I. The origin of the urorectal septum and the formation of the perineum. *Br J Plast Surg*. 2004;57(1):27-36.
3. RS. S. The pelvis: Part II - The pelvic cavity. In: Snell RS(Eds.). *Clinical Anatomy*. 7th ed Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2004:378-82.
4. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *American journal of clinical pathology*. 1968;49(3):347-57.
5. Mangera A ON, Chapple CR. Anatomy of the lower urinary tract. *Surg*. 2013;319-25.
6. P. N. Neoplasms of the prostate gland. *Smith's General Urology*. Tanagho EA (eds). East Norwalk,. 1995.:392-433.
7. JE MN. Normal anatomy of the Prostate Gland: Axial and Sagittal Planes Presented in Transrectal Ultrasound of the Prostate: A Practical Course of Urologists. Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education Course, Palo Alto, California. 1988.
8. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *The Journal of urology*. 1972;107(6):1008-16.
9. Anafarta K AN, Bedük Y. *Temel Üroloji*. Dördüncü Baskı. Ankara. Güneş Kitapevi,. 2011:15-6.
10. Benjamin I. Chung MIGS, MD | James D. Brooks, MD. *Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia*. Campbell- Walsh Urology Tenth edition. 2012:55-60.
11. Walsh PC RB, Vaughan ED, Wein AJ (çeviri: B. Semenci, B. Turna). *Alt üriner sistem ve erkek genital sisteminin anatomisi*. Anafarta MK, Yaman MU. eds. *Campbell's Urology 8th ed* Ankara: Oncu Basımevi;. 2005.:41-70.
12. Arıncı K EA. *Anatomi 2. cilt*, 4. baskı. Ankara-Güneş Kitabevi. 2006:63-8, 99.

13. Gil-Vernet JM. Prostate cancer: anatomical and surgical considerations. *British journal of urology*. 1996;78(2):161-8.
14. Baader B, Herrmann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. *Clinical anatomy (New York, NY)*. 2003;16(2):119-30.
15. Kandel LB, Harrison LH, McCullough DL, Woodruff RD, Dyer RB. Transurethral laser prostatectomy in the canine model. *Lasers in surgery and medicine*. 1992;12(1):33-42.
16. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *The New England journal of medicine*. 1992;327(17):1185-91.
17. 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.
18. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-4.
19. Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology*. 1991;38(1 Suppl):4-8.
20. Müezzinoğlu T LM, Gümüş B, Büyüksu C. Manisa ili Selçikli Köyü erkeklerinde alt üriner sistem yakınma prevalansı, prostat ağırlığı ve artık idrar ile bağlantısı; topluma dayalı çalışma. *Türk Üroloji Dergisi*. 2000;26:332-8.
21. Marcelli M, Cunningham GR. Hormonal signaling in prostatic hyperplasia and neoplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(10):3463-8.
22. McConnell JD. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation. *British journal of urology*. 1995;76 Suppl 1:5-10.

23. 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.
24. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Investigative urology*. 1978;15(4):340-5.
25. P. W. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia. In: *Campbell's Urology*. Walsh, Retik, Vaughan, Wein eds 8th ed Philadelphia: WB Saunders;. 1998.:p. 429-1452.
26. Caine M SL. The capsule in benign prostatic hypertrophy. *US Department of Health and Human Services NIH*. 1987;9:221-4.
27. E CCPA. Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS. *Société Internationale d'Urologie (SIU) Fukuoka, Japan, Semp 30- Oct 4*. 2012.
28. Levin RM, Monson FC, Haugaard N, Buttyan R, Hudson A, Roelofs M, et al. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. *The Urologic clinics of North America*. 1995;22(2):263-83.
29. Akdaş A ÇH, Özveri H. Benign Prostat Hiperplazisi. *Temel Üroloji Anafarta K ve ark: Editörler*. 1998:833-53.
30. A E. Pathology and Pathophysiology of Detrusor in incontinence. *The Urologic clinics of North America*. 1995;22 (3): 499-512.
31. Morote J, Encabo G, López M, de Torres IM. Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate-specific antigen: is it reliable? *European urology*. 2000;38(1):91-5.
32. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. *Clinical practice guideline Quick reference guide for clinicians*. 1994(8):1-17.
33. Guess H. Epidemiology and natural history of BPH. *Urol Clin North Am.*, 1995;22:p.247-61.
34. Ekman P. BPH epidemiology and risk factors. *The Prostate Supplement*. 1989;2:23-31.
35. Madsen FA, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. *The Urologic clinics of North America*. 1995;22(2):291-8.

36. HL. H. Economic issues and management of Benign prostatic hyperplasia. *Urology* 46. 1995:23-31.
37. Ezz el Din K, Kiemeney LA, de Wildt MJ, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Correlation between uroflowmetry, prostate volume, postvoid residue, and lower urinary tract symptoms as measured by the International Prostate Symptom Score. *Urology*. 1996;48(3):393-7.
38. Schröder FH, Blom JH. Natural history of benign prostatic hyperplasia (BPH). *The Prostate Supplement*. 1989;2:17-22.
39. Sacks SH, Aparicio SA, Bevan A, Oliver DO, Will EJ, Davison AM. Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease. *BMJ (Clinical research ed)*. 1989;298(6667):156-9.
40. Melchior J, Valk WL, Foret JD, Mebust WK. Transurethral prostatectomy in the azotemic patient. *The Journal of urology*. 1974;112(5):643-6.
41. Bohnen AM, Groeneveld FP, Bosch JL. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *European urology*. 2007;51(6):1645-52; discussion 52-3.
42. EA T. Anatomy of the genitourinary tract. Tanagho TA, McAninch JE (eds): *Smith's General Urology*. 1995.;14, Nonvalk, Appleton & Lange.
43. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *The Urologic clinics of North America*. 1993;20(4):653-63.
44. Holtgrewe HL, Valk WL. Factors influencing the mortality and morbidity of transurethral prostatectomy: a study of 2,015 cases. *The Journal of urology*. 1962;87:450-9.
45. Kalish J, Cooner WH, Graham SD, Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*. 1994;43(5):601-6.
46. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *The Urologic clinics of North America*. 1997;24(2):333-8.

47. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, Brant LJ, Plato CC, Metter EJ, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer research*. 1992;52(12):3323-8.
48. Catalona WJ PA. A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *The Journal of urology*. 1997;157:11.
49. Kiliç M, Ozdemir AT, Altinova S, Atmaca AF, Canda AE, Balbay MD. What is the best radiological method to predict the actual weight of the prostate? *Turkish journal of medical sciences*. 2014;44(1):31-5.
50. Abrams P, Klevmark B. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1996;179:47-53.
51. Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, Peters TJ, Schafer W, de la Rosette JJ, et al. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *British journal of urology*. 1998;82(5):619-23.
52. Gisolf KW, van Venrooij GE, Eckhardt MD, Boon TA. Analysis and reliability of data from 24-hour frequency-volume charts in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2000;38(1):45-52.
53. van Venrooij GE, Eckhardt MD, Gisolf KW, Boon TA. Data from frequency-volume charts versus symptom scores and quality of life score in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2001;39(1):42-7.
54. Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP, Bernsen RM, Prins A, Ruud Bosch JL. Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men. *The Journal of urology*. 2000;164(4):1201-5.
55. Levin RM, Longhurst PA, Monson FC, Kato K, Wein AJ. Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology, and pharmacology of the bladder. *The Prostate Supplement*. 1990;3:9-26.

56. Abrams P. In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Urology*. 1994;44(2):153-5.
57. Çal Ç Cİ. Prostat kanserinde tedavi. İzmir: Yelken Kitabevi. 2003.
58. Chapple CR. Primer: questionnaires versus urodynamics in the evaluation of lower urinary tract dysfunction-one, both or none? *Nature clinical practice Urology*. 2005;2(11):555-64.
59. Castro JE, Griffiths HJ, Shackman R. Significance of signs and symptoms in benign prostatic hypertrophy. *British medical journal*. 1969;2(5657):598-601.
60. Graverson PH, Gasser TC, Wasson JH, Hinman F, Jr., Bruskewitz RC. Controversies about indications for transurethral resection of the prostate. *The Journal of urology*. 1989;141(3):475-81.
61. Jonas U, Höfner K. Symptom scores, watchful waiting and prostate specific antigen levels in benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 1996;156(3):1040-1.
62. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated "prostatism". *British journal of urology*. 1981;53(6):613-6.
63. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology*. 2000;56(5 Suppl 1):3-6.
64. Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity. *The Prostate*. 1997;30(3):202-15.
65. Malloy BJ, Price DT, Price RR, Bienstock AM, Dole MK, Funk BL, et al. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *The Journal of urology*. 1998;160(3 Pt 1):937-43.
66. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. *The Journal of urology*. 1992;147(4):1167-70.
67. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *British journal of urology*. 1975;47(2):193-202.
68. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *British journal of urology*. 1976;48(4):255-63.

69. Ford AP, Williams TJ, Blue DR, Clarke DE. Alpha 1-adrenoceptor classification: sharpening Occam's razor. *Trends in pharmacological sciences*. 1994;15(6):167-70.
70. Chapple CR, Stott M, Abrams PH, Christmas TJ, Milroy EJ. A 12-week placebo-controlled double-blind study of prazosin in the treatment of prostatic obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *British journal of urology*. 1992;70(3):285-94.
71. Ramsay JW, Scott GI, Whitfield HN. A double-blind controlled trial of a new alpha-1 blocking drug in the treatment of bladder outflow obstruction. *British journal of urology*. 1985;57(6):657-9.
72. Stott MA, Abrams P. Indoramin in the treatment of prostatic bladder outflow obstruction. *British journal of urology*. 1991;67(5):499-501.
73. Clifford GM, Farmer RD. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature. *European urology*. 2000;38(1):2-19.
74. Janknegt RA, Chapple CR. Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Analysis of 5 studies. Doxazosin Study Groups. *European urology*. 1993;24(3):319-26.
75. Lepor H, Kaplan SA, Klimberg I, Mobley DF, Fawzy A, Gaffney M, et al. Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. The Multicenter Study Group. *The Journal of urology*. 1997;157(2):525-30.
76. Yamada S, Tanaka C, Ohkura T, Mori R, Kimura R, Inagaki O, et al. High-affinity specific [3H]tamsulosin binding to alpha 1-adrenoceptors in human prostates with benign prostatic hypertrophy. *Urological research*. 1994;22(5):273-8.
77. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *The Journal of urology*. 2009;181(6):2634-40.
78. Matsukawa Y, Gotoh M, Komatsu T, Funahashi Y, Sassa N, Hattori R. Efficacy of silodosin for relieving benign prostatic obstruction: prospective pressure flow study. *The Journal of urology*. 2013;189(1 Suppl):S117-21.

79. Manjunatha R, Pundarikaksha HP, Madhusudhana HR, Amarkumar J, Hanumantharaju BK. A randomized, comparative, open-label study of efficacy and tolerability of alfuzosin, tamsulosin and silodosin in benign prostatic hyperplasia. *Indian journal of pharmacology*. 2016;48(2):134-40.
80. Fusco F, Palmieri A, Ficarra V, Giannarini G, Novara G, Longo N, et al. α 1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. *European urology*. 2016;69(6):1091-101.
81. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2005;31(4):664-73.
82. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clinical therapeutics*. 2007;29(1):17-25.
83. Bruchofsky N, Rennie PS, Batzold FH, Goldenberg SL, Fletcher T, McLoughlin MG. Kinetic parameters of 5 α -reductase activity in stroma and epithelium of normal, hyperplastic, and carcinomatous human prostates. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(4):806-16.
84. Stoner E. Maintenance of clinical efficacy with finasteride therapy for 24 months in patients with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *Archives of internal medicine*. 1994;154(1):83-8.
85. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU international*. 2008;101 Suppl 3:17-21.
86. Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology*. 1998;51(5):677-86.
87. Chung BH, Lee SH, Roehrborn CG, Siami PF, Major-Walker K, Wilson TH, et al. Comparison of the response to treatment between Asian and Caucasian men with benign prostatic hyperplasia: long-term results from the combination of dutasteride and tamsulosin study. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2012;19(11):1031-5.

88. Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, Meehan AG, Lee MW, Noble WR, et al. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *The Journal of urology*. 2006;175(1):217-20; discussion 20-1.
89. Jepsen JV, Bruskewitz RC. Recent developments in the surgical management of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1998;51(4A Suppl):23-31.
90. RE. S. Open Prostatectomy. In: Glenn JF. eds. *Urologic Surgery* 4th ed. Lippincott company Pennsylvania. 1991:585-602.
91. Walsh PC, Oesterling JE. Improved hemostasis during simple retropubic prostatectomy. *The Journal of urology*. 1990;143(6):1203-4.
92. Autorino R, Damiano R, Di Lorenzo G, Quarto G, Perdonà S, D'Armiento M, et al. Four-year outcome of a prospective randomised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *European urology*. 2009;55(4):922-9.
93. 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.
94. Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. *The Journal of urology*. 2002;167(2 Pt 1):571-7.
95. Varkarakis J, Bartsch G, Horninger W. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up. *The Prostate*. 2004;58(3):248-51.
96. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU international*. 1999;83(3):227-37.
97. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *European urology*. 2006;50(5):969-79; discussion 80.
98. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative

- study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *The Journal of urology*. 1989;141(2):243-7.
99. Ko R, Tan AH, Chew BH, Rowe PE, Razvi H. Comparison of the thermal and histopathological effects of bipolar and monopolar electrosurgical resection of the prostate in a canine model. *BJU international*. 2010;105(9):1314-7.
 100. Djavan B, Madersbacher S, Klingler C, Marberger M. Urodynamic assessment of patients with acute urinary retention: is treatment failure after prostatectomy predictable? *The Journal of urology*. 1997;158(5):1829-33.
 101. Alcock NG. Ten Months Experience with Transurethral Prostatic Resection. *Journal of Urology*. 1932;28(5):545-59.
 102. Flocks RH. The Arterial Distribution Within The Prostate Gland: Its Role In Transurethral Prostatic Resection. *Journal of Urology*. 1937;37(4):524-48.
 103. Hawtrey CE, Williams RD. Historical evolution of transurethral resection at the University of Iowa: Alcock and Flocks. *The Journal of urology*. 2008;180(1):55-61.
 104. Nesbit RM. Some observations on transurethral prostatic resection. *The New England journal of medicine*. 1947;237(7):207-14.
 105. Blandy JP FC. Prostate: structure and function. *Urology* 2th ed Oxford Blackwell Science. 1996:363–74.
 106. W. M. Allgemeine und spezielle Operationslehre. Transurethrale Operationen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 1981.
 107. Reich O, Bachmann A, Schneede P, Zaak D, Sulser T, Hofstetter A. Experimental comparison of high power (80 W) potassium titanyl phosphate laser vaporization and transurethral resection of the prostate. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2502-4.
 108. Orandi A. Transurethral incision of prostate (TUIP): 646 cases in 15 years--a chronological appraisal. *British journal of urology*. 1985;57(6):703-7.
 109. Ramon J, Lynch TH, Eardley I, Ekman P, Frick J, Jungwirth A, et al. Transurethral needle ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a collaborative multicentre study. *British journal of urology*. 1997;80(1):128-34; discussion 34-5.

110. Chapple CR, Issa MM, Woo H. Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 1999;35(2):119-28.
111. Larson TR. Rationale and assessment of minimally invasive approaches to benign prostatic hyperplasia therapy. *Urology*. 2002;59(2 Suppl 1):12-6.
112. Brehmer M, Hilliges M, Kinn AC. Denervation of periurethral prostatic tissue by transurethral microwave thermotherapy. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2000;34(1):42-5.
113. Djavan B, Roehrborn CG, Shariat S, Ghawidel K, Marberger M. Prospective randomized comparison of high energy transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blocker treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 1999;161(1):139-43.
114. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, et al. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology*. 2007;69(1):91-6; discussion 6-7.
115. Ahyai SA, Gillig P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *European urology*. 2010;58(3):384-97.
116. Li S, Zeng XT, Ruan XL, Weng H, Liu TZ, Wang X, et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection in patients with benign prostate hyperplasia: an updated systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PloS one*. 2014;9(7):e101615.
117. El Tayeb MM, Jacob JM, Bhojani N, Bammerlin E, Lingeman JE. Holmium Laser Enucleation of the Prostate in Patients Requiring Anticoagulation. *Journal of endourology*. 2016;30(7):805-9.
118. Michalak J, Tzou D, Funk J. HoLEP: the gold standard for the surgical management of BPH in the 21(st) Century. *American journal of clinical and experimental urology*. 2015;3(1):36-42.

119. Salonia A, Suardi N, Naspro R, Mazzoccoli B, Zanni G, Gallina A, et al. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. *Urology*. 2006;68(2):302-6.
120. Montorsi F, Naspro R, Salonia A, Suardi N, Briganti A, Zanoni M, et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2004;172(5 Pt 1):1926-9.
121. Ender ÖZDEN AŞ. Bph Tedavisinde KTP Lazer ile Fotoselektif Prostat vaporizasyonu. *Türk Üroloji Dergisi*: 31 (4). 2005:533-8.
122. Teng J, Zhang D, Li Y, Yin L, Wang K, Cui X, et al. Photoselective vaporization with the green light laser vs transurethral resection of the prostate for treating benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2013;111(2):312-23.
123. Thomas JA, Tubaro A, Barber N, d'Ancona F, Muir G, Witzsch U, et al. A Multicenter Randomized Noninferiority Trial Comparing GreenLight-XPS Laser Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Two-yr Outcomes of the GOLIATH Study. *European urology*. 2016;69(1):94-102.
124. 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.
125. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, Richard F, Garraway WM, Sagnier PP, et al. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology*. 1998;51(3):428-36.
126. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.
127. Kaplan SA, Bowers DL, Te AE, Olsson CA. Differential diagnosis of prostatism: A 12-year retrospective analysis of symptoms, urodynamics and satisfaction with therapy. *The Journal of urology*. 1996;155(4):1305-8.

128. Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA. Symptoms and quality of life versus age, prostate volume, and urodynamic parameters in 565 strictly selected men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001;57(4):695-700.
129. Rosier PF, de la Rosette JJ, Wijkstra H, Van Kerrebroeck PE, Debruyne FM. Is detrusor instability in elderly males related to the grade of obstruction? *Neurourology and urodynamics*. 1995;14(6):625-33.
130. Knutson T, Edlund C, Fall M, Dahlstrand C. BPH with coexisting overactive bladder dysfunction--an everyday urological dilemma. *Neurourology and urodynamics*. 2001;20(3):237-47.
131. Hyman MJ, Groutz A, Blaivas JG. Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. *The Journal of urology*. 2001;166(2):550-2; discussion 3.
132. Liu N, Man LB, He F, Huang GL, Wang H, Li GZ, et al. Multiple factors related to detrusor overactivity in Chinese patients with benign prostatic hyperplasia. *Chinese medical journal*. 2012;125(21):3778-81.
133. Oh MM, Choi H, Park MG, Kang SH, Cheon J, Bae JH, et al. Is there a correlation between the presence of idiopathic detrusor overactivity and the degree of bladder outlet obstruction? *Urology*. 2011;77(1):167-70.
134. Al-Zahrani AA, Gajewski JB. Association of symptoms with urodynamic findings in men with overactive bladder syndrome. *BJU international*. 2012;110(11 Pt C):E891-5.
135. Lepor H, Kazzazi A, Djavan B. α -Blockers for benign prostatic hyperplasia: the new era. *Current opinion in urology*. 2012;22(1):7-15.
136. Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J, Borre M, Roeleveld TA, Alimi JC, et al. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. *BJU international*. 2011;107(9):1426-31.

137. Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, Dixon JS, Gilpin SA, Gosling JA. Bladder outflow obstruction--a cause of denervation supersensitivity. *The Journal of urology*. 1987;138(6):1461-6.
138. Harrison SC, Hunnam GR, Farman P, Ferguson DR, Doyle PT. Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. *British journal of urology*. 1987;60(6):519-22.
139. Steers WD. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Reviews in urology*. 2002;4 Suppl 4(Suppl 4):S7-s18.
140. Sibley GN. The physiological response of the detrusor muscle to experimental bladder outflow obstruction in the pig. *British journal of urology*. 1987;60(4):332-6.
141. Nepomnyashchikh LM, Lushnikova EL, Neimark AI. Remodeling of the muscle layer (detrusor muscle) of hyperactive bladder disease in patients with benign prostatic hyperplasia. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2012;153(5):778-83.
142. Fusco F, Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP. Videourodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: a comparison of community based versus referral urological practices. *The Journal of urology*. 2001;166(3):910-3.
143. Greenland JE, Brading AF. The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *The Journal of urology*. 2001;165(1):245-8.
144. Seki N, Karim OM, Mostwin JL. Changes in electrical properties of guinea pig smooth muscle membrane by experimental bladder outflow obstruction. *The American journal of physiology*. 1992;262(5 Pt 2):F885-91.
145. Wada N, Watanabe M, Kita M, Matsumoto S, Kakizaki H. Analysis of bladder vascular resistance before and after prostatic surgery in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Neurourology and urodynamics*. 2012;31(5):659-63.
146. Kurizaki Y, Ishizuka O, Imamura T, Ishikawa M, Ichino M, Ogawa T, et al. Relationship between expression of β 3-adrenoceptor mRNA in bladder mucosa

- and urodynamic findings in men with lower urinary tract symptoms. *Neurourology and urodynamics*. 2013;32(1):88-91.
147. Oelke M BA, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Arnhem (The Netherlands): European Association of Urology (EAU) 2012.
 148. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, Yasuda K, Sellers DJ. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *Journal of autonomic pharmacology*. 2001;21(5-6):243-8.
 149. Matsui M, Motomura D, Karasawa H, Fujikawa T, Jiang J, Komiya Y, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(17):9579-84.
 150. Liao CH, Kuo YC, Kuo HC. Predictors of successful first-line antimuscarinic monotherapy in men with enlarged prostate and predominant storage symptoms. *Urology*. 2013;81(5):1030-3.
 151. Tsujimura A, Takao T, Miyagawa Y, Okuda H, Yamamoto K, Fukuhara S, et al. Survey of overactive bladder symptoms influencing bother before and after treatment with tamsulosin hydrochloride in Japanese patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2011;78(5):1058-62.
 152. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):999-1004; discussion
 153. Roehrborn CG, Van Kerrebroeck P, Nordling J. Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU international*. 2003;92(3):257-61.
 154. Song K, Choo MS, Lee KS, Han JY, Lee YS, Kim JC, et al. The long-term effect of alfuzosin in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostate hyperplasia: evaluation of voiding and storage function with respect to bladder outlet obstruction grade and contractility. *Urology*. 2011;77(5):1177-82.

155. Takahashi S, Tajima A, Matsushima H, Kawamura T, Tominaga T, Kitamura T. Clinical efficacy of an alpha1A/D-adrenoceptor blocker (naftopidil) on overactive bladder symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2006;13(1):15-20.
156. Ukimura O, Kanazawa M, Fujihara A, Kamoi K, Okihara K, Miki T. Naftopidil versus tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia with special reference to the storage symptom: a prospective randomized controlled study. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2008;15(12):1049-54.
157. Kim SE, Shin MS, Kim CJ, Park JH, Chung KJ, Jung H, et al. Effects of Tamsulosin on Urinary Bladder Function and Neuronal Activity in the Voiding Centers of Rats with Cyclophosphamide-induced Overactive Bladder. *International neurourology journal*. 2012;16(1):13-22.
158. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU international*. 2004;94(6):817-20.
159. Matsukawa Y, Hattori R, Sassa N, Yamamoto T, Gotoh M. What are the factors contributing to failure in improvement of subjective symptoms following silodosin administration in patients with benign prostatic hyperplasia? Investigation using a pressure-flow study. *Neurourology and urodynamics*. 2013;32(3):266-70.
160. Cho KJ, Kang SH, Kim HS, Koh JS, Kim JC. Effect of 5-alpha Reductase Inhibitor on Storage Symptoms in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *International neurourology journal*. 2011;15(3):152-7.
161. Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, Gratzke C, Kaplan S, Stief C, et al. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *European urology*. 2011;60(1):94-105.
162. Brading AF, Turner WH. The unstable bladder: towards a common mechanism. *British journal of urology*. 1994;73(1):3-8.

163. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *European urology*. 2006;49(4):651-8.
164. Lee JY, Kim DK, Chancellor MB. When to use antimuscarinics in men who have lower urinary tract symptoms. *The Urologic clinics of North America*. 2006;33(4):531-7, x.
165. Matsukawa Y, Takai S, Funahashi Y, Kato M, Yamamoto T, Gotoh M. Long-term efficacy of a combination therapy with an anticholinergic agent and an α 1-blocker for patients with benign prostatic enlargement complaining both voiding and overactive bladder symptoms: A randomized, prospective, comparative trial using a urodynamic study. *Neurourology and urodynamics*. 2017;36(3):748-54.
166. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisfis J, Perimenis P, Barbaliias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *The Journal of urology*. 2003;169(6):2253-6.
167. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2005;174(6):2273-5. discussion 5-6.
168. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006;296(19):2319-28.
169. Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, Wei JT. The efficacy and safety of combined therapy with α -blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *The Journal of urology*. 2013;190(6):2153-60.
170. Konstantinidis C, Samarinas M, Andreadakis S, Xanthis S, Skriapas K. Lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: combined treatment with fesoterodine fumarate extended-release and tamsulosin--a prospective study. *Urologia internationalis*. 2013;90(2):156-60.

171. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms--ASSIST, randomized controlled study. *Urology*. 2011;78(1):126-33.
172. Kaplan SA, He W, Koltun WD, Cummings J, Schneider T, Fakhoury A. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *European urology*. 2013;63(1):158-65.
173. Seki N, Kai N, Seguchi H, Takei M, Yamaguchi A, Naito S. Predictives regarding outcome after transurethral resection for prostatic adenoma associated with detrusor underactivity. *Urology*. 2006;67(2):306-10.
174. Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, McPhee MS. Effect of transurethral resection of the prostate on detrusor instability and urge incontinence in elderly males. *Neurourology and urodynamics*. 1993;12(5):445-53.
175. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *The Journal of urology*. 2005;174(5):1887-91.
176. Smith CP, Somogyi GT, Boone TB. Botulinum toxin in urology: evaluation using an evidence-based medicine approach. *Nature clinical practice Urology*. 2004;1(1):31-7.
177. Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*. 2001;39(1):27-41.
178. Dressler D, Rothwell JC. Electromyographic quantification of the paralyzing effect of botulinum toxin in the sternocleidomastoid muscle. *European neurology*. 2000;43(1):13-6.
179. Dressler D, Bigalke H. Pharmacology of botulinum toxin drugs. In: Truong D, Dressler D, Hallett M, editors. *Manual of Botulinum Toxin Therapy*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 13-22.

180. Chamagne P. Functional dystonia in musicians: rehabilitation. *Hand clinics*. 2003;19(2):309-16.
181. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends in biochemical sciences*. 2002;27(11):552-8.
182. Morris JL, Jobling P, Gibbins IL. Differential inhibition by botulinum neurotoxin A of cotransmitters released from autonomic vasodilator neurons. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2001;281(5):H2124-32.
183. Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *The Journal of urology*. 2005;174(1):196-200.
184. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *European urology*. 2004;45(4):510-5.
185. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *The Journal of urology*. 2005;174(3):984-9.
186. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *The Journal of urology*. 2013;189(6):2186-93.
187. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *The Journal of urology*. 2006;176(1):177-85.
188. Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, et al. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized,

- double-blind, placebo controlled, crossover trial. *The Journal of urology*. 2005;174(5):1873-7; discussion 7.
189. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European urology*. 2013;64(2):249-56.
190. Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, Lemack GE, Thiruchelvam N, Tubaro A, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *European urology*. 2018;73(4):596-609.
191. Allameh F, Basiri A, Razzaghi M, Abedi AR, Fallah-Karkan M, Ghiasy S, et al. Clinical Efficacy of Transurethral Resection of the Prostate Combined with Oral Anticholinergics or Botulinum Toxin - A Injection to Treat Benign Prostatic Hyperplasia with Overactive Bladder: A Case-Control Study. *Clinical pharmacology : advances and applications*. 2020;12:75-81.
192. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *The Journal of urology*. 1992;148(5):1549-57; discussion 64.
193. ÇETİNEL. B, ÖZKAN B, CAN G. ICIQ-SF Türkçe versiyonu validasyon (geçerlilik) çalışması. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*. 2004;30:332 - 8.
194. TARCAN T, AKBAL C, TİNAY İ, GENÇ Y, İLKER Y. Definition of success with SEAPI-QMM quality of life index after tension free vaginal tape procedure: does validation of score sheet in patient's own language effect the outcome? *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*. 2008;34:209 - 14.
195. TUFAN TARCAN NM, M. ÖZAY ÖZGÜR, CEM AKBAL. OAB-V8 Aşırı Aktif Mesane Sorgulama Formu Validasyon Çalışması. *Hekimler Yayın Birliği Üroloji Bülteni*. 2012;21:113-6.
196. Price DA, Ramsden PD, Stobbart D. The unstable bladder and prostatectomy. *British journal of urology*. 1980;52(6):529-31.

197. Sriplakich S, Promwatcharanon K. The resolution of detrusor over activity after medical and surgical treatment in patients with bladder outlet obstruction. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet.* 2007;90(11):2326-31.
198. de Nunzio C, Franco G, Rocchegiani A, Iori F, Leonardo C, Laurenti C. The evolution of detrusor overactivity after watchful waiting, medical therapy and surgery in patients with bladder outlet obstruction. *The Journal of urology.* 2003;169(2):535-9.
199. Antunes AA, Iscaife A, Reis ST, Albertini A, Nunes MA, Lucon AM, et al. Can we predict which patients will experience resolution of detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate? *The Journal of urology.* 2015;193(6):2028-32.
200. Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU international.* 2007;99(1):85-96.
201. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2011(12):Cd005493.
202. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Gamé X, Haab F, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *European urology.* 2008;53(2):275-87.
203. Abdelwahab O, Sherif H, Soliman T, Elbarky I, Eshazly A. Efficacy of botulinum toxin type A 100 Units versus 200 units for treatment of refractory idiopathic overactive bladder. *Int Braz J Urol.* 2015;41(6):1132-40.
204. Chapple C, Oelke M, Kaplan SA, Scholfield D, Arumi D, Wagg AS. Fesoterodine clinical efficacy and safety for the treatment of overactive bladder in relation to patient profiles: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(6):1201-43.
205. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Management-of-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2021.pdf>. [

206. https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Pocket-Guideline-on-Non-neurogenic-Female-LUTS_2021-1.pdf. [

EKLER

İThenticate Benzerli Oranı Raporu

Elvin tez .docx

ORIGINALITY REPORT

18%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	679 words — 4%
2	dspace.baskent.edu.tr Internet	437 words — 2%
3	www.annalsmedres.org Internet	249 words — 1%
4	cms.galenos.com.tr Internet	197 words — 1%
5	www.iris-interaktif.com Internet	192 words — 1%
6	docplayer.biz.tr Internet	179 words — 1%
7	uroturk.org.tr Internet	162 words — 1%
8	www.androloji.org.tr Internet	141 words — 1%
9	endouroloji.org.tr Internet	128 words — 1%
10	vs1.doczz.it Internet	