

Benign Prostat Hiperplazisi: Tanıdan tedaviye önerilmeyenler (tarihsel süreç içerisinde uygulanan ancak şu an önerilmeyen ve kılavuzlarda önerilmeyenler)

Benign Prostatic Hyperplasia: not recommended in diagnosis and treatment (Implemented with in the historical process, but right now that is not recommended and not recommended guidelines)

Dr. Şakir Ongün, Dr. İlhan Çelebi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Erkeklerde alt üriner sistem semptomlarının en sık nedeni olan benign prostat hiperplazisinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler büyük bir hızla devam etmektedir. Prostataktomiye alternatif başka tedavi seçeneklerinin de ortaya çıkması bu gelişimi hızlandırmıştır. Son 50 yılda, tanı ve tedavide yeni birçok seçenek ortaya çıkmıştır. Ancak bunların küçük bir kısmı "kanıta dayalı tıp" çerçevesinde başarısını ispat edebilmiştir. Tarihsel süreçte tanı ve tedavide ilk seçenek olan birçok uygulama artık terk edilmiştir. Bu derlemede benign prostat hiperplazisi tanı ve tedavisinde tarihsel süreç içinde uygulanmış ancak zaman içinde önemlerini kaybetmiş muhtelif uygulamalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Benign Prostat Hiperplazisi, tanı, tedavi, önerilmeyenler

İletişim (✉): sakirongun@hotmail.com

Tıbbın evrimi temel eksenleriyle büyüsel tıp, akılcı tıp ve çağdaş bilimsel-deneysel tıp olarak sıralanabilir. Hipokrates'in hastalara büyü ve batıl inançlarla bezeli bir tedavi sunmak yerine, iyileştirici etkileri kanıtlanmış tedavi yöntemlerine başvurmaya başlaması, tıp biliminde hasta öneminin kavranmaya başlanmasına sebep olmuştur.

Kanıta dayalı tıp, bir hastanın bakımı hakkında karar verirken var olan kanıtlanmış bilgilerin dikkatli, açık ve mantıklı kullanılmasıdır. Bu kanıtlar hem kullanılmakta olan test ve tedavileri doğrular hem de bunların yerlerine yenilerinin konulmasına olanak tanır.

Klinik uygulama rehberleri bir hastalığın, sorunun veya sürecin/işlemin kabul edilmiş yöntemin kanıta dayalı özetidir. Rehberler hastaların uygun tedaviyi o gün için geçerli olan bilimsel kanıta ve geniş bir fikir birliğine dayanarak almasına yardım ederler. Rehberler, gereksiz, etkinliği kanıtlanmamış veya zararlı olabilecek klinik uygulamaları azaltmak, hastaların tedavisini en az risk ve kabul edilebilir ekonomik

ABSTRACT

The diagnosis and treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, which is the most common cause of lower urinary tract symptoms of aging male, has been rapidly developing. The emerge of new treatment options as alternative to prostatectomy accelerated this development. In the last 50 years, many new diagnostic and treatment options have emerged. However, only a small part of them prove their success with in the borders of "evidence-based medicine". Most of the first choice of past, is no longer recommended in the diagnosis and treatment. In this review, diagnosis and treatment of Benign Prostatic Hyperplasia were implemented in the historical process, but over time have lost their importance have been reviewed.

Key words: Benign prostatic hyperplasia, diagnosis, treatment, not recommended

yükle sağlamak konusunda büyük önem taşırlar. Bu derlemede benign prostat hiperplazisi (BPH) tanı ve tedavisinde tarihsel süreç içinde uygulanmış ancak zaman içinde önemlerini kaybetmiş muhtelif uygulamalar gözden geçirilmiştir.

Tanı

Amerikan Üroloji Birliği (AUA) 1989, Avrupa Üroloji Birliği (EAU) ise 2000 yılından bu yana ürolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde uluslararası karar birliğinin oluşturulması amacıyla, kanıta dayalı kılavuzlar oluşturmaktadır. Her iki kılavuzda da, aslında kılavuzların BPH değil benign prostatik obstrüksiyonu düşündüren alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) tanı ve tedavisini hedeflediğini vurgulamaktadır.

Yaşlı erkeklerin büyük bölümünde yaşam şeklini ve kalitesini etkileyecek şekilde sorunlar yaratan BPH, öncelikle hastayı rahatsız eden

işeme yakınmaları ile kendini göstermektedir. Tarihsel gelişimi içerisinde klasik kitaplar da ve tıp terminolojisinde "prostatizm" diye bilinen bu semptomlar son yıllarda yeni bir sınıflamaya tabi tutulmuştur. Başlangıçta, prostatizm tüm semptomları kapsarken daha sonra aynı semptomlar irritatif ve obstrüktif AÜSS olarak iki grupta toplanmıştır.

Obstrüksiyon ve mesane distansiyonu, üreteral obstrüksiyona veya veziköüreteral reflüye yol açarak üreterohidronefrozla sonuçlanabilir. Geçmişte prostata bağlı obstrüksiyonda tek tedavi seçeneğinin cerrahi olması nedeniyle hastalar semptomları iyice şiddetlenene kadar bekletilmekteydi. Bu nedenle BPH; bulantı, kusma, yorgunluk, uyku hali, oryantasyon bozukluğu gibi üremi semptomlarıyla başvuran hastalarda ilk planda düşünülen tanılardan biriydi. Günümüzde medikal tedavi ve minimal invaziv tedavi alternatiflerinin artmasından dolayı, günlük pratikte bu komplikasyonların gelişmiş olduğu hastalarla çok nadiren karşılaşılmaktadır.

BPH'nde fizik muayenenin geçmişten günümüze vazgeçilmez parmakla rektal muayenedir. İdrar retansiyonuna bağlı olarak mesanenin pubis üzerinde ele gelmesi, pyelonefrit gelişmiş hastalarda kostovertebral açığı hassasiyeti, ellerde ve yüzde ödem, solukluk gibi bulgular geçmişte öncelikle BPH'ni akla getirmekteydi. Günümüzde artık bu komplikasyonlar gelişmeden tedavi yoluna gidildiği için fizik muayenede bu bulgularla nadiren karşılaşılmaktadır.

Serum kreatinin ölçümü geçmişte BPH tanısında mutlaka yapılmaktaydı. Günümüzde gerekliliği tartışmalıdır. EAU kılavuzu tanıda serum kreatinin ölçümünün gerekliliğini savunurken, AUA kılavuzu MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) çalışmasında (1) saptanan BPH'li hastalarda böbrek yetmezliğinin %1,8 görülmesi ve bu hastaların çok azında böbrek yetmezliğinin BPH'ne bağlı olmasından ötürü, serum kreatinin ölçümünü rutin değerlendirmede önermemektedir.

Wang tarafından 1979 yılında bulunan PSA, değeri anlaşılabilir kullanıma girdikten sonra BPH tanısında tüm hastalarda bakılmaktaydı. Ancak günümüzde kılavuzlar 10 yıldan az yaşam beklentisi olan hastalarda ölçümünü önermemektedir.

İdrar akım hızı ölçümü (üroflovetri) ilk olarak 1897 yılında Rehfish tarafından tanımlanmıştır. Buna karşın, yöntemin yaygın olarak kullanılması 1970'li yıllardan sonra geliştirilen elektronik cihazlar sayesinde

mümkün olabilmektedir. Üroflovetri günümüzde invaziv tedavi planlanan hastalar için önerilmekte, rutin tanıda ise opsiyonel bir seçenek olarak sunulmaktadır. Medikal tedavi veya izlem planlanan hastalarda ise önerilmemektedir.

Basınç-Akım Çalışması kullanımı geçmişte değişkenlikler gösterirken, günümüzde kılavuzlar; 50 yaşından küçük, 80 yaşından büyük, PVR'sü 300'den fazla olan, maksimum akış hızı 10 ml/sn'den fazla olan, nörojen mesane işlev bozukluğu şüphesi olan, radikal pelvik cerrahi geçirmiş ve daha önce başarısız BPH tedavisi olan hastalarda basınç-akım çalışmasını önermektedir. Dolum sistometrisi ise BPH tanısında rehberlerde yer almamaktadır.

Toplumda çok yaygın olan bir hastalıkla ilgili olarak yapılan bütün tanısal veya sağaltımsal girişimlerde maliyetin çok önemli olduğu kuşkusuzdur. Uzun yıllar, prostatizmli hastanın değerlendirilmesinde intravenöz pyelografi (IVP) en önemli görüntüleme olmuştur. IVP'de, patolojinin şiddetine bağlı olarak izlenen mesane duvarında kalınlaşma ve trabekülasyon, büyüyen prostat kütlesine bağlı olarak mesane tabanı ve trigonda yükselme olması, mesanede divertikül, üreter alt uçlarında balık oltası görünümü, üreterohidronefroz BPH'ni destekleyen bulgular olarak değerlendirilmiştir. Miksiyon sonrası sistografide izlenen rezidüel idrar miktarı da obstrüksiyonun şiddeti hakkında fikir vermiştir. 1970'li yıllarda IVP'nin etkinliği sorgulanmaya başlanmıştır (2). IVP yerine daha basit bir görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi zaman içinde IVP'nin yerini almıştır. Ancak yapılan çalışmalar BPH hasta grubunda tespit edilen üriner sistem patolojilerinin normal popülasyona göre belirgin bir farkı olmadığı göstermiştir (3,4). Kılavuzlarda, hematüri, üriner sistem enfeksiyonu, böbrek yetmezliği, üriner taş hastalığı ve üriner sistem tümörü varlığında veya üriner sistem cerrahisi geçirmiş hastalarda üriner sistem görüntülemesi önerilmekte, bu hasta grubu dışındakilerde üriner sistem görüntülemesi gerekli görülmemektedir. Geçmişte BPH tanısında hastalarda retrograd ürografi de rutin olarak kullanılmaktayken yeni kılavuzlarda prostat büyümesi hakkında sadece indirekt veri verebilen bu uygulama gereksiz olarak tanımlanmaktadır. Her ne kadar prostat boyutu ve şekli hakkında en güvenilir bilgiyi transrektal veya transabdominal ultrasonografi sağlasa da hem EAU hem de AUA kılavuzunda bu tetkikler izlem veya medikal tedavi planlanan hastalar için önerilmeyen, cerrahi girişim planlanan hastalar için isteğe bağlı tetkikler arasında yer almaktadır.

Artmış rezidüel idrar varlığının mesane işlev bozukluğunun bulgusu olabileceği ancak bu tanıyı destekleyen kesin bir değer olmadığı belirtilmesine rağmen AUA kılavuzu rezidü idrar ölçümünü isteğe bağlı, EAU kılavuzu ise önerilen değerlendirme olarak tanımlamaktadır.

Bilgisayarlı tomografi bir dönem BPH tanısında denenmiş, büyüklük, kontür ve hacim ölçümü yapılmıştır. Ancak prostatın iç yapısı hakkında bilgi verememesi ayrıca prostat ve rektal duvar veya levator ani kasları arasındaki sınırı da iyi seçilememesi (5) nedeniyle tanıda artık kullanılmamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme T2 ağırlıklı görüntüler prostatın zonal anatomisini çok güzel ortaya koyabilmekte, BPH'nin glandüler ve stromal komponentlerini de ayırabilmektedir. Bir dönem tanıda kullanımı denenmiş olsa da yüksek maliyeti nedeniyle artık önerilmemektedir (6).

Geçmişte BPH tanısında şüphe olması durumunda veya tedavi planlanan tüm hastalara üretrosistoskopi yapılmaktaydı. Verumontanum ve kollum arasındaki mesafe ölçülerek prostat büyüklüğü hakkında fikir sahibi olunurdu. Ancak günümüzde tanısal üretrosistoskopi kılavuzlarda invaziv tedavi planlanan hastalarda isteğe bağlı değerlendirme olarak önerilmektedir. Tanısal üretrosistoskopi uygulanması ile tedavi seçeneğinde bir değişiklik olmayacağı ve neden olabileceği istenmeyen yan etkiler düşünüldüğünde, bu invaziv yöntemin gerekli olmadığı söylenmektedir. Diğer taraftan mikroskopik veya makroskopik hematüri, üretral striktür riski (geçirilmiş üretrit, üretral hasar hikayesi), mesane kanseri, geçirilmiş alt üriner sistem cerrahisi (özellikle TURP) olan hastalarda faydalı olabileceği belirtilmektedir.

Tedavi

Günümüzden yalnızca yirmibeş-otuz yıl öncesinde BPH'li hastalara tedavi olarak sadece bekleyip görme veya ameliyat önerilebiliyordu. Bu hastalardan semptomları orta veya çok şiddetli olanlar ile rezidüel idrar miktarı yüksek bulunanlar genelde ameliyat adayı olarak nitelendirilmekteydi. Bir taraftan, bugün tedavinin altın standardı olarak kabul edilen prostatektominin zaman sınavını pek iyi verememesi, diğer taraftan yaşam kalitesini daha iyi yönde etkileme düşüncesi, hakkında her şey biliniyormuş gibi görünen BPH hastalığının dikkatleri çekmesine yol açmıştır. BPH, bütün gelişmiş bilgilere karşın, hala oluşumunda yaşlanma ve

androjen varlığı dışında bir etkenin kesin olarak tanımlanamadığı bir hastalık konumundadır. Hastalığın patofizyolojisi gittikçe daha fazla ilgi çekmekte, elde edilen veriler çoğalmakta ve bunların doğal sonucu olarak tedavi seçenekleri hızlı bir artış göstermektedir. Tedavi silahlarının artması, hiç kuşkusuz, hekim için önemli bir rahatlık sağlamaktadır. Özellikle daha önceleri ameliyat önerilmeyen, ancak yaşam kaliteleri BPH nedeniyle ciddi derecede etkilenmiş hastalara artık farklı tedavi seçenekleri sunmak mümkündür.

BPH tedavisinin tarihi çok eski zamanlara dayanır. İlk üretral kataterizasyonu Çin'li Sun Shimia 7. yüzyılda taze soğan liflerini kullanarak gerçekleştirmiştir, İbn-i Sina da 1036'da hayvan derilerinden yapılmış kateterleri tanımlamıştır (7). BPH'li hastaların cerrahi tedavilerinin başlangıcı ise 19. yüzyılın sonlarına dayanmaktadır (8). İlk uygulandığı zamanlarda perineal, tek basamaklı suprapubik ve iki basamaklı suprapubik prostatektomi seçenekleri denenmiştir. İki basamaklı suprapubik prostatektomide ilk basamakta sistostomi açılmakta bu işlemde ortalama iki hafta sonrada ikinci basamakta prostatektomi gerçekleştirilmekteydi. Her üç yöntemde de hastanın hastanede ortalama yatış süresi 50 gün olarak bildirilmiştir (9). Hastaya prostatektomi endikasyonu konulması için genellikle böbrek yetmezliği semptomlarının gerçekleşmesi bekleniyordu.

Prostatın transüretral rezeksiyonu (TUR) ilk kez 1930'lu yıllarda uygulanmaya başlamıştır. İlk başlarda sadece prostat boyutu küçük olan ve genel durumu kötü olan hastalar için uygun görülmüştür (10). Prostatektomilerin ilk uygulamaya başlandığı dönemlerde mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olmasından ötürü hafif ve orta düzeyde yakınlığı olan hastalara palyatif yaklaşımlar ön plana çıkmıştır (11). Hastalara aşırı cinsellikten ve soğuktan kaçınmaları, aşırı alkol tüketmemeleri ve sıcak oturma banyoları

önerilmekteydi. 1980'li yılların sonlarında prostatik üretranın balon dilatasyonu ile ilgili kısa takipli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları erken dönemlerde umut vadetse de, uzun dönem sonuçları başarısız olduğunu göstermiştir (12).

19. yüzyılın sonlarında kastrasyonun BPH'li olgularda obstrüktif semptomları giderdiğinin saptanmasından beri tedaviye hormonal yöntemler de girmiştir. Çalışmalarda (13) olguların %87'sinde prostatın küçüldüğü, %44'ünde idrar retansiyonunun kaybolduğu androjen yokluğunda prostattaki etkinin 3 ayda başlayıp çok uzun sürede tamamlandığı gösterilmişse de, daha sonraki çalışmalarda bu bilgiler desteklenmemiş ve BPH'nde kastrasyon bir tedavi yöntemi olarak yer almamıştır.

Hipofizer gonadotropinleri baskılayarak, androjen depleasyonu sağlamak için östrojen tedavileri uygulanmıştır (14). Ancak östrojenler, BPH gelişmesinde direkt rol alıp, aynı zamanda mesane ve üretra düz kaslarına da olumsuz etki göstermektedir. Bugün için BPH tedavisinde östrojenlerin yeri yoktur. Östrojen-androjen kombinasyonları da denenmiş, benzer şekilde bunların da faydalı olmadığı görülmüştür (15).

17 α -hydroxyprogesterone, medrogestone ve chlormadinone asetat ile yapılan ilk çalışmalar (16,17) başarılı olduklarını düşündürse de daha sonraları yapılan çalışmalar bunu desteklememiştir. Megesterol asetat, hücre içinde 5-alfa redüktazı inhibe ederek ve sitoplazmadaki androjen-reseptör proteininde kompetisyona girerek antiandrojen etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda (18), prostatta küçülme ve idrar akım hızlarında artma gösterilmişse de, istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme bildirilmemiştir.

Siproteron asetat, antiandrojen reseptörlerini kompetitif bağlanarak androjen bağlanmasını önleyip, antiandrojenik etki gösterir.

50 mg/gün doz ile yapılan çalışmalarda olguların %69'unda idrar akım hızında artma, %61'inde rezidüel idrar miktarında azalma görülmüştür (19). 50 mg/gün siproteron asetat ile 2,5 mg/gün bromokriptin kombinasyonu ile hastaların %75'inde semptomlarda düzelme, %25'inde prostat boyutlarında küçülme ve %60'ında idrar akım hızında önemli artış görülmüştür (20). Ancak tedavinin yan etkileri kullanımı sınırlandırmıştır.

Nonsteroidal bir antiandrojen olan flutamid, androjen-reseptör protein kompleksinde doğrudan kompetisyon yapmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda idrar akım hızında düzelme olmuş ancak rezidüel idrar miktarı ve prostat boyutlarında fark görülmemiştir (21).

Efedrin, fenilpropanolamin, fenilefrin gibi semptomimetik ilaçların kullanılması durumunda alt üriner sistem semptomlarının artması, alfa-adrenerjik reseptör blokajını BPH tedavisinde gündeme getirmiştir. Prostatik dokuda alfa adrenerjik reseptör varlığı demonstre edilmiş ve faydalı sonuçları gösterilmiştir. Fenoksibenzamin (22) ile hastaların %80'inde obstrüktif semptomlar düzelmekte, üroflovetride hastaların %50'sinde idrar akım hızı 2 katına çıkmakta, kalanların yarısında da %50 oranında artmaktadır. Ancak ilaç ne prostatı küçültmekte ne de büyümesini engellemektedir. %30 olguda da yan etkiler gelişmiştir. Bu sebeple daha ileri araştırmalarda alfa-1 reseptör blokerleri kullanılmış ve daha az yan etki ile benzer başarılarla ulaşılmış ve günümüzde tedavinin en önemli parçası haline gelmiştir.

Günümüzde iyi klinik uygulama için halen kullanılmakta olan kılavuzların önerileri dikkate alınmalıdır. Gene de etkinlikleri daha yüksek, yan etkileri azaltılmış, daha ekonomik olan yeni yöntem-ilaçların geliştirilmesi ile bu kılavuzlardaki önerilerin zaman içinde değerini kaybedebilecekleri de akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. McConnel JD, the MTOPS Steering Committee. The long term effects of medical therapy on the progression of BPH: Results from the MTOPS trial. J Urol, 167: 1042-1044, 2002
2. Marshall. V., Singh. M., and Blandly, J. P. Is urography necessary for patients with acute retention of urine before prostatectomy? Br. J. Urol., 46:73, 1974
3. Wilkinson AG, Wild SR. Is pre-operative imaging of the urinary tract worthwhile in the assessment of prostatism? Br J Urol 70: 53-57. 1992.

4. Koch WF, Ezz El Din K, de Wildt MJ. The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 155: 186-189, 1996.
5. Anger PH: Computed tomograph of the lower urinary tract. Urol Clin North Am, 12:677,1985
6. Scheckowitz EM, Resnick M. Imaging of the prostate: benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am,22:321,1995
7. Wang. W., Thompson, P. M. Sun Shimiao:the man who invented urethral catheterization. European Urology Supplements. 2009. 8:162.

8. Harry CR. Which is the Preferable Operation, Perineal or Suprapubic Prostatectomy? Cal State J Med. 1915 Dec;13(12):481-2.
9. Mackenzie DW, Seng MI. Treatment of Prostatism : The Department of Urology, Royal Victoria Hospital. Can Med Assoc J. 1922 Dec;12(12):879-84.
10. Walker KM. Transurethral Resection of the Prostate Br Med J. 1937 May 1;1(3982):901-3.
11. Barnes RW, Heitman CE. Palliative treatment of prostatism. Calif Med. 1949 Feb;70(2):93-5

12. Lepor, H., Sypherd, D., Machi, G. and Derus, J. Randomized double-blind study comparing the effectiveness of balloon dilation of the prostate and cystoscopy for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 147: 639, 1992.
13. White, J. W. The results of double castration in hypertrophy of the prostate. *Ann. Surg.*, 22:1, 1895
14. Peirson, E. L. A study of the effect of stilbestrol therapy on the size of the benignly hypertrophied prostate gland. *J. Urol.*, 55:73, v1946.
15. Kaufman, J. J., and Goodwin, W. E. Hormonal management of the benign obstructing prostate. Use of combined androgen-estrogen therapy. *J. Urol.*, 81:165, 1959.
16. Geller, J., Bora, R., Roberts, T., Newman, H., Lin, A., and Silva, R. Treatment of benign prostatic hypertrophy with hydroxyprogesterone caproate. *J.A.M.A.*, 193:121, 1965.
17. Rangno, R. E., Mcleod, P. J., and Ruedy, J. Treatment of benign prostatic hypertrophy with medrogestone. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12:658, 1971
18. Donkervoort, A. K. Megeseterol acetate in treatment. In Hinman, F.(Ed.): *Benign Prostatic Hypertrophy*. New York, Springer-Verlag, 1983, p.277
19. Scott, W. W., and Wade, J. C. Medical treatment of benign nodular hyperplasia with cyproterone acetate. *J. Urol.*, 101:81, 1969
20. Ekman, P., Johansson, B., Ohlsen, H., and Ringertz, H. Drug therapy in benign prostatic hyperplasia. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.*, 60:77, 1981.
21. Caine, M., Perlberg, S., and Gordon, R. The treatment of benign prostatic hypertrophy with flutamide (SCH 13521): A placebo-controlled study. *J. Urol.*, 114:564, 1975a
22. Caine, M., Perlberg, S., and Shapiro, A. Phenoxybenzamine for benign prostatic obstruction: Review of 200 cases. *Urology*, 17:542, 1981.