

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN LH-RH ANALOĞU BUSERELİN İLE TEDAVİSİ

TREATMENT OF BPH WITH A LH RH ANALOGUE BUSERELIN

DORAN, Ş., BAYDINÇ, C., HARBIYELİ, F., ERKEN, U., ÖZKEÇELİ, R., TÜRKYILMAZ, R.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Bu çalışmamızda orta şiddette semptomları olan benign prostat hiperplazili 14 hastaya 1 yıl süreyle D-ser-6-terbutyl gonadotropin releasing hormon etilamin (buserelin) vererek bu süre zarfındaki etkilerini izledik. Prostat büyüklüğünü ultrasonografi ve rektal muayene ile, prostat obstrüksiyonunu sistopenendoskopi ile gözledik. Semptomlardaki değişiklikleri subjektif yakınmalarla, antiandrojenik etkiyi serum testosteron düzeyini ölçerek saptadık.

Ultrasonografik değerlendirmeye göre prostatik boyutlarda ortalama %29,4 (%3,5-%49,4) küçülme bulundu. Hiçbir olguda sistopenendoskopik muayenede önemli bir değişiklik görülmesine karşın semptomlarda, özellikle noktüride büyük oranda düzelme oldu. 4 olguda empotans gelişti ve 2 hastada da seksüel aktivitede gerileme oldu.

Sonuç olarak, prostatik boyutların küçülmesine ve semptomlarda belirgin düzelme elde edilmesine karşın, yan etkileri nedeniyle bu tedavinin inoperabl hastalara uygulanmasının daha doğru olacağı kanısındayız.

SUMMARY

In our study, 14 patients with BPH who had moderate symptoms and who were getting buserelin treatment were followed for one year. We used suprapubic ultrasonography and rectal palpation to observe the change in prostatic size and cystourethroscopy for the obstruction. Serum testosterone levels were used to show the antiandrogenic effect; and the changes in symptoms relied on the complaints of the patients.

According to the ultrasonographic evaluation there was a 29,4 % (3,5%-49,4%) decrease in prostatic size. Although there wasn't significant change in the cystourethroscopic examina-

tion, there was an improvement in symptoms, especially in nocturia. Impotence developed in 4 of the patients and 2 patients complained of decreased sexual activity.

We concluded that, in spite of the improvement in symptoms and the marked decrease in prostatic size, it is better to use buserelin treatment in inoperable cases because of its adverse reactions.

GİRİŞ

Bilateral orşiektomi sonrası benign prostat hiperplazisinin (BPH) semptomlarının gerilediği bilinen bir durumdur. 1895'te White, üriner obstrüksiyon için bilateral orşiektomi uygulanan 111 hasta serisi yayınlamıştı (15). Cabot, 1896'da aynı şekilde 61 hastayı tedavi etmiş ve %84 oranında prostatizm semptomlarında gerileme bildirmiştir (4). BPH'da büyümüş prostat epitelyal ve stromal elemanları kapsar. Barssch ve arkadaşları BPH'da normal prostatik dokuya göre stromal elemanların belirgin derecede çoğaldığını göstermişlerdir (2). Huggins ve Stevens 1940'ta 3 olguda orşiektomi sonrası prostatektomi uygulayıp prostatik epitelyumda büzülme ve küçülme görmüşlerdir (7). Bu doğrultuda literatürde birçok yayın vardır. Bu kanıtlar BPH'nın patogenezinin intakt testis fonksiyonuna bağımlı olduğunu göstermektedir. BPH'nın eunukoidizmde oluşmadığı bilinmektedir. Ancak Scott erken kastre edilmiş bir olguda BPH saptayıp yayınlamıştır (12). Son yıllarda Yokoyama tarafından bir vaka daha yazılmıştı (16).

BPH'nın testisten direkt salgılanan androjen ve östrojenler, androjenlerin periferel değişimlerinin sonucu oluşan östrojenler, veya başka büyüme faktörleri, ya da hepsinin kombinasyonu sonucu oluşup oluşmadığı halen tam olarak bilinmemektedir. Schroeder ve arkadaşları

BPH'lı 5 olgudan 4'nü kastre ederek ve birine LH-RH agonisti-buserelin-vererek 2-3 ay içinde ortalama %31 küçülme saptamışlardır (11). Bu bulgular prostatik hiperplazinin testiküler fonksiyonlara kuvvetle bağımlı olduğunu göstermektedir.

Kliniğimizde LH-RH agonisti olan busere-
lin ile medikal orşiektomi yapılarak serum tes-
tosteron düzeyi düşürülüp BPH üzerindeki
etkisinin araştırılması için prospektif bir çalışma
yapıldı.

MATERYAL VE METOD

Benign prostat hiperplazili (BPH) 14
olgu çalışma kapsamına alındı. Rektal muayene,
ultrasonografi, intravenöz ürogram, postvoiding
sistogram ve uretral kateter ile rezidüel idrar
ölçümü yardımı ile tanıları konan hastalarda
melignensi olup olmadığı rektal iğne aspirasyon
biyopsisi ile sitolojik olarak kontrol edildi.
Malign hücre görülenler çalışma kapsamından
çıkarıldı. Gündüz 5-6, gece 3-4 kez idrara çıkan
bir olguların hepsine tedavi öncesi sistopenen-
doskopisi yapılarak başka obstruktif neden olup
olmadığı araştırıldı ve prostatik obstrüksiyon
saptandı.

Buserelin 0,4 mg/gün olmak üzere ilk hafta
günde üç kez çubuksiyon şeklinde (toplamı 1,5 mg)
ilk haftadan sonra yemekten önce ve sonra, sağ
ve sol buruna olmak üzere 12 doz nazal inhalas-
yon yolu ile verildi (0,4 mg/gün), tedavi 6. ayda
kesildi. Serum testosteron düzeyleri tedaviden ön-
ce ve tedavi sırasında her 3 ayda bir ölçüldü. Yi-
ne her 3 ayda bir sistopenendoskopisi ve rezidüel
idrara ölçümü ile prostata bağlı obstrüksiyon iz-
lendi. Yakınmalar ve rektal muayenelerdeki de-
ğişiklikler kaydedildi. 6 ayda bir pelvik
ultrasonografi ile prostat boyutları ölçüldü.

SONUÇLAR

Yaş ortalaması 61 (54 - 80) olan olguların
ultrasonografik olarak (suprapubik) iki
diameterden alınan ölçümlere göre ortalama pro-
stat büyüklüğü 43,7 x 33 mm idi. Rektal muayene
ile 10 olguda grade 1-2 ve 4 olguda grade 1
derecede büyüklük saptadık. Sistopenen-
doskopide iki retansiyone olgu dışında prostatik
ütrada minimal açıklık gözlemlendi. Anılan iki
olguda tam obstrüksiyon vardı.

Testosteron düzeyi: Tedavi öncesi ortalama
410 ng/dl olan testosteron düzeyleri busere-
lin başladıktan 1 ay sonra ortalama 49,4 ng/dl
(32-67 ng/dl) düzeyine indi. Kontrolde gelmeden
önce 1 hafta süreyle ilacı almayan iki olguda
serum testosteron düzeyleri 950 ve 1000 ng/dl idi.
Tedaviye düzenle uyanların ortalama serum
testosteron düzeylerinin ilk ay içinde ulaşılan
düzeyde kaldığı gözlemlendi (32-67 ng/dl).

Prostat büyüklüğü; Tabloda görüldüğü gibi
suprapubik US ile iki boyutlu olarak yapılan
ölçüm sonucu tedavi öncesi prostat büyüklüğü
ortalama 43,75 x 33 mm idi. Tedavi bitiminde ise
ortalama 33,8-32,4 mm olarak bulundu. Bu
çalışmamıza alınan 14 olgudan 10'unda
suprapubik US ile prostatik boyutlarda tedavi
sonrası ortalama %29,4 (%3,5-%49,4) küçülme
saptadık. Rektal muayene ile tedavi süresinde
yapılan kontrollerde tedrici bir küçülme izlendi.
1 yıl sonunda tüm olgularda prostat silik
denebilecek düzeye inmişti.

Sistopenendoskopisi sonuçları: Tedavi ön-
ce tüm olgulara uygulanan sistopenendoskopi-
de 2 olguda tam prostatik obstrüksiyon, geri
kalanlarda ise minimal açıklık gözlemlendi. Tam
obstrüksiyon gözlenen 2 hasta, uretral kateter-
siz idrar çıkaramazken diğerleri prostatizm bul-
guları ile idrar yapabiliyordu. Olgulara 3 ayda bir
yapılan sistopenendoskopide belirgin bir de-
ğişiklik gözlemlenmedi.

Semptomlar: Tedavinin üçüncü ayında 2 ol-
gu dışında semptomlarda büyük oranda gerile-
me kaydedildi. 12 hasta gündüz ve gece idrara
çıkış sayılarının 3-4 ve 1-2 olduğunu ifade ettiler.
Empotans nedeniyle 6. ayda tedavileri kesilen
4 olgunun, hemen hemen hiç prostatizm
yakınması kalmamıştı. Tam obstrüksiyon olan 2
olgu tedaviye düzenli uymalarına karşın, 1. yılın
sonunda uretral katetersiz idrar çıkaramadı. Tek-
nik olanaksızlıklar nedeniyle uroflowmetrik çalı-
şmalar yapılamadı.

Yan etkiler: Hastalarımızda empotans dışın-
da yan etki görülmedi. Tedaviye alınan olguları-
mızda 6'sında empotans önceden vardı.
Olgularımızdan 4'ünde daha önce normal libi-

TABLO 1

Olgu No	Yaş	USG'de Boyutlar ve Rektal Tuşe Bulguları		Değişim Oranı	Semptomlar	
		Tedaviden Önce	Tedaviden Sonra		Tedaviden Önce	Tedaviden Sonra
1	65	50×38 mm grade 1-2	21×23 mm Silik	%49,4 (k)	Pollaküri 5-6 Noktüri 2-3	Polaküri 2-3 Noktüri 1-2
2	54	60×50 mm Grade (1)	57×49 mm Silik	%3,5 (k)	Pollaküri 4-5 Noktüri 2-3	Pollaküri 2-3 Noktüri -
3	58	45×31 mm Grade (1)	25×20 mm Silik	%40 (k)	Pollaküri 2-3 Noktüri 2-3	Pollaküri 2-3 Noktüri -
4	54	36×34 mm Grade (1)	35×37 mm Silik	D.Y.	Pollaküri 3-4 Noktüri 2-3	Pollaküri 2-3 Noktüri -
5	80	40×40 mm Grade (1)	35×35 mm Silik	%12,5 (k)	Retansiyone	D.Y.
6	63	38×43 mm Grade (1)	44×43 mm Silik	%7 (b)	Pollaküri 5-6 Noktüri 2-3	Pollaküri 2-3 Noktüri 1
7	56	42×31 mm Grade 1-2	25×20 mm Silik	%38 (k)	Pollaküri 5-6 Noktüri 2-3	Pollaküri 2-3 Noktüri 1
8	63	51×37 mm Grade 1-2	22×25 mm Silik	%46 (k)	Pollaküri 6-7 Noktüri 2-3	Pollaküri 2-3 Noktüri 0-1
9	56	55×50 mm Grade 1-2	53×48 mm Silik	%4 (k)	Retansiyone	D.Y.
10	60	43×30 mm Grade 1-2	24×22 mm Silik	%45,5 (k)	Pollaküri 4-5 Noktüri 2,3	Pollaküri 2-3 Noktüri 0.1
11	52	38×37 mm Grade 1-2	33×34 mm Silik	%10.7 (m)	Pollaküri 4-5 Noktüri 1-2	Pollaküri 2-3 Noktüri -
12	61	40×30 mm Grade 1-2	42×41 mm Silik	%16 (b)	Pollaküri 5-6 Noktüri 2-3	Pollaküri 2-3 Noktüri 0-1
13	62	41×32 mm Grade 1-2	25×22 mm Silik	%45,2 (k)	Pollaküri 5-6 Noktüri 2-3	Pollaküri 2-3 Noktüri -
14	58	35×37 mm Grade 1-2	33×35 mm Silik	D.Y.	Pollaküri 5-6 Noktüri 1-2	Pollaküri 2-3 Noktüri -

Ortalama : 43,7×33 33,8×32,4

(k) : Küçülme

(b) : Büyüme

D.Y. : Değişiklik yok.

do ve ereksiyon varken tedavinin 6. ayında empotans yakınmaları nedeniyle çalışmadan çıkarıldılar. Kalan 4 olguda libido azalması ve cinsel aktivitede azalma olduğu kaydedildi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ortalama %29,4 olarak bulduğumuz oran literatürde medikal orşiektomi sonrası oluşan küçülme oranlarına uyumlu görülmektedir. Schroeder ve arkadaşları 1986'da yaptıkları 6 olguluk çalışmada ortalama %31,4 (11) ve 1989'da yayınladıkları 12 olguluk çalışmada %29,2 (3) oranında küçülme saptamışlardır. Literatürde küçülme oran ortalamasının %0-55 arasında değişiminin nedeni olarak her olguda histopatolojik olarak stromal epitelyal elemanlardaki değişikliklerin farklılığı düşünülmektedir (9). Esasen androjen yoksunluğundan epitelyal elemanlar etkilenmektedir (11). Gabrielov ve arkadaşları bir LH-RH agonisti olan Leuprolide ile tedavi ettikleri 3 BPH'lı olguda serum östradiol seviyesinde belirgin düşme saptamışlardır (6). Biz östradiol seviyesi baktıramadık. Bosch ve arkadaşları 1989'da yaptıkları buserelin tedavisini 6-12 hafta sürdürüp tedaviyi kestikten sonra 6-36 haftada prostatın hemen hemen eski hacmine ulaştığını bildirmişlerdir (3). Bizim olgularımız halen izlenmektedir. Prostatın büyüklüğünü ölçmede en uygun yöntemlerden birisi transrektal ultrasonografidir. Ancak rektal probumuz olmadığı için suprapubik US ile iki boyut ölçümü şeklinde büyüklüğü saptadık. 4 olguda küçülme olmadığı gibi bunlardan 2'sinde tabloda gösterildiği şekilde hafif bir büyüme de izlendi.

Serum testosteron düzeyi 3—4 hafta içinde ortalama %49,4 ng/dl (32-67 ng/dl) düzeyine düştü ve küçük farklılıklarla tedavisi süresince bu düzeyde tutuldu. Asıl önemli etki dokudaki dihidrotestosteron düzeyine bağlıdır (3). Ancak teknik olanaksızlıklar nedeniyle doku DHT düzeyi ölçülemedi. Hastalarımızda US ve rektal palpasyonla saptadığımız prostatik büyüme orta derecede idi. Tedavi öncesi post miksiyonel sistogramlarda ve rezidüel idrar ölçümünde minimal rezidüel idrar saptanıyordu. Bu nedenle

tedavi sonrası rezidüel volüm tesbiti yapılmadı. Sadece 2 olguda tam retansiyon vardı ve bu 2 olgu tedavi sonrası yine tam retansiyone idiler. Yine bu 2 olgu dışındaki bütün olgularda prostatizm semptomlarında hastaların ifadelerine göre çok büyük gerilemeler olmuştur. Uroflowmetrik olarak LH-RH analogu tedavisi sonrası Bosch ve arkadaşları belirgin düzelme gösterdikleri halde (3) Keane ve arkadaşları yine aynı şekilde yaptıkları 6 aylık tedavi sonrası üroflowmetrik olarak belirgin değişiklik olmadığını saptamışlardır (8).

Sonuç olarak, medikal orşiektomiden sonra prostatik boyutlarda küçülme ve prostatizm semptomlarında belirgin gerileme olmasına karşın tedavinin kesilmesinden sonra prostat büyüklüğünün tekrar eski duruma dönmesi tedavinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Bosch ve arkadaşları buserelin tedavisi kesildikten 6-36 hafta içinde prostatik boyutların eski haline döndüğünü ve semptomların da tekrar oluştuğunu yazmışlardır (3). Ayrıca medikal kastrasyon sonrası her ne kadar bizim olgularımızda yalnız empotans görülmüşse de, bu konuda yapılan çalışmalarda baş ağrısı, flushing gibi yan etkilerde görüldüğü yazılmıştır (3,8).

Bunların ışığında, çalışmaların devam ettirilmesinin uygun olacağını, ancak medikal orşiektomi tedavisinin cerrahi tedavi uygulanamayacak ek patolojileri olan olgulara uygulanmasının daha doğru olacağı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Abrams P.H. and Griffiths D.J.: The assesment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. Brit. J. Urol. 51:129, 1979.
2. Bartsch G., Frick J., Ruegg I., Bucher M., Holliger O., Oberhofer M. and Rohr H.P. Electron microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of BPH: J.Urol. 122:481, 1979.
3. Bosch J. R.L.H., Derek J., Griffiths Jan H.M., Blom and Schroeder F.H.: Treatment of benign prostatic and urodynamic parameters J. Urol. 141:68-72 1989.
4. Cabot A.T. The question of castration for entarged prostate Ann. Surg. 24:265-309, 1986.
5. Deming L.L. Jenkins R.A. Wagener G.: Some endocrinological relationships of prostatic hypertrophy: Clinical and experimental studies: J. Urol 33:388-389, 1935.
6. Gabrielov J.L. Levine A.C. Kirshenbaum A. and Droller M.: Effect of a GNRH analogue (Leuprolide) on benign prostatic hypertrophy J. Clin.Endocrino.metab. 64:1331. 1987.

7. **Higgins C., Stevens R.:** The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in man. *J. Urol.* 43:705-714, 1940.
8. **Keane P.F., Timoney A.G., Kiely E., Gordon Williams and Stamp G.:** Response of the benign hypertrophied prostate to treatment with a LH-RH analogue. *B. Jour. Urol.* 62: 163-165, 1988.
9. **Peters C.A. and Walsh P.C.:** The effect of nafarelin acetate a luteinizing hormone releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. *New Engl. J. Med.*
10. **Reeve Smith H., Memon A., Smart C.J. and Dewbury K.:** The value of permixon in benign prostate hypertrophy. *B. Jour. Urol.* 58: 36, 1986.
11. **Schroeder F.H., Mesterhof M., Bosch R.J. and Kurth K.H.:** Benign prostatic hyperplasia treated by castration or LH-RH analogue Buserelin, a report on 6 cases *Eur. Urol* 12:318, 1986.
12. **Scott W.W. What makes the prostate grow.** *J.Urol.* 70: 477, 1953.
13. **Tunn U.W., Kaivers P. and Schweikert H.U.:** Conservative treatment of humon prostatic hyperplasia in: Regulation of Androgen action Edited By. N. Bruchovksy. A.: Chapdelaine and F. Neumann Berlin R. Bruckner P.P. 87.90 1985.
14. **Wendel E.F. Brannen G.E. Putong P.B. and Grayhack J.T.** The effect of orchietomy and estrogens on benign prostatic hyperplasia *J.Urol.* 108:116 1972.
15. **White J.W.:** The results of double castration in hypertrophy of the prostate. *Ann. Surg.* 22: 1-80 1895.
16. **Yokoyama M., Seki N., Tamai M. and Takauchi M.** Benign prostatic hyperplasia in a patient castrated in his youth. *J. Urol.* 142:134-135 1989.