

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ ETYOLOJİSİNDE SERBEST TESTOSTERON, TOTAL TESTOSTERON, ÖSTRADIOL, FSH, LH VE YAŞIN ROLÜ

Dr. Halim BOZOKLU*, Dr. Kadir YILMAZ*, Dr. Tamer YAZICIOĞLU**,
Dr. Atilla SEMERCIÖZ***, Dr. Ahmet ÖZTÜRK*, Dr. Mehmet ARSLAN*
*S.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dalı, **Bursa Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği,
***Şişli Eftal Hastanesi Üroloji Kliniği

ÖZET

1989-1990 yıllarında Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) nedeniyle müracaat eden, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile BPH teşhisi konan 30 erkek hasta ve kontrol grubu olarak seçilen 16 yetişkin erkekte, BPH etyolojisinde rol oynadığı düşünülen hormonların serumdaki seviyeleri ölçüldü. Testosteron, östradiol, luteinize hormon (LH) ve yaşın BPH etyolojisinde önemli rolleri olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Benign prostatik hiperplazi, serbest ve total testosteron, FSH, östradiol, LH.

SUMMARY

Aging Related Levels of Free Testosterone, Total Testosterone, Estradiol, Follicle Stimulating Hormones, Luteinizing Hormones and the Effect of Their Levels on the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)

Further laboratory studies carried out on 30 patients diagnosed as BPH by the clinical evaluation. The levels of hormones that are thought to be critical on the etiology of BPH were determined and compared with those of 16 healthy control group. Overall reduction in testosterone and an increase in the levels of, follicle stimulating hormones, luteinizing hormones was found to be statistically significant.

Key Words: Benign prostatic hyperplasia, free and total testosterone, FSH, estradiol, LH.

GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), orta yaşın üzerindeki erkeklerde ortaya çıkan paraprostatik periüretral submüköz glandların hiperplaziye uğrayarak fibromusküler bir stroma içine gömülüp, hiperplazik nodüller yapmasıdır. 60 - 70 yaş arasındaki erkeklerin %65 inde görülmektedir (1). Son görüşlere göre östrojene duyarlı iç zonda meydana gelen hiperplazidir (2). 40 yaşın üzerindeki erkeklerde yapılan otopsilerde %80.1 oranında, 80 yaşın üzerindeki erkeklerde ise %95.5 oranında benign prostat hiperplazisi tespit edilmiştir (3).

Hastalığın meydana gelmesi çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bu güne kadar yapılan çalışmalar etyoloji ve patogenezi tam olarak açıklayamamakla birlikte, benign prostat hiperplazisinin endokrin sistemin kontrolü altında olduğunu göstermektedir (4,5).

MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalına 1989-1990 yıllarında müracaat eden, yaşları 50-90 arasında değişen 30 benign prostat hiperplazili hasta ile, yaşları 22-38 arasında değişen 16 sağlıklı erkek kişi (kontrol grubu) olmak üzere toplam 46 vaka araştırmaya alındı.

Total testosteron, serbest testosteron, östradiol, Follikül Stimüle edici hormon (FSH),

LH tetkik için, BPH'li grup ve kontrol grubunun ön kol veninden saat 08-09 arasında toplam 8 ml. venöz kan alındı. Numuneler pıhtılaştıktan sonra 200 rpm.de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bu serumlar -20°C de derin dondurucuda muhafaza edildi.

BPH'li grup 3'e ayrıldı. Yaşları 50-60 arası olanlar 1. grup, 60-70 arası 2. grup, 70 ve yukarısı 3. grup olarak incelendi.

Elde edilen bulgular Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bilgi İşlem Merkezinde tstudent testi kullanılarak istatistiki olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Kontrol grubunun ve BPH nedeniyle araştırmaya alınan 30 erkek hastanın yaşları, serum serbest testosteron, total testosteron, östradiol, FSH ve LH değerleri tablo 1,2,3,4'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kontrol Grubu Bulguları

VAK'A NO	YAŞ	SERBEST TESTOSTERON pg/ml	TOTAL TESTOSTERON ng/ml	ÖSTRADİOL pg/ml	FSH mIU/ml	LH mIU/ml
1	22	21.10	810.00	0.63	4.84	0.02
2	36	24.17	909.43	0.96	1.05	0.56
3	24	29.06	987.30	1.31	3.54	0.30
4	28	16.70	710.43	1.81	4.06	0.22
5	24	29.87	783.82	0.72	4.26	1.01
6	27	41.46	911.60	0.10	5.40	1.37
7	23	24.43	856.10	0.74	2.28	1.22
8	24	25.07	630.70	0.75	8.00	4.53
9	24	35.31	956.70	0.77	12.38	2.71
10	26	28.22	748.60	0.68	5.39	0.91
11	26	26.13	747.30	0.55	4.11	1.18
12	34	22.73	476.96	0.02	6.81	0.81
13	28	26.50	564.16	1.03	6.23	1.22
14	23	28.25	661.05	0.35	6.74	0.76
15	38	28.25	623.54	1.29	0.02	0.06
16	24	20.89	570.29	0.02	4.70	1.01

Tablo 2: BPH'li 1. Grup Bulguları

VAK'A NO	YAŞ	REKTAL TUŞE	SERBEST TESTOSTERON pg/ml *	TOTAL TESTOSTERON ng/ml **	ÖSTRADİOL pg/ml	FSH mIU/ml***	LH mIU/ml
1	57	+	19.19	622.67	0.76	21.05	2.72
2	53	++	21.92	476.13	1.68	34.03	4.23
3	53	+	18.67	522.96	1.04	36.12	0.06
4	52	+	6.47	339.40	0.02	30.79	1.62
5	50	+	12.61	665.60	2.60	4.82	0.72
6	58	+	0.06	397.00	3.99	8.80	1.61
7	59	+	26.33	446.54	0.02	4.21	0.41
8	54	++	9.44	495.60	0.57	6.36	0.17
9	58	++	20.45	636.67	3.26	9.80	2.42

* pg/ml: pikogram/mililitre,

** ng/dl: nanogram/mililitre,

*** mIU/ml: Mili International Unite/mililitre

Tablo 3: BPH'li 2. Grup Bulguları

VAK'A NO	YAŞ	REKTAL TUŞE	SERBEST TESTOSTERON pg/ml	TOTAL TESTOSTERON ng/ml	ÖSTRADİOL pg/ml	FSH mlU/ml	LH mlU/ml
10	63	+	17.44	624.05	0.02	11.07	1.11
11	68	+	11.82	529.10	2.95	33.65	3.80
12	61	++	18.55	566.48	2.73	5.26	1.31
13	63	+	8.68	299.30	0.37	13.60	2.48
14	67	++	17.44	655.40	1.70	5.92	1.36
15	61	++	20.10	477.26	3.80	11.10	2.18
16	68	++	13.97	700.64	0.04	10.17	2.23
17	60	+	20.52	664.66	0.02	26.56	3.49
18	60	+	14.46	356.53	0.02	3.49	1.35

Tablo 4: BPH'li 3. Grup Bulguları

VAK'A NO	YAŞ	REKTAL TUŞE	SERBEST TESTOSTERON pg/ml	TOTAL TESTOSTERON ng/ml	ÖSTRADİOL pg/ml	FSH mlU/ml	LH mlU/ml
19	85	++	15.96	655.60	0.22	25.91	8.70
20	80	++	4.42	332.30	2.61	44.47	7.57
21	77	+	14.99	545.97	0.57	8.92	9.20
22	75	+	21.03	589.49	0.02	19.93	1.70
23	78	++	10.88	535.70	3.80	0.07	1.84
24	80	++	17.92	778.50	3.70	0.90	0.95
25	90	++	15.46	383.60	2.80	5.05	8.47
26	70	++	15.60	310.40	0.70	21.88	13.97
27	70	++	6.25	665.97	0.02	18.34	0.74
28	80	++	7.24	420.40	0.42	5.89	0.05
29	78	+	12.82	409.40	0.78	5.29	0.41
30	74	+	13.46	538.24	1.56	15.63	0.87

Ortalama yaş kontrol grubunda 26.94 ± 1.22 , 1. grupta 54.90 ± 3.18 , 2. grupta 63.4 ± 3.35 , 3. grupta 78.8 ± 5.7 olarak bulundu (Tablo 5).

Serbest testosteron ortalaması; Kontrol grubunda 26.759 ± 1.458 pg/ml, 1. grupta 15.01 ± 2.81 pg/ml, 2. grupta 15.887 ± 1.32 pg/ml, 3. grupta 13.00 ± 1.43 pg/ml olarak bulundu (Tablo 5).

BPH'li grubun serbest testosteron değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman arasındaki fark istatistik olarak önemli $P < 0.01$ bulundu (Tablo 5).

Total testosteron ortalaması; Kontrol grubunda 727.99 ± 3.61 ng/dl, 1. grupta 511.397 ± 37.334 ng/dl, 2. grupta 541.49 ± 46.85 ng/dl, 3. grupta 513.80 ± 41.93 ng/dl

olarak bulundu (Tablo 5).

Kontrol grubu ile BPH'li grubun total testosteron değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiki olarak önemli ($P<0.01$) bulundu (Tablo 5).

Östradiol ortalaması; kontrol grubunda 0.733 ± 0.122 pg/ml, 1. grupta 1.548 ± 0.479 pg/ml, 2. grupta 1.294 ± 0.57 pg/ml, 3. grupta 1.41 ± 0.41 pg/ml olarak bulundu (Tablo 5).

Kontrol grubu ile BPH'li grubun östradiol değerleri karşılaştırıldığı zaman aradaki fark istatistiki olarak önemsiz ($p>0.05$) bulundu (Tablo 5).

FSH bulguları ortalaması; kontrol grubunda 4.99 ± 0.72 mIU/ml, 1. grupta 17.33 ± 4.20 mIU/ml, 2. grupta 13.42 ± 3.38 mIU/ml, 3. grupta 14.36 ± 3.69 mIU/ml olarak bulundu (Tablo 5).

Kontrol grubu ile BPH'li grubun FSH değerleri karşılaştırıldığı zaman istatistiki olarak önemli ($P<0.01$) bulundu (Tablo 5).

LH bulguları ortalaması; kontrol grubunda 1.12 ± 0.28 mIU/ml, 1. grupta 1.55 ± 0.46 mIU/ml, 2. grupta 2.14 ± 0.33 mIU/ml, 3. grupta 4.54 ± 1.36 mIU/ml olarak bulundu (Tablo 5).

Kontrol grubu ile BPH'li grubun LH değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiki olarak önemli ($P<0.05$) bulundu (Tablo 5).

Östradiol/Serbest testosteron oranı aritmetik ortalaması, BPH'li grupta kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu, aradaki fark istatistiki olarak önemsiz ($P>0.05$) bulundu (Tablo 5).

Östradiol/total testosteron oranı aritmetik ortalaması, BPH'li grupta kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu, aradaki fark istatistiki olarak önemli bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Bulguların aritmetik ortalaması ve istatistiki değerlendirilmesi.

	YAŞ ORTALAMASI	SERBEST TESTOSTERON	TOTAL TESTOSTERON	ÖSTRADIOL	FSH	LH	ÖSTRADIOL T.TESTOSTERON	ÖSTRADIOL S.TESTOSTERON
KONTROL	26.94 ± 1.22	26.76 ± 1.46	747.37 ± 38.02	0.73 ± 0.12	4.99 ± 0.72	1.12 ± 0.28	0.00098 ± 0.00018	0.030 ± 0.0064
BPH'li 1. GRUP	54.90 ± 3.18	15.01 ± 2.81	511.40 ± 37.33	1.55 ± 0.12	17.33 ± 4.42	1.55 ± 0.46	0.00300 ± 0.00105	0.068 ± 0.023
BPH'li 2. GRUP	63.44 ± 3.35	15.39 ± 1.32	541.50 ± 46.85	1.29 ± 0.51	63.42 ± 3.38	2.15 ± 0.32	0.0048 ± 0.00099	0.081 ± 0.031
BPH'li 3. GRUP	78.08 ± 5.71	13.00 ± 1.43	513.80 ± 41.93	1.41 ± 0.41	14.36 ± 3.69	4.54 ± 1.36	0.00303 ± 0.00085	0.138 ± 0.050
P		<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.05	>0.05	>0.05

TARTIŞMA:

Üzerinde geniş araştırmalar yapılmasına rağmen BPH'nin etyolojisi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Östrojenler insanlarda BPH oluşumunda etyolojik faktörlerden birisi olarak düşünülmektedir (6).

Köpeklerde östrojen ve androjen kullanılması ile deneysel olarak BPH geliştirilmesi, bunların BPH etyolojisindeki rolünü açıklar (6,7,8,9).

Huggins (10) prostatik epitelyal hücrelerin tüm tiplerinin, androjenik hormonların ortadan kaldırılmasından sonra büyük ölçüde atrofiye gittiklerini göstermiştir.

Burendler ve arkadaşlarının (11) 1983 yılında 42 erkek köpekte yaptıkları çalışmada, yaşla birlikte serum androjen seviyelerinde (östradiol seviyelerinde görülmeyen) hafif bir azalışı vardır. Bu büyüme ve fonksiyonel değişikliklerin BPH'nin gelişmesi ile prostatın serum androjenlerine olan hassasiyetinin hayatın çok erken dönemlerine yansımaya başlaması ve bu tür değişikliklerin serumdaki androjen/östrojen oranıyla ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçların, yaşlanmayla prostatın testosterona olan hassasiyetinin hemen hemen iki misli olduğunu belirtmişlerdir (11,12).

Bulgularımızda gençlerde prostat volümü normal iken yaş ilerledikçe BPH'li hastaların prostat volümü artmış olarak değerlendirildi (Tablo 1,2,3,4).

Pirke ve arkadaşları (13) 1975 yılında yaşları 22-61 arası ve 67-93 arasında olmak üzere iki grup hastada serbest testosteron ve östradiol seviyelerini tayin etmişlerdir. Serbest testosteron seviyesi ortalaması 1. grupta 12.2 ng/100 ml., 2. grupta 6.90 ng/100 ml bulmuşlardır. Östradiol seviyeleri ortalaması ise 1. grupta 42.4 pg/100 ml, 2. grupta 55.7 pg/100 ml olarak bulunmuştur.

Buna benzer bir araştırmada Szymanoski ve arkadaşları (14) tarafından 1976 yılında yapılmıştır. Yaşları 20-40 arasında değişen 22 kişi kontrol grubu, 60-90 yaşları arasındaki 24 BPH'li hasta da çalışma grubu olarak alınmış ve bunlarda testosteron seviyelerini tayin etmişlerdir. Bu çalışmada BPH'li hastalarda serum testosteron seviyeleri belirgin olarak düşük bulunmuştur.

Mc. Connel (15) ve Horton (16) yapmış oldukları çalışmalarda yaşlanmayla dolaşımdaki testosteron ve serbest testosteronun azaldığını, östradiol'ün aynı seviyede olduğunu, FSH ve LH da önemli bir artış olduğunu, serbest testosteron/östradiol oranında azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda serbest testosteron seviyelerinde BPH'li hastalarda, kontrol grubuna göre azalma tespit edildi. Aralarındaki fark istatistik olarak önemli ($P<0.01$) bulundu (Tablo 5).

Total testosteron bulgularında da BPH'li grupta kontrol grubuna göre azalma tespit edildi, aralarındaki fark istatistik olarak önemli ($P<0.01$) bulundu (Tablo 5).

Östradiol seviyeleri ile BPH'li grupta kontrol grubuna göre artmış, ancak iki grup arasındaki fark istatistik olarak önemsiz ($P>0.05$) bulundu (tablo 5).

Serbest testosteron, total testosteron, östradiol bulgularımız literatürle karşılaştırıldığı zaman, Brendler (11), Pirke (13), Szymanoski (14), Mc. Connel (15) ve Horton'un bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Androjenlerin BPH'nin oluşmasında önemli bir destekleyici rol oynadığını ve BPH'nin

endokrin kontrol altında olduğunu göstermek amacıyla 1989 yılında N.S. Schlegel ve C.B. Brendler (17) tarafından yapılan 6 vakalık bir çalışmada BPH'li hastalara luteinizing hormon releasing hormon (LHRH) agonistleri (Leuprolid asetat 1 mg/gün, subcutan) vererek, tedavi süresince bütün hastaların serum testosteran seviyeleri ölçülmüştür. Sonuç olarak serum testosteron seviyelerinin düştüğünü, prostat büyüklüğünde küçülmenin olduğunu, ilaç kesildikten sonra bulguların tekrar tedaviden önceki seviyelere ulaştığını bildirmişlerdir.

Buna benzer bir çalışma da D.S. Coffey ve P.C. Walsh (12,15) tarafından yapılmıştır. 9 hastada Naferalin Acetat (400 ug/gün) kullanılmıştır. Sonuçta serum testosteronu bütün hastalarda kastrasyon seviyesine kadar düşmüştür. Prostat büyüklüğü 4 ay sonra düz bir seviyeye ulaşmıştır. Tedavinin kesilmesinden 6 ay plazma testosteron seviyeleri normale dönmüş ve prostat başlangıç ölçüsüne kadar büyümüştür.

1979 yılında Peklerau ve Coffey (12) tarafından yapılan bir çalışmada 17 β östradiol + dihidrotestosteron veya 17 β östradiol + 5 alfa androsterone 3 alfa 17 β diol kullanılarak deney hayvanlarında histolojik olarak da tespit edilen BPH geliştirilmiştir. Sadece androjen verilen kastre hayvanlarda BPH gelişmediği görülmüştür. Aynı çalışmada testisleri sağlam olan hayvanlarda sadece androjen tedavisi ile, birinci gruba kıyasla daha fazla glandüler hiperplazi geliştiği görülmüştür. Bu olay BPH'nde testiküler östrojenin rolü olduğunu düşündürmektedir (5,12).

Hipotalamustan salgılanan LHRH un periyodik salgılanması LH ve FSH salgılanmasını artırmakta, devamlı salgılanması ise LH ve FSH salgılanmasını inhibe etmektedir (10).

Literatürde yaşlanmayla FSH ve LH da önemli bir artış olduğu ve BPH'nin endokrin kontrol altında olduğu belirtilmiştir (10,12,15,16,17).

Çalışmamızda FSH seviyeleri, BPH'li grupta kontrol grubuna göre artmış ve iki grup arasında fark istatistik olarak önemli ($P < 0.01$) bulundu (Tablo 5).

LH seviyeleri BPH'li grupta kontrol grubuna göre ve yaşla artmış olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistik olarak önemli ($P < 0.05$) bulundu (Tablo 5).

Literatürü taradığımızda FSH ve LH bulgularımızın Javadpour, Coffey, Connel, Horton ve Schlegel'in bulguları ile uyumlu olduğu görülmektedir (10,12,15,16,17).

Östrojenin BPH'ndeki rolü köpeklerde izah edilmiştir (15). Bunun yanında hem insan, hem köpek östrojen reseptörleri gösterilmiştir. Serum östrojen/androjen oranı BPH'nde artmıştır (18,19).

Çalışmamızda östradiol/total testosteron oranı ortalaması BPH'li grupta kontrol grubuna göre artmış ancak iki grup arasındaki fark istatistik olarak önemsiz ($P > 0.05$) bulundu (Tablo 5).

Östradiol/serbest testosteron oranı ortalaması BPH'li gruplarda, kontrol grubuna göre artmış ve gruplar arasındaki fark istatistik olarak önemsiz ($P > 0.05$) bulundu (Tablo 5).

Bütün bu bulgular BPH'nin yaşlanmayla gelişmesinde hormonal faktörlerin ve endokrin sistemin ilişkisinin varlığını ispatlamaktadır, bunların içinde de testosteron, östradiol ve luteinize hormon'un önemli rolü vardır.

KAYNAKLAR

1. Bozkırlı İ. Yeni Üroloji. Ankara: A. Ü. Basımevi, 1987: 63.
2. Kendi S. Prostat ve Hastalıkları. Ankara: H.Ü. Basımevi, 1980: 37.
3. Harbitz TB, Haugen OA. History of the prostate in elderly men. Acta Pathol Microbiol Scand (A) 1972; 80: 756.
4. Gloyne RE, Siiteri PK, Wilson JD. Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy the formation and content of dihydrotestosterone on prostate growth in the dog. J Clin Invest 1970; 49: 1746.
5. Walsh PC, Wilson JD. The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstenediol. J Clin Invest 1976; 57: 1093.
6. Schweikert HU, Neumann F, Tuun UW. Endocrinologische faktoren für die entstehung der benignen prostatahyperplasie. Urologe (A) 1989; 28: 317.
7. Bruchowsky N Comparison of the metabolites formed in rat prostate following the in vivo. Administration of seven natural androgen. Endocrinology 1974; 89: 1212.
8. Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. Urol Clin North America 1975; 2: 125.
9. Walsh PC. The role of estrogen/androgen synergism in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. J Urology 1988; 139: 826.
10. Javadpour N Endocrine therapy of disseminated prostatic cancer. Principles and Management of Urologic Cancer 1983.
11. Brendler CB, Berry SJ, Ewing LL, et al. Spontaneous benign prostatic hyperplasia in the beagle. J Clin Invest 1983; 71: 1114.
12. Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. Urologic Clin of North America 1990; 17 (3): 461.
13. Pirke KM, Doerr P. Age related changes in free plasma testosterone, dihydrotestosterone and estradiol. Acta Endocrinol 1975; 80: 171.
14. Szymanosky J, Baronowsky B, Migdalska B, et al. A Study of the interdependence between prostatic hypertrophy and disturbances in hormone balance. Preliminary report: study of serum testosterone. J Urol Nephrol 1976; 82: 827.
15. Connel JM Androgen ablation and blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990; 17 (3): 661.
16. Horton R. Benign prostatic hyperplasia. J Am Geriatr Soc 1984; 32 (5): 380.
17. Schlegel PN, Brendler CB. Management of urinary retention due to benign prostatic hyperplasia using LH-RH agonist. Urology 1989; 34(2): 69.
18. Juniewicz PE, Oesterling JE, Walters JR, et al. Aromatase Inhibition in the dog I. J Urology 1988; 139: 827.
19. Oesterling JE, Juniewicz PE, Walters JR, et al. Aromatase Inhibition in the dog II. J Urology 1988; 139: 832.