

# Benign Prostat Hiperplazisi'nde doğal seyir

## The natural history of Benign Prostatic Hyperplasia

Dr. Serdar Toksöz, Dr. Ayhan Dirim

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) prostat dokusunun en sık ve klinik olarak genellikle alt üriner sistem semptomlarına yol açan benign büyümesidir. Bir hastalığın doğal seyrinin bilinmesi hastalığın prognozunu öngörmemizi sağlayabilecek değerli bilgiler verebilmektedir. BPH'nın doğal seyri ile ilgili bilgiler genellikle topluma dayalı çalışmalar ve kontrollü ilaç çalışmalarının plasebo kollarından alınmaktadır. BPH ilerleme kriterlerinde netlik sağlanamamasına rağmen yaş, büyük prostat hacmi, semptom skorlarında bozulma, PSA değeri değişimi, rezidüel idrar, idrar retansiyonu genelde kabul gören prognoz göstergeleridir. Çalışmalarda ortaya çıkan ortak sonuç uluslararası prostat semptom skorunda 4 puan ve üzerindeki artışın progresyonu gösteren temel kriter olduğudur. BPH progresyon göstergelerinden istenen düzeyde verim alınmaması araştırmacıları bu değişkenleri beraber değerlendirebilecekleri nomogram ve algoritmalar oluşturmaya yönlendirmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Benign Prostat Hiperplazisi, doğal seyir, nomogram

### ABSTRACT

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) is the most common pathology of the prostate which often leads to lower urinary tract symptoms. To know the natural course of any disease provides valuable information for the prognosis of that disease. The information about the natural course of BPH is usually collected from the society based data and data obtained from the placebo group of any controlled drug trial studies. Although the progression criteria for BPH is not clear yet, age, prostatic volume, deterioration of prostatic symptom scores, alterations in PSA values, increased residual urine volume and urinary retention are the mostly accepted prognostic indicators. A four point or more increase of international prostatic symptom score seem to be the essential criteria showing the progression of the disease as a consensus of many studies. Since the progression indicators are not efficient most of the time, researchers have intended to develop algorithms and nomograms in order to evaluate these indicators as a whole.

**Key words:** Benign prostatic hyperplasia, natural history, nomogram

İletişim (✉): drayhan\_dirim@yahoo.com

**B**enign Prostat Hiperplazisi (BPH), yaşlı erkeklerde alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile kendini gösteren yaygın bir hastalıktır (1). Benign Prostat Hiperplazisi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın standart bir tanımının olmaması nedeniyle zorluklar yaşanmaktadır.

Yaşa bağlı klinik BPH prevalansı konusunda en önemli çalışma İskoçya'dan Garaway ve arkadaşları tarafından Forth Valley'de yapılmıştır. Bu çalışmada BPH; prostatın >20 gr olması, AÜSS varlığı ve tepe akım hızının <15mL/sn olması şeklinde tanımlanmıştır. Yaşa göre BPH prevalansı 40-49 yaş için %14, 50-59 yaş için %40, 60-69 yaş için %70 ve 70-79 yaş aralığında ise %90 olarak bildirilmiştir (2).

BPH prevalansı ile ilgili otopsi çalışmalarını değerlendiren Berry ve arkadaşları prevalansın 4. dekattan sonra artarak 80 yaş sonrasında %90'lara ulaştığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın verilerini kullanarak Isaacs ve Coffey üç tip BPH (mikroskopik, makroskopik ve klinik) tanımlamışlardır. Mikroskopik BPH; histolojik olarak prostatın stromal ve epitelyal proliferasyonunu tanımlamaktadır. Makroskopik BPH; büyümüş prostatı (büyüme boyutunda bir standart sağlanamamıştır), klinik BPH ise prostat büyümesine bağlı AÜSS gelişimini tanımlamak için kullanılmaktadır. Vurgulanması gereken bir nokta da otopsi çalışmaları ile değerli bilgiler elde edilmesine karşın tam olarak BPH popülasyonunu yansıtmadığı gerçeğidir (1,3).

*“Benign Prostat Hiperplazisi, genelde başka bir neden yokluğunda uluslararası semptom skorunun (IPSS) >7, tepe idrar akımının <15 mL/sn ve prostat hacminin >20 mL olması olarak tanımlanmaktadır.”*

### Doğal seyir

Bir hastalığın doğal seyri, hastalığın tedavisiz bırakıldığında zamanla gösterdiği gelişim olarak ifade edilmektedir. Hastalığın doğal seyrinin iyi bilinmesi, hastalara takip ve tedavi sırasında nasıl yaklaşılacağı konusunda yol gösterebilmektedir. Benign Prostat Hiperplazisi, genelde başka bir neden yokluğunda uluslararası semptom skorunun (IPSS) >7, tepe idrar akımının <15 mL/sn ve prostat hacminin >20 mL olması olarak tanımlanmaktadır (4). Hastalığın doğal seyrinde; AÜSS şiddetlenmesi, rezidüel idrar miktarı, detrüör kararsızlığı, akut üriner retansiyon (AÜR), tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), ürosepsis, kronik böbrek yetmezliği (KBY), mesane taşları, idrar kaçırma, hematüri ve prostat spesifik antijen (PSA) gibi parametreler progresyonu öngörmek

**Tablo 1.** Çalışmalar bazında BPH progresyon kriterleri sonuçları

	<b>Olmsted County</b>	<b>MTOPS</b> (4 yıllık veri sonuçları)	<b>PLESS</b> (4 yıllık veri sonuçları)	<b>ALTESS</b> (2 yıllık veri sonuçları)
Hasta sayısı	2115	737 (plasebo sayısı)	1503 (plasebo sayısı)	757 (plasebo sayısı)
İzlem süresi	12	4	4	2
IPSS değişim oranı	0.18/yıl	-1,3	VY	VY
İdrar akım hızı değişim oranı	-2.1/yıl	+1,4	+0.2	VY
Prostat volüm değişim oranı	1.9/yıl	+29	+14	VY
IPSS 4 puan ve üzerindeki artış (%)	VY	97(14)	VY	127(17)
PSA artışı	VY	VY	VY	VY
AÜR sayısı (%)	57(2.7)/4yıl	18(2)	99(7)	14(1.8)
Prostat cerrahisi sayısı (%)	64(3)/6yıl	37(5)	152(10)	49(6.5)

VY: Veri yok

amacıyla kullanılmaktadır. Benign Prostat Hiperplazisi için risk artışının din, sosyo-ekonomik faktörler, cinsel aktivite, vazektomi, alkol kullanımı, karaciğer sirozu, hipertansiyon, sigara, diyet ve obezite gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu faktörlerden herhangi birinin BPH gelişimi için ciddi bir risk oluşturduğuna dair kanıt bulunmamaktadır (5).

Benign Prostat Hiperplazisi'nin doğal seyrini değerlendiren toplumsal çalışmalarda aslında transrektal ultrasonografi (TRUS) ve basınç-akım çalışmaları gibi tetkiklerin yapılması gerekmektedir. Ancak bu tetkikler invazif ve maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle genellikle takip amacıyla kullanılmamaktadır. Doğal seyirle ilgili bilgi elde etme noktasında topluma dayalı çalışmalar oldukça yararlı bilgiler sunabilmektedir. Ayrıca uzun süreli ilaç tedavisi çalışmalarının özellikle plasebo kollarından da önemli düzeyde veriler sağlanabilmektedir (6).

## Topluma dayalı çalışmalar

### Olmsted County çalışması

Bu çalışma, BPH'nin doğal seyrini tanımlamak için yapılan prospektif toplum temelli bir kohort çalışmasıdır. Çalışmaya Olmsted County, Minnesota'dan yaşları 40 ile 79 yıl arasında 2115 erkek dahil edilip ortalama 12 yıl izlenmiştir. Çalışmanın başlangıcında hastaların AÜSS ve diğer temel verileri kaydedilip transrektal ultrasonografi yapılmıştır. Yaşa bağlı olarak semptomların 7. dekatta belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Özellikle gece sık idrara çıkmanın artışı ve idrar akımında azalmanın yaşla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Çalışma, prostat cerrahisi geçirmiş ve 80 yaş üzeri BPH'nin ilerleme

*“Her üç araştırmada da çalışmalara dahil edilme kriterleri nedeniyle sonuçlarının BPH popülasyonunu yansıtmama imkanı düşüktür.”*

riski yüksek olan bireyleri içermemektedir. Eksikliklerine rağmen BPH'nin doğal seyri ile ilgili en geniş çaplı çalışmadır. Sonuçları otopsi serileri ve kontrollü çalışmalarla örtüşmektedir (7, 8).

Doğal seyirle ilgili ilk retrospektif çalışmada 3 yıl süreyle izlenen ve cerrahi uygulanmayan hastaların %70'nin semptomlarında zamanla düzelme olduğu rapor edilmiştir (9). Prospektif bir çalışmada olgular 7 yıl süreyle izlenmiş ve AÜR gelişimi ile semptomatik olmanın prostat cerrahi tedavisine yönelik riskleri karşılaştırılmıştır. Oranlar sırasıyla birinci yıl için %60 ve %35, 7. yıl için ise %80 ve %45 olarak bildirilmiştir (10). Diğer bir çalışmada ortalama 2.5 yıllık takip sonrası 208 hastanın 132'sinde semptomların aynı kaldığı veya düzeldiği, 61'inde ise kötüleştiği bildirilmiştir (11). Çalışmalar hasta sayıları az olsa dahi BPH'ya ait semptomların mutlaka ilerleme göstermediğini ve önemli bir grup hastada da gerilediğini göstermesi bakımından önemlidir. Yine Baltimore çalışmasında prostat büyüklüğü ve AÜSS olan hastalarda prostat cerrahisi riskinin 7. dekatta 4. dekata kıyasla 3 kat arttığı belirtilmiştir (12).

## Kontrollü çalışmalar

Semptomatik BPH hastalarıyla yürütülen kontrollü tedavi çalışmalarının plasebo koldan da bilgiler elde etmek mümkündür.

### MTOPS (Prostatik belirtilerin tıbbi tedavisi çalışması)

Çalışmanın plasebo kolu orta-şiddetli AÜSS ve düşük akım hızı olan hastaların doğal seyri ile ilgili bilgi vermektedir. Çalışmada orta-şiddetli AÜSS olan 3047 erkek ortalama 5 yıl izlenmiştir. Hastalığın klinik olarak ilerleme kriterleri IPSS'de 4 puan ve üstü artış, AÜR, böbrek yetmezliği, İYE veya üriner inkontinans gelişmesi olarak belirlenmiştir. Beş yıl sonunda klinik ilerleme oranı %16.6 olarak saptanmıştır. Klinik ilerleme gösterenlerin %80'inde IPSS'de kötüleşme, %15'inde AÜR, %5'inde ise üriner inkontinans saptanmıştır. Plasebo etkisine bağlı olarak IPSS'de ve idrar akım hızında minimal bir düzelme olduğu gösterilmiştir (6,13).

### ALTESS (Alfuzosin'in uzun dönem etkisi ve güvenilirliği çalışması)

Çalışmaya 55 yaş üstünde, orta-şiddetli AÜSS olan, tepe akım hızı 5-12 mL/s arasında, prostatı >30 gr olan hastalar dahil edilmiştir. Klinik ilerleme kriterleri MTOPS ile aynıdır. Klinik ilerleme oranı %16.8, AÜR oranı %2.2 ve cerrahi oranı ise %6.5 olarak bulunmuştur (6,13).

### PLESS (Proscar'ın Uzun Dönem Etkisi ve Güvenilirliği Çalışması)

Orta-şiddetli derecede AÜSS, düşük tepe akım hızı (<15mL/sn) ve büyük prostatlı

3040 erkek dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda yaşla birlikte AÜSS ve tepe akım hızlarında kötüleşme rapor edilmiştir (14).

Olmsted County çalışmasıyla beraber bahsi geçen bu üç çalışmanın BPH progresyon kriterlerine göre sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Her üç araştırmada da çalışmalara dahil edilme kriterleri nedeniyle sonuçlarının BPH popülasyonunu yansıtmama imkanı düşüktür. Plasebo etkisine bağımlı (AÜSS, tepe akım hızı) ve az veya hiç bağımlı olmayan (AÜR ve prostat hacmi) gibi değişkenlerin ayrı olarak yorumlanması okuyucuya daha sağlıklı sonuçlar verebilir. Hasta popülasyonu seçimi ve BPH klinik progresyon kriterleri açısından her üç çalışmada aynı parametreler kullanılsa da çalışmaların karşılaştırılması ve ortak sonuçlar elde edilmesi açısından parametrelerdeki yakınlık derecesi yeterlidir.

Bu üç çalışmanın kısa özetinden sonra ilerleyen bölümlerde progresyonla ilişkili olabilecek faktörler tek tek ele alınmıştır.

## Yaş

Progresyon riski ilerleyen yaş ile birlikte artış göstermektedir. Orta-ağır semptomlu olgular için yıllık AÜR ve prostat cerrahisi insidansı sırasıyla 40-49 yaş arasında %0.3 ve %0.03, 70 yaş ve üzerinde ise %3.5 ve %1.1 olarak bulunmuştur (7, 15).

Olmsted County çalışmasında yaşa bağlı olarak AÜSS'nin şiddetlendiği ve idrar akım hızının azaldığı belirtilmiştir. IPSS artışında en belirgin ilerlemenin 60-69 yaş grubunda olduğu saptanmıştır. Bu sonuç çalışmaya 80 yaş ve üstünün alınmamış olduğu göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Aynı çalışmada prostat cerrahisi oranları 40-49 yaş için %0.1, 70-79 yaş için %9.5 olarak bulunmuştur (7).

Prostatın her yıl ortalama %1.9 büyüdüğü ve yaşın prostat büyümesine etkisinin çok az olduğunu belirten çalışmalarda söz konusudur. Ancak başlangıçta daha büyük prostatlı hastalarda prostatın daha hızlı büyüdüğü ve 4 yıl sonunda AÜR sıklığının %2.7 olduğu bildirilmiştir. Üriner retansiyon riski 5. dekatta %1.7, 7. dekatta ise %9'a kadar yükselmiştir (6, 8).

Bir başka çalışmada hiç semptomu olmayan veya hafif semptomatik ile orta-şiddetli semptomatik bireylerde yıllık AÜR riski sırasıyla 4. dekatta %0.2 ve %0.3, 7. dekatta ise %0.9 ve %3.4 olarak saptanmıştır. Yaşın

*“Prostat hacminin >30 ml olduğu, düşük tepe akım hızı ve artmış rezidüel idrar miktarı ile yaşın 60 ve üzerinde olması durumunda BPH progresyon riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir”*

orta-şiddetli semptomatik hastalarda progresyon üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir (16).

## IPSS

Olmsted County çalışmasında 3.5 yıllık takip sonrası hafif AÜSS olan hastalardan %22'sinde klinik ilerleme saptanmıştır (6, 17). Diokno ve arkadaşları 802 erkeğin dahil edildiği çalışmada 1. yıl kontrolünde başlangıçta hiç semptomu olmayan bireylerin %12'sinde hafif, %32'sinde orta ve %1'inde ise şiddetli AÜSS geliştiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hastalarda belli oranlarda semptomlarda gerileme olduğu da gösterilmiştir (18).

Toplam 2280 hastanın incelendiği Veterans Normative Aging Çalışması ile ALTESS ve MTOPS çalışmalarında IPSS'teki artış, BPH ilerlemesini öngören temel faktör olarak belirtilmiştir (6, 13, 15). Başka bir çalışmada yüksek IPSS skorlu hastalarda cerrahi risk, düşük skorlu hastalara göre iki kat daha fazla olarak saptanmıştır (19).

## PSA

Prostatik belirtilerin tıbbi tedavisi çalışmasında (MTOPS) başlangıçta PSA 1.6 ng/mL ve üzeri hastaların daha düşük PSA'lı olgulara göre daha yüksek ilerleme riski taşıdığı bildirilmiştir (13). Roehborn ve arkadaşları 4627 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü çalışmada PSA düzeyi ile prostat hacmi arasında yaşa bağlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada iki yıllık izlem sonunda PSA düzeyine göre AÜR gelişme oranlarını PSA <1.4 ng/mL olanlarda %0.5, >1.4 ng/mL olanlarda ise %3.9 olarak saptanmıştır (14, 20).

Proscar'ın uzun dönem etkinlik ve güvenilirlik çalışması (PLESS) PSA düzeyinin hali hazırdaki büyük prostatı, prostat büyümesini, AÜSS gelişme riskini, idrar akımındaki azalmayı öngörme yanında AÜR ve cerrahi

riskini kestirmede güçlü bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada 30 ml veya daha büyük prostat hacmini öngörmeyi sağlayan PSA eşik değeri 50-59 yaş arasında 1.3 ng/mL, 60-69 yaşlarında 1.5 ng/mL ve 70-79 yaşları için 1.7 ng/mL olarak belirlenmiştir (13, 20). Djavan ve arkadaşlarının çalışmasında PSA'nın BPH progresyonu için etkin bir gösterge olduğu ortaya konmuştur (21). Mochtar ve arkadaşları da PSA ile prostat hacmi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (22). Tüm bu çalışmalar AÜR gelişme riski için serum PSA düzeyinin önemli bir öngörücü olduğunu göstermektedir.

## İdrar akım hızı

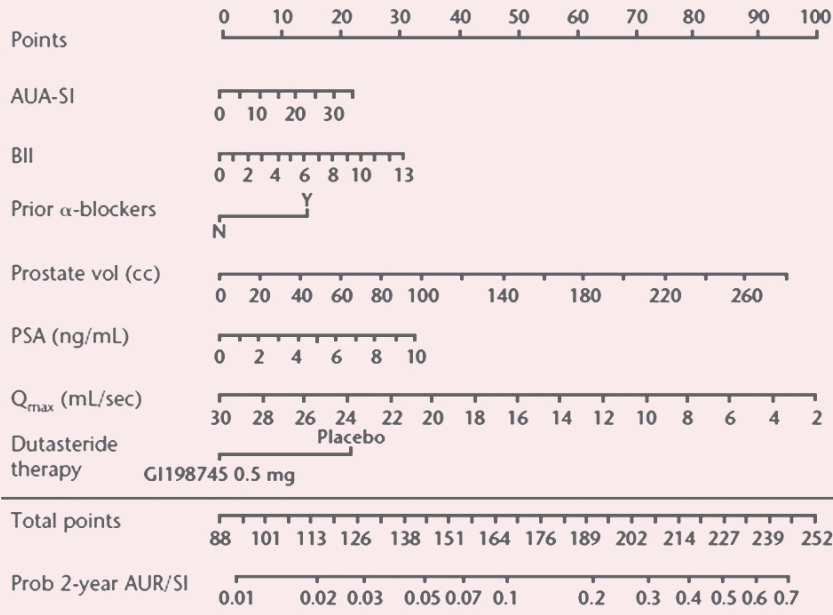
İdrar akım hızının yaşla beraber düşme eğiliminde olduğu ve bu düşüşün prostat hacmi ve AÜSS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Prostat hacminin >30 ml olduğu, düşük tepe akım hızı ve artmış rezidüel idrar miktarı ile yaşın 60 ve üzerinde olması durumunda BPH progresyon riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (24). Baltimore çalışmasında düşük idrar akım hızının (<12 mL/sn) AÜR riskini 3.9 kat arttırdığı ve cerrahi riskini öngördüğü bildirilmiştir (12). Benzer risk oranları Meigs ve arkadaşlarının çalışmasıyla da desteklenmiştir (25). İdrar akım hızı plasebodan etkilenebildiği için progresyon öngörüsünde ne kadar sağlıklı kullanılabileceğini de gözardı etmemek gerekir.

## Prostat hacmi

Prostat hacmi büyüdükçe AÜR riskinin arttığı, büyük prostatlarda (>40 ml) riskin 3 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (7). Baltimore çalışmasında klinik ilerlemenin daha çok prostat büyüklüğü, idrar akım hızı ve rezidüel idrar miktarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). Yine PLESS çalışmasında büyük hacimli prostatlı olanlarda AÜR oranı %7, prostat cerrahisi oranı ise %10 olarak saptanmıştır (14). Bu sonuçlar MTOPS çalışması tarafından da desteklenmektedir (6, 26).

Transizyonel zon hacim artışının bir progresyon göstergesi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (21). St Sauver ve arkadaşlarının Olmsted County çalışması verilerini kullandıkları çalışmalarında transizyonel zon hacim ölçümlerinin idrar akım hızı ve IPSS ile paralellik gösterdiğini ancak progresyon için ek bir bilgi sağlamadığını ortaya koymuşlardır (27). Japonya'dan Fukuta ve arkadaşları boylamasına topluma dayalı çalışma sonuçlarını 2011 yılında yayımlamışlar ve bu çalışma ile 319 bireyin TRUS ile 15 yıllık takipleri

**Tablo 2.** BPH progresyonunda AÜR ve prostat cerrahisi olasılık nomogramı  
(kaynak 38'den uyarlanmıştır)



**AUA-SI:** AUA semptom indeksi; **BII:** BPH impakt indeksi; **AUR/SI:** akut üriner retansiyon/cerrahi girişim

sonrasında transizyonel zon ve prostat hacim artış hızı ölçümlerinin ileride prostat büyümesini öngörebileceğini göstermişlerdir (28). Yine bir diğer çalışmada 10 yıl kadar takip edilen hastalarda prostat volümü duplikasyon süresinin aynı şekilde prostat büyümesini öngörebileceği belirtilmiştir (29).

### Akut üriner retansiyon

Çalışmalarda BPH için bir progresyon faktörü olarak gösterilmemesine karşın genel olarak cerrahi için bir geçiş evresi olarak tanımlanmıştır. Olmsted County çalışması AÜR riskinin yaş ve semptomların şiddetiyle beraber arttığını göstermiştir. Akut üriner retansiyon riski 5 yıllık süreç açısından ele alındığında 4. dekat için %1.6, 7. dekat için %10 oranında risk rapor edilmiştir (6,23,26). Craigen ve arkadaşları AÜR ile başvuran hastaların %58'nin 3 ay içinde ameliyat olduğunu ancak %20'sinin de 7 yıl boyunca cerrahi gereksiniminin olmadığını bildirmiştir (10). Taube ve Gajraj'in çalışmasında 60 AÜR hastanın %30'unun kateterleri çekildikten sonra idrar yapmada sıkıntı yaşamadıkları bildirilmiştir (30).

### İşeme sonrası rezidüel idrar miktarı

Olmsted County çalışma verileri değerlendirildiğinde *postvoiding* rezidüel idrar (PVR)

miktarı ile AÜSS arasındaki ilişki varlığı net olarak ortaya konamamıştır (6). Kore kaynaklı iki çalışmada ise rezidüel idrar miktarının progresyon göstergesi olarak kullanılabilirliği ileri sürülmüştür (31,32).

### Diğer risk faktörleri

ALTESS çalışmasında alfa bloker tedavisine klinik cevap alınamayan (IPSS' in aynı kalması veya artması, BPH ile ilişkili hayat kalitesi skoru  $\geq 3$ ) erkeklerde sonraki dönemde akut retansiyon ve BPH ile ilişkili cerrahi riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (33). Bu bulgular alfa-bloker tedavi neticesinin BPH progresyonunu öngörmeye kullanılabileceğini göstermesi açısından değerlidir (15).

Benign Prostat Hiperplazisi'nde risk faktörlerini değerlendiren güncel bir derlemede alfa-bloker'e düşük yanıt, rezidüel idrar miktarında artış, semptom skorundaki bozulmaya ek olarak kronik prostat inflamasyonunun, ejakulatı bozuklukların ve metabolik sendromunda prostat progresyonunda etkili risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (34).

Prostat cerrahisinde endikasyonların %12'sini tekrarlayan İYE'nin oluşturduğu bildirilmiştir. Ancak BPH'lı hastalarda İYE geliştiğini gösteren çalışma mevcut değildir. İYE olan hastaların çoğunda rezidüel idrar saptanmasına rağmen, rezidüel idrarı olan hastaların çoğunda İYE tespit edilmemiştir (35).

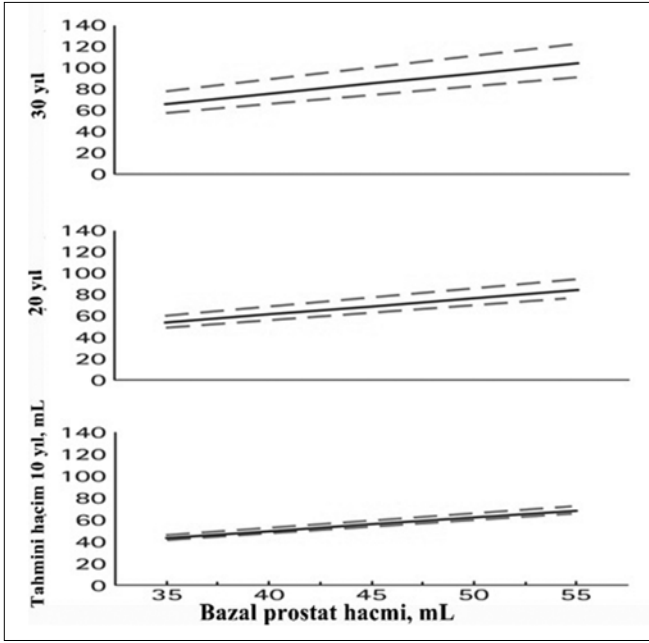
*“Nomogram BPH progresyonunu öngörme açısından idrar tepe akımı, prostat hacmi ve PSA'ya göre daha anlamlı bulunmuştur. Yine BPH progresyonunu öngörme açısından BPH hayat kalitesi ölçümü, IPSS'ten daha etkili bulunmuştur.”*

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) BPH'nın en ciddi komplikasyonudur. Bir çalışmada prostat cerrahisi yapılan toplam 345 olgunun sadece %2'sinde KBY geliştiği bildirilmiştir (36).

Yukarıda tartışılan çalışmalarda görüldüğü gibi pek çok çalışmada BPH için farklı tanımlar yapılmış ve farklı popülasyonlar için değişik parametreler kullanılmıştır. Bu durum çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaşmaktadır.

### BPH'da nomogram modelleri

Nomogram bir hastalıkla ilgili sonucun gerçekleşme olasılığını öngören matematiksel bir tanımlamadır. Nomogramın; algoritma, risk sınıflamaları, yapay sinir ağlarına göre kullanımı daha kolaydır (37). Slawin ve arkadaşları 4325 hastanın dahil edildiği prospektif, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmalarında BPH gelişimini öngören bir nomogram oluşturmuşlardır (38). Bu amaçla kullanılabilecek risk faktörleri MTOPS ve PLESS çalışmalarının verileri kullanılarak elde edilmiştir. Bu risk faktörleri; ileri yaş, şiddetli AÜSS, düşük tepe akım hızı, büyük prostat (>30 ml), belirgin median lob olması ve yüksek serum PSA değeri olarak belirlenmiştir. MTOPS ve PLESS çalışmasında olduğu gibi bu nomogram çalışmasında araştırılan popülasyon, bir araştırma (dutasterid tedavisi) için belirli kriterlere göre seçilen bir topluluk olduğu için genel BPH popülasyonunu yansıtmamaktadır (38). Bu nomogram 2 yıllık takip sonrası AÜR veya BPH ile ilişkili cerrahi girişim riskini %71 doğrulukla belirlemiştir. Akut üriner retansiyon/cerrahi kombine ortalama risk oranı (2 yıl için) %6.8, en yüksek risk oranı ise %27 olarak bulunmuştur. Nomogram BPH progresyonunu öngörme açısından idrar tepe akımı, prostat hacmi ve PSA'ya göre daha anlamlı bulunmuştur. Yine BPH progresyonunu öngörme açısından BPH hayat kalitesi ölçümü, IPSS'ten daha etkili bulunmuştur. Bu durum klinisyenlerin tedavi kararı verirken hayat



**Şekil 1.** Bazal prostat hacmine göre 10, 20 ve 30 yıl sonra tahmini prostat hacmini gösteren nomogram (Kaynak 29'dan uyarlanmıştır)

büyüme hızı ve seri TRUS ölçümleri ile elde edilen PVDS tahmini olarak hesaplandı. Yaş ve bazal PVDS kullanılarak prostat büyümesini bireyler için ileriki 10,20 ve 30 yılda tahmin etme olanağı sunan bir grafik elde edildi. Elde edilen değerler grafikte 25,50 ve 75 percentil olarak gösterilmiştir (Şekil 1). Çalışma ile PVDS'nin bazal prostat hacmi, PSA, transizyonel zon hacmi ile yakından ilişkili olduğu, yaş ve yaşam stilinden ise daha az etkilendiği belirtilmiştir (29).

BPH'nin progresyonunu öngörme amaçlı oluşturulan nomogramlar BPH gibi tanım karmaşası yaşanan bir konuda çözüm bulmaya öncülük etmeleri açısından değerli çalışmalarlardır.

## Sonuç

BPH'nin doğal seyrinin iyi bilinmesi, hastalığın takip ve tedavisi için ne zaman ve nasıl yaklaşılacağı konusunda fikir vermesi açısından önemlidir. Bununla beraber hastayı gereksiz tedaviden ve maliyetten korumayı sağlar. BPH progresyonu açısından yaş, PSA, prostat hacmi, IPSS önemli risk faktörleridir. Bu risk faktörlerini nomogram, risk tabloları, algoritmalar ve yapay sinir ağları yardımıyla daha etkin kullanmak gerekmektedir. Benign Prostat Hiperplazisi'nin progresyonunda çoğu çalışmada ana gösterge olarak ortaya çıkan AÜSS şiddetlenmesi değişkenini daha iyi değerlendirmek açısından BPH ve BPH dışı nedenlerle gelişen AÜSS'yi ayırt etmeğe yönelik çalışmalarında yapılması gerekmektedir.

kalitesi ölçüm araçlarından daha fazla yararlanması gereğini ortaya koyması bakımından önemli bir bulgudur (15,38).

MTOPS ve PLESS çalışmalarının verilerini kullanarak BPH progresyonunu öngören nomogram modeli oluşturmaya yönelik örnek çalışmalarda vardır. Araştırma düzeyindeki bu nomogram modelleri ile BPH progresyonunun ileriki dönemlerde daha rahat tanımlanabilmesi ve hekimin öngörüsünü destekleyerek hastalara daha net bilgiler verilebilmesi mümkün olacaktır.

Doğal seyirle ilgili diğer bir çalışmada Djavan ve arkadaşları hafif AÜSS ile 4 yıl

takip ettikleri 397 hastanın progresyon riskini yapay sinir ağı kullanarak belirlemeye çalışmışlardır. Çalışma sonucunda PSA, AÜSS ve transizyonel zon hacmi en önemli progresyon göstergeleri olarak saptanmıştır (21).

Lieber ve arkadaşları tarafından Olmsted County çalışmasının verileri kullanılarak TRUS takibi yapılan bireylerde prostat volümü duplikasyon süresi (PVDS) hesaplanarak prostat büyümesini öngörebilecek bir nomogram oluşturuldu. Bu amaçla yaş, PSA, prostat hacmi, yaşam stili, hormonal değerler, ek hastalık, AÜSS, transizyonel zon hacmi gibi parametreler kullanıldı. Prostatın

## Kaynaklar

- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984 Sep; 132(3): 474-9.
- Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. Lancet 1991 Aug 24; 338(8765): 469-71.
- Isaacs JT and Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia in community. Prostate 1989; 2: 33.
- Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). Eur Urol 2004 Nov;46(5):547-54.
- Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2002:1297-1336.
- Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. Urology 2001; 58: 5-16.
- Chute CG, Panser LA, Girman CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. J Urol 1993 Jul; 150(1): 85-9.
- Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2006 Apr; 97 Suppl 2: 3-6; discussion 21-2. Review.
- Clarke R. The prostate and the endocines: A control series. Br J Urol 1937; 7: 48.
- Craig AA, Hickling JB, Saunders CR, et al. Natural history of prostatic obstruction. A prospective survey. JR Coll Gen Pract 1969 Oct; 18(87): 226-32.
- Barnes RW and Marsh C. Progression of obstruction and symptoms. In: Hinman F, ed. Benign Prostatic Hypertrophy, Springer, New York, 1983. p.712.
- Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, et al. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Urology 1991; 38(1 Suppl): 4-8.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM; Benign prostatic hyperplasia: does prostate size matter? Nickel JC et al. Rev Urol. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003 Dec 18; 349(25): 2387-98.
- Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, et al. Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Waldstreicher J Urology. 1999 Oct; 54(4): 670-8.
- Tekin A. Benign Prostat Hiperplazisinde progresyon öngörülebilir mi? Üroloji Bülteni 2009, Aralık, Sayı 4: 016-020.
- Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. J Urol 1997 Aug; 158(2): 481-7.
- Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, et al. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort. J Urol 2000 Jan; 163(1): 107-13.

18. Diokno AC, Brown MB, Goldstein N, et al. Epidemiology of bladder emptying symptoms in elderly men. *J Urol* 1992; 148: 1817-21.
19. Lee SH, Chung BH, Kim SJ, et al. Initial combined treatment with anticholinergics and  $\alpha$ -blockers for men with lower urinary tract symptoms related to BPH and overactive bladder: a prospective, randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011 Jul 26. doi: 10.1038/pcan.2011.22.
20. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, et al. Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes. The PLESS Study Group. *Eur Urol* 2000 May; 37(5): 528-36.
21. Djavan B, Fong YK, Harik M, et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology* 2004; 64: 1144-1148.
22. Mochtar CA, Kiemeny LA, Van Riemsdijk MM et al. Prostate specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 695-700.
23. Evans CP, Cambio AJ. Outcomes and quality of life issues in the pharmacological management of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Ther Clin Risk Manag* 2007 Mar; 3(1): 181-96.
24. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, et al. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol* 2006; 175: 1422-1426.
25. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, et al. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals followup study. *J Urol* 1999 Aug; 162(2): 376-82.
26. Lekili M, Müezzinoğlu T. Benign Prostat Hiperplazisi Epidemiyoloji ve Doğal Seyir; *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005, 1(1): 15-23.
27. St Sauver JL, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Correlations between longitudinal changes in transitional zone volume and measures of benign prostatic hyperplasia in a population-based cohort. *Eur Urol* 2006 Jul; 50(1): 105-11.
28. Fukuta F, Masumori N, Mori M, et al. Internal prostatic architecture on transrectal ultrasonography predicts future prostatic growth: natural history of prostatic hyperplasia in a 15-year longitudinal community-based study. *Prostate* 2011 May; 71(6): 597-603.
29. Lieber MM, Rhodes T, Debra J, et al. Natural history of benign prostatic enlargement: long-term longitudinal population-based study of prostate volume doubling times *BJU Int* 2010 January; 105(2): 214-219.
30. Taube M, Gajraj H. Trial without catheter following acute retention of urine. *Br J Urol* 1989 Feb; 63(2): 180-2.
31. Ko YH, Chae JY, Jeong SM, et al. Clinical Implications of Residual Urine in Korean benign prostatic hyperplasia (BPH) Patients: A Prognostic Factor for BPH-Related Clinical Event *Int Neurourol J* 2010; 14: 238-244.
32. Ku JH, Cho SY, Oh SJ. Residual fraction as a parameter to predict bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2009 Sep; 16(9): 739-44.
33. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo controlled study. *BJU Int* 2006; 97: 734-741.
34. Grégoire R, Aurélien D, Alexandrec T, Benign prostatic hyperplasia: Edited by Jean de la Rosette Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: who are the high-risk patients and what are the best treatment options? January 2011 - Volume 21 - Issue 1 - p 42-48.
35. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, et al; Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. Cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol*, 141: 243-247, 1989. Writing Committee, the American Urological Association. *J Urol* 2002 Jan; 167(1): 5-9.
36. Mukamel E, Nissenkorn I, Boner G, et al. Ocult progressive renal damage in the elderly male due to benign prostatic hypertrophy. *J am Geriatr Soc* 1979; 27: 403.
37. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, et al. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4400-4407.
38. Slawin KM, Kattan MW, Roehrborn CG, et al. Development of nomogram to predict acute urinary retention or surgical intervention, with or without dutasteride therapy, in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006; 67: 84-88.