

# Benign Prostat Hiperplazisi ve heredite

## Benign prostatic hyperplasia and heredity

Dr. Mesut Çetinkaya, Dr. Çetin Volkan Öztekin

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

### ÖZET

**Derlemenin amacı:** Benign Prostat Hiperplazisi'nin etyolojisinde hereditenin rolünü araştırmak.

**Bulgular:** Bir ailede hasta hariç bir ya da daha fazla bireyde hospitalizasyon ya da cerrahi tedavi gerektiren benign prostat hiperplazisi (BPH) varlığı herediter BPH (H-BPH) olarak tanımlanmıştır. Cerrahi girişim gerektiren tüm BPH'ların ortalama %9'u herediter olarak kabul edilmektedir. Otozomal dominant geçişli olduğuna inanılmaktadır. Monozigotik ikizlerde, dizigotiklere göre BPH'ya daha yüksek sıklıkla rastlanmakta, bu sonuç da heredite-BPH ilişkisini güçlendirmektedir. H-BPH'nin sporadiklere göre daha yüksek volümlü olduğu, daha erken yaşta cerrahi gereksinime ihtiyaç gösterdiği, stroma/epitel oranının daha yüksek olduğu araştırmalarla ortaya konmuştur.

**Sonuç:** BPH gelişiminin multifaktöryel olduğu, bu faktörlerden birinin de heredite olduğu kabul edilmektedir. BPH semptomlarıyla başvuran hastaların sorgulanmasında herediteyle ilgili sorular da sorulmalı ve eğer pozitif cevaplar alınır bu grup hastaların erken cerrahi gerektirebileceği düşünülerek gerekli tedbirler ve medikasyon önerilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Benign Prostat Hiperplazisi, heredite, herediter BPH, famiyal BPH

İletişim (✉): volkan.oztekin@gmail.com

**B**PH 40 yaş ve üzerindeki erkekler için önemli bir sağlık problemidir. Barry ve arkadaşları 80 yaşına kadar yaşayan erkeklerin ortalama üçte birinin cerrahi gereksinime ihtiyaç duyacıklarını öne sürmektedir (1). Dünyada hemen tüm toplumlarda giderek yaşlı nüfusun artmakta olduğu göz önüne alınırsa böyle bir sağlık probleminin önemi daha iyi anlaşılacaktır. Bu problemin beraberinde yaratacağı ekonomik sorun da her ülke için ciddi riskler oluşturacaktır.

BPH'nin etyolojisini bilmek onun yarattığı sorunların çözümünde en önemli adım olacaktır. BPH'nin etyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojik faktörler olarak yaşlanma, hormonlar, özellikle androjenler (2,3), çevresel faktörler ve yaşam tarzı (4) yanında genetik faktörlerin (5,6) ve hereditenin (7,8) son yıllarda önemi vurgulanmaktadır. Bugünkü bilgilerimize göre BPH multifaktöryel bir olaydır.

Bu derleme çalışmamızın amacı BPH-heredite ilişkisini mevcut çalışmalar ve kendi gözlemimizle birlikte aydınlatılmaktır.

### ABSTRACT

**Aim of review:** To investigate the role of heredity in the etiology of Benign Prostatic Hyperplasia.

**Findings:** Hereditary BPH (H-BPH) is defined as the presence of history of surgery or hospitalization due to BPH in one or more members in the family of a BPH patient, except the patient himself. Approximately 9% of all BPH patients who require surgery are accepted to have H-BPH. H-BPH is believed to be inherited by an autosomal dominant mechanism. Twin brothers of monozygotic twins with BPH also develop BPH more common than those of dizygotic twins, which supports heredity-BPH interactions. The established clinical characteristics of H-BPH are a higher stroma/epithelium ratio, larger glands and earlier need for surgery when compared to sporadic cases.

**Conclusions:** BPH development is a multifactorial event. One of these factors is believed to be heredity. Family story should also be questioned in evaluation of BPH patients and when positive, necessary precautions regarding life-style manipulations should be taken or preemptive medications should be employed.

**Key words:** Benign prostatic hyperplasia, heredity, hereditary BPH, familial BPH

### BPH ile ilgili genetik çalışmalar

Gerek hayvan gerekse insan modellerinde BPH dokusunda DNA yapısında, nükleer matriks proteinlerde ve tümör supressor genlerde birtakım farklılıklar görülmüştür. Bedford ve ark. insan BPH ve prostat adenokanseri (Pca) dokusunda DNA'larda hipometilasyon olduğunu tespit etmişlerdir (6). White ve ark. ise 12 insan prostat doku örneğinin 5'inde DNA'da değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir (5).

*“Buna göre MZ’lerde BPH relatif riski anlamlı yüksektir (p=0.008). İkizlerden birinde BPH olduğu zaman diğerinde BPH olma riski MZ’ler için %25.7, DZ’ler için %8.5 olarak bildirilmektedir.”*

*“Buna göre MZ’lerde BPH relatif riski anlamlı yüksektir (p=0.008). İkiizlerden birinde BPH olduğu zaman diğerinde BPH olma riski MZ’ler için %25.7, DZ’ler için %8.5 olarak bildirilmektedir.”*

Partin ve ark. II. Dünya savaşından bu yana ABD askeri kayıtlarını inceleyerek ulaşabildikleri 108000 doğum kaydından uygun verileri olan 10000 ikizden kaydına ulaşmış, major hastalıkları, hastane tedavileri hakkında bilgi toplamışlar, çalışmaya 1965 de başlayıp 1985 de tamamlamışlardır (9). Konuyla ilgili olarak bu on bin ikizi monozygotik ve dizigotik olarak ayırmışlar, özellikle “prostata hastalığı nedeniyle hospitalizasyon ya da prostatik cerrahi geçirip geçirmediğini” öğrenmeye çalışmışlardır. Pca elimine edildikten sonra tüm verileri mevcut olan 256 ikizde BPH hastalığı bulgularına rastlanmış, bu 256 ikizin 25’inde her iki kardeşinde tanımlanan BPH hastalığına, 231’inde ise ikizlerin birinde BPH’ya rastlanmıştır. Monozygotik (MZ) olan 129 ikizden 19 unda her iki kardeşinde tanımlanan BPH’ya rastlanırken (%14.7), dizigotik (DZ) olan 112 ikizden 5’inde BPH’ya rastlandığı bildirilmiştir (%4.5). Buna göre MZ’lerde BPH relatif riski anlamlı yüksektir (p=0.008). İkiizlerden birinde BPH olduğu zaman diğerinde BPH olma riski MZ’ler için %25.7, DZ’ler için %8.5 olarak bildirilmektedir. Bu sonuçlara göre Partin ve ark. BPH’nın herediter geçişli bir hastalık olabileceğini savunmaktadırlar. Kendilerinin de belirttiği gibi intrauterin ve erişkin hayatta çevresel faktörlere maruziyet BPH gelişimini etkileyebilecek faktörlerdendir, bu çalışmanın dizaynında bunları elimine etmek mümkün olmamıştır.

*“Tüm ikizlerde hem genetik hem de non-genetik faktörlerin TV, TZ ve PZ de %50 ya da daha fazla etkileyebileceğini, DZ ikizlerde ise bu oranın daha düşük olduğunu sunmuşlardır.”*

Meikle ve ark. yaşları 25-75 arasında değişen 214 ikizde (126’sı MZ, 88’i DZ) total prostat volümünü (TV), transizyonel zon volümünü (TZ), periferik zon volümünü (PZ), TZ/PZ oranını ölçmüşler ve hereditenin rolünü araştırmışlardır (10). Hem MZ hem de DZ ikizlerde TV ve zonal volümler üzerinde genetik faktörlerin %22-30 oranında etkili olduğunu, fakat ağırlıklı olarak non-genetik faktörlerin etkili olduğunu bildirmişlerdir. Tüm ikizlerde hem genetik hem de non-genetik faktörlerin TV, TZ ve PZ de %50 ya da daha fazla etkileyebileceğini, DZ ikizlerde ise bu oranın daha düşük olduğunu sunmuşlardır.

Diaz ES ve ark.’nın Meksika’da yaptıkları çalışmada Pca ve BPH da I/D polimorfizmini angiotensin-converting enzyme (ACE) geninde ve A1166C polimorfizmini Angiotensin tip 1 reseptör geninde (AGT1R) araştırmışlar sonuçları iki grup arasında ve normal popülasyonla karşılaştırmışlardır (11). Genotip olarak ACE ve AGT1R polimorfizminin BPH ve Pca için genetik risk belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir.

Her çalışmadan pozitif bir sonuç çıkmayabileceği gibi her genetik araştırmadan da pozitif bir sonuç çıkmayabilir. Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)’nin türevi bir çalışmada “Androgen Receptor CAG tekrarlaması uzunluğu” ile semptomatik BPH riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (12).

### **Herediter BPH’nın klinik özellikleri**

Kimi hastalarda genç yaşlarda (40-50 gibi) BPH için tedavi gereksinimi olması, “bu hastalarda daha ileri yaşlarda tedavi gereksinimi olanlara göre farklı bir özellik olabilir mi?” sorusunu akla getirmektedir. Sanda ve ark. bu konuya ışık tutmak için o zamana kadar BPH-heredite üzerine yapılmamış bir araştırmaya girişmişlerdir. BPH sebebiyle transüretal prostatektomi (TUR-P) yapılan, yaşları 64’den küçük ve 37 gr’dan büyük prostatı olan 909 hastayı kontrol grubuyla karşılaştırarak BPH’nın ailesel yatkınlığını genetik olarak ortaya koymak için segregasyon analizi yapmışlardır (13). 909 hastadan 46’sının uygun kriterlerde olduğu (yaş 64 >, çıkan doku miktarı 37 gr<) belirlenmiştir. TUR-P yapılan hastaların %25’i 64 yaş> ve %25’inde çıkan doku miktarı 37 gr< bulunmuş. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda radikal prostatektomi yapılan hastaların akrabaları çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubunda ailesinde BPH için

*“...çalışmada aile hikayesi pozitif olanlar ve olmayanlar arasında serum androgen seviyesi, semptom skoru, Qmax, serum total prostat spesifik antijen (tPSA) ve finasteride cevap açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.”*

cerrahi gerekenler için kümülatif risk %17 bulunmuşken, çalışma grubunda %66 bulunmuştur (p=0.001). Bu oran kontrol grubuna göre 4 kat yüksektir. Aynı çalışmada BPH’nın sık görüldüğü ailelerde Pca sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az görülmüştür. Burada “aile öyküsü” kavramına açıklık getirmek gerekirse; hasta dışında en az 1 ya da daha fazla bireyde BPH tanısı varsa aile öyküsü pozitif kabul edilmektedir. Bu çalışmada cerrahi girişim gerektiren tüm BPH’lıların %9’unun, 60 yaş altında BPH için cerrahi gerekenlerin ise %50 den fazlasının “herediter BPH” (H-BPH) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca H-BPH’nın otozomal dominant geçişli olduğu kanaati bildirilmiştir.

Daha sonra Roberts ve ark. yaptıkları toplum tabanlı çalışmada Sanda ve arkadaşlarının vardığı sonuçlara benzer sonuçlara varmışlar; aile öyküsü pozitif olan BPH lılarda sporadiklere göre yaşın daha genç ve gland volümünün daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (14).

Pearson ve ark. BPH-heredite ilişkisi ile ilgili yaptıkları çalışmada (15); Kuzey Amerika Finasterid Çalışmasına katılan 895 hastanın aile hikayesi tamamlanan 301 ile 158 kontrol hastasının ailesel verilerini (BPH görülme sıklığı, BPH nedeniyle hospitalizasyon ve cerrahi gereksinimi) yönünden karşılaştırmışlardır. Her iki grup arasında yaşam boyu BPH gelişme riski açısından fark olmadığı, fakat kontrollere göre aile öyküsü pozitif olanlarda daha erken yaşta BPH semptomlarının başladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte erken BPH başlangıç yaşı ve büyük volümlü prostatı olan hastalarda yaşam boyu cerrahi ya da hospitalizasyon gerektiren BPH gelişme riski kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Daha önce Sanda ve arkadaşları da yaptıkları bir başka çalışmada aile hikayesi pozitif olanlar ve olmayanlar arasında serum androgen seviyesi, semptom skoru, Qmax,

*“Herediter BPH’ın muhtemelen otozomal dominant geçişli olduğu, sporadiklere göre daha genç yaşta cerrahi gereksinim gösterdikleri, daha yüksek PV’li oldukları, yüksek S/E oranına sahip olmaları sebebiyle stromal ağırlıklı oldukları bugüne kadar elde edilen verilerdir. Cerrahi gereksinim gösteren BPH lıların ortalama %9’unun H-BPH özellikleri taşıdığı ve H-BPH lıların genellikle 60 yaşından önce cerrahi gereksinime ihtiyaç duydukları da göz önüne alınırsa BPH’lı hastalar sorgulanırken aile öyküsünün de alınmasının ve özellikle aile öyküsü pozitif olanların yaşam tarzı-çevresel faktörler yönünden uyarılmasının önemi açıktır.”*

serum total prostat spesifik antijen (tPSA) ve finasteride cevap açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (8).

Öztekin ve ark.’nın 38 familial ve 473 sporadik toplam 511 BPH’lı hastayı ortalama yaş, PV, semptom skoru (SS), Qmax, tPSA, freePSA (fPSA), f/tPSA ve PSA dansitesi (PSAD) yönünden karşılaştırdıkları çalışmada (16); literatürdeki benzer çalışmalarda olduğu gibi familial hikayesi olanlarda sporadiklere göre ortalama yaş anlamlı derecede düşük ( $p<0.03$ ), ortalama PV anlamlı derecede daha yüksek ( $p<0.003$ ) bulunmuştur. Diğer parametreler yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. PSAD familial hikayeli grupta sporadiklere göre düşük olmasına rağmen (sırayla  $0.09 \pm 0.07$  ve  $0.12 \pm 0.10$ ) arada anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın diğerlerinden farklılığı sadece cerrahi gereksinimi olanlar değil, orta-yüksek semptomatik grubun çalışmaya alınması ve fPSA, f/tPSA, PSAD gibi yeni parametrelerin araştırılmasıdır.

Herediter BPH’ın histopatolojik özellikleri ile ilgili olarak Doehring ve ark.’nın yaptığı çalışmada H-BPH’in özelliklerine ışık tutulmaktadır (17). Bu çalışmada H-BPH’lı 12 hastanın prostat spesimenleri (ortalama yaş 59, ortalama PV 61 gr) iki ayrı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. İlk kontrol grubu aynı ortalama yaşta 35 hastadan oluşan gruptur; bu grubun ortalama yaşı 59 ve ortalama PV’ü 31 gr. dir. Çalışma grubu ile 1. kontrol gurubu %stroma/%epitel oranı (S/E) yönünden karşılaştırıldığında arada anlamlı

fark bulunmamıştır ( $p=0.36$ ). İkinci kontrol gurubu ise 36 hastadan oluşan aynı ortalama prostatik volümü olan hastalardır; bu grubun ortalama yaşı 70, ortalama PV’ü 61 gr. dir. Çalışma grubunun 2. kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ise iki grup arasında S/E yönünden anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.015$ ). Bu çalışma H-BPH’in stromal ağırlıklı olduğunu göstermektedir.

## Yorum

Gerek ülkemizde gerekse tüm dünyada son yıllarda hastalıklarla heredite arasında ilişki hem tıbbın hem de insanların ve medyanın ilgi odağıdır. Bugünkü bilgilerimiz ışığında BPH gelişiminin multifaktöriyel bir olay olduğu, tek bir faktörün BPH gelişimini açıklamada yeterli olamayacağını açıklıkla ifade edebiliriz. Bu faktörlerden birinin de heredite olduğu bilinmektedir. Herediter BPH’in muhtemelen otozomal dominant geçişli olduğu, sporadiklere göre daha genç yaşta cerrahi gereksinim gösterdikleri, daha yüksek PV’li oldukları, yüksek S/E oranına sahip olmaları sebebiyle stromal ağırlıklı oldukları bugüne kadar elde edilen verilerdir. Cerrahi gereksinim gösteren BPH lıların ortalama %9’unun H-BPH özellikleri taşıdığı ve H-BPH lıların genellikle 60 yaşından önce cerrahi gereksinime ihtiyaç duydukları da göz önüne alınırsa BPH’lı hastalar sorgulanırken aile öyküsünün de alınmasının ve özellikle aile öyküsü pozitif olanların yaşam tarzı-çevresel faktörler yönünden uyarılmasının önemi açıktır.

## Kaynaklar

1. Barry MJ: Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990;17(3):495-507.
2. Barrack ER, Bujnovsky P, Walsh PC: Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic and malignant prostatic tissue: Characterization of nuclear salt-resistant receptors. Cancer Res 1983;43:1107-1116.
3. Coffey DS and Walsh PC: Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990;17:461-475.
4. Parsons JK: Lifestyle factors, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. Curr Opin Urol 2011;21:1-4.
5. White JJ, Nuewirth H, Miller CD, Schneider EL: DNA alterations in prostatic adenocarcinoma and benign prostatic hyperplasia: detection by DNA fingerprint analyses. Mutat Res 1990;237:37-43.
6. Bedford MT and van Helden PD: Hypomethylation of DNA in pathological conditions of the human prostate. Cancer Res 1987;47:5274-5276.
7. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, et al: Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;152:115-119.
8. Sanda MG, Doehring CB, Binkowitz B, et al: Clinical and biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia. J Urol 1997;157:876-879.
9. Partin AW, Sanda MG, William EP, Richard M, Benjamin RL, Walsh PC: Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. Urology 1994;44(5):646-650.
10. Meikle AW, Stephenson RA, Lewis CM, Wiebke GA, and Middleton RG: Age, genetic, and nongenetic factors influencing variation in serum sex steroids and zonal volumes of the prostate and benign prostatic hyperplasia in twins. Prostate 1997;33:105-111.
11. Diaz ES, Corona JS, Gomez RCS, Rubio SAG, Camacho JGV, et al: Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion and angiotensin type 1 receptor A1166C polymorphisms as genetic risk factors in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009;10(4):241-246.
12. Kristal Ar, Price DK, Till C, Schenk JM, Neuhauser ML, et al: Androgen receptor CAG repeat length is not associated with the risk of incident symptomatic benign prostatic hyperplasia: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. Prostate 2010;70:584-590.
13. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, and Walsh PC: Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;152:115-119.
14. Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, et al: Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a population-based study. Am J Epidemiol 1995;142:965-973.
15. Pearson JD, Lei HH, Beaty TH, Wiley KE, Isaacs SD, et al: Familial aggregation of bothersome benign prostatic hyperplasia symptoms. Urology 2003;61(4):781-785.
16. Öztekin ÇV, Öztürk B, Taş M, Uğurlu Ö, Çetinkaya M: How do patients with familial benign prostatic hyperplasia differ clinically from those with sporadic benign prostatic hyperplasia? Urol Int 2006;76:332-334.
17. Doehring CB, Sanda MG, Partin AW, Sauvageot J, Juo H, et al: Histopathologic characterization of hereditary benign prostatic hyperplasia. Urology 1996;48:650-653.