

# Benign prostat hiperplazisi ve progresyonunda risk faktörleri

Dr. Gürkan Çoban, Dr. İbrahim Cüreklibatır

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

## ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a progressive disease that is commonly associated with bothersome lower urinary tract symptoms (LUTS) such as urinary frequency, urgency, nocturia, decreased force of stream and the sensation of incomplete bladder emptying. However, the relationship between BPH and LUTS is complex, because not all men with histological BPH will develop significant LUTS, while other men who do not have histological BPH will develop LUTS. Although many epidemiological clinical studies have been conducted worldwide over the last 20 years, the prevalence of clinical BPH remains difficult to determine. A standardized clinical definition of BPH is lacking, which makes it intrinsically difficult to perform adequate epidemiological studies. In the case of autopsy studies, no men younger than 30 had evidence of BPH and that the prevalence rose with each age group, peaking at 88% in men in their 80s.

An expert review of published evidence regarding BPH as a progressive disease defined progression as worsening of symptoms, deterioration of urinary flow rate, increase in prostate volume (PV), and outcomes such as acute urinary retention (AUR) and the need for surgery either for AUR or symptoms. Clinical trials have included renal insufficiency and recurrent urinary tract infections as additional measures of BPH progression, although these outcomes were rarely observed. Data from the placebo arm of the MTOPS trial demonstrated that men with a total PV  $\geq 31$  ml, PSA  $\geq 1.6$  ng/ml, Qmax  $< 10.6$  ml/s, PVR volume  $\geq 39$  ml or age  $\geq 62$  years at baseline had a significantly increased risk of overall clinical progression of BPH. Prostate volume is perhaps the most extensively studied of the risk factors for BPH progression. Men with a PV of  $>30$  ml are more likely to suffer moderate- to severe symptoms (3.5-fold increase), decreased flow rates (2.5-fold increase), and AUR (three- to fourfold increase), compared with men with PV  $< 30$  ml. Unfortunately, PV estimated by DRE is associated with considerable measurement error and can underestimate measured volume by as much as 55%. PSA can be used to evaluate prostatic volume and the risks of either needing surgery or developing acute urinary retention. Serum PSA is easily measured in clinical practice and can therefore facilitate identification of those men most likely to suffer disease progression in BPH and to guide therapeutic decisions. Age is an unhindered etiological factor in BPH and also shows correlation with BPH progression.

## ÖZET

Benign prostat hiperplazisi, sıklık, ivedilik, noktüri, azalmış idrar akımı, dizüri, idrarın tam boşalamaması gibi alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile ilişkili progresif bir hastalıktır. BPH mevcut tüm erkekler AÜSS geliştirmeyeceği gibi, BPH olmayan erkeklerde de AÜSS gelişmesi mümkündür. Geçen 20 yıl içinde dünyanın her yanında birçok epidemiyolojik klinik çalışma yürütülmüştür. Ancak BPH'nin klinik sıklığını belirlemede güçlük yaşanmaktadır, çünkü BPH'nin standardize bir klinik tanımı mevcut değildir. Bu da yeterli epidemiyolojik çalışmaların gerçekleştirilmesini güçleştirmektedir. Histolojik veya otopside görülme sıklığına bakıldığında, 30 yaşından genç hastalarda BPH'ne dair kanıt gözlenmezken, sıklık her yaş grubu ile artış göstermiş ve 80 yaşta %88 ile pik yapmaktadır. BPH'nin progresif bir hastalık olarak değerlendirildiği bir derlemede, progresyon; semptomların kötüleşmesi, akım hızında azalma, prostat volümünde (PV) artma ve akut üriner retansiyon (AUR) ve AUR ve/veya semptomlarda kötüleşme için cerrahi tedavi ihtiyacı olarak tanımlanmıştır. Klinik çalışmalar renal yetmezlik ve rekürren üriner enfeksiyonları da ek BPH progresyon belirleyicileri olarak gösterse de, bu durumlar nadir olarak gelişmektedir. MTOPS çalışmasının plasebo kolunda gösterilmiştir ki başlangıç PV  $\geq 31$  ml, PSA  $\geq 1.6$  ng/ml, Qmax  $< 10.6$  ml/s, PVR  $\geq 39$  ml ve yaş  $\geq 62$  yıl değerindeki hastalar klinik risk açısından daha büyük bir risk altındadır. PV belki de BPH progresyonunda risk faktörü olması açısından en çok çalışılan değerlerden biridir.  $30 \geq$  ml PV erkeklerde PV  $< 30$  ml erkekler ile karşılaştırıldıklarında, orta ve ağır derecede semptom oluşma riski 3.5 kat, idrar akım hızında azalma riski 2.5 kat ve AUR oluşma riski de 3-4 kat arasında artış görülmektedir. Ancak PV'nin dijital rektal muayene ile değerlendirilmesi, ciddi ölçüm yanlışlıkları ile ilişkilidir ve ölçülen volümün %55'e varacak kadar az saptanmasına neden olabilir. PSA, büyümüş veya büyümeye eğilimli bir prostatın, AÜSS geliştirme riskinin, zayıf idrar akımının, AUR ve BPH ilişkili cerrahi geçirme riskinin güçlü bir öngörücüsüdür. PSA'nın, prostat volümü konusunda belirleyici bir parametre olarak kullanıldığında, cerrahiye veya AUR'u öngörmeye faydalı olduğu belirtilmiştir. Prostat volümü kolay ölçülebilen ve BPH progresyonunda riski yansıtan önemli değerlerden biridir. Yaş, etiyojide engellenemeyen bir faktör olarak yer alması yanı sıra, BPH hastalarında progresyon ile korelasyon göstermektedir.

**P**rostatın varlığı tüm memelilerde ortaktır. Ancak anatomik, biyokimyasal ve patolojik olarak farklılıklar göstermektedir. Ürogenital sinüs posteriorunda verumontanum'un iki yanından mezenkimin 5 epitelyal tomurcuğunun birleşmesi ile prostat oluşur. En üstteki tomurcuk çifti prostatın iç bölgesini oluşturur ve mezoderm orijindir. Alt tomurcuklar prostatın dış bölgesini oluşturur ve endodermal kaynaklıdır. Benign prostat hiperplazisinin (BPH) iç bölgeden oluşması nedeniyle bu durum önem taşımaktadır. Bu iki prostat bölgesi üretra çevresinde konsantrik halkalar şeklinde gelişirler. Prostatın merkez bölgesinde mukozal ve submukozal bezler ile ejakulator duktus mevcuttur. Aynı zamanda müllerian kanal artıkları -utrlikus prostatikus- da bu bölgededir. Doğumda, prostatik asinüslerin büyük bir kısmı squamöz metaplazi gösteren epitel ile örtülüdür. Postnatal gelişimin stimülasyonunun östrojenler gibi rezidüel maternal steroidlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Neonatal testosteron artışları 2.-3. aylarda görülmektedir. Bu periyotta serum testosteron düzeyleri prepubertal düzeylerin 60 katına çıkmakta ve sıklıkla erişkin testosteron düzeyleri olan 400 ng/dL'ye ulaşmaktadır. Prostata hormonların tesirinin tam olarak tamamlanması için, testosteroandaki artış yanısıra neonatal östrojenlere de ihtiyaç duyulmaktadır.

Prostat, diğer seks aksesuar dokular gibi büyüme ve sekretuar fonksiyonları için belli hormonların ve büyüme faktörlerinin varlığına ihtiyaç duyar. Bunlar arasında en önde geleni testosteroandır. Testosteron leydig hücrelerinde pregnenolon'dan sentezlenir. Testosteron prostat içinde 5 $\alpha$ -redüktaz ile daha aktif bir androjen olan dihidrotestosteron'a (DHT) dönüştürülür. DHT, testosteron ve östrojen prostattaki multipl metabolik olaylardan (büyüme, gelişme ve biyolojik fonksiyonlar) sorumludur.

Bir organda, hücre sayısı ve organın volümü hücre proliferasyonu ve hücre ölümü ile ilişkilidir. Bir organ hücre proliferasyonu ile büyüyebileceği gibi, hücre ölümünde azalma da

büyüme ile sonuçlanabilir. Deneysel modellerde hücre proliferasyonunun androjenler ve büyüme faktörleri ile stimülasyonu gösterilmiş olsa da, BPH'da hücre proliferasyonunun rolü sorgulanmaktadır, zira aktif bir proliferatif sürece dair net kanıt yoktur. BPH'nin erken fazlarının hücrelerin hızlı proliferasyonu ile ilişkisi mümkün olsa da, oturmuş hastalık eşit veya azalmış hücre replikasyonu tarafından sürdürülmektedir. Antiapoptotik genlerin artmış ekspresyonu (örn: bcl-2) bu hipotezi doğrulamaktadır. Androjenler prostatta sadece hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu sağlamamakta, ayrıca aktif olarak hücre ölümünü inhibe etmektedir.

Hiperplazi normal prostatik mimarinin remodelizasyonu ile sonuçlanmaktadır. Epitelyal tomurcuklanma ve mezenkimal nodüllerin görülmesi hastalığın erken dönemlerini karakterize ederken, oturmuş hastalıkta bu doku fenotipi ileri derecede değişkenlik gösterebilmektedir.

BPH bir kök hücre hastalığı gibi düşünülebilir. Prostattaki uyku halinde bulunan kök hücreler nadiren bölünürler, ancak bölündüklerinde, proliferere olabilen ve DNA sentezi yapabilen ikincil bir hücre grubuna dönüşürler. Yaşlanma süreci maturasyon sürecinde bir blok oluşturur, böylece terminal diferansiyasyon hücreler azalır, sonuçta ortalama hücre ölümünde azalma meydana gelir. Bu hipotezi dolaylı olarak kanıtlayan bir gözlem, yaşla birlikte epitelyal hücre diferansiyasyonunu gösteren bir parametre olan sekresyonda azalmadır, bu da sekretuar aktiviteye sahip diferansiyasyon hücre sayısında azalmayı göstermektedir.

Androjenler BPH'ne yol açmasa da, BPH'nin gelişimi prostatın gelişmesi, ergenlik ve yaşlanmada testiküler androjenlerin bulunması gerekmektedir. Puberte öncesi kastrasyon yapılmış olgular, veya genetik hastalıklar nedeniyle androjen yanıtı veya üretimi bozuk olan olgularda BPH gelişmez. Ayrıca bilinmektedir ki, azalan periferik testosteron seviyelerine rağmen prostatik DHT seviyeleri ve androjen reseptörleri yaşla birlikte yüksek kalmaktadır. Beyinde, iskelet kasında ve seminer epitelde testosteron androjen etkisini direkt olarak stimüle ederken, prostatta nükleer membrana bağlı bulunan steroid 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi testosteroonu bu dokudaki esas androjen olan DHT'ye çevirir. DHT androjen reseptörlerine daha yüksek afiniteye sahip olması nedeniyle testosteroondan daha potenttir. Androjenlerin normal prostatik gelişimde ve sekretuar fizyolojideki önemleri bilinse de, testosteron veya DHT'nin yaşlı erkeklerde prostatın büyümesinde direkt mitojen bir etkisinin olduğuna dair kanıt mevcut değildir.

Prostat, diğer androjen-bağımlı organların aksine yaşam boyu androjenlere cevap verme yetisini kaybetmemektedir. Peniste androjen reseptörleri pubertenin tamamlanması ile önemsiz oranlara inmektedir. Bu nedenle, dolaşan yüksek androjen seviyelerine rağmen, erişkin penisi androjen-bağımlı büyüme yetisini kaybetmemektedir. Aksine, prostattaki androjen reseptörleri seviyeleri yaşlanma ile birlikte yüksek kalmaktadır. Aslında, nükleer androjen reseptör seviyelerinin hiperplastik dokuda, normal dokuya göre daha yüksek olduğu doğrultusunda kanıt mevcuttur.

BPH'da intraprostatik DHT konsantrasyonları korunur ancak artış göstermez. Yaşlanan prostat dokusu yüksek seviyede DHT ve androjen reseptör seviyelerini devam ettirmektedir, ve bu sayede androjen-bağımlı hücre büyümesi korunur.

İki steroid 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi bulunmuş ve her biri ayrı bir gen tarafından kodlanır. Tip 2 5 $\alpha$ -redüktaz predominan prostatik 5 $\alpha$ -redüktaz enzimidir ve prostatın normal gelişimi için önemli olduğu gibi, ileri yaşlarda hiperplastik büyümeden sorumludur.

BPH önce periüretral transizyonel zondan başlamaktadır. Tüm BPH nodülleri transizyonel zonda veya periüretral bölgede gelişirler. Ancak transizyonel zon ayrıca yaş ile de büyüme göstermektedir ve nodüllerin oluşumundan bağımsızdır. BPH'ya bağlı semptomların oluşmasında bir faktör de prostatik kapsülün varlığıdır. Kapsül, doku artışının oluşturduğu basıncı üretraya yansıtmakta ve üretral direncin artışına yol açmaktadır. Bu duruma Transüretral prostat insizyonu (TUIP) sonrası prostatik volümün aynı kalmasına rağmen idrar akım hızında artış oluşması BPH'da kapsülün önemine dair klinik kanıt olarak gösterilebilir.

Prostatın boyutu obstrüksiyonun derecesi ile uyumlu değildir. Dinamik üretral direnç, prostatik kapsül ve anatomik pleomorfizm klinik semptomların oluşması mutlak prostatik volümden daha belirleyicidir (1).

Özetlemek gerekirse Benign prostat hiperplazisi, sıklık, acil idrar hissi, noktüri, azalmış idrar akımı, dizüri, tenezm gibi alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile ilişkili progresif bir hastalıktır. BPH terimi prostat bezi içinde stromal-glandüler hiperplazi gelişmesi durumunun histolojik olarak tabiridir. AÜSS gelişmesi ile bu durum klinik olarak fark edilir boyuta ulaşmaktadır ancak, BPH ile AÜSS arasındaki ilişki kompleksdir. Zira, BPH mevcut tüm erkekler AÜSS geliştirmeyeceği gibi, BPH olmayan erkeklerde de AÜSS gelişmesi mümkündür. Bu ilişkide benign prostatik büyüme (BPB) de AÜSS/BPH takımının ayrı bir parçasıdır. Yaş ve yaşa bağlı prostat doku-

*“BPH bir kök hücre hastalığı gibi düşünülebilir. Prostattaki uyku halinde bulunan kök hücreler nadiren bölünürler, ancak bölündüklerinde, proliferere olabilen ve DNA sentezi yapabilen ikincil bir hücre grubuna dönüşürler.”*

*“American Urological Association tarafından geliştirilen standardize, kendi kendine kullanılabilir 7 soruluk IPSS skorlama sistemi AÜSS ve BPH konulu klinik araştırmalar için yeni bir çağ başlatmıştır.”*

sundaki değişiklikleri yansıtan bu tabir doğrultusunda belirtilebilir ki, histolojik olarak BPH mevcut tüm erkeklerde BPB görülmeyeceği gibi, AÜSS mevcut erkeklerde de eşlik eden BPB bulunması şart değildir.

Bu karmaşık ilişkinin bir diğer bileşeni de mesane çıkım obstrüksiyonudur (MÇO). Mesane boynu ile prostatik üretra arasında bir basınç etkisi oluşması nedeniyle gelişen bu durumda üretranın kompresyonu, idrar akımının bozulması ve üst üriner sistemin etkilenmesi ile böbrek yetmezliği gelişmesi mümkündür. Yine, tüm BPH ve AÜSS mevcut kişilerde MÇO oluşmayacağı gibi, BPH dışındaki nedenlerle de MÇO oluşabilir (örn: primer kollum sklerozu, üretral darlık) (2).

Geçen 20 yıl içinde dünyanın her yanında birçok epidemiyolojik klinik çalışma yürütülmüştür. Ancak BPH'nin klinik sıklığını belirlemede güçlük yaşanmaktadır, çünkü BPH'nin standardize bir klinik tanımı mevcut değildir. Bu da yeterli epidemiyolojik çalışmaların gerçekleştirilmesini güçleştirmektedir. Bazı yayınlanan çalışmalar tüm ülkeyi yansıtan olasılık örnekleri vermekte, bazıları da yaşa göre gruplandırılan rastgele örneklerden oluşmaktadır. BPH'nin değerlendirme biçimi bakımından da bu çalışmalar arasında homojenlik yoktur (3). AÜSS oluşturan birçok faktör olsa da, BPH'ne sekonder BPB gelişmesi majör bir nedendir. Avrupa'da AÜSS sıklığı yaş ile birlikte değişiklik göstermekte, 4. dekadteki erkeklerde %14 iken, 6. dekada bu prevalans >%40 olmaktadır (4). Birçok çalışmada Avrupada bu prevalansın çok az bir kültürel değişme gösterdiğini belirtmiştir (5). Popülasyonda yaşlı bireylerin oranı arttıkça, BPH prevalansı ve üroloji pratiğindeki yeri artış göstermektedir.

Histolojik veya otopside görülme sıklığına bakıldığında, 30 yaşından genç hastalarda BPH'ne dair kanıt gözlenmezken, sıklık her yaş grubu ile artış göstermiş ve 80 yaşta %88 ile pik yapmaktadır. Görülme sıklığı hayatın 4.dekatında hızlı bir artış göstermekte ve 9. dekada %100'lere yaklaşmaktadır. Yaşa özgün otopside görülme sıklığı etnik ve coğrafi

faktörlerden bağımsız olarak tüm popülasyonlarda benzerlik göstermektedir.

Pragmatik bir bakış açısıyla bakıldığında, semptom sıklığı ve ciddiyetini konu alan çalışmalar nadiren ölümcül ve gerçek etkisini hayat kalitesi üzerine gösteren bir hastalık için çok önemlidir. American Urological Association tarafından geliştirilen standardize, kendi kendine kullanılabilir 7 soruluk IPSS skorlama sistemi AÜSS ve BPH konulu klinik araştırmalar için yeni bir çağ başlatmıştır. 0-35 arasında toplam puanlaması olan testte, 0-7 arasında alan hastalar hafif semptomatik, 8-19 arasında puan alan hastalar orta düzeyde semptomatik ve 20-35 arasında puan alan hastalar ciddi semptomatik olarak değerlendirilmektedir. Bu test her epidemiyolojik çalışmada ve sahada gerçekleştirilen tedavi çalışmalarında bir iç parça haline gelmiştir ve çevrilip onaylanmış versiyonların kolaylıkla bulunabilir olması nedeniyle çapraz-kültürel kıyaslamalara da izin vermektedir. Sosyoekonomik faktörler bu teste verilen cevapları etkilemiyor olarak görünmektedir ve test hasta tarafından kendi kendine uygulandığında, hastaya okunduğunda, evine postalandığında veya başka bir şekilde uygulandığında benzer cevaplar alınmaktadır. Homma ve ark. tarafından 1997'de 7588 erkekte gerçekleştirilen AÜSS araştırmasında 40, 50, 60, ve 70'li yaşlardaki erkeklerde sırasıyla %18, %29, %40 ve %56 sıklıkta orta ve ciddi semptomlar bulunmuştur ve bu sonuçlar Avrupa'dan ve Kuzey Amerika'dan sonuçlar ile benzerlik göstermektedir (1).

Topluma dayalı çalışmalar; yaş cinsiyet ve yaşadığı yeri tanımlanmış bir toplulukta, belirlenmiş tüm bireylerden seçilmiş bir örnek grup üzerinde yapılmaktadır. Bu çalışmalarda toplum sağlığını korumak için daha fazla bilgi edinilmekte ve hastaların daha erken dönemde tedavi altına alınmalarını sağlayacak belirleyici etkenler elde edilmektedir.

Akı ve arkadaşları tarafından Ankara'da 40-79 yaş arası 266 gönüllü erkekte, IPSS ve UF kullanılarak yapılmış ve BPH epidemiyolojisi alanında ülkemizdeki ilk çalışmadır. Hiç yakınması olmayan birey oranı %14.8; ortalama IPSS ise 4., 5., 6. ve 7. dekatlarda sırasıyla; 2, 3, 5, ve 6 olarak bulunmuştur. Yakınma düzeyi yaşla doğru orantılı olarak artarken, yaşam kalitesi değeri ile de anlamlı bağlantı saptanmıştır. En sık gözlemlenen ilk üç yakınma sırasıyla noktüri, sık idrara çıkma ve idrar akımında azalmadır. En az gözlemlenen yakınma ise, gecikmeli idrar başlatmadır.

Müezzinoğlu ve arkadaşları tarafından Manisa'da gerçekleştirilen çalışmaya, 40 yaş üstü erkekler dahil edilmiş ve IPSS, PVR ve prostat ağırlığı parametreleri kullanılmıştır. Çalışmaya 40 yaş üstü 286 birey dahil edilmiş ve kabul eden 255 (yanıt oranı %89.2)

birey değerlendirilmiştir. Hiç yakınması olmayan birey oranı %19.2; semptomu olan hastaların hafif, orta ve ciddi semptomatik olarak oranları sırasıyla; %77.6, %18.8 ve %3.6 bulunmuştur. Toplam ortalama IPSS puanı 4., 5., 6., ve 7. dekatlarda sırasıyla; 2.2, 4.4, 6.0 ve 9.7 olarak rapor edilmiştir. Noktüri, idrar akımında azalma ve sık idrara çıkma en sık gözlenirken, en az gözlemlenen yakınma çoğu çalışmada olduğu gibi gecikmeli idrar başlatmadır (6).

Hastalığa bağlı gelişen AÜSS ile hayat kalitesinde bozulma ve azalmalara yönelik yapılan değerlendirmeler, en az semptom sıklığı ve ciddiyeti kadar önemlidir. Hastanın medikal tedavi arayışına girmesinde, semptomlara bağlı hissedilen utancın büyük rol oynadığı bilinmektedir. Hayat kalitesinde bozulma, hastalığa özgün hayat kalitesi ve seksüel fonksiyonu değerlendiren test formları geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Ancak bu testler IPSS skorlama sistemi kadar kesitsel tanımlayıcı epidemiyolojik çalışmalarda yer almamıştır. Ancak semptom sıklığı ve ciddiyetinde artışa paralel olarak hayat kalitesinde azalma da artan yaş ile birlikte artış göstermektedir. Olmsted Country'da gerçekleştirilen çalışma sonuçları da bu yönde sonuç vermektedir.

Prostat volümü konusunda gerçekleştirilen birçok çalışmada transrektal US ile elipsoid hacim formülü ile volüm hesaplanmıştır. Birçok kesitsel çalışmada bu sonuçlar yaş ile birlikte yavaş ancak devamlı bir artış göstermektedir. Bu çalışmalar özetlenirse total prostatik volüm 30 yaşlarında 25 cc iken, 70'li yaşlarda 35-45 cc'ye artış göstermektedir.

Obstrüksiyonu ölçen çalışmaları kısıtlayan faktör, infravezikal obstrüksiyonun direkt olarak sadece invaziv basınç akım çalışmaları ile ölçülebileceği gerçeğidir. Kateterizasyon olmadan elde edilen serbest akım hızı değerleri ancak obstrüksiyon konusunda indirekt bir fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır. Ne yazık ki, basınç akım test sonuçlarını içeren hiç büyük çapta kesitsel çalışma yoktur ve anlamlı data analizlerinin gerçekleştirilmesi de çok olası değildir. Genel olarak kabul edilen 10 ml/sn altındaki akım hızları yüksek olasılıkla obstrüksiyonu göstermektedir. 15 ml/sn üzerindeki akım hızları obstrüksiyon için düşük olasılık oluşturmada ve 10-15 ml/sn arasındaki değerler aralık oluşturmaktadır. Ancak bu kategorizasyonun kullanılabilirliği birkaç gözlem sonrasında azalmıştır. Zira, maksimum akım hızı bir şekilde miksiyon hacmi ile ilişkilidir. Bu fenomeni düzeltmek için nomogram oluşturulmuştur, ancak halihazırda hiçbir nomogram global olarak kabul edilmemiştir. Yüksek derecede günlük değişiklikler, sübjektif gün ve gün değişkenlik akım hızının bu hastalığı

tanımlayabilirliğini daha da sınırlandırmaktadır. Yaşlanan erkekler ve kadınlar maksimum akım hızında doğal olarak lineer bir azalma ile karşılaşmaktadırlar. Olmsted Country çalışmasında median maksimum akım hızı değerleri 40-44 yaş arasındaki erkeklerde 20.3 ml/sn iken bu değer 75-79 yaş arasında 11.3 ml/sn olarak bulunmuştur (1).

BPH'nin etiyolojisi çok faktörlüdür. Klinik BPH gelişiminde sigara, geçirilmiş vazektomi, obezite veya alkol tüketiminin risk faktörü olduğuna dair hiçbir güçlü kanıt yoktur (7). Bu hastalığın gelişmesi ile ilgili gerçek faktörler yaş ve hormonal durumdur, ancak bu risk faktörlerinin ikisi de şu an için önlenemeyecek niteliktedir (8).

Analitik epidemiyolojik çalışmalar bir hastalığın belirleyicilerini saptamayı amaçlarlar. Bir hastalığın net tanımlanmasında eksik unsurlar bulunduğu, böyle bir çalışma AÜSS, prostat büyümesi veya mesane çıkım obstrüksiyonu belirleyicilerinin bulunmasında yardımcı olabilir. Pubertede fonksiyonel testislerin bulunması (hormonal faktör) uzun süredir bilinen ve kabul edilen bir unsurdur. Ayrıca bu kompleks antite de yaş kritik bir unsur olarak gösterilmiştir.

Fibromüsküler dokuda artışın seksüel aktivite ile ilişkili olduğu önerilmiştir, ve Morrison'un 1992'de gerçekleştirdiği çalışmada dul erkekler bekar erkekler ile karşılaştırıldığında %49 azalmış prostatektomi riski saptanmıştır. Ancak Olmsted Country analizinde ejakülasyon sıklığının AÜSS, tepe akım hızı ve prostat hacmi ile ilişkisi gösterilmemiştir. İlerleyen yaş ile seksüel kapasitede ve sıklıkta azalma ile aynı anda BPH prevalansı artmaktadır ve bu durum tersine bir ilişkiyi göstermektedir. Ancak AÜSS'nin derecesi ile seksüel fonksiyonda bozulma arasında güçlü ilişki gösteren kanıt mevcuttur. Ayrıca vazektomi ile BPH risk oranı arasındaki ilişki araştırılmış ve anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Alkol plazma testosteron düzeylerini azaltabilir ve testosteron klirensini artırabilir. Bu daha düşük BPH insidansını düşündüren hipotetik sebebin aksine tersine ilişkiler tanımlanmıştır. Karaciğer sirozu ve BPH arasında otopsi serilerinde yapılan çalışmalarda sirozlu olgularda daha düşük BPH prevalansı saptanmıştır.

Sempatik sinir sistemi  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler üzerinden hem hipertansiyon hem de BPH semptomları üzerinde önemli rol sahibidir. Ancak hem hipertansiyon hem AÜSS/BPH yaş ile artış göstermeleri nedeniyle, bu iki durum arasında anlamlı ilişki kurmak güçtür. Sebep sonuç ilişkisini destekleyecek daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

*“TRUS ile ölçülmüş büyük prostat varlığı; klinik ilerleme, akut retansiyon ve BPH'ne bağlı cerrahi riski ilişkili bulunmuştur. İleri yaş da klinik ilerleme ile kuvvetli ilişki göstermektedir ”*

Sigara içimi hem testosteron hem de östrojen seviyelerinde artışa neden olmaktadır, ve bu nedenle BPH üzerinde pozitif ve indüktif etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Olmsted Country analizinde elde edilen data azalmış idrar akım hızı ve orta-ciddi semptomlar arasında ilişki ifade ederken, artmış prostat volümü veya PSA ile ilişki kurulmamıştır. Sigara tüketimi ve AÜSS/BPH arasındaki ilişki zayıf ve kısıtlı klinik öneme sahiptir.

Diyetsel faktörlerin AÜSS/BPH gelişiminde rol oynadığını gösteren kanıt bulunmamaktadır. Adipöz doku testosteronun östrojene aromatisasyonunda yüksek biyolojik önem taşımaktadır ve düşük BMI'ye sahip erkekler daha yüksek serum testosteron düzeylerine sahiptir. Buna karşın erkeklerde abdominal obezitenin obstrüktif şikayetlerin sıklığını ve ciddiyetini arttırdığı gösterilmiştir. Dolayısı ile güncel kanıtlar obezite, prostatik volüm ve AÜSS arasında pozitif ilişki olduğu yönündedir (1).

Klinik pratikte AÜSS gelişmesi durumunda sıklıkla BPH tanısı akla gelse de, BPH nedeni AÜSS'yi efektif bir şekilde saptayacak basit tanı araçları mevcuttur. The European Association of Urology (EAU) kılavuzunda; hikaye, semptomları sorgulamada bir semptom skorlama sistemi kullanılması, fizik muayene, serum kreatinin ölçümü, tam idrar tahlili, akım hızı, işeme sonrası rezidü idrar(PVR) ve serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerinin ölçümü (özellikle prostat ca saptanması durumunda düşünülen tedavi değişiklik gösterecek ise) önerilmektedir (9). American Urological Association (AUA) ise ilk değerlendirmede anamnez, semptomların sorgulanmasında bir semptom skorlama sistemi, fizik muayene, tam idrar tahlili ve serum PSA ölçümünü önermektedir (10).

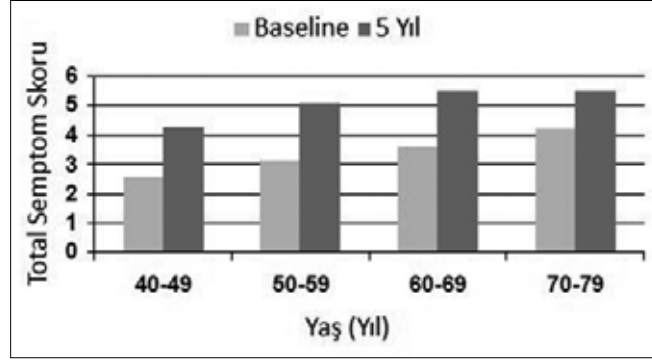
### **BPH progresyonunda risk faktörleri**

BPH'nin progresif hastalık olarak değerlendirildiği bir derlemede, progresyon; semptomların kötüleşmesi, akım hızında azalma, prostat volümünde (PV) artma ve

akut üriner retansiyon (AUR) ve AUR ve/veya semptomlarda kötüleşme için cerrahi tedavi ihtiyacı olarak tanımlanmıştır (11). Klinik çalışmalar renal yetmezlik ve rekürren üriner enfeksiyonları da ek BPH progresyon belirleyicileri olarak gösterse de, bu durumlar nadir olarak gelişmektedir. Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS) çalışması medikal tedavinin BPH progresyonu üzerindeki etkileri değerlendiren ilk çift kör, plasebo kontrollü ve uzun dönem takip içeren çalışmadır. Orta-ciddi yakınması olan, idrar akım hızı 4-15 ml/sn olan 3047 erkek hasta çalışmaya alınmış ve 4.5 yıl takip edilmiştir. Prostat büyüklüğü hasta alım kriterleri arasında olmadığı için bu çalışmanın plasebo kolundaki veriler BPH'nin doğal seri hakkında bilgi verebilmektedir. BPH'nin ilerlemesi; IPSS'de 4 puan artış, akut retansiyon, BPH'ne bağlı kronik böbrek yetmezliği, inkontinans, tekrarlayan üriner enfeksiyon veya ürosepsis gelişmesi olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmanın plasebo kolunda, yukarıdaki alım kriterlerine ek olarak TRUS ile ölçülmüş büyük prostat varlığı; klinik ilerleme, akut retansiyon ve BPH'ne bağlı cerrahi riski ilişkili bulunmuştur. İleri yaş da klinik ilerleme ile kuvvetli ilişki göstermektedir ( $p < 0.001$ ). Toplam klinik ilerleme insidansı takip sonunda %16.6 bulunmuştur. Toplam klinik ilerleme olgularının da büyük çoğunluğunu semptomlarda kötüleşme oluştururken (%79.5, toplamda %14), ikinci sırada akut retansiyon (%14.8, toplamda %2) gelmektedir. İnkontinans (%4.9) ve BPH'ne bağlı cerrahi riskine ait insidans (%5) çok daha az rapor edilmiştir. Diğer topluma dayalı çalışmalarla karşılaştırıldığında akut retansiyon insidansı daha sık gözlenmiştir.

Bu çalışmada diğer bir önemli veri PVR'dir. İlk başvuruda  $>93$  ml PVR değerine sahip hastalarda, daha az PVR'si ( $<12$  ml) olanlara göre daha fazla klinik ilerleme (görece risk 1.42) saptanmıştır. İlk başvuruda uygulanan prostat biyopsi sonuçlarına ait rastgele olarak seçilmiş alt grubun ( $n=1197$ ) kronik yangıyla ilgili önemli verileri yakın zamanda yayınladı. Tüm çalışma grubunda kronik yangı %43 oranında saptanırken bu bulgunun ilerlemenin öngörücüsü olabileceği ileri sürülmektedir. Kronik yangı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek PSA (3.1'e karşı 2.3 ng/ml), daha düşük PSA yüzdesi (23.9'a karşı 28.3) ve hafifçe daha büyük prostat (40.3'e karşı 36.5 ml) saptanmıştır. Veriler ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde, kronik yangı olmayan grupta toplam klinik ilerleme, BPH'ne bağlı cerrahi ve akut retansiyon riskleri sırasıyla; %13.2, %3.9 ve %0 bulunurken aynı oranlar kronik yangı olan grupta yine sırasıyla %21 ( $p=0.08$ ), %7.3 ( $p>0.05$ ) ve %5.6

*“Sonuç olarak hem epidemiyolojik çalışmalarda hem de randomize klinik çalışmaların plasebo gruplarında BPH'nin progresif bir hastalık olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur.”*



**Şekil 1.** İskoçya'da 1177 erkek üzerinde gerçekleştirilen gözlemsel toplum tabanlı bir çalışmada, olguların başlangıç ve 5 yıl sonrasında International Prostate Symptom Score (IPSS) değerlerinde 5 yıllık takip süresindeki değişiklikler.

( $p=0.003$ ) olarak rapor edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da opere olan BPH hastalarında %54 oranında (66/123) kronik yangı saptanmıştır (6). MTOPS çalışmasında %17 plasebo alan AÜSS/BPH hastasında 4 yıl içinde klinik progresyon izlenmiştir (12).

MTOPS çalışmasının plasebo kolunda gösterilmiştir ki başlangıç PV  $\geq 31$  ml, PSA  $\geq 1.6$  ng/ml, Qmax  $< 10.6$  ml/s, PVR  $\geq 39$  ml ve yaş  $\geq 62$  yıl değerindeki hastalar klinik risk açısından daha büyük bir risk altındadır (14).

Semptomatik BPH mevcut olan 1859 hastada yapılan çalışmada PV'nin artan yaş ile ilişkide olduğu gösterilmiş, 40-49 yaş arasında ortalama değer 27.7 iken, 70-80 yaş aralığında bu değer 52.3 olarak bulunmuştur (15).

PV belki de BPH progresyonunda risk faktörü olması açısından en çok çalışılan değerlerden biridir.  $30 \geq$  ml PV erkeklerde PV  $< 30$  ml erkekler ile karşılaştırıldıklarında, orta ve ağır derecede semptom oluşma riski 3.5 kat, idrar akım hızında azalma riski 2.5 kat ve AUR oluşma riski de 3-4 kat arasında artış görülmektedir (16).

Ancak PV'nin dijital rektal muayene ile değerlendirilmesi, ciddi ölçüm yanlışlıkları ile ilişkilidir ve ölçülen volümün %55'e varacak kadar az saptanmasına neden olabilir (17).

PSA, büyümüş veya büyümeye eğilimli bir prostatın, AÜSS geliştirme riskinin, zayıf idrar akımının, AUR ve BPH ilişkili cerrahi geçirme riskinin güçlü bir öngörücüsüdür (18). PSA ve prostat büyümesi arasındaki ilişki kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir (15). İskoçya'da 1177 erkek üzerinde gerçekleştirilen gözlemsel toplum tabanlı bir çalışmada, olguların başlangıç ve 5 yıl sonrasında International Prostate Symptom Score (IPSS) değerlerinde 5 yıllık takip süresinde 2 puanlık istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (Şekil 1) (13). Sonuç olarak hem epidemiyolojik çalışmalarda hem de randomize klinik çalışmaların plasebo gruplarında BPH'nin progresif bir hastalık olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur.

Proscar uzun dönem etki ve güvenilirlik çalışması (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study-PLESS) çift-kör plasebo kontrollü olarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya, orta-ciddi düzeyde yakınması, düşük idrar akımı ( $<15$  ml/sn) ve büyük prostatı olan 3040 erkek hasta alınmıştır. Plasebo kolunda 4 yıllık takip sonunda semptomlarda, idrar akım hızında ve yaşam kalitesi değerlerinde bir kötüleşme saptanmaması, RMA (regression to the mean artefact – ortalamada gerileme: hasta alım kriterlerinin uygulandığı tüm çalışmalarda oluşabilmektedir) etkisine bağlıdır. Çünkü bu kola hasta alınımında IPSS ve tepe akım hızında güçlü kriterler uygulanmıştır ve plasebonun yararlı etkisi gözlenmiştir. Aksine prostat boyutlarında bu güçlü kriterler uygulanmadığı için (ortalama prostat boyutu 55 ml) aynı grupta her yıl %14 boyut artışı saptanmıştır. Ayrıca bu gruptaki hastalar daha önce değinilen topluma dayalı çalışmalardaki olgulara göre seçilmiş ve sağlık açısından etkilenmiş oldukları için, akut retansiyon (%7) ve BPH ile ilişkili cerrahi (%10) insidansı daha fazla raporlanmıştır.

Bu çalışmanın bir diğer özelliği, plasebo grubunda semptomlarda ve idrar akım hızındaki iyileşme ile, PSA düzeyleri arasındaki bağıntıyı ilk olarak ortaya koymasındadır. Yine PSA düzeyleri ve prostat büyüklüğü ile akut retansiyon ve BPH ile ilişkili cerrahi riski tahmin edilmektedir. PSA düzeyleri 0.2-1.3, 1.4-3.2 ve 3.3-12.0 ng/ml; prostat büyüklüğü de 14-41, 42-57 ve 58-150 gr olarak gruplandırılmıştır. Semptomlarda ve idrar akım hızında kötüleşme daha yüksek PSA grubunda daha fazla gözlenmiştir. Yine akut retansiyon ve BPH ile ilişkili cerrahi riski, PSA ve prostat büyüklüğü arttıkça artmış ve en yüksek değere sahip grupta toplam insidans, sırasıyla %22 ve %19.9 olarak saptanmıştır. Farklı bir analiz ile akut retansiyon insidansı PSA  $<1.0$  ng/ml olanlarda yaklaşık %6.5, PSA  $>7$  ng/ml olanlarda ise %14 olarak hesaplanmıştır. Ancak başlangıç semptom düzeyi ile bu değişken arasında çok hafif bir ilişki saptanmıştır. Ben-

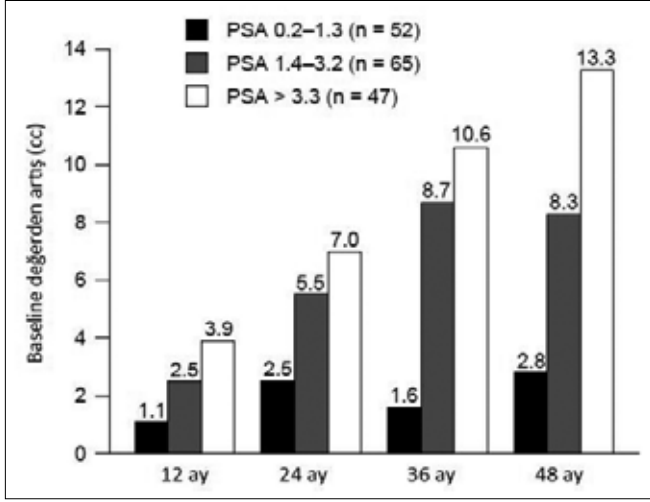
zer olarak BPH ile ilişkili cerrahi riski PSA  $<1.0$  ng/ml olanlarda yaklaşık %10, PSA  $>8$  ng/ml olanlarda ise %24 olarak rapor edilmiştir. Akut retansiyonun aksine bu değişken ile başlangıç semptom düzeyleri arasında daha kuvvetli ilişki gözlenmiştir.

PSA grupları ile prostat büyüklüğü arasında da ilişki gözlenmiştir. En düşük PSA değerlerinde 4 yılda %7.4 olan büyüme oranı, en yüksek PSA grubunda %22 olarak hesaplanmıştır. Çoklu değişken analizinde ise PSA düzeyleri prostat hacminden çok ( $p=0.10$ ) prostatın büyümesini ( $p=0.001$ ) tahmin edilmektedir. Prostat büyümesi en düşük PSA grubu için yıllık 0.7 ml, en yüksek PSA grubu için ise 3.3 ml olarak hesaplanmıştır (6).

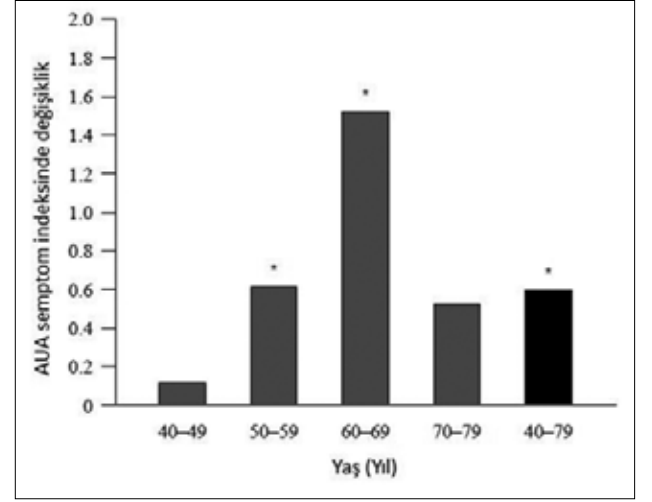
PLESS sonuçları göstermiştir ki,  $30 \geq$  ml prostat volümünü gösterecek PSA değerleri 50-59, 60-69 ve 70-79 yaş arası erkekler için sırasıyla  $\geq 1.3$  ng/ml,  $\geq 1.5$  ng/ml,  $\geq 1.7$  ng/ml olarak bulunmuştur (19). PLESS çalışmasının plasebo kolunda olgular PSA değerlerine göre düşük (0.2-1.3 ng/ml,  $n=52$ ), orta (1.4-3.2 ng/ml,  $n=65$ ) ve yüksek ( $>3.3$  ng/ml,  $n=47$ ) olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Düşük PSA aralığındaki olgularda 4 yıllık izlem sonunda %3 ve altında PV artışı izlenirken, yüksek PSA aralığındaki olgularda bu artış %13 bulunmuştur (Şekil 2) (20). Aynı zamanda düşük, orta ve yüksek PSA gruplarında 4 yıllık süre boyunca cerrahi geçirme oranı sırasıyla %6.2, %9.9 ve %14.6 olarak bulunmuştur. Ayrıca bir AUR epizodu oranı da sırasıyla bu gruplar için %2.9, %9.9 ve %14.6 olarak bulunmuştur ve PSA, AUR riski için güçlü bir prediktör olarak ifade edilmiştir (21,22).

1859 Hollandalı hastada gerçekleştirilen çalışmada, olguların %89'unda PSA  $\geq 1.5$  ng/ml ve PV  $> 30$  ml bulunmuş ve bu ilişki doğrulanmıştır (15). Güncel EAU Kılavuzunda PSA'nın, prostat volümü konusunda belirleyici bir parametre olarak kullanıldığında, cerrahi veya AUR'u öngörmeye faydalı olduğu belirtilmiştir (3).

Olmsted Country çalışması 1990'da başlatılan ve Olmsted Country, Minnesota,



**Şekil 2.** PLESS çalışması plasebo kolunda PSA'nin prostat büyümesinde prediktif değeri.



**Şekil 3.** Olmsted Country çalışmasında BPH semptom ciddiyetinde yaşa bağlı artış (p < 0.001 vs baseline)

ABD'de yaşayan 2115 randomize seçilmiş olguda gerçekleştirilmiş ve 12 yıllık takip sonuçlarına sahip bir çalışmadır. Bu çalışmada yakınmaların değerlendirilmesinde, IPSS kullanılmıştır. Olguların yaşa bağlı AUA semptom skoru değişimi şekilde gösterilmektedir (Şekil 3). Orta ve ciddi semptomatik olguların insidansı 4. dekatta %26 ve 7. dekatta %46 olarak bulunmuştur. Ortanca tepe idrar akım hızı 4. dekatta 21.2 ml/sn iken, 7. dekatta 14.2 ml/sn'ye düşmektedir. En sık gözlemlenen ilk üç yakınma sırasıyla; sıkışma, zayıf idrar akımı ve noktüridir. En az gözlemlenen yakınma ise gecikmeli idrar başlatmadır. Bu çalışma göstermektedir ki, BPH yaşa bağlı ve ilerleyici bir hastalıktır.

Son yıllarda, hasta takibi devam eden bu çalışma, yaş ve zamanla birlikte semptom şiddetinin arttığını ve tepe akım hızının azaldığını göstermektedir. Tüm grubun ortalama semptom skoru 66 aylık takip sonrasında %29 artış göstermiştir. Bu artış başlangıç yaşı ile güçlü korelasyon göstermektedir. Yıllık ortalama IPSS 0.18 puan artış gösterirken, bu artış 40'lı yaşlarda 0.05 ve 60'lı yaşlarda ise 0.44 olarak rapor edilmektedir. Medyan tepe akım hızı ise, yıllık olarak %2.1 azalmaktadır ve bu veri yaş ile uyumludur. İleri yaşlarda (>70) aynı orandaki azalma yıllık %6.2, halbuki daha genç olgularda (5. dekat) %1.1 olarak rapor edilmektedir. Prostat boyutlarında da zamanla birlikte %1.9'luk artış saptanmıştır. Prostat büyümesi ile yaş arasında bir uyum saptanmazken, başlangıç boyutları yüksek olanlarda daha yüksek büyüme oranları gözlenmiştir (>30 ml için %2.2; <30 ml

için %1.7). Orta-ciddi semptomatik, prostatı büyük (>30 ml), zayıf idrar akımlı (<12ml/sn) ve PSA >1.4 ng/ml olan erkeklerde, 4-5 kat daha fazla prostatektomi ve akut üriner retansiyon riski mevcuttur (6). Tepe akım hızında her yıl yaş ile birlikte %2'lik bir azalma (23,24) ve medyan prostat volümünde başlangıç değerine göre her yaş için 1.9 cc'lik artış saptanmıştır (23,25). Bu çalışmada ayrıca artan yaş ile AUR insidansı kümülatif bir artış göstermekteyken, 70-79 yaşındaki orta-ciddi semptomlara sahip erkekler 40-49 yaşlarındaki benzerleriyle karşılaştırıldıklarında 10 kat artmış sıklık, Qmax ≤ 12 ml/s erkekler Qmax > 12 ml/s erkekler ile karşılaştırıldığında 4 kat artmış risk ve IPSS > 7 erkekler IPSS 0-7 erkekler ile karşılaştırıldığında da 3 kat artmış risk saptanmıştır (26,27).

Sırbistan'da AÜSS nedeni üroloğa başvuran erkekler, AÜSS yakınması olmadan üroloğa başvuran 109 erkek ile kıyaslanmış ve PVR > 100 değeri sadece AÜSS mevcut grupta saptanmıştır (28). Mochtar ve ark.'nın gerçekleştirdiği bir çalışmada 942 erkek hasta değerlendirmeye alınmış. Olgular alfa bloker kullanan ve aktif izlemde olanlar olarak iki gruba ayrıldıktan sonra PVR değerlerine göre de 50, 100 ve 300 ml eşik değerlerinde tabakalandırılmış. Yüksek PVR alt grubunda, 5 yıllık kümülatif invaziv tedavi riski alfa bloker grubunda %45, %44'ten %64'e ve aktif izlem grubunda %15, %16'dan %21'e varan artış saptanmış. Yüksek PVR tüm tedavi gruplarında düşük PVR ile kıyaslandığında risk açısından 2-4 kat arasında artış saptanmıştır (29).

## Sonuç

Progresyon riski için iyi bir belirleyici, hekimini büyümüş veya büyümeye yatkın bir prostat, AÜSS semptomları oluşması veya semptomlardaki olası artış, ve AUR ve/veya cerrahi geçirmeye yatkın hasta konusunda önceden bilgilendirebilir. PLESS çalışmasında PSA'nın tüm bu durumlar için bir indikatör olduğu, prostat volümü ile arasında ilişki mevcut olduğu, ancak değişik derecelerde sensitiviteye ve yaş gibi bir ek değişken faktöre sahip olduğu gösterilmiştir (30). Serum PSA klinik pratikte kolaylıkla ölçülebilir ve BPH hastalığında progresyon riski taşıyan erkekleri tanımlamada önem kazanabilir. Prostat volümü de kolay ölçülebilir ve BPH progresyonunda riski yansıtan önemli değerlerden biridir. Yaş, etiolojide engellenemeyen bir faktör olarak yer almasının yanı sıra, BPH hastalarında progresyon ile uyumludur. IPSS, Qmax, PVR değerleri birçok çalışmada progresyon ile ilişkilendirilse de, riskin daha net belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Progresyon riskinin mevcudiyeti, ilgili hekimleri hastaları konusunda daha ciddi tedavi protokollerine yönlendirecektir. Progresyon riski için iyi bir belirleyici ile, BPH nedeni hayat kalitesinin ve iş performansının düşmesi zamanında engellenebilir, AUR ve cerrahi tedavi gibi hastanın yaşamını ciddi şekilde etkileyen durumlar önceden tahmin edilip önüne geçilebilir.

## Kaynaklar

1. Campbell-Walsh Urology.—9th ed. / editor-in-chief, Alan J. Wein; editors, Louis R. Kavoussi et al. Saunders, Elsevier 2007
2. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Urol* 2005; 7 (Suppl. 9): S3–14.
3. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J et al. EAU guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004; 46: 547–54.
4. Speakman MJ, Kirby RS, Joyce A et al. Guideline for the primary care management of male lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2004; 93: 985–90.
5. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpiK Study. *BJU Int* 2003; 92: 409–14.
6. Üroonkoloji Kitabı Cilt I - 1st ed. /editor-in-chief, Ozen H, Turkeri L. Benign Prostat Hiperplazisi Epidemiyolojisi ve Doğal Seyri; editors, Müezzinoğlu et al. Ertem Basım Yayın, Üroonkoloji Derneği 2007
7. Oishi K, Boyle P, Barry JM et al. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Denis L, Griffiths K, Khoury S et al. eds. Fourth International Consultation on BPH, Paris, July 1997. Plymouth: Health Publications, 1998, pp. 25–59.
8. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989;(Suppl 2):33–50.
9. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J et al. EAU guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004; 46: 547–54.
10. American Urological Association. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). <http://www.auanet.org/guidelines/bph.cfm> (accessed March 2008).
11. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J et al. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology* 2003; 61: 267–73.
12. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Dixon CM, Kusek JW, et al., for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349: 2387–98.
13. Lee AJ, Garraway WM, Simpson RJ, Fisher W, King D. The natural history of untreated lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly men over a period of five years. *Eur Urol* 1998;34: 325–32.
14. 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: 1422–6.
15. Mochtar CA, Kiemeny LA, van Riemsdijk MM et al. Prostatespecific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 695–700.
16. Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA et al. The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk. *Eur Urol* 2001; 39: 390–9.
17. Roehrborn CG. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. *Urology* 1998; 51(Suppl. 1): 19–22.
18. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS study group. *Urology* 1999; 54: 662–9.
19. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride long-term efficacy and safety study group. *N Engl J Med* 1998; 338: 557–63.
20. Roehrborn CG, McConnell JD, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, et al. Serum prostate-specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000;163:13–20.
21. Emberton M, Cornell EB, Bassi FP, Fourcade RO, Gomez MF, Castro R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical treatment. *Int J Clin Pract*, 2008;62:1076–86.
22. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH, et al. Serum prostate-specific antigen is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:473–80.
23. Emberton M. The Hallmarks of BPH Progression and Risk Factors. *European Urology Supplements* 2 (2003) 2-7.
24. Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobsen DJ, Rhodes T, Girman CJ, Lieber MM. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community-based cohort. *J Urol* 2000;163:107–13.
25. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen DJ, Roberts RO, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal prostate volume in a community-based sample: 7 year follow up in the Olmsted County Study of urinary symptoms and health status among men. *J Urol* 2000;163(Suppl 4): 249.
26. Jacobsen SJ, Jacobsen DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997;158:481–7.
27. Fernando JC. Identifying patients with Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH) at risk for progression. *European Urology Supplements* 2 (2003): 6-12.
28. P.Z. Nikic, D. Nale, O. Durutovic, A. Vuksanovic, S. Micic. Risk factors for BPH progression in population of men aged 50 to 80 years. *European Urology Supplements* 8 (2009); 615.
29. Mochtar C.A., Kiemeny L, Van Riemsdijk M., Laguna M.P., Debruyne F., De la Rosette J.. Large postvoid residual urine volumes: does it affect clinical progression of treated and untreated bph?. *European Urology Supplements* 4 (2005), No. 3, pp. 106.
30. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostatespecific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:581–9.