

# Benign prostat hiperplazisinde progresyon öngörülebilir mi?

Dr. Ali Tekin

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce

## ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common condition in men, increasing with age and often associated with lower urinary tract symptoms (LUTS) and impairment of quality of life of patients. Many epidemiological and clinical studies were carried out to identify the natural history of BPH and risk factors for its progression defined as acute urinary retention and the need for surgery. These studies not only showed that BPH is usually a chronic and progressive condition but also identified age, prostate volume, prostate-specific antigen (PSA) and LUTS as risk factors for its progression. Probability of BPH progression increases with more advanced age, higher prostate volume, higher PSA, and severe LUTS (i.e. high symptom score). Although these risk factors are reasonably effective in risk categorization, they are unable to predict BPH progression or failure of conservative management in a man with BPH accurately. Effective tools in which all potential factors for progression are included are needed for more accurate prediction of BPH progression. Recent evidence regarding the attempts for constructing a "BPH nomogram" is noteworthy. Although currently there is no validated nomograms for prediction of BPH progression which is clinically useful for all men with BPH, ongoing studies are promising to provide a useful tool in the near future.

## ÖZET

Benign prostat hiperplazisi (BPH), erkeklerde yaşla birlikte artan yaygın ve sıklıkla alt üriner sistem yakınmaları (LUTS) ve hayat kalitesinde bozulma ile ilişkilendirilen bir durumdur. BPH'nın doğal seyri aydınlatmak ve akut retansiyon/BPH cerrahisi gerekliliği olarak tanımlanan progresyon açısından önemli risk faktörlerini belirlemek amacıyla birçok epidemiyolojik ve klinik araştırma yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre BPH kronik ve çoğu zaman progresif seyir gösteren bir durum olup yaş, prostat hacmi, prostat-spesifik antijen (PSA) ve LUTS varlığı BPH progresyonu açısından önemli risk faktörleridir. İleri yaş, büyük prostat, yüksek PSA düzeyi ve ağır LUTS (yüksek semptom skoru) varlığı, yüksek BPH progresyonu riskini ifade eder. Bu faktörler risk sınıflandırmasında başarılı olmakla birlikte, herhangi bir hastada BPH progresyonunu ve konservatif tedavinin kimde yetersiz kalacağını belirleme açısından yeterli öngörü gücüne sahip değildirler. Hasta bazında progresyon riskini doğru belirleyebilmek için potansiyel faktörlerin tümünü dikkate alan karar modelleri ve ölçüm araçlarına gerek vardır. Son zamanlarda literatürde dikkati çeken "BPH nomogramı" oluşturma çabaları umut vericidir. Tüm BPH hastaları için geçerli ve klinik yararı gösterilmiş bir risk ölçüm aracı henüz mevcut olmamakla birlikte, halen sürmekte olan çalışmalar yakın gelecek için umut vermektedir.

**B**enign prostat hiperplazisi (BPH), yaşla birlikte artış gösteren önemli ve yaygın bir durumdur. Elli yaşındaki bir erkekte %50, 90'lı yaşlarda ise yaklaşık %90 oranında histolojik BPH mevcuttur (1). Bu erkeklerin de yaklaşık yarısında orta veya ağır derecede alt üriner sistem semptomları (*lower urinary tract symptoms [LUTS]*) gelişecektir. 2000 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 50-79 yaş aralığındaki 27 milyon beyaz erkekte yaklaşık 6.5 milyonunun tedavi gerektiren BPH semptomlarından dolayı sıkıntıda olacağı hesaplanmıştır (2). BPH ile ilişkili LUTS'un hastaların hayat kalitesine dikkate değer olumsuz etkisi vardır. Amerikan Sağlık Profesyonelleri Çalışması'nda, LUTS'un genel hayat kalitesine olumsuz etkisinin diyabet, hipertansiyon, anjina pectoris ve gut gibi kronik hastalıklardan bile daha fazla olduğu belirlenmiştir (3).

Genel olarak, BPH için yalın bir tanımlama yapmak yerine, bazı göstergeler yardımıyla bir kavram olarak ifade etmek daha doğru bir yaklaşımdır. Bir erkekte, herhangi başka bir patolojiye ait işaret-bulgu yokluğunda klinik (IPSS >7), fizyolojik (tepe idrar akımı <15 ml/sn veya basınç-akım çalışmasında mesane çıkım obstrüksiyonu) ve

anatomik (prostat hacmi >20 ml) göstergelerin varlığı BPH ile ilişkilendirilebilir. Günlük klinik uygulamayı yönlendiren kılavuzlarda veya klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda bu göstergeler tek başlarına değil, genellikle birlikte kullanılmaktadır (4-6).

Geleneksel BPH patofizyolojisi, büyüyen prostatın neden olduğu obstrüksiyona bağlı semptomların ortaya çıkmasına dayandırılmıştır. Ancak, son dönemde yapılan çalışmalarda bu geleneksel görüş ve kavramları tartışmalı hale getirecek bazı veriler elde edilmiştir. Örneğin prostat hacmi, ürodinamik parametreler (idrar akım hızı/mesane çıkımı tıkanıklığı) ve LUTS derecesi arasında ancak zayıf veya orta derecede korelasyon gösterilebilmiştir (7-16). Sadece çok ağır LUTS (AUA semptom indeksi ≥28) ve ürodinamik olarak kanıtlanmış mesane çıkımı tıkanıklığı arasında güçlü korelasyon gösterilebilmiştir ki, bunun da klinik yararı tartışmalıdır (17). Yine de, epidemiyolojik çalışmalar BPH'nın yavaş progresyon gösteren bir durum olduğunu ve bazı parametrelerin, örneğin daha büyük prostat hacmi ve daha yüksek PSA düzeyinin, zaman içinde LUTS artışı, daha düşük hayat kalitesi ve akut

*“...prospektif geniş katımlı popülasyon izlem çalışmalarında ve diğer epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda tutarlı olarak gösterildiği gibi hastaların önemli bir yüzdesinde BPH semptomları zamanla kötüleşmektedir (18, 23-29).”*

üriner retansiyon gibi komplikasyonlar açısından daha yüksek risk taşıdığını göstermektedir (18-22).

### **BPH doğal seyri ve progresyon**

Bir hastalığın doğal seyri, aynı zamanda onun prognozunun da göstergesidir. Doğal seyrin iyi anlaşılması, uygulanacak tedavilerin fayda ve riskleri ile tedavi edilmeyip kendi haline bırakılacak hastalığın yüklediği riskler tartılarak daha iyi tıbbi karar verilmesine olanak sağlar.

BPH ile ilişkili üriner semptomların hastaların bir kısmında zaman içinde önemli bir değişiklik göstermeden aynı kaldığı, hatta az bir kısmında semptomların hafiflediği gösterilmiş olmakla birlikte, prospektif geniş katımlı popülasyon izlem çalışmalarında ve diğer epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda tutarlı olarak gösterildiği gibi hastaların önemli bir yüzdesinde BPH semptomları zamanla kötüleşmektedir (18, 23-29).

Bu nedenle, BPH genel olarak kronik, yaşlı ve progresif bir durum olarak kabul edilir.

BPH doğal seyri ile ilgili bilgiler ileriye dönük popülasyon izlem çalışmaları, bekleyerek gözlem çalışmaları ve randomize prospektif tedavi çalışmalarının kontrol gruplarından elde edilmiştir. Bu çalışmaların doğaları gereği farklı tanımlama ve araştırmaya alınma kriterleri nedeniyle heterojen popülasyon özellikleri ve değişken izlem süreleri söz konusu olduğundan, verilerin değerlendirilmesi kolay değildir (26).

BPH progresyonunun net bir tanımı olamamakla birlikte, pragmatik bir yaklaşımla alt LUTS'ta kötüleşme (semptom skorunda artış), maksimum idrar akımında (Q<sub>max</sub>) azalma, rezidüel idrar miktarında artış ve prostat hacminde artış; bunun yanında akut üriner retansiyon (AUR) ve cerrahi tedavi gereksinimi gibi klinik sonuçlar BPH progresyonunun göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Tek-

rarlayıcı idrar yolu enfeksiyonları ve renal fonksiyon bozulması da güçlü klinik progresyon kanıtlarıdır ancak eskiden bilinenin aksine daha nadir görülmektedir.

İleriye dönük popülasyon izlem çalışmalarının iyi örneklerinden biri sayılabilecek, 40-79 yaşları arasındaki 2115 gönüllü erkeğin dahil edildiği Olmsted County Çalışması'nda American Urological Association (AUA) semptom indeksi ve prostat hacminin zamanla yaşla fakat istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği rapor edilmiştir. 42 aylık izlemede orta-ağır semptom skorlu oranı %33'ten %49'a yükselmiştir (18). *Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS)* çalışmasının plasebo kolunda ise, 4 yıl izlem sonunda semptom skorunda  $\geq 4$  artış, AUR, tekrarlayıcı üriner enfeksiyon ve renal yetmezlik olarak tanımlanan progresyon oranı %17.4'dir. Progresyon, çoğunlukla (%78) semptomların kötüleşmesi şeklinde gerçekleşmiştir (30).

Kabaca her 10 erkekte üçünde BPH cerrahisi gerekeceği bilinmekle birlikte, hangi hastada BPH progresyonu ortaya çıkacağını net olarak öngörmek bugün için mümkün değildir. Bununla birlikte, progresyon açısından bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Önemli parametrelerden biri hasta yaşıdır. Progresyon riski yaş ile birlikte artmaktadır. Olmsted County çalışmasında, yıllık akut retansiyon insidansı orta-ağır semptomlu olgular için 40-49 yaş aralığında %0.3, 70 yaş ve üzerinde ise %3.5 rapor edilmiştir. Benzer şekilde, BPH ile ilişkili cerrahi girişim insidansı bu yaş kategorileri için sırasıyla %0.03 ve %1.1 olarak saptanmıştır. Progresyon ile yakın ilişkili diğer bir faktör de LUTS'tur. Baltimore ileriye dönük prospektif izlem çalışmasında alt üriner sistem semptomları olmayan bir erkek için cerrahi tedavi olasılığı %3'tür (24). Veterans Affairs Cooperative çalışmasında BPH cerrahisi riski, yüksek semptom skorlu olgularda düşük semptomlulara göre iki kat fazladır (31). Craigen ve arkadaşları, akut üriner retansiyonla başvuran bir erkekte, bunu izleyen bir yıl içerisinde prostatektomi geçirme riskini %60 olarak hesaplamıştır (23). Baltimore çalışmasında cerrahiye öngörmeyi sağlayan semptomlar idrar akım gücünde azalma, idrarı tam boşaltamama hissi ve parmakla rektal muayenede prostat büyümesidir. Kümülatif cerrahi insidansı bu faktörlerden sadece birinin olması durumunda %9, iki faktör için %16, üç faktör varlığında ise %37'ye yükselmektedir (24). Toplam 2280 hastanın incelendiği *Veterans Normative Aging Çalışması*'nda da üriner semptomlar cerrahi riski açısından ana belirleyicidir. Cerrahi riski yaşa göre de değişmekte olup <65 yaş grupta nokturi için 1.8 kat, hesitancy için de 4.3 kat fazla risk söz konusudur (28).

*“...günlük pratikte PSA değerinin BPH progresyonunu öngörme aracı olarak kullanılabileceğine dair yeterli veri henüz mevcut değildir (33, 36).”*

Uzun süreli 5-alfa redüktaz inhibitörü (5ARI) tedavisinin prostat hacminde %25-30 oranında küçülmeye neden olarak BPH doğal seyrini etkilediği, akut retansiyon ve cerrahi riskinde azalmaya neden olduğunu gösteren prospektif plasebo kontrollü çalışmalar, BPH progresyonunda prostat volümünün önemini ortaya koymuştur. MTOPS çalışmasında, başlangıçta ölçülen prostat hacmi >30 ml, Q<sub>max</sub> <10.6 ml/sn, işeme sonrası rezidüel idrar miktarı >39 ml ve yaş  $\geq 62$  yıl olan bireylerde BPH progresyon riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (25). Anderson ve arkadaşları da, prostat hacmi  $\geq 30$  ml olanlarda, daha küçük prostatlı olgulara göre orta-ağır semptom skoru riskinin 3.5 kat, azalmış idrar akım hızının 2.5 kat ve akut üriner retansiyon riskinin 3-4 kat daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (32).

Büyük prostat hacmi, izleyen zaman içinde BPH ile ilişkili cerrahi gereğini öngörmeye yaramaktadır (18, 27). Bunun yanında, PLESS çalışmasının plasebo kolundan elde edilen veriler, PSA düzeyinin şimdiki büyük prostatı ve gelecekte prostat hacminde önemli artış olma olasılığının yüksek olduğunu, LUTS gelişme riskini, düşük Q<sub>max</sub>, AUR ve cerrahi riskini kestirmede güçlü bir belirleyici olduğunu göstermektedir (27). PLESS çalışması verilerinin analizinden, 30 ml veya daha büyük prostat hacmini öngörmeyi sağlayan PSA eşik değeri 50-59 yaş aralığında 1.3 ng/ml, 60-69 yaşlarında 1.5 ng/ml ve 70-79 yaşları için 1.7 ng/ml olarak belirlenmiştir (29). PSA ve prostat hacmi arasındaki bu ilişki 1859 hastanın bilgilerinin incelendiği bir çalışmada Mochtar ve arkadaşları tarafından da desteklenmiştir (33). Asyalı erkeklerde yapılan çalışmalar da PSA ve prostat hacmi ilişkisini doğrulamaktadır (34, 35). MTOPS çalışmasında, başlangıçta PSA 1.6 ng/ml ve üzeri hastaların daha düşük PSA'lı olgulara göre daha yüksek progresyon riski taşımaktadır. Ancak, bu güçlü istatistiksel ilişkiye rağmen, bireysel değişiklikler nedeniyle günlük pratikte PSA değerinin BPH progresyonunu öngörme aracı olarak kullanılabileceğine dair yeterli veri henüz mevcut değildir (33, 36).

## Medikal tedavi ve BPH progresyonu

BPH ile ilişkili LUTS'a yaklaşım konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Geleneksel BPH cerrahi tedavi endikasyonları kronik renal yetmezlik, tekrarlayan hematurî, tekrarlayıcı üriner sistem enfeksiyonu veya refrakter idrar retansiyonu gibi hastayı daha geç ortaya çıkan yaşamsal komplikasyonlardan korumayı amaçlarken modern BPH yaklaşımı daha erken tedavi ve hayat kalitesini artırmaya yöneliktir. Genellikle uzun bir süreyi içine alan izlem ve semptomların düzeltilmesine yönelik medikal tedaviler, BPH'nın yaygın olması da göz önünde bulundurulduğunda önemli bir maliyet ve çoğunlukla ağır olmasa da morbidite nedenidir.

Hafif semptomları olan veya idrar yakınmaları nedeniyle hayat kalitesi olumsuz etkilenmemiş ve komplikasyon gelişmemiş bireyler için yakın izlem (*watchful waiting*) kabul edilebilir bir yaklaşımdır (6). Prostat hacmi ve serum PSA düzeyi, BPH progresyonunu açısından risk tahmininde yararlı olmakla birlikte, bireysel olarak aktif tedavi gerekliliği açısından tek başlarına belirleyici değildirler.

Orta-ağır şiddetli BPH semptomları olanlarda ise medikal veya cerrahi şeklinde aktif bir tedavi formu çoğu klinisyen tarafından tercih edilen yöntemlerdir. Günümüzde ezici çoğunlukta hasta popülasyonunda zorunlu cerrahi endikasyonları olmadığı göz önüne alınırsa, ilk sıra tedavi tercihi olarak cerrahi daha seyrekdir. Başlangıç tedavisi olarak medikal tedavi daha sık tercih edilmektedir. Medikal tedavi uygulama sıklığı son 10-15 yılda yakın izlem ve cerrahi tedavi aleyhine büyük bir artış göstermiştir (37). Çok sayıda farmakolojik ajan BPH semptomları tedavisi amacıyla kullanılmakla birlikte, yaygın, yerleşmiş ve en fazla veriye sahip olan tedavi seçenekleri alfa-1 adrenerjik reseptör blo-

körleri (AB) ve 5-ARI'dir. Farklı etki mekanizmalarına sahip bu ilaçlar tek başlarına veya birlikte kullanılabilir.

Bu tedaviler, belirli bir başarı beklentisiyle uygulanmakla birlikte, örneğin alfa blokör tedavisi kabaca hastaların 1/3'ünde daha başlangıçta başarısız olacaktır (6). Bunun yanında, hastaların bir kısmı yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakacaktır, bir kısmında da tedaviye rağmen klinik progresyon ortaya çıkacaktır. Alfa blokör tedavisi uzun süreli kullanılsa dahi cerrahi gereğini ortadan kaldırmayıp sadece geciktirebilmektedir (30, 38). MTOPS çalışmasında tek başına doksazosin tedavisi 4 yılın sonunda plaseboya göre kümülatif cerrahi insidansında istatistiksel olarak önemli bir azalma sağlayamamıştır. Ayrıca, doksazosin kolunda 4 yılda ortalama prostat hacmi plasebo grubu ile benzer olarak %24 artış göstermiştir (30). Alfa blokörlerin prostat hacminde küçülme sağlayamaması, BPH doğal seyri üzerine etkisizliğinin en olası nedeni olarak görülmektedir (29).

Alfa blokör tedaviye yanıt alınamamasının prognostik önemi olabileceğine ilişkin ilginç bulgular günlük klinik pratiğe dayalı gerçekleştirilen Alf-One çalışmasından gelmiştir. Alfuzosin 10 mg/gün 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 bulunmuştur (39). Bu bulgu, alfa-blokör tedavinin BPH progresyonunu öngörmeye bir araç olarak kullanılabilmesi ni bilir mi sorusunu akla getirmektedir.

5-alfa redüktaz inhibitörleri (finasterid ve dutasterid) ile uzun süreli tedavinin prostat hacminde %25-30 civarında ilaç kullanıldığı sürece devam eden bir küçülme sağlayarak, akut idrar retansiyonu ve BPH ile ilişkili cerrahi gereği olarak tanımlanan BPH progresyonunu %50 civarında azalttığı belirlenmiştir (29, 30, 40, 41). Bununla birlikte, progresyon olaylarının tedavi almayanlarda bile çok düşük oranda (örneğin %7) gerçekleşmesi nedeniyle, hormonal yan etkileri de bilinen bu ilaçların uzun süre sadece önleyici amaçla kullanımı zor bir karardır.

AB 5-ARI'nin birlikte kullanımı, bu ilaçların tek başına uygulanmasına göre daha etkin olduğu prospektif kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (30, 40, 41). Ancak, burada da haklı bir morbidite ve artan maliyet kaygısı söz konusudur.

Hangi seçenek olursa olsun tedavi etkinliğini ve progresyon için riskli bireylerin doğru belirlenmesi, optimal yaklaşım ve tedavi planlaması açısından çok önemlidir. Tedavi için daha iyi hasta seçimine olanak sağlayacak araçların eksikliği morbidite, gereksiz zaman kaybı ve yüksek tedavi giderlerine

neden olmaktadır. Halen, özellikle tek başına alfa blokörler için geçerli olmak üzere tedavinin kimde başarılı olacağını öngörmek henüz mümkün değildir. Hekimler uygulayacakları medikal tedavinin sonucunu baştan öngöremedikleri için, neredeyse deneme-yanılma şeklinde karar vermek zorunda kalmaktadır.

## BPH nomogramı mümkün mü?

BPH gibi karmaşık bir konuda, etkin bir çözümlenme için olası etkili tüm faktörlerin göz önüne alındığı bir modelden yararlanma gereği açıktır. Bu, yapay sinir ağları (*artificial neural networks*), risk tabloları, karar ağacı algoritmaları ve nomogramlar gibi veri işleme araçları ile gerçekleştirilebilir. Bunlardan kullanımı en kolay ve etkin olanı nomogramlardır (42).

Ürolojide hemen her konuda nomogram geliştirme çabası ve bunun sonucunda hayli başarılı örnekler varken en yaygın ürolojik sorunlardan biri olan BPH konusunda henüz geçerli bir model geliştirilememiş olması ciddi bir çelişkidir. Ancak, bu durum aynı zamanda BPH'nın tam olarak anlaşılammış karmaşık doğasını da yansıtmaktadır.

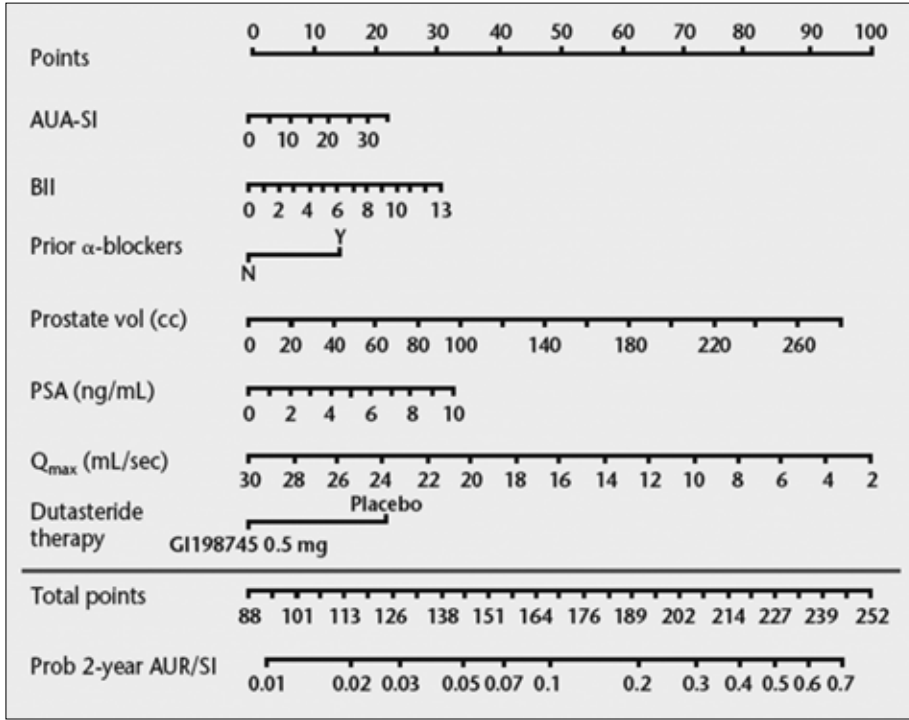
BPH'da nadir sayılabilecek örneklerden birinde Slawin ve arkadaşları, 2 yıllık prospektif çift kör faz 3 plasebo kontrollü 0.5 mg dutasterid çalışmalarına katılan toplam 4325 hastanın verilerini kullanarak akut idrar retansiyonu veya cerrahi girişim riskini öngörmeyi sağlayan bir nomogram geliştirmişlerdir (43) (Şekil 1).

Tedavi öncesi AUA semptom indeksi skoru, BPH Impact Index skoru, prostat hacmi, PSA düzeyi, Qmax, daha önce AB kullanım öyküsü bilgileri nomogramın öğelerini oluşturmuştur (Şekil). Bu nomogram, 2 yıl izlemede AUR veya BPH ile ilişkili cerrahi girişim riskini %71 doğrulukla belirlemiştir. İlginç olarak, AUR ve cerrahi riskini öngörme açısından Qmax ve prostat hacmi, PSA'ya göre daha ağırlıklı etkiye sahip bulunmuştur. Bunun yanında, BPH progresyonu kestiriminde hayat kalitesi ölçüm aracının (BPH impact index) semptom skorundan (AUA semptom indeksi) daha değerli bulunmuştur. Bu da, klinisyenlerin tedavi kararı verirken hayat kalitesi ölçümü araçlarından daha fazla yararlanması gereğini ortaya koyması bakımından önemli bir bulgudur.

Bu nomogram, literatürde BPH progresyonunu riskini öngörmek amacıyla geliştirilmiş ilk örnektir. Gelecekte benzer çabalar için de öncü niteliğindedir. Bununla birlikte, tüm BPH hastaları için geçerli olabilecek bir model değildir. Çünkü araştırılan popülasyon günlük pratikten, diğer bir deyişle gerçek hayattan elde edilmiş değil, bir araştırma için belirli kriterlere göre seçilerek

*“Halen, özellikle tek başına alfa blokörler için geçerli olmak üzere tedavinin kimde başarılı olacağını öngörmek henüz mümkün değildir. Hekimler uygulayacakları medikal tedavinin sonucunu baştan öngöremedikleri için, neredeyse deneme-yanılma şeklinde karar vermek zorunda kalmaktadır.”*





**Şekil 1.** İki yıl izlemde akut idrar retansiyonu ve cerrahi girişim olasılığı nomogramı (43 nolu referanstan uyarlanmıştır).

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

oluşturulmuş bir topluluktur. Bireyler, BPH progresyonu açısından yüksek risk faktörleri olarak kabul edilen büyük prostat (>30 ml), yüksek PSA düzeyi (>1.5 ng/ml) ve orta-ağır derece LUTS gibi özelliklere sahiptirler. Dolayısıyla genel BPH popülasyonunu temsil etmemektedirler. Makalenin yazarları tarafından da vurgulandığı gibi, bu nomogram henüz bir "araştırma nomogramı" niteliğindedir ve diğer kısıtlayıcı özelliklerine ek olarak, PSA <1.5 ng/ml veya >10 ng/ml ve prostat hacmi <30 ml olan bireyler için geçerli değildir. Diğer yandan, bilgilerimize göre, henüz bağımsız araştırmacılar tarafından diğer hasta gruplarında geçerliliği test edilmemiştir.

Djavan ve arkadaşları ise, hafif LUTS (IPSS <8) nedeniyle başvuran ve tedavisiz yakın izlem uyguladıkları toplam 397 hastanın başlangıç parametrelerini (yaş, IPSS [obstrüktif ve irritatif öğeler], PSA, idrar akım hızı, total prostat hacmi, tranzisyonel zon hacmi ve rezidüel idrar miktarı) yapay sinir ağı kullanarak progresyon riskini belirleme gücü açısından araştırmışlardır. Kırk sekiz ay izlem sonunda %31 hastada semptom skorunda artış olmuştur. Önem sırasına göre PSA, obstrüktif semptomlar ve tranzisyonel zon hacmi progresyon açısından belirleyiciler olarak bulunmuştur (44).

BPH progresyonunu öngörmenin zorluğunu gözler önüne seren en güzel çalışmalarından biri Kiemenev ve arkadaşları

tarafından yakın geçmişte yayınlanmıştır (45) Bu araştırmada, BPH ile ilişkili LUTS için başlangıç tedavisi olarak alfa blokör tedavi alan hastalarda cerrahi tedaviye dönme riskini öngörmek açısından yaş, PSA, IPSS, tepe idrar akım hızı, prostat hacmi, idrar semptomlarına özgü hayat kalitesi skoru, Schäfer grade (0-6) ve rezidüel idrar miktarı parametreleri *backward proportional hazards regression* analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel önemliliklerine göre risk katsayıları ve sonuçta bir "toplam risk skoru" oluşturulmuştur. Ancak, model istatistiksel olarak çalışmasına rağmen hasta bazında bakıldığında, en yüksek risk skoru alan hastalarda bile cerrahiye gitme riski sadece %20 olduğu anlaşılmıştır. Diğer bir deyişle, gelecekte progresyon gelişecek bir hastayı doğru belirlemeye karşılık 4 hasta fazladan riskli olarak sınıflanacaktır (45).

Sonuç olarak, son 10-15 yıl içinde BPH doğal seyrinin aydınlanmasını sağlayan önemli gelişmeler sağlanmıştır. Buradan, BPH progresyonunu ve konservatif tedavinin yetersiz kalacağı hastaların daha iyi belirlenmesinde önemli risk faktörleri tanımlanmıştır. Yaş, PSA, prostat hacmi, LUTS derecesi BPH progresyonu açısından önemli risk faktörleridir. Bu risk parametrelerinin tek başlarına kullanımının yararı kısıtlıdır. Optimal fayda sağlamak için BPH progresyonu riskinin bireysel hasta bazında kabul edilebilir bir doğruluk oranıyla belirlenmesini sağlayacak ölçüm araçlarına gerek vardır. Tüm BPH hastaları için geçerli ve klinik yararı gösterilmiş bir risk ölçüm aracı henüz mevcut olmamakla birlikte, yakın geçmişte başlayan çabalar ve devam eden çalışmalar yakın gelecek için umut vermektedir.

## Kaynaklar

- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984; 132: 474-479.
- Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005; 173: 1256-1261.
- Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality of life impact lower urinary tract symptom severity: results from the health professionals follow-up study. *Urology.* 2002; 59: 245-50.
- McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC et al: Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment. Clinical Practice Guideline, Number 8. AHCPR Publication No. 94-0582. Rockville, MD, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1994.
- AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003), chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol.* 2003; 170: 530-547.
- Madersbacher S, Alivizatos J, Rioja Sanz C 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; 46: 547-554.
- Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB et al. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol.* 1993; 71: 445-450.
- Bosch JLHR, Hop WCJ, Niemer QHJ et al. Parameters of prostate volume and shape in a community based population of men 55 to 74 years old. *J Urol.* 1994; 152: 1501-1505.
- Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA et al. Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. *J Urol.* 1995; 153: 1510-1515.
- Masumori N, Tsukamoto T, Kumamoto Y et al. Japanese men have smaller prostate volumes but comparable urinary flow rates relative to American men: results of community based studies in 2 countries. *J Urol.* 1996; 155: 1324-1327.
- Abrams PH, Feneley RCL. The significance of the symptoms associated with bladder outflow obstruction. *Urol Int.* 1978; 33: 171-174.
- Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HL et al. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1993; 150: 351-358.

13. Christensen MM, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia and indications for therapeutic intervention. *Urol Clin North Am.* 1990; 17: 509-516.
14. Graversen PH, Gasser TC, Wasson JH et al. Controversies about indications for transurethral resection of the prostate. *J Urol.* 1989; 141: 475-481.
15. Jensen KM-E, Bruskewitz RC, Iversen P et al. Significance of prostatic weight in prostatism. *Urol Int.* 1983; 38: 173-178.
16. Jensen KM-E, Jorgensen JB, Mogensen P et al. Some clinical aspects of uroflowmetry in elderly males: a population survey. *Scand J Urol Nephrol.* 1986; 20: 93-99.
17. Netto Júnior NR, D'Ancona CA, de Lima ML. Correlation between the International Prostatic Symptom Score and a pressure-flow study in the evaluation of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1996; 155: 200-202.
18. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol.* 1997; 158: 481-487.
19. Roehrborn CG, Malice M-P, Cook TJ, Girman CJ. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: A comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large studies. *Urology.* 2001; 58: 210-216.
20. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Kawachi I. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals followup study. *J Urol.* 1999; 162: 376-382.
21. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol.* 1998; 160: 12-17.
22. 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.
23. Craigen AA, Hickling JD, Saunders CR, Carpenter RS. Natural history of prostatic obstruction: a prospective survey. *J R Coll Gen Pract.* 1969; 18: 226-232.
24. Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy, the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology.* 1991; 38(1 Suppl): 4-8.
25. 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.
26. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Rhodes T, Oesterling JE, Lieber MM. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. *J Urol.* 1996; 155: 595-600.
27. 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: 662-669.
28. Epstein RS, Lydick E, deLabry L, Vokonas PS. Age-related differences in risk factors for prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: the VA Normative Aging Study. *Urology.* 1991; 38(Suppl 1): 9-12.
29. 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: 557-563.
30. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2387-2398.
31. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med.* 1995; 332: 75-79.
32. 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: 390-399.
33. 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.
34. Chang YL, Lin AT, Chen KK et al. Correlation between serum prostate specific antigen and prostate volume in Taiwanese men with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2006; 176: 196-199.
35. Shim HB, Lee JK, Jung TY et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in Korean men with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; 10: 143-148.
36. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ et al. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *J Urol.* 1999; 161: 1174-1179.
37. Sidney S, Quesenberry C Jr, Sadler MC, Lydick EG, Guess HA, Cattolica EV. Risk factors for surgically treated benign prostatic hyperplasia in a prepaid health care plan. *Urology.* 1991; 38(Suppl 1): 13-19.
38. Sarma AV, Jacobson DJ, McGree ME, Roberts RO, Lieber MM, Jacobsen SJ. A population based study of incidence and treatment of benign prostatic hyperplasia among residents of Olmsted County, Minnesota: 1987 to 1997. *J Urol.* 2005; 173: 2048-2053.
39. 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.
40. Emberton M. Definition of at-risk patients: dynamic variables. *BJU Int.* 2006; 97(Suppl. 2): 12-15.
41. Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, Meehan AG, Lee MW, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM Jr. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *J Urol.* 2006; 175: 217-221.
42. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol.* 2008; 179:616-621.
43. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW. 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.
44. Slawin KM, Kattan MW, Roehrborn CG, Wilson T. 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.
45. 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.
46. Kiemeny LA, Mochtar CA, Straatman H. Accurate prediction of need for invasive treatment in alpha-1 blocker treated patients with benign prostate hyperplasia not possible: a bootstrap validation analysis. *Urology.* 2006; 67: 984-989.