

Etyopatogenez ve tedavi hedefi olarak prostatik inflamasyon

Prostatic inflammation as a target of etiopathogenesis and treatment

Dr. Murat Koşan, Dr. Umut Gönülalan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Konya

ÖZET

Amaç: Benign prostat hiperplazisi (BPH) gelişim, progresyon ve tedavi sürecinde, kronik prostatik inflamasyon güncel bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Medikal tedaviler planlanırken ve hasta değerlendirme sürecinde bu konudaki yeni bilgilerin göz önünde bulundurulması hem semptomatik tedavi hem de hayat kalitesi üzerine olumlu katkılar sağlayabilir. Bu derlemede konu hakkında güncel bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yeni Bulgular: Derlemede çok merkezli büyük çalışmaların ışığında kronik prostatik inflamasyonun patofizyolojisi yeniden gözden geçirilmiş ve immünolojik prensiplerin de değerlendirilmesiyle, anti-inflamatuar tedavinin yeri ortaya konmaya çalışılmıştır.

Sonuç olarak, yeni ve klinik yararlılığın ön plana çıkarıldığı çalışmalarla desteklenmesi gereken yönleri bulunmakla beraber, prostatik inflamasyon, hem alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) değerlendirilmesinde, hem de BPH tedavisinde özellikle kombine tedaviler için umut vermektedir.

Anahtar kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, medikal tedavi, inflamasyon, immünite, biyomarker

ABSTRACT

Aim: Chronic prostatitis is a recent investigating factor in development, progression and treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). The new developments in this subject should be kept in mind in initial examination and medical treatment of BPH. It makes positive contribution on symptomatic treatment and quality of life. We aimed to evaluate the actual studies about the relationship between chronic prostatitis and BPH in this review.

New Findings: We evaluated the pathophysiology, immunology and anti-inflammatory treatment of chronic prostatitis according to recent multi center studies.

In conclusion, we thought that the importance of chronic prostatitis in development of BPH should be kept in mind in evaluation of lower urinary tract symptoms and treatment of BPH.

Key words: Benign Prostatic Hyperplasia, Medical treatment, inflammation, immunity, biomarker

İletişim (✉): muratkosan@yahoo.com

Yaşlanan erkelerdeki en sık ve önemli sağlık problemlerinden biri olan benign prostat hiperplazisi (BPH) ve kimi zaman da Prostat kanseri, hem etyolojisi hem de tedavisi ile ilgili olarak ürologların temel çalışma alanlarından. 50 yaş üstündeki erkelerde alt üriner sistem semptomları (AÜSS) çok sık görülmekte ve genel olarak da BPH ile ilişkilendirilmektedir (1). Gerek BPH ve gerekse prostat kanserinin etyopatogenez, prekanseröz lezyonları, histopatolojik ve mikroskobik gelişim süreçleri araştırılmaya devam edilmektedir. Bu iki klinik antite arasındaki ilişkinin yanı sıra, bunların prostatik inflamasyonla olan ilişkisi de çeşitli çalışmalara konu olmuştur (2). İn vivo ve in vitro çalışmaların yanı sıra klinik çalışmalarda BPH patogenezinde prostatik inflamasyonun rolü olduğunu gösteren bulgular bildirilmektedir (3). BPH'ne bağlı AÜSS'nin tedavisinde de bu nedenle bir hedef olarak kronik prostatin inflamasyon üzerinde durulmaktadır (4).

Prostatik inflamasyon

Çeşitli nedenlerle alınan prostat biyopsileri vecerrahi tedavi sonrasında prostatın histopatolojik değerlendirilmesi neticesinde sıklıkla

“İnflamatuar sürecin hücresel hasarlanmaya ve sonrasındaki iyileşme sürecinde eş zamanlı bir prostatik büyüme olabileceği bir hipotez olarak sunulmaktadır (5). Ayrıca prostatik hücreler ve bağışıklık hücreleri arasındaki ilişki de çeşitli çalışmalara konu olmaktadır.”

prostatik inflamasyon raporlanabilmektedir. Bu kimi zaman prostatite ait klinik belirtiler olmadan da gerçekleşmektedir. BPH'nin oluşumu ve gelişimi sürecinde hormonal faktörlerin yanı sıra, insülin rezistansı, sekonder hiperinsülnemi ve artan sempatik aktivite gündemdeki diğer konulardır. Buna ilave olarak, prostatik inflamasyonun bu gelişim ve patogenez sürecindeki rolü artan bir şekilde tartışılmaktadır

“Prostatik inflamasyonun temel hücresel komponenti T hücreleridir. B lenfositler ve makrofajlarda da artış olduğu bilinmektedir. İnflamasyonun neden olduğu doku hasarı, sitokinlerin salgılanmasına ve bazı büyüme faktörlerinin artmasına neden olmaktadır.”

(3). Birçok hücresel ve immünolojik faktör bundan sorumlu tutulmaktadır. İnflamatuar sürecin hücresel hasarlanmaya ve sonrasında iyileşme sürecinde eş zamanlı bir prostatik büyüme olabileceği bir hipotez olarak sunulmaktadır (5). Ayrıca prostatik hücreler ve bağıışıklık hücreleri arasındaki ilişki de çeşitli çalışmalara konu olmaktadır.

REDUCE çalışmaları, histolojik inflamasyonun %78'in üstünde bir oranka bulunabileceğini göstermekle birlikte, BPH ile ilişkisinin açık olmadığını vurgulamaktadır (6, 7). Di Silverio ve arkadaşları 3942 histolojik biyopsiye ait raporda prostatik inflamasyon varlığını %43 olguda saptamışlardır. Bunların da %69'unun kronik tip bir inflamasyon olduğunu göstermişlerdir (8). Araştırmacılar inflamasyonun ciddiyetinin de yaş ve prostat boyutuyla ilişkisini vurgulamışlardır. Prostatik dokuda ki inflamatuvar hücrelere bağlı olarak bu inflamasyonun derecesi ortaya konabilmektedir (9, 10).

“Bir çok hastada tek veya çok odaklı, çeşitli büyüklüklerde ve lokalizasyonlarda prostatik kalsifikasyonlar raporlanmaktadır. Kalsifikasyonlar, yaş ve semptomla bağlı olarak artan oranlarda bildirilmekte olup, genç hastalarda sıklıkla prostatin inflamatuvar hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir.”

Tablo 1. Prostatik inflamasyonun histolojik ve şiddet –saldırganlık- derecelendirmesi (13).

Histolojik Derece	Histolojik Şiddet / saldırganlık
0; inflamasyon yok	0; glandüler hücrelerle inflamatuvar hücreler arasında ilişki yok
1; Nodül olmaksızın, dağınık inflamatuvar hücre infiltrasyonu	1; İnflamasyon ve epitelyum arasında ilişki var
2; Yoğun olmayan lenfoid nodüller	2; Glandüler bozulma ile birlikte interstisyel infiltrasyon var
3; Yoğun, geniş inflamatuvar alanlar	3; Glandüler bozulma, > %25

Prostatik inflamasyonun temel hücresel komponenti T hücreleridir. B lenfositler ve makrofajlarda da artış olduğu bilinmektedir. İnflamasyonun neden olduğu doku hasarı, sitokinlerin salgılanmasına ve bazı büyüme faktörlerinin artmasına neden olmaktadır. BPH gelişim süreçlerinde bu proinflamatuvar sitokinlerin up-regülasyonunun da olduğu çalışmalarda rapor edilmektedir. Özellikle, interlökin 8'in (IL 8) BPH ve kronik prostatik inflamasyon arasındaki bağın temel faktörü olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu sitokinin prostatik epitelyal hücreden salınarak, Fibroblast büyüme faktörü (FGF 2), stromal ve epitelyal büyüme faktörlerinin salınımını indüklediği gösterilmiştir. Bu yolla, anormal prostatik hücre proliferasyonunu kontrol ettikleri bildirilmektedir. Sonuçta, BPH patofizyolojisindeki temel rolü, kronik inflamasyonun indüklediği lokal hipoksinin oynadığı söylenebilir. Böylece, reaktif oksijen radikallerinin salınımı yoluyla, neo-vaskülarizasyonu düzenleyen vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF, IL 8, FGF 7, Transforming büyüme faktörü, FGF beta ve FGF 2) salınmaktadır. Bu faktörler inflamasyonun yanı sıra, prostatik büyüme ile sonuçlanan stromal ve epitelyal hücre etkileşimine neden olmaktadır (5). Bunların yanı sıra, prostatik inflamasyonun başka patojenik faktörlerle ilişkileri de bildirilmektedir. Bunların bazıları, bakteriyel infeksiyonlar, kimyasal inflamasyona neden olan idrar reflüsü, diyetsel faktörler, hormonlar ve otoimmün faktörler ve bazen de bunların kombinasyonu olarak sıralanabilir(4).

Prostatik inflamasyon başka bir biomarkeri olarak stromal hücre kaynaklı monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) bildirilmiştir. Prostatik sekresyonda MCP-1 düzeyiyle prostat volümü ve makrofaj belirteci CD68 –mRNA düzeyinin ilişkisi gösterilmiştir (11). Üriner biomarkerler olarak, kemokin reseptör 7 (CCR-7), sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen (CTLA 4), indusbl T hücre ko stimulatör (ICOS) ve CD-40 ligand sayılabilir (12). Bu biomarkerlerle ilgili çalışmalar devam etmekte

olup, kronik prostatit tanısı için klinik pratikte kullanılması için yeni bilgilere ihtiyaç vardır.

Prostatik inflamasyonun değerlendirilmesi

Prostatik inflamasyonun histolojik tanısı, prostat kanseri araştırılması sırasında alınan biyopsi veya geçirilen prostat operasyonları sonrasında konulmaktadır. İnflamatuar hücrelerin prostatik dokuda oluşturduğu etki temel alınarak histolojik şiddetin –saldırganlığın- derecelendirmesi yapılmıştır. Sciarra ve arkadaşları, tarafından oluşturulmuş olan, histolojik derecelendirme Tablo 1'de gösterilmektedir. Prostatik inflamasyonun, patolojlarca raporlarda tanımlanması da ayrıca önerilmektedir (13).

Kronik prostatik inflamasyon ve prostatik kalsifikasyon:

AÜSS bulunan hastaların birçoğu çeşitli nedenlerle radyolojik değerlendirmeye alınmaktadır. Bu her zaman transrektal ultrason ile olmasa da en azından pelvik değerlendirmeyi içermektedir. Bir çok hastada tek veya çok odaklı, çeşitli büyüklüklerde ve lokalizasyonlarda prostatik kalsifikasyonlar raporlanmaktadır. Kalsifikasyonlar, yaş ve semptomla bağlı olarak artan oranlarda bildirilmekte olup, genç hastalarda sıklıkla prostatin inflamatuvar hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Daha yaşlı hastalarda farklı nedenler olabilmektedir. Prostatik kalsifikasyonlar intraprostatik kanallarda tıkanma ve prostatik salgıda ortaya çıkan değişikliklerle ilişkilendirilen inflamatuvar sürece neden olmaktadır (14).

Semptomatik dDeğerlendirme

Kronik prostatik inflamasyon, uluslar arası prostat semptom skoru (IPSS) temel alınarak obstrüktif ve iritativ semptomlar arasındaki

“Kronik prostatik inflamasyonun medikal tedavisinde üç temel ilaç grubu üzerinde durulmaktadır; non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (özellikle COX-2 inhibitörleri), vitamin-D reseptör agonistleri ve serenoa repens ekstraktları (19).”

ilişki REDUCE çalışmasında ortaya konmuştur (15). Akut inflamasyonla bu ilişki gösterilememiştir. Depolama skorlarındaki bozulmayla kronik inflamasyon arasındaki başka çalışmalarda da bildirilmiştir (16, 17). Bu çalışmalar, düşük ve yüksek dereceli inflamasyon olan hastalarda alfa-bloker veya 5 alfa redüktaz ile medikal tedavi altına alınan hastalarda inflamasyon derecesiyle ilişkili bir düzelme zamanı tespit edilmiştir. Daha da önemlisi, yüksek dereceli inflamasyon olan hastalar, akut üriner retansiyon veya tedavi cevapsızlığı nedeniyle operasyona alınma oranları da yüksek bulunmuştur (17).

Tedavi yaklaşımları

BPH'nin gelişim sürecinin dihidro testosteron (DHT) bağımlı bir büyüme ve alfa reseptör bağımlı depolama semptomlarıyla ilişkili olduğu söylenebilir. Kronik prostatik inflamasyon da bu süreçte etkili üçüncü bir faktör olarak sayılmaktadır (18). Bu üç faktörün temel alınacağı bir tedavi hedefi mantıklı görünmektedir. Dolayısıyla BPH'nin medikal tedavisi 5 alfa redüktaz inhibitörleri, alfa blokerler ve inflamatuvar sürece yönelik tedaviler düşünülerek planlanabilmektedir. Kronik prostatik inflamasyonun medikal tedavisinde üç temel ilaç grubu üzerinde durulmaktadır; non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (özellikle COX-2 inhibitörleri), vitamin-D reseptör agonistleri ve serenoa repens ekstraktları (19).

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar

Anti-inflamatuar ilaçların araziidonik asit yolağında çeşitli seviyelerde etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Özellikle, fosfolipaz A2, siklooksijenaz ve prostasiklin sentetaz inhibisyonu yoluyla gerçekleşen etkileri bulunmaktadır (20). Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlardan Diklofenak ile yapılan bir çalışmada, nokturnal poliüriye sekonder nokturi semptomunda anlamlı azalma gösterilmiştir. İdrar üretimi ve mesane hassasiyetinin azalmasıyla ilişkilendirilen bu etkiye rağmen, klinik olarak kullanımı, bu tip ilaçların uzun süreli kullanımının sakıncaları nedeniyle sınırlı kalmaktadır (21).

Siklooksijenaz -2 inhibisyonu: (COX-2 inhibitörleri)

COX-2 prostatik düz kastan ekspresyondadır. Tek başına veya kombinasyon tedavilerinde kullanımıyla ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu ilaçlarla artan prostaglandin sentezi ve anti-apoptotik Bcl-2 gen ekspresyonunda up-regülasyon olduğu gösterilmiştir (22). Celecoxib, Rofecoxib + 5 alfa redüktaz inhibitörü finasterid kombinasyonu, Tenoxicam + alfa bloker Doxazosin kombinasyonu yapılmış olan çalışmalar çeşitli semptomatik düzelmelere işaret etmektedir (23- 25). Ancak hem kombinasyon rejimlerinin netleşmesi, hem de histopatolojik komponentlerin aydınlatılması için çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitamini reseptör agonistleri

D vitamini agonistleriyle prostatik hücre proliferasyonunun azaldığı gösterilmiştir (26). Bunlardan Elokalsitol, kalsitriol analogu olup, prostat büyümesini inhibe ettiği bildirilmektedir (27). Hem spesifik prostat büyüme faktörlerinin inhibisyonu hem de apoptozun indüklendiği gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerden IL 8 stimülasyonu, bu yolla aktive edilen kalsiyum duyarlı Rho/ Rho-kinaz yolağının aktivasyonu olduğu bildirilmiştir (19). Böylece, BPH patogenezindeki hem immünolojik hem de anti-inflamatuar süreçlerin bir etkileşimiyle potansiyel

“Yüksek semptomatik klinik tablo, büyük prostat dokusu, progresyonun gözleniyor olması, inflamasyonun da tedavi planlanırken hedef olarak göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.”

bir terapötik etki muhtemel görünmektedir. Bu tedaviler henüz klinik yer bulamamıştır.

Serenoa repens'in hexanic ekstraktı

Uzun yıllardır klinikte kullanılmakta olan bir ekstrakttır. Antiandrojenik, antiproliferatif (apoptozis/ proliferasyon arasında değişimler) ve anti-inflamatuar etkisi yoluyla etkinlik göstermektedir (19). Serenoa repens ekstraktı, araziidonik asit yolağını bloke ederek etki göstermektedir. Bunu da prostaglandin ve lokotrien (LT) inhibisyonu yoluyla yapmaktadır. Ayrıca, B lenfosit, IL 1 beta, TNF alfa ve anti-inflamatuar genlerin ekspresyonunda azalma olduğu, prostat ve vasküler alanda, lökosit ekstravazasyonundan korunmayı (MCP 1 ve vasküler adhesyon molekülü 1'in azalması) sağladığı gösterilmiştir (28). Bu tedaviyle bir çok inflamasyon ilişkili belirteçte azalmalar olduğu da bildirilmiştir (19).

Sonuç

BPH başta olmak üzere bir çok prostatik hastalığın gelişim ve tedavisi karmaşık patofizyolojik süreçlerle açıklanmaktadır. Hormonal ve genetik faktörler dışında, inflamasyon, BPH gelişimi ve progresyonunda tartışılmaktadır. Yüksek semptomatik klinik tablo, büyük prostat dokusu, progresyonun gözleniyor olması, inflamasyonun da tedavi planlanırken hedef olarak göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Andersson SO, Rashidkhani B, Karlberg L, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in men aged 45-79 years: a population-based study of 40 000 Swedish men. *BJU Int*; 2004; 94(3):327-31.
2. Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, et al. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur Urol* 2009; 55(4):864-75.
3. Ficarra V, Sekulovic S, Zattoni F, et al. Why and how to evaluate chronic prostatic inflammation. *Eur Urol* 2013; 12(5):110-5.
4. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol* 2011; 60(1):106-17.
5. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH) *BJU Int* 2013; 112(4):432-41.
6. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, et al. Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histological inflammation: baseline data from the REDUCE chemoprevention trial. *J Urol* 2007; 178 (3 Pt 1):896-900.
7. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol* 2008; 54(6):1379-84.
8. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003;43(2):164-75.
9. Irani J, Levillain P, Goujon JM, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997; 157(4):1301-3.
10. Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate* 2009; 69(16):1774-80.
11. Fujita K, Ewing CM, Getzenberg RH, ET AL. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) is associated with prostatic growth dysregulation and benign prostatic hyperplasia *Prostate* 2010; 70(5):473-81.
12. Robert G, Smit F, Hessels D, et al. Biomarkers for the diagnosis of prostatic inflammation in benign prostatic hyperplasia *Prostate* 2011; 71(15):1701-9.
13. Sciarra A, Di Silverio F, Salciccia S, et al. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *Eur Urol* 2007; 52(4):964-72.
14. Shoskes DA, Lee CT, Murphy D, et al. Incidence and significance of prostatic stones in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome *Urology* 2007; 70(2):235-8.
15. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial *Eur Urol* 2008; 54(6):1379-84.
16. Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis *Prostate* 2009; 69(16):1774-80.
17. Kwon YK, Choe MS, Seo KW, et al. The effect of intraprostatic chronic inflammation on benign prostatic hyperplasia treatment *Korean J Urol* 2010; 51(4):266-70.
18. Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahan S, Laze J, Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol* 2013; 23(1):5-10.
19. de la Taille A. Therapeutic Approach: The Importance of Controlling Prostatic Inflammation *Eur Urol* 2013; 12(5):116-22.
20. Paubert-Braquet M, Mencia Huerta JM, Cousse H, Braquet P. Effect of the lipidic liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 57(3):299-304.
21. Addla SK, Adeyoju AB, Neilson D, O'Reilly P. Diclofenac for treatment of nocturia caused by nocturnal polyuria: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Eur Urol* 2006; 49(4):720-6.
22. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2003; 191(2):125-35.
23. Falahatkar S, Mokhtari G, Pourreza F, et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Urology* 2008; 72(4):813-6.
24. Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M, et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2005;47(1):72-8; discussion 78-9.
25. Ozdemir I, Bozkurt O, Demir O, et al. Combination therapy with doxazosin and tenoxicam for the management of lower urinary tract symptoms. *Urology* 2009; 74(2):431-5.
26. Colli E, Rigatti P, Montorsi F, et al. BXL628, a novel vitamin D3 analog arrests prostate growth in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2006; 49(1):82-6.
27. Crescioli C, Ferruzzi P, Caporali A, et al. Inhibition of prostate cell growth by BXL-628, a calcitriol analogue selected for a phase II clinical trial in patients with benign prostate hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(4):591-603.
28. Latil A, Libon C, Templier M, et al. Hexanic liposterolic extract of *Serenoa repens* inhibits the expression of two key inflammatory mediators, MCP-1/CCL2 and VCAM-1, in vitro. *BJU Int* 2012; 110(6 Pt B):E301-7.