

# Inflamasyonun Benign Prostat Hiperplazisi etiopatogenezindeki rolü

## The role of inflammation in the etiopathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)

Dr. Ali Tekin

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce

### ÖZET

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), yaşlanan erkekte oldukça yaygın bir durumdur. BPH'nın etiopatogenezini henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, son dönemde elde edilen veriler prostatik inflamasyonun önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir. Geniş kesitsel ve toplumsal ölçekte çalışmalar erken yaşlarda geçirilen prostatitin daha ileri yaşlarda BPH gelişmesi riskini arttırdığını göstermektedir. BPH ile ilişkili alt üriner sistem (AÜS) yakınmaları olan bireyler arasında, kronik prostat inflamasyonu olanların *International Prostate Symptom Score (IPSS)* skoru, olmayanlara göre daha yüksektir. Ayrıca, inflamasyon şiddeti arttıkça *IPSS* skoru da artmaktadır. Prostatik inflamasyonun hem varlığı hem de şiddeti BPH progresyonunu (semptom artışı, akut üriner retansiyon, cerrahi gerekliliği) belirleyicidir.

Kanıt dayalı veriler nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımının prostat büyümesini, alt üriner sistem (AÜS) semptomları progresyonunu, idrar akım hızında azalmayı ve PSA yükselmesini engelleyebileceğini veya geciktirebileceğini göstermektedir.

Inflamasyonun hangi mekanizma ile BPH oluşumuna neden olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmaya bağlı immünite zayıflaması ile birlikte hormonal değişikliklerle ilişkili gibi görünmektedir. Prostat antijenlerini görmemeyi sağlayan baskılayıcı hücrelerin azalması ve proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle yıkıcı inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sonucu gelişen zincirleme olaylarla BPH oluştuğu düşünülmektedir.

Prostat inflamasyonu ve BPH ilişkisi, temel ve klinik ürolojik araştırmaların ana konularından biri olmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** prostatit, benign prostat hiperplazisi, inflamasyon

### ABSTRACT

Benign prostatic hyperlasia (BPH) is a common condition in elderly male. Although the etiopathogenesis of BPH has not been clarified, recent evidence suggests a critical role of prostatic inflammation. Large cross-sectional and population based studies suggest a link between having a diagnosis of clinical prostatitis at earlier ages and the development of BPH in the elderly. Also, histologic prostate inflammation predicts the symptom severity in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with BPH. Those men with a chronic prostatic inflammation tend to have a higher *International Prostate Symptom Score (IPSS)* than who without. The severity of prostatic inflammation also show a significant association with the severity of LUTS. Both the presence and severity of inflammation can predict BPH progression defined as worsening of LUTS, acute urinary retention, and the necessity of surgery.

Evidence based data show that use of nonsteroidal antiinflammatory drugs may prevent or delay symptom progression, decreased urinary flow, and increase in serum PSA.

Although not clearly defined, the mechanism by which prostatic inflammation lead to development of BPH is likely to be associated with an age-dependent weakening of the immune system and a modified hormonal secretion, leading to deterioration of a population of suppressor cells that actively suppresses the recognition of prostatic antigens and an increase in proinflammatory cytokines such as IL-6, IL-8, and IL-15. Infiltration of the prostate by inflammatory cells and subsequent cascade of events leads to BPH.

The relationship between prostatic inflammation and BPH should be one of the main topics for basic and clinical research in urology.

**Key words:** prostatitis, Benign Prostatic Hyperplasia, inflammation

İletişim (✉): aaftekin@tr.net

**B**enign Prostat Hiperplazisi (BPH), prostatik glandüler ve stromal hücrelerin progresif hiperplazisi olarak tanımlanabilir. Klinik BPH ise benign prostat büyümesi ile ilişkili mesane çıkımı obstrüksiyonundan kaynaklanan alt üriner sistem (AÜS) yakınmalarını ifade eder.

BPH, yaşlanan erkekte oldukça yaygın bir durumdur. Histolojik BPH 51-60 yaş arasında %42, 61-70 yaş aralığında %70 ve 80 yaş üzeri erkeklerin %90'ında mevcuttur (1, 2). Mesane çıkımı tıkanıklığı

nedeniyle ciddi komplikasyonlara neden olma potansiyeli taşımakla birlikte, BPH, günümüzde nadiren hayatı tehdit edici hale gelir. Kronik ve sıklıkla progresif bir durum olması nedeniyle, daha sıklıkla yaşam kalitesine olumsuz etkileri sözkonusudur.

Bugüne kadar birçok etken suçlanmış olmakla birlikte, BPH'nın etiopatogenezini henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. BPH gelişmesinde rolü kesinleşmiş iki risk faktörü "yaşlanma" ve "fonksiyonel bir testis" (androjenler) varlığıdır.

*“İğne biyopsisi örneklerinde %70'lere varan oranlarda (3-6), benign prostat büyümesi nedeniyle yapılan transüretal rezeksiyon (TURP) doku örneklerinde ise %100'lere varan oranlarda rapor edilmektedir.”*

Prostatik inflamasyon, prostat sıvı ve doku örneklerinde sıkça rastlanan bir durumdur (3-8). İğne biyopsisi örneklerinde %70'lere varan oranlarda (3-6), benign prostat büyümesi nedeniyle yapılan transüretal rezeksiyon (TURP) doku örneklerinde ise %100'lere varan oranlarda rapor edilmektedir (7). Prostatik inflamasyonun varlığı iyi tanımlanmış, ancak neden olduğu henüz aydınlatılmamıştır. Büyük olasılıkla da multifaktördür. Suçlanan potansiyel etkenler arasında bakteriyel enfeksiyonlar, intraprostatik idrar reflüsü ile birlikte kimyasal inflamasyon, hormonlar, diyet, metabolik sendrom ve otoimmünite sayılabilir (9-14).

İnflamasyonun BPH etiolojisinde yer alabileceğine dair ilk tartışma aslında bundan yaklaşık 75 yıl önce başlamıştır (15). Ancak, izleyen yıllarda “embriyonal tekrar uyanış” teorisi daha popüler hale gelmiş (16) ve uzun bir süre inflamasyon ve BPH ilişkisi sorgulanmamıştır. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında prostatik inflamasyona ilişkin tartışma kapısı tekrar aralanmıştır (17, 18). Son 10 yılda literatüre eklenen kanıta dayalı veriler inflamasyonun BPH ile ilişkisinin daha derinden irdelenmesinin gereğini ortaya koymaktadır (6, 19-21).

Bu yazıda, prostatik inflamasyonun BPH etiopatogenezindeki rolü güncel literatür bilgileri eşliğinde tartışılacaktır.

## **Prostatik inflamasyon ve klinik prostatit**

Prostatik inflamasyon, *National Institute of Health (NIH)* sınıflaması ile dört temel kategoriye ayrılmıştır: Akut (kategori I) ve kronik (kategori II) bakteriyel prostatitler, non bakteriyel prostatit (kategori III; IIIA: inflamatuvar, IIIB: non-inflamatuvar) ve asemptomatik (kategori IV) prostatik inflamasyon (22). Prostatit, geleneksel olarak mikrobiyolojik ve/veya inflamatuvar bulguların eşlik ettiği

klirik bir durumu ifade eder. Bakteriyel prostatitler (kategori I ve II) için bu tanımlar geçerli olmakla birlikte, kategori III ve kategori IV prostatit için durum daha karmaşıktır (23). Prostatit yakınmaları olan hastaların dahil edildiği geniş ölçekli *National Institute of Health Chronic Prostatitis Cohort (NIH-CPC)* çalışmasında, prostatik inflamasyonun prostatit semptomlarının şiddetini belirleyici olmadığı bildirilmiştir (24). Aynı çalışmanın veritabanında yer alan 463 hastanın prostat sıvısı 121 normal kontrol birey ile karşılaştırılmış, x400 büyütmede >5 lökosit sayılması kriterine göre hasta grubunda %50, kontrol grubunda ise %40 oranında prostatik inflamasyon saptanmıştır. Prostat sıvısındaki lökosit sayıları hasta grubunda daha yüksek olmakla birlikte, hiçbir yakınması olmayan bireylerde de beklenmedik şekilde yüksektir (25).

Histolojik inflamasyon ve klinik prostatit yakınmaları arasındaki ilişki konusunda en geniş literatür bilgisi *REduction by DUtasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE)* çalışması veritabanından gelmektedir (26). Serum prostat-spesifik antijen (PSA) düzeyi yüksek ve prostat biyopsisi benign olan 5597 katılımcı bireyin büyük çoğunluğunda (%78) kronik prostatik inflamasyon belirlenmiştir (6). Bu, yaşlanan erkekte prostat inflamasyonunun yaygın bir durum olduğunun güçlü bir göstergesidir. Bu çalışmada, “kronik prostatit semptom indeksi” skoru ve histolojik inflamasyon varlığı arasında güçlü bir ilişki olmamakla birlikte, inflamasyon derecesi ile semptom şiddeti arasında istatistiksel önemli bir pozitif korelasyon vardır.

## **Klinik prostatit, prostatik inflamasyon ve BPH**

Histolojik BPH ile AÜS yakınmaları insidansı paralellik gösterir. Elli yaş üzeri her iki erkekte birinde, kalan yaşam süresi içinde prostat büyümesi ile ilişkili AÜS yakınmaları ortaya çıkacağı hesaplanmaktadır (27). Yaşlanan erkekte hem BPH ile ilişkili AÜS yakınmaları hem de prostatit yakınmaları sıktır. Örneğin, 50 yaş üstü erkeklerin %8'i son bir hafta içinde prostatit yakınmaları öyküsü vermektedir (28). BPH ile ilişkili AÜS yakınmaları ve prostatit yakınmalarını birbirinden ayırt etmek zordur (29). Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlık çalışanları arasında yapılan bir araştırmada, prostatitli bireylerin %57'sinde eşlik eden BPH öyküsü de mevcuttur. Benzer şekilde, BPH'lı bireylerin %39'u aynı zamanda prostatit öyküsü de vermektedir (30). Acaba erken yaşlarda geçirilen klinik prostatit daha sonraki BPH gelişimi için bir risk faktörü

*“Prostatit tanısı olan erkeklerin olmayanlara göre izleyen yıllarda BPH tedavisi alma (%32'ye karşı %21, p<0.0001) ve akut üriner retansiyon (%12'ye karşı %8, p = 0.01) riski de daha yüksektir.”*

müdür? Bu önemli sorunun kesin yanıtı bilinmemekle birlikte, geniş kesitsel çalışmalar (31) ve toplumsal ölçekte ileriye dönük izlem çalışmaları (32) erken yaşlarda geçirilen prostatitin daha ileri yaşlarda BPH gelişmesi riskini arttırdığını göstermektedir. Sutcliffe ve arkadaşları, 4608 hasta ve yaklaşık 18000 kontrol birey ile yaptıkları çalışmada, prostatit öyküsü pozitifliği olanlarda BPH [prostat büyümesi nedeniyle cerrahi geçirme ve/veya şiddetli AÜS yakınmaları (*International Prostate Symptom Score, IPSS* >15)] riskinin prostatit öyküsü olmayanlara göre 1.6 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (31). Benzer şekilde, Olmsted County izlem programında (32), prostatit nedeniyle tedavi almış olmak, ileri yaşlarda prostat büyümesi, BPH veya AÜS yakınmaları gelişme riskini 2.4 kat arttırmaktadır. Prostatit tanısı olan erkeklerin olmayanlara göre izleyen yıllarda BPH tedavisi alma (%32'ye karşı %21, p<0.0001) ve akut üriner retansiyon (%12'ye karşı %8, p = 0.01) riski de daha yüksektir. Prostatit tanısı ile BPH semptomlarının ortaya çıkması arasında ortalama 8.1 yıllık süre geçmektedir. Ancak, yazarların tartışma bölümünde vurguladıkları gibi, hekim tarafından koyulan prostatit tanısının gerçekte inflamasyonu mu yoksa erken dönem BPH yakınmalarını mı temsil ettiği belirsizdir (32).

REDUCE çalışmasına alınan hasta özelliklerine bakıldığında (ortalama 46 ml prostat hacmi, yüksek IPSS skoru ve benign rektal muayene ve benign prostat biyopsisi), çalışma popülasyonunda BPH'nın oldukça yaygın olduğu tahmin edilebilir (6, 26). Bu çalışmada, kronik prostatik inflamasyonlu bireylerde IPSS skoru, olmayanlara göre daha yüksektir. Aradaki fark klinik olarak sınırlı olmakla birlikte istatistiksel olarak önemlidir. Ayrıca, kronik inflamasyonun derecesi arttıkça IPSS skoru da artmaktadır. Bu bulgular, prostatik inflamasyonun BPH'daki rolünü destekler niteliktedir (6).

*“...günlük NSAİ kullanımı ile prostat büyümesi, orta-ağır AÜS semptomları gelişmesi, idrar akım hızında düşme ve PSA yükselmesi ile negatif bir istatistiksel ilişki saptanmıştır.”*

Eğer prostat inflamasyonu ve BPH semptomları ilişkili ise, antiinflamatuvar ajanların BPH semptomlarını gidermede yararlı olması beklenir. Bu bağlamda, ağrı kesici ve inflamasyon giderme etkinliği iyi bilinen nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlardan biri olan ibuprofen alfa-1 blokör doksazosin ile birlikte deneysel bir çalışmada sınanmıştır. Her iki ajan BPH hücre serilerinde apoptozisi indüklemiştir. Ayrıca ibuprofen, semptomatik BPH’da prostattan eksprese edilen JM-27adlı bir proteini etkin bir şekilde baskılamıştır (33). Bu pozitif sonuçlara rağmen, antiinflamatuvar ajanların BPH tedavisindeki yeri konusunda klinik veri maalesef yetersizdir. Az sayıdaki çalışmalardan birinde, Di Silverio ve arkadaşları BPH ile ilişkili AÜS semptomları olan 46 hastayı 24 hafta süreyle finasterid veya finasterid ve COX-2 inhibitörü rofekoksib almak üzere randomize etmişlerdir. Çalışma sonunda, semptomatik düzelme iki tedavi kolunda benzer olmakla birlikte, erken dönemde (4 hafta) kombinasyon tedavisi daha etkindir. Bu ilginç bulgu, finasteridin etkisi henüz ortaya çıkmadan rofekoksibin faydalı etkisini çabuk göstermesi olarak yorumlanmıştır (34). İnflamasyonun giderilmesinin potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğini destekleyen önemli bir literatür bilgisi de, St Sauver ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği toplumsal ölçekte bir anket ve klinik değerlendirme çalışmasından gelmiştir (35). Bu çalışmada, günlük NSAİ kullanımı ile prostat büyümesi, orta-ağır AÜS semptomları gelişmesi, idrar akım hızında düşme ve PSA yükselmesi ile negatif bir istatistiksel ilişki saptanmıştır.

BPH tedavisinde kullanılan farklı fitoterapötik ajanların da en önemli etki mekanizmalarından biri antiinflamatuvar etkileridir (36).

## **İnflamasyonun BPH patogeneziindeki rolü**

Prostat, barsaklar ve akciğer gibi aktif bir savunma düzeneğine sahip bir organdır. Stromada dağınık ve intraepitelial yerleşimli

T ve B lenfositler, makrofaj ve mast hücrelerinden oluşan az miktarda lökosit barındırır (37). Yardımcı (helper) (CD4+) sitotoksik/süpresör (CD8+) T hücreler ve B lenfositleri bir denge halindedir. CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin prostattaki işlevleri tam olarak bilinmemektedir. CD4+ T lenfositleri inflamasyonu artırıcı sitokin salınımı yanında öldürücü hücrelere antijen sunucu işlevlerine sahiptir. CD8+ hücreleri ise immün bariyer oluşturarak sperm hücreleri ve diğer prostat ögelerini otoimmün yanıtın koruduğu sanılmaktadır (38). Prostatik inflamasyonun patogenezi oldukça karmaşıktır ve henüz tam aydınlatılamamıştır. Çok basitçe anlatmak gerekirse, prostatik inflamasyonda, özellikle lenfoid agregatlarda CD8+/CD4+ oranı CD4+ lehine değişmiştir (39). Stromal hücreler ve lenfositlerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin artışı daha fazla inflamatuvar hücrenin burada birikmesine neden olabilir.

Son 10-15 yıldır elde edilen kanıta dayalı bilimsel veriler inflamasyonun histolojik BPH ilerlemesinde önemli rolü olabileceğini telkin etmektedir. Ana yapısını aktive olmuş T-lenfositleri ve makrofajlardan oluşan kronik inflamatuvar infiltrasyon sıkça BPH nodülleri ile yakın ilişkilidir (40,41). Bu hücreler, BPH’da fibromusküler proliferasyonu indükleyebilen sitokinler IL-2 ve gama interferonu sentezleme potansiyeline sahiptir (42). IL-6, IL-8 ve IL-15 gibi sitokinler, T-lenfositlerin bu alana daha fazla çekilmesine neden olur. Ortamdaki diğer hücreler yok edilir. Ölen hücrelerin boşalttığı alan Th0/Th3 immün yanıt süreci içinde fibromusküler nodüller tarafından doldurulur (43).

Lökositlerin BPH dokusunda neden biriktikleri bilinmemekle birlikte, yakın geçmişte elde edilen temel araştırma verilerine dayanarak birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bir kere, BPH’da ekspresyonu artan pro-inflamatuvar sitokinler IL-6, IL-8 ve IL-17 otokrin veya parakrin mekanizmalarla (43, 44) ya da COX-2 ekspresyonunu arttırarak (45) kronik immün yanıtı ve fibromusküler proliferasyonu uyarır. Diğer yandan, semptomatik BPH dokusunda makrofaj inhibitör faktör-1 gibi inflamasyonu baskılayıcı sitokinler azalmış olabilir (46). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmaların bulguları, nonbakteriyel prostatite dirençli sıçanlarda otoimmünitenin baskılanmasının bazı T-lenfosit alt tiplerinin fonksiyonu olabileceğini düşündürmektedir (47). Eldeki bilimsel verilere göre, yaşlanmaya bağlı immünite zayıflaması ile birlikte hormonal değişiklikler, prostatik antijenleri görmemeyi sağlayan baskılayıcı hücrelerin bozulmasına ve yavaş yavaş

*“İnflamasyon olan bireylerde olmayanlara göre klinik progresyon (semptom artışı, akut üriner retansiyon, cerrahi gerekliliği) olasılığı daha yüksektir.”*

lenfositlerin prostati infiltrate etmesi sonucu gelişen zincirleme olaylarla BPH oluştuğu tahmin edilmektedir (19).

## **İnflamasyon BPH progresyonu açısından bir risk faktörü müdür?**

BPH tedavisinde finasterid, doksazosin, veya bu iki ilacın kombinasyonunun sırandığı *Medical Treatment of Prostatic Symptoms (MTOPS)* çalışmasında, 1197 bireyin %43’ünde tedavi öncesi prostat biyopsilerinde kronik prostatit saptanmıştır (48). Yapılan analizlerin sonuçları, histolojik inflamasyonun BPH progresyonu açısından risk faktörü olduğu hipotezini destekler nitelikteydi. İnflamasyon olan bireylerde olmayanlara göre klinik progresyon (semptom artışı, akut üriner retansiyon, cerrahi gerekliliği) olasılığı daha yüksektir. Kronik inflamasyonlu hastalar için genel klinik progresyon ve cerrahi gerekliliği sırasıyla %21 ve %5.6’dır. Bu oranlar inflamasyon olmayan bireylerde sırasıyla %13.1 ve %3.9’dur. Prostat inflamasyonu olmayan bireylerde çalışma boyunca hiç akut idrar retansiyonu olmazken inflamasyonlu hastalardaki akut retansiyon oranı %7.3’tür (p = 0.003) (48).

REDUCE çalışmasında elde edilen veriler de MTOPS gözlemlerini doğrular niteliktedir (6, 49). Protokole dahil edilen bireylerin çoğunda semptomatik benign prostat büyümesi söz konusudur. Histolojik inflamasyon ile IPSS dahil olmak üzere klinik değişkenler arasında çalışma başlangıcında ve sonunda istatistiksel ilişki olup olmadığının araştırılması çalışma protokolünde yer almaktadır. Başlangıç değerlendirmesinde, kronik inflamasyon ve IPSS değişkenleri arasında güçlü bir istatistiksel ilişki vardır. İnflamasyon şiddetindeki artışa paralel olarak AÜS yakınmaları da ağırlaşmaktadır (daha yüksek IPSS skoru) (49). Bu çalışma sonuçlandığında prostatik inflamasyonun BPH progresyonuna etkisi daha iyi anlaşılabilir.

Eğer inflamasyon ve BPH arasında gerçekten bir neden-sonuç ilişkisi varsa, BPH

progresyonu ile birlikte inflamasyon daha yüksek oranda saptanmalıdır. BPH cerrahisi geçiren hastalarda yaptıkları bir çalışmada Mishra ve arkadaşları ağır semptomlu (üriner retansiyon) hastalarla daha hafif semptomlu (retansiyonda olmayıp AÜS yakınmaları nedeniyle cerrahi yapılan) bireyleri karşılaştırmışlar ve ağır semptomlu olgularda daha yüksek oranda histolojik inflamasyon saptamışlardır (%70'e karşı %45) (50).

## Prostatik inflamasyona özgü bir belirteç olabilir mi?

Küçük ölçekli ve tek merkezli bir çalışmada BPH ile ilişkili prostatik inflamasyonun biyobelirteci olarak inflamasyon ve oksidatif stres indeksi olan serum malondialdehit araştırılmış ve yararlı bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (51). Serum malondialdehit düzeyi BPH hastalarında daha yüksek ve serum PSA düzeyi ile yüksek uyum göstermektedir. Bu bulgular umut verici olmakla birlikte, başka araştırmalarla da doğrulanması gereklidir.

Sitokinler ve inflamasyon mediyatörleri prostatik inflamasyonun patogenezinde

önemli rol oynarlar. Örneğin, stroma ve epitel hücrelerinde proliferasyonu uyarabilen IL-8'in BPH hücre kültürlerindeki artmış ekspresyonu, bu sitokinin BPH dokusunun büyümesine katkısı olabileceği hipotezini güçlendirmektedir (52). İnflamatuar (tipIIIA) ve noninflamatuar (tipIIIB) nonbakteriyel prostatitli, BPH'lı ve sağlıklı kontrol bireylerde seminal plazma düzeyleri araştırılan çok sayıda sitokinden sadece IL-8 prostat inflamasyonu ve BPH ilişkili bulunmuştur (53). Penna ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bu çalışmada, TURP ile doku materyali elde edilen 13 BPH'lı hastanın tamamında prostatik inflamasyon vardır; bu hastaların 11'inde (%85) immünohistokimyasal boyama ile IL-8 artışı saptanmıştır (53).

Bir inflamasyon belirteci olan C-reaktif protein de BPH ile ilişkili AÜS yakınmaları ile birlikte artış eğilimi göstermekte ancak istatistiksel önemlilik sınırına ulaşmamaktadır (54). Çelişkili gibi görünen bu sonuçlar aslında şaşırtıcı değildir. Çünkü biyobelirteç olarak test edilen bu moleküllerin çoğu aynı zamanda genel inflamasyon göstergeleri olup prostata özgü değildir.

Ancak, BPH progresyonu açısından risk altındaki bireylerin belirlenmesi, optimal tedavi seçimi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olabilecek belirteçlerin elde edilmesini sağlayacak daha sonraki çalışmalara öncülük etmeleri bakımından önemlidir.

Sonuç olarak, mevcut literatür verileri, semptomatik olsun veya olmasın, prostatik inflamasyonunun hem histolojik BPH oluşmasında, hem de BPH ile ilişkili AÜS yakınmalarının ortaya çıkması ve progresyonunda önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Geniş ölçekli çalışmalar ve antiinflamatuar ilaçlarla deneysel veya küçük ölçekli klinik çalışmalar bu konuyu aydınlatmaya büyük katkı sağlamışlardır.

Inflamasyonun hangi mekanizma ile BPH oluşturduğu tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmaya bağlı immünite zayıflaması ile birlikte hormonal değişikliklerle ilişkili gibi görünmektedir. Önümüzdeki zaman içinde, prostat inflamasyonu ve BPH ilişkisi, temel ve klinik ürolojik araştırmaların ana konularından biri olmalıdır.

## Kaynaklar

1. Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Curr Opin Urol* 2006; 16:5-10.
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132:474-9.
3. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS et al: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154:407-503.
4. Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V et al. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates-is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? *J Urol* 2008; 179:1736-40.
5. Potts JM: Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2000; 164:1550-3.
6. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP et al. Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histologic inflammation: baseline data from the REDUCE chemoprevention trial. *J Urol* 2007; 178:896-901.
7. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999; 84:976-81.
8. Tekin A, Yuksel A, Tekin S, Gumrukcu G, Aslan AR, Sengor F. Post prostatic massage examination for prediction of asymptomatic prostatitis in needle biopsies: a prospective study. *J Urol* 2009, 182:564-569.
9. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Prostatic corpora amylacea and crystalloids: similarities and differences on ultrastructural and histochemical studies. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1996; 28:141-50.
10. Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol* 2006; 16:25-9.
11. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440:237-41.
12. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:256-69.
13. Sciarra A, Di Silverio F, Salsiccia S et al. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *Eur Urol* 2007; 52:964-72.
14. Penna G, Fibbi B, Maggi M, Adorini L. Prostate autoimmunity: from experimental models to clinical counterparts. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5:577-86.
15. Moore RA. Inflammation of the prostate gland. *J Urol*. 1937; 38:173-82.
16. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. *Urol Clin North Am* 1990; 17:477-86.
17. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: A histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979; 121:755-60.
18. Schaeffer AJ, Wendel EF, Dunn JK, Grayhack JT. Prevalence and significance of prostatic inflammation. *J Urol*. 1981; 125:215-9.
19. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate*. 2002; 52:43-58.
20. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *European Urology* 2007; 51:1202-16.
21. Sciarra A, Di Silverio F, Salsiccia S et al. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *European Urology* 2007; 52: 964-972.
22. Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282:236-7.
23. Nickel JC. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2008; 35:109-15.
24. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR et al. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the NIH chronic prostatitis cohort (CPC) study. *J Urol* 2002; 168:1048-53.
25. Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ et al. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol* 2003; 170:818-22.
26. Andriole G, Bostwick D, Brawley O et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol* 2004; 172:1314-7.
27. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132:474-9.

28. Nickel JC, Downey J, Hunter D et al. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *J Urol* 2001; 165:842-5.
29. Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Current Opinion in Urology* 2006; 16:5-10.
30. Collins MM, Meigs JB, Barry MJ et al. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol* 2002; 167:1363-6.
31. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM et al. Sexually transmitted infections, prostatitis, ejaculation frequency, and the odds of lower urinary tract symptoms. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162:898-906.
32. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME et al. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2008; 71:475-9.
33. Minnery CH, Getzenberg RH. Benign prostatic hyperplasia cell line viability and modulation of JM-27 by Doxazosin and Ibuprofen. *J Urol* 2005; 174:375-9.
34. Di Silverio F, Bosman C, Slavatori 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; 47:72-9.
35. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME et al. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *American Journal of Epidemiology*. 2006; 164:760-8.
36. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? *Mechanisms of action*. *J Urol* 2004; 172:1792-9.
37. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:256-69.
38. Vykhovanets EV, Resnick MI, Marengo SR. The healthy rat prostate contains high levels of natural killer-like cells and unique subsets of CD4+ helper-inducer T cells: implications for prostatitis. *J Urol* 2005; 173:1004-10.
39. Di Carlo E, Magnasco S, D'Antuono T et al. The prostate-associated lymphoid tissue (PALT) is linked to the expression of homing chemokines CXCL13 and CCL21. *Prostate* 2007; 67:1070-80.
40. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979; 121:755-60.
41. Steiner G, Gessl A, Kramer G et al. Phenotype and function of peripheral and prostatic lymphocytes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994; 151:480-4.
42. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate* 2002; 52:43-8.
43. Steiner G, Stix U, Handisurya A et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Lab Invest* 2003; 83:1131-46.
44. Konig JE, Senge T, Allhoff EP et al. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Prostate* 2004; 58:121-9.
45. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate* 2004; 61:60-72.
46. Kakehi Y, Segawa T, Wu XX et al. Down-regulation of macrophage inhibitory cytokine-1/prostate derived factor in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2004; 59:351-6.
47. Vykhovanets EV, Resnick MI, Marengo SR. The healthy rat prostate contains high levels of natural killer-like cells and unique subsets of CD4+ helper-inducer T cells: implications for prostatitis. *J Urol* 2005; 173:1004-10.
48. Roehrborn CG. Definition of at-risk patients: baseline variables. *BJU Int* 2006; 97(Suppl 2): 7-11.
49. 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; 54:1379-84.
50. Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C et al. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? *BJU Int* 2007; 100:327-31.
51. Merendino RA, Salvo F, Saija A et al. Malondialdehyde in benign prostatic hypertrophy: a useful marker? *Mediators Inflamm* 2003; 12:127-8.
52. Castro P, Xia C, Gomez L et al. Interleukin-8 expression is increased in senescent prostatic epithelial cells and promotes the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2005; 60:153-9.
53. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin-8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007; 51:524-33.
54. Rohrmann S, DeMarzo AM, Smit E, et al. Serum Creactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Prostate* 2005; 52:43-58.