

# Kan androjen düzeyleri ile BPH arasında bir ilişki var mıdır?

Dr. Murat Çakan, Dr. Uğur Altuğ

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

## ÖZET

Prostat dokusunun embriyogenik olarak oluşumu ve gelişmesi için androjene bağımlı olduğu bilinmektedir. Buna karşın androjenler ile prostat hastalıkları (BPH ve prostat kanseri) arasındaki ilişkide belirsizlikler vardır. BPH yaşlı erkeklerde sıkça görülen ve klinik olarak prostat büyümesi ve alt üriner sistem semptomları ile karakterize bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak belli değildir. BPH gelişmesi için yaş ve androjenlerin varlığı esastır. Androjenler (özellikle testosteron ve dihidrotestosteron) BPH patogenezinde önemli olsa da BPH'nın neden androjenlerin azaldığı ileri yaşlarda oluştuğu ve periferik kan androjen seviyeleri ile BPH arasında bir ilişki bulunup bulunmadığı belirsizdir. İlk yapılan çalışmalarda BPH'lılarda kan androjen düzeyi daha yüksek bulunsada bu çalışmaların çoğu kesitsel, vaka sayısı az ve istatistiksel değerlendirmede hatalar içermektedir. Günümüzde yapılan çalışmalarda ise kan androjen düzeyleri ile BPH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu veriler BPH gelişiminin androjen seviyelerinden ziyade kompleks hormonal değişimler ve büyüme faktörleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

## ABSTRACT

It is well known that appropriate embryonic development and growth of prostate gland is dependent to androgens strictly. However the relationship between androgens and prostatic disease (Benign prostate hyperplasia (BPH) and prostate cancer) remains unclear. BPH is a highly prevalent disease among aging men and clinically characterized by prostate enlargement and lower urinary tract symptoms. The precise etiology of BPH is unknown. Aging and androgens are considered essential for the development of BPH. Although androgens, particularly testosterone (T) and dihydrotestosterone (DHT), are believed to be important in the pathogenesis of BPH, it is not known why BPH typically developed in aging period when androgen levels reducing gradually and whether or not there is any relation between serum androgens levels and BPH. A few early studies reported increased androgen in BPH; but, majority of these studies have been cross-sectional and very-small and have not controlled for critical covariates. In contrast to these studies, most of recent studies found no or only a weak change in serum androgens concentration in BPH. The findings of recent literature suggest that age-related growth of the prostate cannot be explained by an only increase or decrease in serum androgens and there is a more complex relationship between androgens and BPH. It is probably linked to age-related changes in hormonal and other growth-regulatory factors that affect prostate growth.

**H**uggins ve Hodges'in prostat kanserinin (PCa) androjen bağımlı olduğunu ve testosteron düzeyinin düşürülmesinin PCa ilerlemesini engellediğini 1941'de göstermesinden bu yana androjenler ile prostat hastalıkları arasındaki ilişki hep tartışma konusu olmuştur (1). Bruchovsky ve Wilson'un (2) prostattaki ana androjenin dihidrotestosteron (DHT) olduğunu göstermesini takiben, periferik testosteron düzeyi düşürülmeden prostatın küçültülebileceği bilgisine ulaşılmış ve bu şekilde finasterid tedavisi geliştirilmiştir (3). Ancak, bu konudaki araştırmalar arttıkça androjenler ile prostat hastalıkları (Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve PCa) arasındaki ilişkinin tahmin edilenin ötesinde karmaşık olduğu ve bir çok belirsizliği içerdiği ortaya çıkmıştır.

Prostat Embriyolojisi: Bilindiği gibi embriyoda Y kromozomu var ise erkek gonadı olan testis dokusu gelişir. Gonad dokusundan salgılanan testosteronun androjen reseptörleri vasıtasıyla yaptığı etki sonucunda da prostat dokusu gelişir. Prostatik üretra epiteli, ürogenital sinüs endoderminden köken alır. Embriyonel gelişimin üçüncü

ayında testis dokusundan salınan testosteronun etkisiyle bu yapılar proliferasyonmaya başlayarak çevresindeki mezenşimal doku içine penetre olan bazı tomurcuklanmalar gösterir. Prostatın glandüler bez epiteli bu endodermal hücre tomurcuklarından gelişirken, epitel hücreleriyle ilişkili mezenşimal dokudan ise stroma ve düz kaslar oluşur (4). Üretral orta noktada, verumontanum seviyesinde prostata açılan ejakülatuar duktuslar ve etrafındaki mezankim dokusu Wolf kanalı (mezonefrik kanal) kökenlidir. Bu nedenle prostat çift embriyonik gelişimlidir.

*“Androjen reseptöründeki (AR) konjenital anomali veya 5- $\alpha$  redüktaz eksikliğinde prostat ya hiç gelişmez veya primitif kalır (6).”*

Prostatın Gelişimi ve Androjenler: Neonatal dönemde çapı 1 cm' den az olan prostat, puberteye kadar gelişerek 2 cm'e yakın bir çapa ulaşır. Puberteden sonra ise prostatın matürasyonu hızlanır ve 20 yaşında erişkin boyutlara ulaşır. Prostatın bu oluşum ve büyüme süreci için androjenlere ve androjen reseptörlerine (AR) ihtiyacı vardır (5). Nitekim, puberteden önce kastre edilen erkeklerde BPH veya PCa gelişmez. Androjen reseptöründeki (AR) konjenital anomali veya 5- $\alpha$  redüktaz eksikliğinde prostat ya hiç gelişmez veya primitif kalır (6). Benzer şekilde, bir 5- $\alpha$ -redüktaz tip 1 ve 2 inhibitörü olan Dutasterid tedavisi ile 2 yıl içerisinde kan DHT düzeyinde %93 azalma, prostat volümünde %26 küçülme, semptom skorunda 4.5 puan iyileşme, akım hızında 2.2 cc/sn artış, akut üriner retansiyon riskinde %57 ve prostat cerrahisi geçirme riskinde ise %48 oranında bir azalma olur (7).

Prostat üzerine etkili esas androjen testosterondur. Testosteron prostat üzerine androjen reseptörleri vasıtasıyla direkt veya büyüme faktörü sentezi yolu ile indirekt olarak etki eder. Kan testosteron düzeyi 10-20 yaş arası dramatik olarak yükselir ve bu dönem prostat dokusu da hızla büyür. Yirmi yaşından sonra prostat dokusu testosteronun sürekli etkisi altında belli bir yenilenme döngüsü ile varlığını sürdürür. Otuz yaşlarından itibaren ise kan testosteron düzeyi her yıl %0.4 oranında düşer (8). İşte, testosteronun azaldığı bu dönemde beklenenin aksine BPH ve PCa görülme sıklığı artar. Dahası BPH'lı yaşlı erkeklerin 1/5'inde hipogonadizm vardır (9) Diğer taraftan, düşük androjen düzeyleri olan erkeklerde prostat kanseri daha agresif seyrettiği saptanmıştır (10). Uzun zamandır bu paradoksal durumların nedenleri ve etyopatogenezi de henüz aydınlatılmamış bir çok nokta vardır.

BPH Epidemiyolojisi ve Kliniği: Prostat, benign neoplastik hastalıkların en sık geliştiği organdır. Prostat hacmi her yıl ortalama %5 oranında artmakta ve 50 yaş üstü erkeklerin yaklaşık %50'sinde benign prostat

hiperplazisi (BPH) gelişmektedir. BPH'da temel olarak prostat transisyonel zondaki hücreler içerikte artış olur ve sonuçta gland genişleyerek üretraya baskı yapar. Hastada idrara zor başlama, kıınarak zayıf akımlı idrar yapma ve acil işeme ihtiyacı gibi alt üriner sistem şikayetleri (AÜSS) gelişir. Kırk yaş üzeri erkeklerin %15-60'ında AÜSS vardır. Ancak her AÜSS şikayeti BPH'a bağlı olarak gelişmez.

BPH Etiyopatogenezi: BPH etiyopatogenezi tam olarak belli olmamakla beraber rol oynayan iki önemli faktör yaş ve androjenlerdir. Yaş BPH gelişiminde ana etkidir. Nitekim, BPH insidansı 4. dekatta %8 iken 7. dekatta %70'in üzerine çıkar (11). Sağlıklı bir erkekte günde 2.5-11 mg testosteron üretilir. Bunun %2 si serbest, %54'ü albümine zayıf bir şekilde bağlı ve %44'ü de seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlıdır. Testosteron prostat içerisinde 5- $\alpha$ -redüktaz enzimi (tip1 ve tip2 izoenzimleri mevcut) ile aktif bir metaboliti olan DHT'a dönüşür. Dihidrotestosteron testosterondan daha aktiftir ve androjen reseptörlerine daha yüksek bir afinite ile bağlanır.

Androjenler sekretuar epiteliyal hücreleri tarafından salgılanan AR'leri vasıtasıyla prostat glandındaki hücrelerin büyüme, differansiasyon ve programlanmış hücre ölümünü düzenlerler. AR'lerinin çoğu epiteliyal hücrelerde, az miktarı da düz kas ve fibroblastlarda bulunur (12). Dihidrotestosteron AR'lerine reversibl olarak bağlanır ve prostat hücrelerinin proliferasyonunu ve devamlılığını düzenler, veya birçok alternatif yol ile endojen östrojen, 3- $\beta$ -diol gibi yapılara metabolize olur. Dihidrotestosteron'un aksine 3- $\beta$ -diol östrojen reseptörlerine bağlanarak hücre çoğalmasını inhibe eder (13). Normalde, kan serbest ve total testosteron'daki diurnal ve episodik varyasyonların aksine prostatik DHT düzeyinin sabit olduğu düşünülmektedir. Dihidrotestosteron'un androjen reseptörlerine bağlanması direkt olarak PSA gibi prostata-spesifik differansiasyon markerlerinin ve lokal olarak ta aktif büyüme faktörlerinin (adrenomedinler) ekspresyonunu artırır. Bu adrenomedinler prostat içerisindeki bazal ve sekretuar luminal hücrelerin çoğalmasını stimüle eder (13). Benign prostat hiperplazisi gelişiminde temel rolü testosteron oynar. Total androjen miktarının %5'ini oluşturan adrenal kaynaklı androjenler ise testosteron yokluğunda prostatın devamlılığını sağlayamazlar (14).

Androjenler ile BPH Arasındaki İlişkiye Ait Klinik Çalışmalar: Androjenler ile prostat arasındaki ilişkinin ortaya konulmasından bu yana kan androjen düzeyleri ile BPH arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışmada

*“Androjenler ile BPH arasında ilişkinin araştırıldığı çalışmaların çoğu (özellikle androjenler ile BPH arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirten yayınlar) kesitsel, çok az sayıda hasta içeren ve multivaryat analizler yapılmamış çalışmalardır.”*

çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İlk yapılan çalışmaların çoğunda BPH'lı erkeklerdeki kan testosteron düzeyinin sağlıklı erkeklerden daha yüksek olduğu (15,16,17,18) ve prostat volümü ile testosteron arasında pozitif bir korelasyon olduğu (11) bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmaların çoğunda ise androjenler ile BPH arasında bir ilişki bulunmadığı (19,20,21,22,23,24,25,26) veya ters bir ilişki olduğu (8,27,28,29,30) rapor edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmesinin muhtemel nedenleri hasta seçim kriterlerindeki farklılıklar, özellikle ilk çalışmalarda kullanılan hormon ölçüm tekniklerinin günümüzdekine göre daha az hassas olması, çalışmaya alınan erkeklerde hikaye, fizik muayene ve laboratuvar teknikleri ile BPH varlığının kesin olarak eradike edilememesi, kan androjen düzeylerinin prostat glandındaki androjenik aktiviteyi tam olarak yansıtmaması veya çalışma dizaynında yapılan hatalar olarak görülmektedir. Örneğin, hasta grubunda taze doku, kontrol grubunda ise kadavra kullanılan çalışmalarda BPH hastalarında prostat dokusundaki DHT seviyesinin sağlıklı erkeklerden daha yüksek düzeyde olduğu belirtilirken (31,32) Walsh ve arkadaşları kontrol grubunda da taze doku kullanıldığında arada bir fark olmadığını rapor etmiştir (33). Androjenler ile BPH arasında ilişkinin araştırıldığı çalışmaların çoğu (özellikle androjenler ile BPH arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirten yayınlar) kesitsel, çok az sayıda hasta içeren ve multivaryat analizler yapılmamış çalışmalardır. Örneğin, Liu ve arkadaşlarının 45 yaş üzerindeki 148 erkeğin değerlendirildiği bir çalışmada serum testosteron düzeyleri ile prostat volümü ve IPSS arasında ise bir korelasyon olmadığı, sadece yaşın prostat volümü ile korele olduğu belirtilmiştir (19). Bu çalışma kesitsel, hasta sayısı yetersiz ve kontrol grubu bulunmayan bir çalışmadır. Çelişkili sonuçlar elde edilmesinin bir diğer nedeni de irksal farklılıklar

*“Androjenler sekretuar epiteliyal hücreleri tarafından salgılanan AR'leri vasıtasıyla prostat glandındaki hücrelerin büyüme, differansiasyon ve programlanmış hücre ölümünü düzenlerler.”*

*“Androjenler ile AÜSS arasındaki ilişkinin incelendiği “Boston Bölgesi Halkı Sağlık Anketi” (BACHS) çalışmasına 30-79 yaş arası 5506 erkek alınmış ve çalışma sonucunda androjenler ve SHBG ile AÜSS arasında bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır (8).”*

olabilir. Nitekim Nijeryalı erkeklerde yapılan bir çalışmada BPH dokusundaki testosteron düzeyi PCa dokusundan daha yüksek iken (34) Doğu Avrupa’da yapılan bir çalışmada ise PCa dokusundaki testosteron ve DHT seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (35). Tüm bu nedenler ile kanıta dayalı tıp açısından uygun bazı çalışmaların sonuçları önem kazanmaktadır.

1987-89 yılları arasında yapılan “Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışmasında” (MMAS) çalışmasında yaşları 40-70 olan 1156 erkek 9 yıl süre ile takip edilmiş (36). Bu geniş sayılı ve randomize seçilmiş sağlıklı erkeklerden oluşan çalışmada BPH gelişimi açısından birçok risk faktörüne bakılmış ve kan androjen ve östrojen düzeyleri ile BPH gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı rapor edilmiştir. Diğer önemli bir çalışma 1993-2003 yılları arasında yapılan “Prostat Kanseri Önleme Çalışması” (PCPT)’dir (28). Bu çalışmada 708 hastaya finasterid tedavisi verilirken klinik olarak BPH’sı bulunmayan 709 erkek kontrol grubuna seçilmiş ve 7 yıl boyunca periyodik takipler yapılmıştır. Çalışmada yüksek testosteron, östrojen ve testosteron/17β-diol-glucronit değerlerine sahip erkeklerde BPH gelişime ihtimalinin daha düşük olduğu ve bu durumun muhtemelen düşük 5-α-redüktaz aktivitesine bağlı olduğu rapor edilmiştir. “Androjenler ile AÜSS arasındaki ilişkinin incelendiği “Boston Bölgesi Halkı Sağlık Anketi” (BACHS) çalışmasına 30-79 yaş arası 5506 erkek alınmış ve çalışma sonucunda androjenler ve SHBG ile AÜSS arasında bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır (8). Basiewicz ve arkadaşlarının yaptıkları ve 24 BPH’lı ile 15 sağlıklı erkekte kan ve idrardaki androjen düzeylerine bakılan bir çalışmada her iki grup arasında kan androjen ve östrojen düzeyleri arasında bir fark bulunmaz iken BPH’lı erkeklerde kan gonadotropin düzeyleri sağlıklı erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (22). Ayrıca BPH’lılarda idrardan testosteron, andosteron, DHEA

ekskresyonunun azaldığı; idrar andosteron/etikolanolon oranının düştüğü belirtilerek bu durumun muhtemel sebebinin steroidlerin prostat dokusunda östrojen gibi hormonlara dönüşmesi ve 5-α-redüktaz aktivitesinin azalması olduğu bildirilmiştir. Ansari ve arkadaşlarının bir çalışmasında 92 BPH’lı ve 93 sağlıklı erkekte serum androjen düzeylerine bakılmış; her iki grup arasında testosteron, östradiol, gonadotropinler ve SHBG açısından bir fark bulunmamıştır (24). Aynı çalışmada yaşla beraber östradiol dışındaki hormonlarda herhangi bir değişim olmadığı, östradiol ile negatif bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Testosteron ile BPH gelişimi, prostat volumü ve IPSS arasındaki ilişkideki saptanan bu belirsizliklerden dolayı diğer androjenler de incelenmiştir. Bu hormonlardan biri DHT’dur. Yapılan bir epidemiyolojik çalışmada testosteron’un yaş ilerledikçe katlanarak azalırken DHT düzeyinin göreceli olarak sabit kaldığı, BPH’lı hastalarda ise normalden biraz daha yüksek düzeyde olduğu rapor edilmiştir (37). Parsons ve arkadaşlarının bir çalışmasında kan DHT düzeyi en yüksek olan erkek grubunda daha sonra BPH gelişme ihtimalinin 3 kat daha yüksek olduğu; testosteron/DHT oranı yüksek erkeklerde ise bu ihtimalin %52 oranında daha az olduğu belirtilmiştir (38). Bu çalışmada, en yüksek testosteron düzeyine sahip erkeklerde BPH gelişme ihtimalinin artmasına karşın total ve serbest T ile BPH gelişimi arasında bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir. T/17β-diol-glucronit (veya DHT) oranı düşük erkeklerde BPH gelişme (26), AÜSS saptanma (25) veya cerrahiye gitme oranlarının daha düşük olduğu (17), prostat hacminin daha küçük (39) olduğu belirtilmektedir. Yine bir DHT metaboliti olan androstanediol glucronide’in kan düzeyi arttıkça AÜSS gelişme (40) ve cerrahiye gitme (21) ihtimalinin arttığı da saptanmıştır. Dihidrotestosteron oluşumunu sağlayan 5-α-redüktaz aktivitesinin BPH gelişiminde önemli rol oynadığını destekleyen diğer veriler bu enzimi inhibe eden ilaçlar ile prostat dokusu DHT (41), serum DHT (42) ve 17β-diol-glucronit (43) düzeylerinin düşmesi, prostat boyutunun küçülmesi (44), serum T/östradiol oranının artmasıdır (42). Diğer yandan, 5-α-redüktaz tip 2 gen (SRD5A2) polimorfizmi ile BPH gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışmada ya ilişki bulunmamış (45) veya BPH gelişme riski yüksek bulunmuştur (46).

Surrenalden salgılanan bir androjen olan DHESO4’un kan düzeyi ile BPH arasındaki ilişkinin araştırıldığı bazı çalışmalarda BPH’lılarda DHESO4 düzeyinin sağlıklı erkeklerden daha yüksek olduğu saptanırken (15,18,47), bazılarında ise arada bir ilişki

olmadığı veya tersine bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (20,21,25,26,28,38). Yine, kimi çalışmalarda zayıf bir diğer androjen olan andosterone’un kan düzeyinin BPH’lılarda daha yüksek olduğu saptanır iken (47), kimisinde de bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (48). Kan gonadotropin düzeyinin değerlendirildiği çalışmaların bir kısmında BPH’lı erkeklerde kan düzeyi yüksek bulunur iken (49,50) diğerlerinde bir ilişki bulunmamıştır (15,24,39).

Benign prostat hiperplazisi gelişmesi için androjenlerin primer rol oynadığı kabul edilse de prostat gelişimi, differansiasyonu ve fonksiyonları açısından östrojen hormonu da gereklidir. Prostat epiteline östrojen β (büyümeyi inhibe edici) ve stromada östrojen α (büyümeyi uyarıcı) reseptörleri vardı. Östrojenler prostat epitelyumiyal hücreleri aracılığıyla indirekt yolla stromal hücrelerinin düz kas fenotip gelişimini uyarırlar (51). Yapılan hayvan çalışmalarında kastre köpeklerde verilen östradiolün (E2) androjenler ile sinerjik etki yaparak glandüler prostat hiperplazisine neden olduğu, androjen olmaksızın E2 verilen köpeklerde ise sadece prostat epitelyal metaplazi geliştiği saptanmıştır (52). Kan östrojen düzeyleri ile BPH gelişimi arasındaki ilişkinin incelendiği klinik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Kimi çalışmalarda BPH’lı hastalarda kan E2 düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu (9,53), prostat volumü ile E2 arasında direkt bir ilişkili olduğu rapor edilmişken (20), bazı çalışmalarda östrojenler ile BPH gelişimi arasında bir ilişki olmadığı veya zıt bir ilişki olduğu bulunmuştur (20,26,28). Kimi araştırmacılar ise BPH gelişiminde kan E2/T oranının önemli olduğu üzerinde durmuştur. Kan E2/T oranı, erişkin erkekte 1/150 iken yaşlılıkta 1/120-1/80 olur. Prostat içerisinde ise bu oran 1/8’dir (54). Belli bir optimum değerden daha yukarıda bir oranda ise BPH gelişebileceği öne sürülmektedir. Yaşla beraber prostatta E2 miktarının arttığı (55), E2/T oranının arttığı (27), kan E2 düzeyi ve E2/sT oranı ile prostat büyüklüğü arasında pozitif bir korelasyon olduğu (23,27) ve bunun da etiolojide önemli olduğu söylenmekle beraber böyle bir ilişki bulunmadığını belirten yayınlar da vardır (18,49). Tan ve arkadaşlarının çalışmasında klinik BPH’lı hastalarda sT’un düşük, E2/T oranının yüksek olduğu, testosteron’un ise sadece 70 yaş üzerinde hastalarda düşük olduğu belirtilmiştir (30). Aromataz inhibitörleri ile prostat büyümesinin inhibe edilmesi E2/T oranının önemini destekleyen bir bulgudur.

Aslında prostatın epitelyal büyümesi androjen bağımlı olsa da BPH büyük oranda

*“Benign prostat hiperplazisi gelişiminde ana faktör yaş olup kan androjenlerindeki artma veya azalma bu patolojiyi tek başına izah edememektedir.”*

stromal bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sitokinler ve büyüme faktörlerinin BPH gelişiminde önemli rol oynadığı öne sürülmektedir. Prostat dokusunda

yer alan en önemli büyüme faktörleri IGF-I ve IGF-II'dir (56). Bu faktörlerden IGF-I prostat kanseri hastasında androjen yokluğunda dahi büyümeyi stimüle eder. Prostat epitelial hücreleri her zonda aynı miktarda IGF-II içerirken BPH'nın köken aldığı peri-üretal zondaki stromal hücrelerde daha fazla IGF-II vardır. BPH gelişiminde rol oynadığı öne sürülen kronik inflamasyonda T-lenfositler ve makrofajlardan sitokinler (IL-2 VE IFN $\gamma$ ) salgılanır. Bu sitokinler de proinflamatuvar sitokinler (IL-6,8,15,17) ve büyüme faktörleri (FGF-2 VE 7, IGF-I, IGF II, TGF $\beta$  ve VEGF) yardımıyla fibromusküler büyümeyi desteklerler (57).

Sonuç: 4 Benign prostat hiperplazisi gelişiminde ana faktör yaş olup kan

androjenlerindeki artma veya azalma bu patolojiyi tek başına izah edememektedir. Yapılan ilk çalışmalarda genellikle kan androjen düzeyleri ile BPH arasında doğrudan bir ilişki olduğu belirtilirken son dönemde yapılan çalışmaların çoğunda bu ilişki gösterilememiştir. Benign prostat hiperplazisi gelişiminde belki de hormonlar arası dengesizlik, intraprostatik hormon düzeyindeki değişimler, hormonların/reseptörlerinin veya intraprostatik enzimlerin etkilerindeki değişimler ve büyüme faktörleri rol oynamaktadır. Yaşlanan erkekte kan androjen düzeyleri ile BPH arasındaki ilişki halen belirsizliğini korumaktadır.

### Kaynaklar

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941 [Reprint of historical article]. J Urol. 2002;168: 9–12.
- Bruchovsky N, Wilson JD. The intranuclear binding of testosterone and 5-alpha-androstan-17-beta-ol-3-one by rat prostate. J Biol Chem. 1968;243: 5953-5960.
- Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5-alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. Science 1974;186: 1213-1215.
- Sait Polat. İnsan Embriyolojisi. Ürogenital sistem. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002;303-348.
- McConnell JD. Benign prostatic hyperplasia. Hormonal treatment. Urol Clin North Am 1995;22: 387–400.
- Griffin J. Androgen resistance: The clinical and molecular spectrum. N Engl J Med. 1992;326: 611-618.
- Debruyne F, Barkin J, Van Erps P, Reis M, Tammela T, Roehrborn C. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2004; 46: 488–495.
- Litman HJ, Bhasin S, O'Leary MP, Link CL, McKinlay JB. An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: results from the Boston Area Community Health survey. B J U Int. 2007;100: 321–326.
- Schatz G, Reiter WJ, Thurridl T, Waldmüller J, Roden M, Söregi S, Madersbacher S. Endocrine patterns in patients with benign and malignant prostatic diseases. Prostate 2000; 44: 219–224.
- Massengill JC, Sun L, Moal JW, Wu H, McLeod DG, et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. J Urol. 2003;169: 1670-1675.
- Partin AW, Oesterling JE, Epstein JI, Horton R, Walsh PC. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1991;145: 405–409.
- Buttayan R, Ghafar MA, Shabsigh A. The effects of androgen deprivation on the prostate gland: cell death mediated by vascular regression. Current Opinion in Urology 2000;10: 415-420.
- Holyoak JD, Crawford ED, Meacham RB. Testosterone and the prostate: Implications for the treatment of hypogonadal men. Current Urology Reports 2008; 9: 500–505.
- Cordeiro RS, Scarano WR, Campos SG, Santos FC, Vilamaior PS, et al. Androgen receptor in the Mongolian gerbil ventral prostate: Evaluation during different phases of postnatal development and following androgen blockage. Micron 2008; 39: 1312–1324.
- Steger R, Carlstrom K. Testicular and adrenocortical function in healthy men and in men with benign prostatic hyperplasia. J Steroid Biochem Mol Biol 1992;42: 357–362.
- Lynch AH. Benign prostatic hyperplasia-from bench to bedside (editorial). J Urol. 1998;159:1978.
- Vermeulen A, De Sy W. Androgens in patients with benign prostatic hyperplasia before and after prostatectomy. J Clin Endocrinol Metab. 1976;43: 1250-1254.
- Lagiou P, Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, Lipworth L, et al. Serum steroids in relation to benign prostatic hyperplasia. Oncology 1997;54: 497-501.
- Liu CC , Huang SP, Li WM , Wang CJ, Chou YH, et al. Relationship between serum testosterone and measures of benign prostatic hyperplasia in aging men. Urology 2007;70: 677-680.
- Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, Klee GG, Leiber MM, et al. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. Prostate 2004;6: 124–131.
- Schatz G, Brossner C, Schmid S, Kugler W, Roehrich M, et al. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. Urology 2000;55: 397–402.
- Basiewicz A, Medras M, Jankowska EA, Hojniak M. Male aging: hormonal profiles in serum and urine among patients with benign prostatic hyperplasia versus healthy men. The Aging Male 2001;4: 134–139
- Suzuki K, Ito K, Ichinose Y, Kurokawa K, Suzuki T, et al. Endocrine environment of benign prostatic hyperplasia: prostate size and volume are correlated with serum estrogen concentration. Scand J Urol Nephrol. 1995;29: 65–68.
- Ansari MAJ, Begum D, Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormone-binding globulin in prostatic hyperplasia. Annals of Saudi Med 2008;28: 174-178.
- Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, Kanarek N, Basaria S, et al. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Urology 2007; 69: 708-713.
- Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Longcope C, Stampfer MJ, et al. Plasma steroid hormones, surgery for benign prostatic hyperplasia, and severe lower urinary tract symptoms. Prostate Cancer Prostatic Dis. 1999; 2: 285-289.
- Suzuki K, Inaba S, Takeuchi H, Takezawa Y, Fukabori Y, et al. Endocrine environment of benign prostatic hyperplasia – relationships of sex steroid hormone levels with age and the size of the prostate. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1992;83: 664–671.
- Kristal AR, Schenk JM, Song Y, Arnold KB, Neuhauser ML, et al. Serum steroid and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of incident benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. Am J Epidemiol 2008; 168: 1416-1424.
- Miwa Y, Kaneda T, Yokoyama O: Association between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men. Urology 2008; 72: 552.
- Tan MO, Karabiyik I, Uygur MC, Diker Y, Erol D. Serum concentrations of sex hormones in men with severe lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. Int Urol Nephrol 2003; 35: 357-363.
- Geller J, Albert J, Lopez D, Geller S, Niwayama G. Comparison of androgen metabolites in benign prostatic hypertrophy (BPH) and normal prostate. J Clin Endocrinol Metab. 1976;43: 686-688.
- Krieg M, Bartsch W, Janssen W, Voigt KD. A comparative study of binding, metabolism and endogenous levels of androgens in normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. J Steroid Biochem. 1979;11: 615-624.

33. Walsh PC, Hutchins GM, Ewing LL. Tissue content of dihydrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supranormal. *J Clin Invest.* 1983;72: 1772-1777.
34. Osegbe DN, Ogunlewe JO. Androgen concentration in blacks with benign and malignant prostatic disease. *J Urol.* 1988;140: 160-164.
35. Heracek J, Hampl R, Hill M, Starka L, Sachova J, et al. Tissue and serum levels of principal androgens in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Steroids.* 2007;72: 375-380.
36. Meigs JB, Mohrb B, Barrya MJ, McNaughton Collinsa M, McKinlay JB. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001;54: 935-944.
37. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991, 73:1016-1025.
38. Parsons JK, Palazzi-Churas K, Bergstrom J, Barrett-Connor E. Prospective study of serum dihydrotestosterone and subsequent risk of benign prostatic hyperplasia in community dwelling men: The Rancho Bernardo Study. *J Urol.* 2010;184: 1040-1044.
39. Bartsch W, Becker H, Pinkenburg FA, Krieg M. Hormone blood levels and their interrelationships in normal men and men with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Acta Endocrinol (Copenh).* 1979;90: 727-736.
40. Liu CC, Wang CJ, Huang SP, Chou YH, Wu WJ, et al. Relationships between American Urological Association symptom index, prostate volume, and disease-specific quality of life question in patients with benign prostatic hyperplasia. *Kaohsiung J Med Sci.* 2004; 20: 273-278.
41. Geller J. Effect of finasteride, a 5 $\alpha$ -reductase inhibitor on prostate tissue androgens and prostate-specific antigen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71: 1552-1555.
42. Matthiesson KL, Amory JK, Berger R, Ugoni A, McLachlan RI, et al. Novel male hormonal contraceptive combinations: the hormonal and spermatogenic effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5- $\alpha$ -reductase inhibitor or gonadotropin releasing hormone antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 91-97.
43. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Parrini D, Ricci C. Effects of finasteride, a 5- $\alpha$ -reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79: 831-835.
44. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349: 215-224.
45. Li Z, Habuchi T, Mitsumori K, Kamoto T, Kinoshita H, et al. Association of V89L SRD5A2 polymorphism with prostate cancer development in a Japanese population. *J Urol.* 2003;169: 2378-2381.
46. Salam MT, Ursin G, Skinner EC, Dessissa T, Reichardt JK, et al. Associations between polymorphisms in the steroid 5- $\alpha$  reductase type II (SRD5A2) gene and benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urol Oncol.* 2005;23: 246-253.
47. Brochu M, Belanger A. Comparative study of plasma steroid and steroid glucuronide levels in normal men and in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1987;11: 33-40.
48. Hammond GL, Kontturi M., Vihko P, Vihko R. Serum steroids in normal males and patients with prostatic diseases. *Clin Endocrinol.* 1978;9: 113-121.
49. Kumar VL, Wadhwa SN, Kumar V, Farooq A. Androgen, estrogen, and progesterone receptor contents and serum hormone profiles in patients with benign hypertrophy and carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol.* 1990;44: 122-128.
50. Schweikert HU, Tunn UW, Habenicht UF, Arnold J, Senge T, et al. Effects of estrogen deprivation on human benign prostatic hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;44: 573-576.
51. Zhang J, Hess MW, Thurnher M, Hobisch A, Radmayr C, et al. Human prostatic smooth muscle cells in culture. estradiol enhances expression of smooth muscle cell-specific markers. *Prostate.* 1997;30: 117-129.
52. DeKlerk DP, Coffey DS, Ewing LL, McDermott IR, Reiner WG, et al. Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *Journal of Clinical Investigation* 1979;64: 842-849.
53. Hammarsten J, Damber JE, Karlsson M, Knutson T, Ljunggren O, Ohlsson C, Pecker R, Smith U, Mellström D. Insulin and free oestradiol are independent risk factors for benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12: 160-165.
54. Griffiths K, Coffey D, Cockett A, Khoury S, Aso YM. The 3<sup>rd</sup> international consultation on benign prostatic hyperplasia. The regulation of prostatic growth. In: Cockett A, Khoury S, Aso Y. editors. Monaco, 1995; 71-122.
55. Krieg M, Nass R, Tunn S. Effect of aging on endogenous level of 5  $\alpha$ -dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77: 375-381.
56. Boudon C, Rodier G, Lechevallier E, Mottet N, Barenton B, Sultan C. Secretion of insulin-like growth factors and their binding proteins by human normal and hyperplastic prostate cells in primary cultures. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 612-617.
57. Lucia MS, Lambert JR. Growth factors in benign prostatic hyperplasi: basic science implications. *Curr Urol Rep.* 2008 ;9: 272-278.