

# BPH ile Prostatın enflamatuvar hastalıkları arasındaki ilişki ve tedavide benzerlik olabilir mi?

Dr. Ümit Yıldırım, Dr. Ferruh Zorlu

S.B Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, İzmir

## ÖZET

BPH cerrahi spesmenlerin çoğunda inflamatuvar hücreler görülür. Aktive olan T hücreleri sitokinlerin ana kaynağıdır. Kronik enflamasyon aynı zamanda BPH ya bağlı semptomların ilerlemesine ve akut retansiyona neden olur. Klinik çalışmalar inflamasyonun yaşa ve prostat boyutuna bağlı olduğunu göstermiştir. Bu ilişkiler nedeniyle antiinflamatuvar ilaçlar tedavide denemiş ancak kısa süreli yanıtlar alınmıştır. Bütün bu çalışmalardan kronik inflamasyonun BPH ve ona bağlı semptomların ilerlemesinden sorumlu olduğunu söyleyebiliriz.

## ABSTRACT

Inflammatory cells can be seen in most of the surgical specimens of BPH. Activated T cells are the major source of cytokines. Chronic inflammation also induces progression of the BPH symptoms and acute retention. Clinical studies showed that inflammation is associated with prostate size and age of the patient. Because of this relation anti-inflammatory drugs has tested in the treatment of BPH with a short clinical response. From all these studies we can say that chronic inflammation is a risk factor for BPH and related symptoms.

## Giriş

Benin prostat hiperplazisi (BPH) yaşlı popülasyonda en sık görülen hastalıktır. Elli yaşındaki popülasyonun 1/4'ünü, 60 yaşındaki popülasyonun 1/3'ünü ve 80 yaş ve üstünde ise yarısını etkiler (1). BPH ile enflamasyon arasındaki ilişki ilk olarak 1937 yılında ortaya atılmıştır (2). Ancak sonraki dönemde embriyonel uyanma teorisi daha çok kabul görmüş ve enflamasyon teorisi unutulmuştur (3). Kohnen ve Schaeffer 1970'li yıllarda bu teoriyi tekrar gündeme taşımıştır (4,5). Fare ve sıçanlarda deneysel indüklenen prostatite, otoimmün cevaplar, yaşa bağımlı hormon dengesizliği ve genetik altyapının neden olduğu sonuçlarını ortaya koymuştur (6-9). Bugün BPH'daki kronik inflamasyonda rol oynayan bazı mekanizmalar ortaya konmuştur (10,11). Ancak bu kronik inflamasyonun neden ve ne zaman oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Belki de BPH, bağışıklık sisteminin oluşturduğu otoimmün bir hastalıktır (11-13). Bu derlemede BPH ve kronik enflamasyon ilişkisi literatür eşliğinde incelenmiştir.

## Normal prostat immün sistemi

T hücreleri gestasyonun 12. haftasında fetüste gösterilmiştir. Bu hücreler 21- 30. haftalar arası zirve yapmakta ve gland içinde epitel hücreler arasında belirgin olarak yerleşmektedir (10,14). Fetal prostatta yetişkin prostatında olduğu gibi bir takım immünolojik özellikler görülmektedir. Bunlar CD8 hücrelerinin CD4 hücrelere baskınlığı, T hücre reseptör (TCR)  $\alpha/\beta$  ilişkili CD3 ekspresyonu ve HLA ilişkili makrofaj benzeri hücreler varlığıdır. Prostatın immün sistemi ile ilgili az çalışma vardır. Ancak dış dünya ile ilişkili diğer organlar olan akciğer ve barsaklara bakıldığında, prostatın üreme sisteminin steril tutulması için önceden inanılan aksine bağışıklık sistemi olması kaçınılmazdır (15-17). Prostat tam aktive immün sisteme ve yabancı antijenlere karşı geniş spektrumda yanıtı sahiptir (10,17-22). 18-25 yaş

arası, < 20 cc normal prostata sahip bireylerde az miktarda T hücre, B hücre ve makrofaj vardır. CD8+ süpresör/ sitotoksik T hücreler baskın ve 5 hücre/ mm<sup>2</sup>, CD4+ helper T hücreler 2 hücre/ mm<sup>2</sup>'dir ve interstisyumda epitel hücreleri arasına yerleşmişlerdir (10). CD8+ süpresör/ sitotoksik T hücrelerin görevi tam olarak bilinmese de sperm ve prostatik antijenlere karşı oluşan hücresele immünolojik yanıtın majör bariyeri oldukları düşünülmektedir (23). Toll like reseptör (TLR) bağımlı sinyal yolağı immün cevabın aktivasyonunda ve mikrobiyalere karşı savunma mekanizmasında önemli rol oynar. Hem prostat epitel hücreleri hem de stromal hücreler bakterilere karşı TLR 2,3,4 sentezini arttırırlar, lipopolisakkarit uyarısına yanıt olarak İnterlökin (IL) 1 ve 15 sentezini arttırırlar (24,25). Böylece lökosit hücreleri dışında savunma sistemine yardımcı olurlar. Düzenli antijenik temasa maruz kalan prostatın kendine has immün sistemi olması şaşırtıcı değildir ve bu durum çalışmalarla ortaya konmuştur.

## Kronik enflamasyon immün yanıt

### Enflamasyon hücreleri

Hemen hemen bütün cerrahi BPH spesmenlerinde histolojik incelemede enflamasyon infiltratları gösterilmektedir. Buna rağmen bu hastalarda bakteriyel yada diğer antijenlerle korele olan enfeksiyon

*“Yaşlanmayla birlikte T hücre yoğunluğunda artma meydana gelmektedir fakat BPH olan hastalarda 28 kat bir artış görülmektedir (12).”*

**Tablo 1.** İmmün sistem hücreleri ve BPH'daki potansiyel rolleri (66)

<b>Enflamasyon hücre tipi( Referans)</b>	<b>BPH Rolü</b>
T Hücreleri (10,11,14,27,28,29,30)	Stromal büyümeyi uyarmak Prostatik otoantijenlerin tanınması Prostatın morfogenenizinde hipotetiksel rol
CD8+ sitotoksik T hücreleri (31)	İleri evre BPH'da gland yıkımı
CD 8+ süpresör T hücreleri (22,23)	Periferel toleransın sağlanması
CD4+ T helper 1 (11,12,27)	Stromal ve epitel hücre proliferasyonunun uyarılması Stromal hücrelerden IL 15 üretiminin artırılması BPH bölgelerine daha fazla T hücre gelmesi
CD4+ T helper 2 ve T helper 0 (28,29)	IL -4 ve IL-13 üretimi yoluyla prostatik aktif androjen sentezinin artırılması
T- helper 17 hücreleri (13,30,31)	IL-17 üretimi IL-6 ve IL-8 yoluyla stromal ve epitel proliferasyonunun uyarılması Otoimmün doku yıkımı
$\gamma\delta$ T hücreleri (32,33)	İntrasellüler mikroorganizma ilişkili epitel hücrelerine karşı immün yanıt
B hücreleri (19)	Net bilinmiyor, antijen presentasyonu ve otoimmün sistemde rolü olabilir
Makrofajlar (34,35)	Antijen presentasyonu veya COX-2 salınımı düzenlenmesi
Dendritik hücreler	Bilinmiyor
NK hücreleri	Bilinmiyor
NK T hücreleri (23)	Kronik nonbakteriyel prostatit baskılanması
Mast hücreleri	Bilinmiyor

**NK:** Natural killer **COX-2:** Siklooksijenaz 2 **IL:** İnterlökin

bulguları yoktur. Tablo 1'de bu infiltratların içeriği fonksiyonel ve fenotipik özellikleri gösterildi. İnfiltrat %70 T hücreleri, %15 B hücreleri ve %15 makrofaj ile mast hücrelerinden oluşur. Yaşlanmayla birlikte T hücre yoğunluğunda artma meydana gelmektedir fakat BPH olan hastalarda 28 kat bir artış görülmektedir (12). Normal prostatta 7 hücre / mm<sup>2</sup> olan T hücre yoğunluğu BPH durumunda 195 hücre/ mm<sup>2</sup> T hücre yoğunluğuna çıkmaktadır (10). CD8+ T hücre yoğunluğu CD4+ T hücre yoğunluğuna kaymaktadır. BPH'da baskın hücre tipi T hücrelerinin %60'ını oluşturan aktive olmuş CD4 T hücre reseptörü  $\alpha/\beta$  T helper hücreleridir (10,16). Normal prostatla karşılaştırılınca bu hücreler 60 kat artış göstermektedir. 3 tip T helper (Th) hücre tipi mevcuttur. Th 1 hücreler IFN  $\gamma$  ve IL- 2 üreterek hücre immün yanıtta rol alırlar. Th 2 hücreler IL-4 ve IL- 13 sentezleyerek hücre immün yanıtta rol alırlar. Her iki grup sitokini sentezleyen hücreler Th 0 hücre tipidir. Th 1 hücrelerinin immün cevabının BPH başlangıç evresinde rol oynadığı düşünülmektedir.

B lenfositler ve makrofaj gibi antijen sunucu hücreler (APC) BPH'daki infiltratlarının

%30'unu oluşturmaktadır. Makrofaj infiltrasyonunun artmasının nedeni, makrofaj inhibitör sitokin 1 (MIC-1) salınımının azalması olarak gösterilebilir. Semptomatik BPH tanılı hastalara yapılan cerrahi spesmenlerinde bu sitokinin baskılandığı gösterilmiştir (26).

### Enflamasyon sitokinleri

Tablo 2'de BPH'da rol oynayan sitokinler ve rolleri gösterildi. Aktive olmuş T hücreleri sitokin üretiminin majör kaynağıdır (11). Normal prostatın aksine BPH dokularında 3 kat artmış interferon(IFN)  $\gamma$  seviyeleri mevcuttur. Normal prostat stromal hücreler IFN  $\gamma$ , IL-2 ve IL-7'nin uyarılması sonucu çoğalmazlar ve IL-4 proliferasyonu baskılayıcı etkisi altındadır. BPH prostat stromal hücrelerinde IFN  $\gamma$ , IL-2 ve IL-7 artmış sekresyonuna proliferasyon olarak yanıt verirler ve IL-4'ün baskılayıcı etkisi ortadan kalkmıştır. T hücre infiltrasyonunun devamını sağlayan en önemli sitokin IL-15'dir. Bu sitokin prostat düz kas hücrelerinden salgılanır ve T hücre miktarını 100 kat artırır (36). T hücre ürünü olan IFN  $\gamma$  IL-15 üretimini 2 kat artırır. Transforming

*“Epitel hasarı sonra oluşan prostat sekresyon kaçacağı konnektif doku hücreleri ve majör matriks bölgesinde doku harabiyetine neden olur. Bu doku yıkımı prostatın immün yanıtının yerleştiği bölgelerde otoantijenik etki göstererek immün yanıtı tetikleyebilir.”*

growth faktor  $\beta$  (TGF) bu etkilerin tersi olarak çalışır. IL-17 epitel, endotel ve fibroblast hücreleri uyarak çeşitli enflamasyon moleküllerinin salgılanmasına neden olur(40). IL-17 stromal hücrelerden IL- 6 üretimini 9 kat ve IL- 8 üretimini 26 kat artırır. IL- 6 potansiyel bir otokrin büyüme faktörü olarak, IL- 8 ise fibroblast büyüme faktörü- 2'yi parakrin olarak uyarır. Ayrıca IL- 17 COX-2 salınımını uyarır, COX- 2 pozitif olan epitel hücrelerinin çoğalma kapasitesi daha fazladır (35).

### BPH'da kronik immün disregülasyon etiolojisi

#### Enfeksiyon

Net ortaya konulmuş bir bakteriyel etken tespit edilememiştir. Daha çok virüsler tanımlanmış fakat bunların prostat kanseri ile ilişkisi BPH'dan fazladır.

#### Otoimmünite

Prostatik antijenlerin otoantijenik etki etmesi muhtemeldir. Prostat sekresyonları proteolitik enzimlerdir. Epitel hasarı sonra oluşan prostat sekresyon kaçacağı konnektif doku hücreleri ve majör matriks bölgesinde doku harabiyetine neden olur. Bu doku yıkımı prostatın immün yanıtının yerleştiği bölgelerde otoantijenik etki göstererek immün yanıtı tetikleyebilir. Prostatın immün sisteminin puberte döneminde tamamlandığı gösterilmiştir (51). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Th 17 hücre tipi tespit edilmiştir. Bu hücreler IL- 17 sentezleyerek konak savunma sistemini düzenlemektedir (31).

### Klinik progresyon ve BPH tedavisi

Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) çalışmasının sonuçları enflamasyon varlığı açısından tekrar

**Tablo 2.** Sitokinler ve BPH patogenezindeki rolleri (66)

Sitokin	Salgılandığı hücreler	BPH'de rolü (referans)
IL- 1	Yaşlı prostat epitel hücreleri	Epitel hücrelerinden FGF- 7 salınımının artırılarak fibroblast proliferasyonu (39,40)
IL- 2	T hücreleri Az miktarda epitel hücreleri	Stromal hücre proliferasyonu (11,12, 41)
IL- 4	T hücreleri Az miktarda epitel hücreleri	Epitel hücrelerin proliferasyonunun inhibe edilmesi Düz kas hücrelerinin çoğalmasının yavaşlatılması Fibroblast büyümesinin hızlandırılması (11,12,28,41)
IL- 6	BPH stromal ve epitel hücreleri	Parakrin epitel hücre proliferasyonu (11,42)
IL- 7	Bilinmiyor	T hücre ve stromal proliferasyon (11)
IL- 8	Prostatik epitel hücreleri Stromal hücreler	Stromal hücrelerden FGF- 2 salınımının indüklenmesi Stromal ve epitel hücrelerin proliferasyonu Enflamasyon hücrelerinin çoğalması (43,44,45,46)
IL- 13	T hücreleri	Net bilinmiyor (29)
IL- 15	Düz kas hücreleri ve Fibroblast stromal hücreler	Hafıza T hücreleri için büyüme faktörü (12,36)
IL- 17	T hücreleri	Prostatik epitel ve stromal hücrelerinden IL- 6 ve IL- 8 sentezinin kuvvetli uyarıcısı (13)
IL- 23	BPH epitelyal ve endotel hücreleri	Bilinmiyor
IFN $\gamma$	T hücreleri Endotel, epitel ve stromal hücreler	Stromal ve epitel hücrelerinin proliferasyonuna neden olur (11,12,27)
TGF $\beta$	Stromal hücreler	Farklılaşmayı indükleyerek stromal hücrelerinin büyüme baskılanması Stromal hücrelerden kollajen sentezinin artırılması Fibroblastların miyoblastlara farklılaşmasını indüklemek (11,12,47,48,49,50,51)
FGF- 2	T hücreleri	Prostat stromal ve epitel hücreleri için büyüme faktörü (11)

değerlendirilmiştir (55). Akut ve kronik inflamasyonlu erkeklerde daha büyük prostat hacmi (41.1'e karşın 36.8 cc; p=0.0002) ve BPH bağlı akut üriner retansiyon riskinin daha fazla olduğunu (%2.4'e karşın %0.6; p=0.011) belirlenmiştir. Enflamasyon olan erkekler daha yaşlı (64 karşın 62.8; p=0.001) oldukları ve daha yüksek PSA değerlerine

(3.3 karşın 2.5 ng/ml; p< 0.0001) sahip olduğunu ortaya koymuştur. IPSS, Qol ve işeme hızına inflamasyonun etkisi görülmemiştir. Moleküler profil çalışmalarında >60 gr prostat hacminde < 60 gr prostat hacmine göre daha fazla gen ekspresyonu görüldüğünü raporlamışlardır (53). REDUCE çalışmasında yaşları 50- 75 olan, PSA değerleri 2,5- 10 ng/ml olan 8824 hasta alınmış ve hepsine prostat biyopsisi yapılmıştır (57). Hastaların %77.6' sında enflamasyon tespit edilmiştir. Prostatik inflamasyonun yüksek prostat hacmine (46.5 karşın 43.4 ml; p<0.0001) yüksek IPSS skoruna (8.8 karşın 8.2; p<0.0001) ve yüksek irritatif semptomlara (4.3 karşın 4.1; p<0.0001) neden olduğu belirlendi. Bir başka çalışmada ciddi BPH semptomları olan ve cerrahi tedavi edilen 282 hastanın spesmenleri , PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi yapılan 88 hastanın spesmenleri ve prostat hastalığı ile ilişkisi kadavradan alınan 10 prostat biyopsisi enflamasyon açısından karşılaştırıldı

(58). BPH hasta grubunda, enflamasyon ile prostat hacmi ve IPSS arasında doğru ilişki tespit edildi.

Prostatik inflamasyonun prostat büyümesi ve semptomlarıyla ilişkisi tespit edildiğinden BPH tedavisinde enflamasyon bir hedef olabilir. Bazı antiinflamatuvar ilaçlar bu tedavide değerlendirilmiştir. Minnery ve ark. BPH hücrelerinde doksozsin ve ibuprofeni kombine ettiler (59). Kombinasyon tedavisi BPH hücrelerinin canlılığını azaltmakta ve apoptozisi indüklemekte olduğunu raporladılar. Di Silverio ve ark. 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörleri ile COX- 2 inhibitörlerini kombine ederek tek başına 5 $\alpha$  redüktaz alan hastalarla karşılaştırdılar (60). Kombine tedavi verilen grupta prostat apoptozis indeksinin yüksek olduğu görüldü. Ek olarak, semptomlarda düzleme 4. haftada kombinasyon grubu lehineydi, ancak 24 haftalık tedavi sonrası bu etkinin devam etmediği rapor edildi. Bu çalışmadan medikal etkinin erken başladığı ve hızlı etki için kombine tedavi kullanılabileceği ifade edildi. Fakat bu çalışma COX- 2 inhibitörlerinin kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle kısa kesilmiştir. Falahatkar ve ark. celecoxib noktüri üzerine etkisini randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışma ile araştırdılar (61). Noktürnül sıklık ve IPSS azalma celecoxib grubunda anlamlıydı. Addla ve ark. 26 hastada yaptıkları çalışmada günlük tek doz diklofenak kullanımının noktürnül idrar hacmini ve noktürnül sıklığı azalttığı raporladılar (62). Bu çalışmalardan antiinflamatuvar ilaçların noktüri gibi kısa süreli semptomların tedavisinde etkili olduğu ancak uzun süreli etkileri için çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Fitoterapi kronik prostatik enflamasyon tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Vela Navarette ve ark. Serenoa repens fitoterapisi ile prostatik inflamasyonun ilişkisini incelediler (63). B hücre sayısında ve diğer enflamatuvar mediatörlerde anlamlı düşüş saptadılar. Diğer çalışmalarda Serenoa repensin apoptozisi arttırdığı, hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve proliferasyon indeksinin azalttığı gösterdiler (64,65).

## Sonuç

Son yapılan çalışmalar ile BPH etiolojisinde immün sistemin rol oynadığı açıkça belli olmuştur. Semptomatik BPH hastalarının en azından yarısında enflamatuvar proses tanımlanmıştır. Yakın gelecekte BPH için semptomatik tedaviden etyolojiye dönük tedavilerin ağırlık kazanması muhtemeldir. BPH için çeşitli belirteçler araştırılmaktadır. Bunların tanımlanması sonucu daha erken yaşlarda BPH prosesi tanımlanarak hastaların ileri yaşlarda şikayet ve semptomlarla karşı karşıya kalmadan tedavisi sağlanabilir.

*“Prostatik inflamasyonun prostat büyümesi ve semptomlarıyla ilişkisi tespit edildiğinden BPH tedavisinde enflamasyon bir hedef olabilir. Bazı antiinflamatuvar ilaçlar bu tedavide değerlendirilmiştir.”*

## Kaynaklar

1. McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care* 2006;12(5 Suppl):S122-8.
2. Moore RA. Inflammation of the prostate gland. *J Urol* 1937;38:173-82.
3. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology. *Urol Clin North Am* 1990;17:477-86.
4. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979;121:755-60.
5. Schaeffer AJ, Wendel EF, Dunn JK, Grayhack JT. Prevalence and significance of prostatic inflammation. *J Urol* 1981;125:215-9.
6. Robinette CL. Sex-hormone-induced inflammation and fibromuscular proliferation in the rat lateral prostate. *Prostate* 1988;12:271-86.
7. Naslund MJ, Strandberg JD, Coffey DS. The role of androgens and estrogens in the pathogenesis of experimental nonbacterial prostatitis. *J Urol* 1988;140:1049-53.
8. Taguchi O, Kojima A, Nishizuka Y. Experimental autoimmune prostatitis after neonatal thymectomy in the mouse. *Clin Exp Immunol* 1985;60:123-9.
9. Taguchi O, Nishizuka Y. Self tolerance and localised autoimmunity. Mouse models of autoimmune disease that suggest tissue-specific suppressor T cells are involved in self tolerance. *J Exp Med* 1987;165:146-56.
10. Theyer G, Kramer G, Assmann I. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest* 1992;66:96-107.
11. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A. 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.
12. Steiner GE, Stix U, Handisurya A. 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.
13. Steiner GE, Newman ME, Paikl D. Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate. *Prostate* 2003;56:171-82.
14. Bierhoff E, Walljasper U, Hofmann D, Vogel J, Wernert N, Pfeifer U. Morphological analogies of fetal prostate stroma and stromal nodules in BPH. *Prostate* 1997;31:234-40.
15. Kunisawa J, Fukuyama S, Kiyono H. Mucosa-associated lymphoid tissues in the aerodigestive tract: their shared and divergent traits and their importance to the orchestration of the mucosal immune system. *Curr Mol Med* 2005;5:557-72.
16. McClinton S, Eremin O, Miller ID. Inflammatory infiltrate in prostatic hyperplasia—evidence of a host response to intraprostatic spermatozoa? *Br J Urol* 1990;65:606-10.
17. Whitmore WF, Gittes RF. Studies on the prostate and testis as immunologically privileged sites. *Cancer Treat Rep* 1977;61:217-22.
18. Steiner GE, Handisurya A, Kramer G, Marberger M. Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor  $\alpha$ - and  $\gamma$ -chain and of IL-4R  $\alpha$ -chain of prostatic epithelial (PEC) and stromal cells (PSC). *J Urol* 1999;161(Suppl 4):233.
19. Ablin RJ, Gonder MJ, Soanes WA. Localization of immunoglobulins in human prostatic tissue. *J Immunol* 1971;107: 603.
20. Shortliffe LM, Wehner N, Stamey TA. The detection of a local prostatic immunologic response to bacterial prostatitis. *J Urol* 1981;125:509-15.
21. Bene MC, Studer A, Faure G. Immunoglobulin-producing cells in human prostate. *Prostate* 1988;12:113-7.
22. El-Demiry MI, Hargreave TB, Busuttill A, James K, Ritchie AW, Chisholm GD. Lymphocyte sub-populations in the male genital tract. *Br J Urol* 1985;57:769-74.
23. 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.
24. Steiner GE, Stix U, Kramer G, Marberger M. Are prostate epithelial and/or stromal cells immunocompetent cells? American Urological Association 2002 Moderated Poster.
25. Konig JE, Senge T, Ailhoff EP, Konig W. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Prostate* 2004;58:121-9.
26. Taoka R, Tsukuda F, Ishikawa M, Haba R, Kakehi Y. Association of prostatic inflammation with down-regulation of macrophage inhibitory cytokine-1 gene in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;171: 2330-5.
27. Deshpande N, Hallows RC, Cox S, Mitchell I, Hayward S, Towler JM. Divergent effects of interferons on the growth of human benign prostatic hyperplasia cells in primary culture. *J Urol* 1989;141:157-60.
28. Alexander RB, Mann DL, Borkowski AA, et al. Granulomatous prostatitis linked to HLA-DRB1\*1501. *J Urol* 2004; 171:2326-9.
29. Klyushnenkova EN, Ponniah S, Rodriguez A, et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte recognition of prostate specific antigen in granulomatous prostatitis. *J Immunother* 2004;27:136-46.
30. Klyushnenkova EN, Link J, Oberle WT, et al. Identification of HLA-DRB1\*1501-restricted T-cell epitopes from prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 2005;11:2853-61.
31. Blumenfeld W, Tucci S, Narayan P. Incidental lymphocytic prostatitis. Selective involvement with nonmalignant glands. *Am J Surg Pathol* 1992;16:975-81.
32. Gingras S, Simard J. Induction of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase type 1 expression by interleukin-4 in human normal prostate epithelial cells, immortalized keratinocytes, colon, and cervix cancer cell lines. *Endocrinology* 1999;140:4573-84.
33. Gingras S, Cote S, Simard J. Multiple signaling pathways mediate interleukin-4-induced 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase type 1 gene expression in human breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 2000;14:229-40.
34. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006;27:17-23.
35. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* 2006;18:349-56.
36. Munoz G, Posnett DN, Witkin SS. Enrichment of gamma delta T lymphocytes in human semen: relation between gamma delta T cell concentration and antisperm antibody status. *J Reprod Immunol* 1992;22:47-57.
37. Ward ME. The immunobiology and immunopathology of chlamydial infections. *APMIS* 1995;103:769-96.
38. Taoka R, Tsukuda F, Ishikawa M, Haba R, Kakehi Y. Association of prostatic inflammation with down-regulation of macrophage inhibitory cytokine-1 gene in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;171: 2330-5.
39. 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.
40. Handisurya A, Steiner GE, Stix U, et al. Differential expression of interleukin-15, a pro-inflammatory cytokine and T-cell growth factor, and its receptor in human prostate. *Prostate* 2001;49:251-62.
41. Giri D, Ittmann M. Interleukin-1 $\alpha$  is a paracrine inducer of FGF7, a key epithelial growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Am J Pathol* 2000;157:249-55.
42. Castro P, Giri D, Lamb D, Ittmann M. Cellular senescence in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2003;55:30-8.
43. Steiner G, Gessl A, Kramer G, Schollhammer A, Forster O, Marberger M. Phenotype and function of peripheral and prostatic lymphocytes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994;151:480-4.
44. Hobisch A, Rogatsch H, Hittmair A. Immunohistochemical localization of interleukin-6 and its receptor in benign, premalignant and malignant prostate tissue. *J Pathol* 2000;191:239-44.
45. Ferrer FA, Miller LJ, Andrawis RI. Angiogenesis and prostate cancer: in vivo and in vitro expression of angiogenesis factors by prostate cancer cells. *Urology* 1998;51: 161-7.
46. Giri D, Ittmann M. Interleukin-8 is a paracrine inducer of fibroblast growth factor 2, a stromal and epithelial growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Am J Pathol* 2001;159:139-47.
47. Castro P, Xia C, Gomez L, Lamb DJ, Ittmann M. Interleukin-8 expression is increased in senescent prostatic epithelial cells and promotes the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2004;60:153-9.
48. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S. 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.
49. Lee C, Sintich SM, Mathews EP. Transforming growth factor-beta in benign and malignant prostate. *Prostate* 1999;39:285-90.
50. Huang X, Lee C. Regulation of stromal proliferation, growth arrest, differentiation and apoptosis in benign prostatic hyperplasia by TGF-beta. *Front Biosci* 2003;8:5740-9.
51. Klingler HC, Bretland AJ, Reid SV, Chapple CR, Eaton CL. Regulation of prostatic stromal cell growth and function by transforming growth factor beta (TGFbeta). *Prostate* 1999;41:110-20.
52. Fukabori Y, Nakano K, Ohyama A, Yamanaka H. Stimulative effect of transforming growth factor-beta on collagen synthesis by human prostatic stromal cells in vitro. *Int J Urol* 1997;4:597-602.
53. Untergasser G, Gander R, Lilg C, Lepperdinger G, Plas E, Berger P. Profiling molecular targets of TGF-beta1 in prostate fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mech Ageing Dev* 2005;126:59-69.

54. Zisman A, Zisman E, Lindner A, Velikanov S, Siegel YI, Mozes E. Autoantibodies to prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995;154:1052-5.
55. Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD. The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: results from the MTOPS study. American Urological Association 2005 Moderated Poster, May 24, 2005.
56. Fromont G, Chene L, Latil A. Molecular profiling of benign prostatic hyperplasia using a large scale realtime reverse transcriptase-polymerase chain reaction approach. *J Urol* 2004;172:1382-5.
57. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol* 2008;54:1379-84.
58. Robert G, Descazeaud A, Nicolai'ew N. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: A 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate* 2009;69:1774-80.
59. 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.
60. Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M. 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, discussion 78-9.
61. Falahatkar S, Mokhtari G, Pourreza F, Asgari SA, Kamran AN. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2008;72:813-6.
62. 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;49:720-5.
63. Vela-Navarrete R, Garcia-Cardoso J, Barat A, Manzarbeitia F, Monton M, Lopez-Farre A. Effects of the lipido sterolic extract of serenoa repens (Permixon1) on infiltrating cells and inflammatory markers in prostatic tissues from BPH patients. *Eur Urol Suppl* 2002;1(1):62.
64. 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;57:299-304.
65. Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSESr, Permixon in benign prostatic hyperplasia). *Prostate* 2000;45:259-66.
66. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Uro* 2007; 51: 1202- 16.