

Benign prostat hiperplazisi histopatolojisinde prostatit bir sonuç mu yoksa bir eşlikçi mi?

Dr. Deniz Ersev¹, Dr. Ayşe Ersev²

¹Özel Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

²Süreyya Paşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul

ABSTRACT

Although benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most frequent disease in elderly men, not much is known in its etiopathogenesis and the factors influencing its clinical course and also the best way in its medical therapy. The inflammatory responses and immunology of the prostate have crucial roles on the three main disease of the organ. The research on the important effects of the prostatic inflammation on BPH and cancer had grown in recent years. The histological and clinical relationship between BPH and prostatitis deserves more studies in better understanding of the formation and the course of the diseases as well as effective medical therapy.

ÖZET

Her ne kadar ileri yaştaki erkeklerde benign prostat hiperplazisi (BPH) en sık rastlanılan hastalık olsa bile, hastalığın oluşumunu ve klinik gidişini etkileyen faktörler ile medikal tedavisinde izlenecek kesin yöntemler tam olarak bilinmemektedir. Prostatın inflamatuvar cevapları ve immünolojisi, prostatın üç önemli hastalığı üzerinde de önemli role sahiptir. Prostatik enflamasyonun BPH'yi ve kanseri tetiklemesi veya etkilemesi konusundaki çalışmalar son dönemlerde hız kazanmıştır. BPH ve prostatit arasındaki hem histolojik hem klinik ilişki, gerek bu hastalıkların etyopatogenezinin aydınlatılması için gerekse medikal tedavilerine ışık tutmak amacıyla incelemeye değer görülmektedir.

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), çok sık rastlanılan fakat etyopatogenezi tam olarak anlaşılammış bir prostat hastalığıdır. Henüz tam olarak ispat edilmemekle birlikte, klinik hastalığın yaşlanma sürecindeki hormonal değişikliklere prostatın verdiği cevap sonucu oluştuğu kabul edilir. BPH prostatın sık görülen ve bazen cerrahi girişimi gerektirecek kadar şiddetli oranda üriner obstrüksiyona yol açan bir hastalığın yaygın kullanılan ismidir. Ancak Moore tarafından önerilen "nodüler hiperplazi" terimi histopatolojik olarak daha doğru bir tanımlamadır. Hastalık glandüler ve stromal elemanların hiperplazisi sonucu prostat bezinin nodüler büyümesini temsil eder (1).

Tiroid, sürrenal, meme ve endometriyum gibi bir end-organ olan prostat bezinin hormonal uyarıların kalitatif ve/veya kantitatif değişmelerine cevabı BPH'da önemli rol oynar. Sonuç, hem gudd yapısı hem de stromada atrofi ve proliferasyon kombinasyonudur. Histolojik değişiklikler ve yapıdaki bozulma 50 yaşını geçen hemen her erkekte görülmeye başlar (2). Prostatizm semptomları görülen kişilerde, fokal lenfositik tiroidit, nodüler kortikal adrenal hiperplazi, memenin fibrokistik hastalığı veya kistik endometrial hiperplazi hastalarında olduğu gibi dokusal değişiklikler oluşmaktadır (3). Böylece, klinik prostatizm risk altındaki popülasyonda bulunan kişileri tesadüfi dağılım sonucu etkisi altına alıyor demektir.

Uzun yıllardır yapılan araştırmalara rağmen, BPH'nin etioloji ve patogenezi tamamen açıklığa kavuşturulamamış olsa da bu konuda iki önemli faktör saptanmıştır. Bunlardan ilki testosteron ve dolayısıyla ana kaynağı olan testislerdir. İkincisi de ilerleyen yaş faktörüdür (4). Ergenlik öncesi kastre edilen erkeklerde klinik olarak prostatizm görülmemesi veya oluşmuş belirtilerin kastrasyon sonrası gerilemesi, prostatın gelişmesi ve işlevlerinin devam etmesi için testosteron ile

"Deneyisel çalışmalar prostatik enflamasyonun da kısmen de olsa hormonal etki altında olduğunu düşündürmüştür. Androjenlerdeki düşüşün ve aynı zamanda östrojenlerdeki artışın bu olaya neden olduğu yönünde bulgular vardır (6)."

metabolitlerinin gerekli olduğu savını desteklemektedir. BPH'nin klinik ve histopatolojik karakteristikleri 50 yaş öncesi erkeklerde çok seyrek görülürken, daha ileri yaşlarda giderek neredeyse tüm erkeklerde saptanması da yaşın bu konudaki etkisini göstermektedir. Yaşın artmasıyla birlikte hastalığın daha belirginleşme olasılığının yükselmesi, aslında yine bir hormon etkisinin yani testosteron-östrojen oranındaki değişikliklerinin olaydan sorumlu olduğunun ipuçları sayılabilir.

BPH'nin mikroskopik düzeyde görülme oranı 40'lı yaşlarda % 8 iken, 50'li yaşlarda % 50 ve 80'li yaşlarda ise % 75'e yükselir. Patolojik oluşumun aslında 30'lu yaşlardan önce başladığı ve büyüme hızı (doubling time) 3 ile 5. dekad arasında 4.3 yıl gibi bir hızda iken, 70 yaş üstü hastalarda 100 yıla düştüğü bildirilmektedir (1).

BPH'nin klinik prevalansına gelince, 6. dekadta %23, 7. dekadta %42, 8. dekadta % 71 ve 9. dekadta ise % 82'dir. 40 yaş altı erkeklerde görülme sıklığı son derece düşüktür (5).

Deneysel çalışmalar prostatik enflamasyonun da kısmen de olsa hormonal etki altında olduğunu düşündürmüştür. Androjenlerdeki düşüşün ve aynı zamanda östrojenlerdeki artışın bu olaya neden olduğu yönünde bulgular vardır (6).

Her ne kadar prostatit semptomları BPH semptomları ile sıklıkla örtüşse de, prostatitin yaygınlığı ve nedenleri de tam anlamıyla tarif edilememiştir. Ayrıca, prostatiti BPH'dan ayırt eden faktörler çok net değildir. Prostatit öyküsü erkek popülasyonunda tüm yaşam süresince % 16 oranında saptanırken, BPH'nın belirgin olduğu erkeklerde 7.7 kat daha fazla prostatit öyküsü bulunmaktadır. Prostatizm semptomları şiddetlendikçe, BPH ve prostatit öyküsünün aynı insanda daha sıklıkla görülmesi bunu destekler niteliktedir (7).

Prostatit ve BPH tanıları konan hastalardaki benzer belirtilerin tanı, ilişki ve tedavisi araştırıldığında, BPH tanısı konmuş hastaların % 5 ila 20'sinde prostatiti düşündüren belirtiler görülmüştür. Aynı zamanda, BPH hastalarının üçte birinden fazlasına geçmişte prostatit tanısı konmuştur. Her iki hastalıkta pek çok ortak belirtiyi olmasına rağmen, özellikle ağrı prostatitli hastalarda daha belirgindir (8).

Bilindiği gibi, hem prostatit hem de BPH aşağı üreter sistem semptomları(AÜSS)na yol açabilir. Histolojik olarak görülen prostatik enflamasyonu BPH'lı hastalarda sık rastlanır. Bu hastalarda prostatit ve BPH'nın yol açtığı AÜSS benzerdir. Prostatitin ve BPH'nın neden olduğu semptomları ayırmak için sağlam klinik veriler yoktur (9). İşeme sırasındaki ağrı hissi, belki de prostatit ile BPH hastalarını ayırt eden en önemli semptomlardan biridir (10).

BPH'yu düşündüren aşağı üreter sistem semptomları gösteren hastalarda, ancak prostatit de eşlik ederse ejakülasyon bozukluklarının görülmesi, en azından BPH ve prostatitin beraberce görülebildiğini vurgulayan bir bulgudur (11). Peki böyle durumlarda, prostatit BPH sonucu mu dokuda oluşur yoksa tesadüfen mi beraber görülür? Bunun cevabını vermek için son zamanlarda araştırmalar yoğunlaşmaktadır.

Salt inflamatuvar infiltrasyonun varlığı kronik prostatit hastalığının klinik tanısı için yeterli değildir. Semptomların da oluşması gerekir. BPH'ya eşlik eden enflamasyonda AÜSS görülür ama BPH'nın mı yoksa prostatitin mi AÜSS'yi daha çok tetiklediğini ayırt etmek zordur. Prostatitin de beraberce görüldüğü BPH olgularında, görülmeyenlere oranla, üreter retansiyonunun da daha fazla rastlandığı saptanmıştır (9).

BPH'nın histolojik tanısı, transizyonel zonun ve periüretral alanın epitel ve stromal komponentlerinin aşırı gelişmeleri ile karakterizedir. Prostat bezinden bütünlemesine kesitler ala-

“Kronik inflamatuvar prostat hastalıklarının kökeninde enfeksiyöz olmayan nedenlerin, bakteriyel prostatite göre sekiz daha fazla sıklıkta görüldüğü göz önüne alınırsa, bunun oto-immün bir cevap olma olasılığı daha yüksektir.”

rak bezin tümünü inceleyen histopatolojik çalışmalarda, nodüler hiperplazinin üretra çevresinde özellikle de ejakulatuar duktusların üretraya açıldığı yerde başladığı gösterilmiştir. Bu saptama, prostat bezinin periüretral alanının hormonal uyarıya daha farklı yanıt verdiğini göstermektedir (1). BPH alanları içinde periglandüler lokalizasyonda lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan nodüler veya yaygın infiltrasyon görülebilir. Ancak bu bulgunun görüldüğü olguların çoğunda enfeksiyon veya prostatit semptomları yoktur (5).

Cerrahi sonrası incelenen doku örneklerinin çoğunda, prostatit öyküsü veya klinik semptomları olmasa bile, histolojik olarak inflamasyon görülmektedir. Bu inflamasyon genellikle kronik tiptedir ve hastanın yaşı ve prostatin büyüklüğü ile doğru orantılıdır.

Di Silverio ve ark., enflamasyonun klinik parametrelerde bir kötüleşmeye neden olduğunu göstermişlerdir (12).

BPH her ne kadar ileri yaştaki erkeklerde en çok görülen hastalık olsa da, pek az prediktif faktör saptanabilmiştir. Son zamanlarda yeni bir faktör olarak prostatik inflamasyon üzerinde durulmaktadır. BPH cerrahi spesimenlerinin çoğunda inflamatuvar hücreler bulunduğu için inflamatuvar infiltrasyonun paternini saptamak zor olmuştur. Nickel ve ark., prostatit hikayesi veya semptomları olmayan ve TUR-P uygulanan hastalarla yaptıkları çalışmada inflamatuvar hücre yoğunluğunu derecelendirmişler ve dağılım paternini Periglandüler, stromal ve periüretral olarak belirlemişlerdir. Yaptıkları karşılaştırmalı incelemede inflamatuvar hücre yoğunluğu artışı ile dokudaki yaygınlığının paralel olduğunu saptamışlardır. Enflamasyon çalışmaya katılan hastaların tümünde saptanmakla birlikte incelenen dokuların sadece % 1.1 inde ve çoğunlukla periglandüler alanda görülmüştür (13).

Gerçi nodüler hiperplazili prostat bezlerinin histopatolojik incelemesinde interstisyumda ve duktusların çevresinde lenfosit

toplulukları görülmüştür. Bunların hiperplazinin nedeni değil büyük olasılıkla sonucu olduğu düşünülmektedir (1).

In vitro ve in vivo çalışmalar kronik enflamasyonun histolojik olarak BPH'nın oluşmasında rol oynadığını göstermektedir. Kronik prostatik enflamasyonunu prostat hacminin artmasında, BPH semptomlarında ve akut üreter retansiyonda bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (6). Bu bulgular enflamasyonunu BPH ile yakın ilişkili olduğunu hatta enflamasyonun klinik parametreleri kötüleştirdiğini düşündürmektedir.

Aslında bunun tam tersi de geçerlidir. Örneğin, prostatik apse oluşumu alt üreter sistem enfeksiyonlarını takiben en sık olarak mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastalarda görülür (5). Mesane çıkış obstrüksiyonunu genellikle BPH'dan kaynaklandığı için BPH'nın enfeksiyona ve inflamasyona daha fazla neden olduğu söylenebilir.

Daha önceleri prostatit geçirmiş olup sonradan da BPH semptomları görülen hastaların oranının, prostatit geçirmeyenlere göre, iki katından fazla olması prostatitin BPH'ya bağlı olmayan ve genellikle daha erken meydana çıkan bir durum olduğunu düşündürülebilir. Hatta prostatit öyküsü olan hastalarda, prostat kanseri insidansının da fazla olması daha önceki yaşlardaki prostatitin, ileri yaşlarda diğer prostat hastalıklarını tetikleyici bir rolü olabileceğini akla getirmektedir (14).

BPH nedeniyle rezeksiyon yapılmış prostat dokularının çoğunda inflamatuvar cevabın belirtilerine rastlanmaktadır. 12 haftalık embriyoda az miktarda da olsa prostat için de saptanan inflamatuvar hücreler, yaş ilerledikçe giderek artmakta ve BPH için yapılan ameliyatlardan elde edilen dokularında çok daha yoğun olarak görülmektedir (6).

Sıklıkla oluşan kronik inflamatuvar süreç, genellikle hem atrofik hem de benign hiperτροφik değişikliklere yol açmaktadır. Proliferatif inflamatuvar atrofi glandüler epitelin proliferatif odakları gibi veya dağınık şekilde inflamatuvar cevap bölgeleri olarak görülebilir. Kronik inflamatuvar prostat hastalıklarının kökeninde enfeksiyöz olmayan nedenlerin, bakteriyel prostatite göre sekiz daha fazla sıklıkta görüldüğü göz önüne alınırsa, bunun oto-immün bir cevap olma olasılığı daha yüksektir. Burada tam açığa çıkmamış olan, bu immün reaksiyonun yabancı antijenlerden tarafından mı yoksa otoantijenler tarafından mı ya da her ikisi tarafından mı başlatıldığıdır. Şöyle veya böyle, prostatik enflamasyonun ayrıca en azından hormonal etkiler, genetik yapı ve ilerleyen yaş ile de ilgili olduğu söylenebilir (15).

Nonspesifik kronik inflamasyon, asinuslerin yırtılması sonucu prostatik sekresyonun stro-

“Yani prostatik enflamasyonun BPH'nın oluşmasında önemli bir rol oynadığı ve sonuçta prostatitin BPH histopatolojisinde bir sonuçtan çok bir eşlikçi olduğu kabul edilebilir.”

maya sızması sonucu gelişir (1). BPH hastalarında serum PSA düzeylerinin yükselmesi, sadece prostat hacminin artmasıyla değil aynı zamanda eşlik eden enflamasyonun yaptığı epitel hasarı sonucu PSA'nın kana karışmasının daha fazla olmasıyla açıklanabilir (9).

BPH'da kronik enflamasyonun oluşmasını açıklamak üzere iki hipotez ortaya konmuştur. Bunlardan birincisi enfeksiyon ve yol açtığı olaylardır. Diğer de oto-immün bir cevaptır. Bakteri veya virüslerin BPH doku örneklerinde sıklıkla saptanması ve kronik prostatitte bu etkenlerin birlikte görülebilmeleri, enfeksiyon hipotezi için destek oluşturmaktadır. Sauver ve arkadaşlarının çalışması da, BPH hastasında ayrıca bir prostatit öyküsünün var olmasının, BPH oluşmasında prostatitin bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (16).

BPH'daki inflamatuvar hücre popülasyonunu inceleyen çalışmalarda . inflamatuvar hücrelerin yaklaşık % 80 nin T lenfositlerden oluştuğu, yanı sıra B lenfositler ve makrofajların varlığı saptanmıştır. İmmün hücrelerin bu yüksek

prevalansı prostatın barsaklar ve akciğer gibi immünkompetan bir organ olduğunu, genitouriner sistemin sterilitesinin sağlanmasında immün rol oynadığını düşündürmüştür. İmmün cevapta oluşan bir düzensizlik adı geçen diğer organlarda olduğu gibi prostatta da hastalık durumlarına yol açabilir (6).

BPH hastalarından alınan cerrahi materyalde hastaların hemen tümünde inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu görülmüştür. Bu hücrelerin çoğu T lenfositlerdir. BPH'lı dokuları infiltre etmiş T hücrelerinin fonksiyonel analizinde, aktif T lenfositler olduğu saptanmıştır. BPH'da görülen bu immün reaksiyonun harici antijenler tarafından mı yoksa oto-antijenler tarafından mı tetiklendiği belirsizdir. Prostatın hem stroma hem de epitel hücrelerinin yabancı antijenleri tanıma özelliğine sahip oldukları anlaşılmıştır. Prostat içinde T hücreleri, B lenfositleri, makrofajlar ve mast hücreleri embriyoda bile saptanmıştır (15).

Bu verilerle, prostatın da tıpkı barsak ve akciğer gibi immünokompetan bir organ olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir. Daha önceden bu organlar için saptandığı üzere, immün cevabın bozulması prostatın da hastalıklarına neden olabilir (6). Gerçi immün bozukluğa yol açan mekanizmaların neler olduğu hala net olarak bilinmemektedir.

Prostat mikrobiyal ajanlara karşı savunma için yüksek proteolitik aktivitesi olan maddelere sahiptir. Gerçi, bu salgılar bir epitel hasarında da oluşacak bağ dokusunun absorpsiyonu amacıyla da açığa çıkarlar. Bu olaylar zinciri oto-immün bir cevabın olabileceği hipotezini desteklemektedir. Buradaki inflamatuvar uyarıcılar immün cevabın düzenlenmesiyle ilgilidir fakat aynı zamanda

çevre prostat hücrelerini etkileyerek BPH'nın oluşmasını tetikleyebilirler. Aslında tam tersine, BPH epitel hücreleri de kendiliğinden inflamatuvar uyarıcılar salgılayabilirler. Bütün bunların hepsi, prostat dokusu ve inflamatuvar hücreler arasında sıkı bir ilişki olduğunu gösteren bulgulardır (17-19).

İmmünolojik olayların ve prostatik inflamatuvar cevabın BPH ve P.Ca gibi prostat hastalıklarına neden olduğu düşünülmektedir. Mikroskopik ve immünohistokimyasal araştırmalar göstermiştir ki, inflamatuvar reaksiyonunun büyük kısmı antijenik özellikteki hücrelerden oluşmaktadır. Böyle immün hücrelerin ürogenital sistemin sterilitesini sağladığı var sayılabilir. İmmün hücrelerin aynı zamanda diğer hücreleri güçlendiren çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgıladığı düşünülürse, epitel ve stroma hücrelerinin büyüme ve çoğalmaları uyarılabilir. Bu süreç de prostat hacminin artması ile sonlanır. Nitekim BPH'da anti-inflamatuvar tedaviler denenmiş ve semptomlarda düzelme görülmüştür. BPH tedavisinde anti-inflamatuvar ajanlar, erken cevap ile erken düzelme sağlayabilirler fakat uygun hastaları saptayabilmek için belirteçlerin saptanması gereklidir. Şu an için en önemli adayların Serum malondialdehide(MDA), Serum C reactive protein(CRP) ve bazı İnterlökinler olduğu söylenebilir (6).

Son olarak, enfeksiyon ajanlarına karşı dokuyu savunmak üzere immün uyarıcılarla aktive edilen inflamatuvar hücreler, aynı zamanda prostat hücrelerinin büyümesini de tetikleyebilirler. Yani prostatik enflamasyonun BPH'nın oluşmasında önemli bir rol oynadığı ve sonuçta prostatitin BPH histopatolojisinde bir sonuçtan çok bir eşlikçi olduğu kabul edilebilir.

Kaynaklar

1. Rosai Juan. Surgical Pathology. St. Louis, Mosby, 1996; 1221-1318.
2. Mostofi FK and Price EB Jr. Tumors of the male genital system. Washington DC, Armed Forces of Institute of Pathology, 1973; 8(2):182-194.
3. William MM and John F.Gaeta. Urological Pathology. Philadelphia,W.B.Saunders Company, 1989;161-170.
4. Patrick C.Walsh. Campbell's Urology. Philadelphia,W.B.Saunders Company, 1986;1327-1340.
5. Jonathan I Epstein. Diagnostic Surgical Pathology. New York, Raven Press,1989; 1393-1432.
6. Djavan B, Eckersberger E, Espinosa G, Kramer G, Handisurya A, Lee C, Marberger M, Lepor H, Steiner GE. Complex mechanisms in prostatic inflammatory response. Eur Urol. Supp. 2009 (8):872-8.
7. Collins J, Meigs J, Barry M, Corkery E, Giovannuci E, Kawachi I. Prevalance and correlates of prostatitis in health professionals follow-up study cohort. J Urol.2002 Mar; 167(3):1363-6.
8. Epstein JI.Diagnostic Surgical Pathology.New York, Raven Press, 1989; 1393-1432.
9. Karazanashvili G. Editorial comment on the relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: Examination of baseline data from REDUCE trial. Eur Urol. 2008;54(6):1379-84.
10. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. Distinguishing chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia symptoms: results of a national survey of physician visits. Urology 1999;53(5):921-5.
11. Nickel JC, Elhilali M, Vallencien G. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. BJU Int. 2005 Feb; 95(4): 571-4
12. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G.; Giuseppe V, Antonio Luigi P, Sciarra A. Distribution of inflammation, premalignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. Eur Urol 2003;43(2):164-75.
13. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. BJU Int 1999;84:976-81.
14. Robert G, Descazeaud A, Allory Y, Vacherot F, de la Taille A. Should we investigate prostatic inflammation for the management of benign prostatic hyperplasia? Eur Urol. Supp. 2009 Dec; 8(13):879-86.
15. Daniels N, Ewing S, Zmuda J, Wilt T, Bauer D. Correlates and prevalence of prostatitis in a large community-based cohort of older men. Urology 2006;66(5):964-70.
16. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. Urology 2008;71:475-9.
17. Begley LA, Kasina S, Macdonald J, Macoska JA. The inflammatory microenvironment of the aging prostate facilitates cellular proliferation and hypertrophy. Cytokine 2008;43:194-9.
18. Konig JE, Senge T, Allhoff EP, Konig W. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. Prostate 2004;58:121-9.
19. Steiner GE, Newman ME, Paikl D, et al. 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.