Enflamasyonun Etiyopatogeneze ve Tedavi Hedefi Olarak Benign Prostat Hiperplazisindeki Rolü

The Role of Enflammation as an Etiopathogenetic Mechanism and Treatment Target in Benign Prostatic Hyperplasia

Dr. Ali Tekin, Dr. Alpaslan Yüksel

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Öz

Benign prostat hiperplazisinin (BPH) etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, güncel literatür bilgileri prostatik enflamasyonun etiolojide önemli olabileceğini ve tedavi hedefi olarak bir potansiyel olabileceğini işaret etmektedir. Sadece prostatik enflamasyonun varlığı değil, aynı zamanda bunun derecesi ve şiddeti, Uluslararası Prostat Semptom Skoru ile yakın ilişkili olup, BPH progresyonunu (semptom artışı, akut üriner retansiyon, cerrahi gerekliliği) belirleyici özelliğe sahiptir. Enflamasyonun hangi mekanizma ile BPH oluşumuna neden olduğu tam olarak aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte, yaşlanmaya bağlı immünite zayıflaması ve ortaya çıkan hormonal değişikliklerin rolü olabilir. Oksidatif stres, androjen bağımlı genler ve tümör growth faktör-β1 kaskad genlerinin artışı, prostatik antijenleri görmemeyi sağlayan baskılayıcı hücrelerin azalması, IL-6, IL-8, IL-15 gibi proenflamatuvar sitokinler ile siklooksigenaz-2 ekspresyonu etkisiyle yıkıcı enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sonucu gelişen zincirleme olaylar da BPH oluşumuna katkı sağlayabilir. Kanıta dayalı veriler nonsteroid anti-enflamatuvar ilaç kullanımının enflamasyonu baskılayıcı mekanizma üzerinden prostat büyümesini, alt üriner sistem yakınmalarının progresyonunu, idrar akım hızında azalmayı ve prostat-spesifik antijen yükselmesini engelleyebileceğini veya geciktirebileceğini göstermektedir. Bunun yanında, D vitamini agonistleri, serenoa repens ve fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin BPH tedavisindeki etkinliklerinin bir kısmından enflamasyonu baskılamaları sorumlu olabilir. Sonuç olarak prostatik enflamasyon BPH patogenezi ve progresyonunda önemli bir role sahip gibi görünmektedir. Anti-enflamatuvar etkili ilaçların yakın gelecekte BPH'nın medikal tedavisinde daha fazla yer alması beklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Prostatit, benign prostat hiperplazisi, enflamasyon, anti-enflamatuvar tedavi

Summary

Despite the etiopathogenesis of benign prostatic hyperplasia (BPH) has not yet been elucidated exactly, current data indicate that the prostatic inflammation may be important in the etiology and it may be a potential for a treatment target. Not only the presence of prostatic inflammation, but also its grade and severity are related to International Prostate Symptom Score and have a capability to predict the progression of BPH (increase in symptom severity, acute urinary retention, and the need for surgery). Although the mechanism of inflammation on the development BPH has not been fully understood, it is probably associated with the weakening of the immune system and hormonal alterations with aging. Subsequent cascade of events including oxidative stress, upregulation of androgen-responsive genes and transforming growth factor β1 cascade genes, decrease 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, IL-15 and cyclooxygenase-2 expression may induce the development of BPH. Evidence-based data revealed that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) may prevent prostate enlargement, BPH associated lower urinary tract symptoms, decrease in urinary flow and prostate specific antigen elevation. Furthermore, their anti-inflammatory properties may be responsible for at least some of the beneficial effects of vitamin D agonists, serenoa repens and phosphodiesterase-5 inhibitors in BPH treatment. In conclusion, prostatic inflammation seems to play an important role in the pathogenesis and progression of BPH. In the near future NSAIDs should be expected to take a part in the medical treatment of BPH.

Keywords: Prostatitis, benign prostatic hyperplasia enflammation, anti-enflammation treatment

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkekte en sık görülen ürolojik hastalıktır. Histolojik olarak prostatik glandüler ve stromal hücrelerin progresif hiperplazisi olarak tanımlanırken klinik olarak ise benign prostat büyümesi ile ilişkili mesane çıkımı obstrüksiyonundan kaynaklanan alt üriner sistem (AÜS) yakınmalarını ifade eder. Altmışlı yaşlarda histolojik olarak gösterilebilen BPH prevalansı %50'lerde iken 85 yaşında ise %90 civarındadır (1,2). Kronik ve sıklıkla progresif bir durum olması nedeniyle, yaşam kalitesine olumsuz etkileri söz konusudur.

BPH'nın etiyopatogenezinde çok fazla bilinmezlik olmasına rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalar yaşlanma ve androjenler dışında, enflamasyonun da BPH patogenezinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (3,4). Prostat kökenli sıvı ve doku örneklerinde sıkça prostatik enflamasyona rastlanabilir (4,5,6,7). Enflamasyon, iğne biyopsisi örneklerinde %70 (4,5), transüretal rezeksiyon (TURP) doku örneklerinde ise %100'lere varan oranlarda rapor edilmektedir (6). Prostatik enflamasyonun varlığı iyi tanımlanmasına rağmen buna sebep olan faktörler henüz net olarak ortaya koyulamamıştır. Bakteriyel enfeksiyonlar, intraprostatik idrar reflüsü ile birlikte kimyasal enflamasyon, hormonlar, diyet, metabolik sendrom ve otoimmünite olası faktörler içerisinde düşünülmektedir (8,9).

Enflamasyonda önemli rol oynayan farklı yolakların devreye girdiği bu süreçte, özellikle BPH'de ekspresyonu artan pro-enflamatuvar sitokinler IL-6, IL-8 ve IL-17 otokrin veya parakrin mekanizmaların (10,11) ve siklooksigenaz-2 (COX-2) yolağı ile antiapoptotik bcl-2 yolağının önemi çeşitli çalışmalarla ortaya koyulmuştur (12,13). Bu veriler ışığında bazı araştırmacılar tarafından enflamasyon, BPH'nın dinamik ve statik komponentinden sonra üçüncü komponenti olarak kabul edilmektedir (6). Elde edilen bu bilgilerden yola çıkarak yolaklar üzerinde oluşturulacak inhibisyon mekanizmasıyla enflamasyonun giderilmesi sonrası BPH gelişiminin engellenmesi veya BPH'ye bağlı gelişen AÜS yakınmalarının giderilmesi yönünde katkı sağlayacağı fikri ortaya çıkmış ve buna yönelik sınırlı da olsa çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (11,14,15). Son 10 yılda literatüre eklenen kanıta dayalı veriler enflamasyonun BPH ile ilişkisinin daha derinden irdelenmesinin gereğini ortaya koymaktadır.

Bu yazıda, prostatik enflamasyonun BPH etiyopatogenezindeki rolü ve enflamasyonu azaltan tedavilerin BPH ve buna bağlı gelişen AÜS yakınmalarının giderilmesindeki etkinliği güncel literatür bilgileri eşliğinde tartışılacaktır.

Prostatik Enflamasyon, Klinik Prostatit ve Benign Prostat Hiperplazisi İlişkisi

Yaşlanan erkekte hem BPH ile ilişkili AÜS semptomları hem de prostatit yakınmaları sık olmasının yanında klinikte bu durumları birbirinden ayırt etmek zordur. 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 (16). Erken yaşlarda geçirilen prostatitin daha ileri yaşlarda BPH gelişmesi riskini arttırdığını gösteren geniş kesitsel çalışmalar (17) ve toplumsal ölçekte ileriye dönük izlem çalışmaları (18) yayınlanmıştır. Sutcliffe ve ark., (17) prostatit öyküsü pozitifliği olanlarda BPH riskinin prostatit öyküsü olmayanlara göre 1,6 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde,

Olmsted County izlem programında (18), prostatit nedeniyle tedavi almış olmak, ileri yaşlarda prostat büyümesi, BPH veya AÜS semptomları 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 retansiyona girme riski (%12'ye karşı %8, $p=0,01$) daha yüksektir. Bu çalışmanın zayıf tarafı, prostatit tanısının gerçekte enflamasyonu mu yoksa erken dönem BPH semptomlarını mı temsil ettiğinin belirsizliğidir (18).

REduction by DUTasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) çalışmasında serum prostat-spesifik antijen (PSA) düzeyi yüksek ve prostat biyopsisi benign olan katılımcı bireylerin büyük çoğunluğunda (%78) kronik prostatik enflamasyon belirlenmiştir (4). Bu çalışmada, kronik prostatik enflamasyonda bireylerde Uluslararası Prostat Semptom Skoru 'International Prostate Symptom Score' (IPSS) skoru, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. REDUCE çalışmasında elde edilen veriler başlangıç değerlendirmesinde, kronik enflamasyon ve IPSS değişkenleri arasında güçlü bir istatistiksel ilişki varlığını göstermektedir. Enflamasyon şiddetindeki artışa paralel olarak AÜS semptomları da ağırlaşmaktadır. Mishra ve ark.'nın (19) BPH cerrahisi geçirmiş hastalarda yaptıkları bir çalışmada ağır semptomlu (üriner retansiyon) hastalarla daha hafif semptomlu (retansiyonda olmayıp AÜS yakınmaları nedeniyle cerrahi yapılan) hastaları karşılaştırmışlar ve ağır semptomlu olgularda daha yüksek oranda histolojik enflamasyon saptamışlardır (%70'e karşı %45). Medical Treatment of Prostatic Symptoms (MTOPS) çalışmasında 1197 hastanın yapılan prostat biyopsilerinde %43'ünde kronik prostatit saptanmıştır (20). Bu çalışmada enflamasyon olan bireylerde olmayanlara göre klinik progresyon (semptom artışı, akut üriner retansiyon, cerrahi gerekliliği) olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Yapılan analizlerin sonuçları, histolojik enflamasyonun BPH progresyonu açısından risk faktörü olduğu hipotezini destekler niteliktedir.

Enflamasyonun Benign Prostat Hiperplazisi Patogenezindeki Rolü

Prostatik stromada dağınık ve intraepitelyal yerleşimli yardımcı (CD4+) sitotoksik/süpresör (CD8+) T ve B lenfositleri, az miktarda makrofaj ve mast hücreleri dengeli biçimde yer almaktadır (21). CD4+ T lenfositleri enflamasyonu artırıcı sitokin salınımı yanında öldürücü hücrelere antijen sunucu işlevlerine sahipken CD8+ hücreleri ise immün bariyer oluşturarak sperm hücreleri ve diğer prostat ögelerini otoimmün yanıtın koruduğu sanılmaktadır (22). Prostatik enflamasyonda stromal hücreler ve lenfositlerden salınan pro-enflamatuvar sitokinlerin artışı daha fazla enflamatuvar hücrenin burada birikmesine neden olabilir. BPH'da ekspresyonu artan pro-enflamatuvar sitokinler IL-6, IL-8 ve IL-17 otokrin veya parakrin mekanizmalarla (9,10) ya da COX-2 ekspresyonunu artırarak (23) kronik immün yanıtı ve fibromüsküler proliferasyonu uyarır. COX enflamasyon sırasında araşidonik asidi prostaglandinlere çeviren önemli bir proenflamatuvar enzimdir. İki tipi mevcut olup bunlardan COX-2 prostat düz kaslarında yoğun biçimde bulunur (24). COX-2 bazal epitelyal hücrelerde eksprese olup sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımına sebep olur (19). Ayrıca Bcl-2 proteinini ortama sunarak prostat dokusunda apoptozisin azalmasına sebep olur (13). Temel yapısı aktive olmuş T-lenfositleri ve makrofajlardan oluşan kronik enflamatuvar infiltrasyon sonrası

ölen hücrelerin boşalttığı alan fibromusküler nodüller tarafından doldurulur (9). Yaşlanmaya bağlı immünite zayıflaması ile birlikte hormonal değişiklikler, prostatik antijenleri görmemeyi sağlayan baskılayıcı hücrelerin bozulmasına ve yavaş yavaş lenfositlerin prostatı infiltre etmesi sonucu gelişen enflamasyonu takip eden zincirleme olaylarla BPH oluştuğu tahmin edilmektedir (25).

Oksidatif stres, doku hasarına da sebep olan reaktif oksijen radikallerinin oluşum ve antioksidan defans mekanizmaları ile yıkımlarındaki dengesizlik sonucu oluşur (26). Prostatik enflamasyon sonrası oksidatif stresle oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrik türleri ve indüklenebilir nitrik oksit (iNOS) gibi serbest radikaller doku, damar ve DNA hasarına sebep olurlar (27). BPH'lı hastalarda hızlı bir hücre döngüsünün olması prostat dokusunun oksidatif DNA hasarına daha yatkın olmasına sebep olmaktadır. Özellikle DNA ve genomik hasar apoptozis dengesini bozup kontrolsüz hiperplastik proliferasyona sebep olur (27). BPH dokusunda normal prostat dokusuna göre iNOS, plazma nitrat miktarı ve 'reactive oxygen species' reaktif oksijen türleri değerleri yüksek, süperoksit dismutaz (SOD) ve 'catalase' katalaz enzimden (CAT) oluşan doğal koruyucu mekanizmaya sahip antioksidan aktivite düşük saptanmıştır. Bu veri oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikallerin enflamasyon üzerinden BPH patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (27,28,29).

Enflamasyona bağlı oluşan BPH patogenezinde artmış sitokinlerin yanında büyüme faktörlerinin de rol oynadığı ve bunlar içerisinde 'tumor growth factor β 1' tümör growth faktör- β 1'in (TGF β 1) prostatik fibroblastları myofibroblastlara dönüştürerek ekstrasellüler matrix ve düz kas regülasyonunu sağlar (30). BPH spesimenlerinde androjen reseptörleri (AR) ve androjen bağımlı genlerin arttığı bilinmektedir (30). Funahashi ve ark.'nın (31) yaptığı çalışmada rat prostatında formol ve E.coli enjeksiyonu yaparak prostatta enflamasyon oluşturulmuş ve enflamasyonun prostat epitelinde AR ve androjen bağımlı genlerin, stromada ise TGF β 1 kaskad genlerinin upregulasyonuna ve dolayısıyla hücre proliferasyonuna sebep olabileceği düşünülmüştür. Bir COX-2 inhibitörü olan celecoxib kullanıldığında androjen bağımlı genlerin ve TGF β 1 kaskad genlerinin baskılandığı saptanmıştır (31).

Prostatik Enflamasyona Özgü Biyomarkerler

Penna ve ark.'nın (32) gerçekleştirdiği bir çalışmada araştırılan çok sayıda sitokinden sadece stroma ve epitel hücrelerinde proliferasyonu uyarabilen IL-8 prostat enflamasyonu ve BPH ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, prostatit tanısı bilinen hastaların %85'inde immünohistokimyasal boyama ile IL-8 artışı saptanmıştır (32). Tanik ve ark. (33) ise nötrofil/lenfosit oranının IPSS ile doğru orantılı ve Qmax ile ters orantılı ilişkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Monosit kemotaktik faktör (MCP-1) ve 'Inducible T-cell COStimulator' indüklenebilir T-hücre ko-stimulator (ICOS) proteinlerinin çalışıldığı iki farklı çalışmada prostat enflamasyonu olan hastalarda bu proteinlerin seviyelerinin yükseldiği rapor edilmiştir (34). Bahsedilen bütün bu çalışmalar küçük ölçekli olup bazı sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Ayrıca, biyomarker olarak test edilen bu moleküllerin çoğu aynı zamanda genel enflamasyon göstergeleri olup prostata özgü değildir. Bununla birlikte, BPH-enflamasyon ilişkisinin aydınlatılmasına katkıda bulunabilecek daha ileri çalışmalara öncülük etmeleri önemlidir.

Anti-enflamatuvar Tedavi ve Benign Prostat Hiperplazisi

Prostatik enflamasyona yönelik tedavinin BPH'nın önlenmesi veya buna bağlı AÜS yakınmalarının giderilmesi açısından önemli olabileceği düşünülerek farklı türde anti-enflamatuvar ajanlar in vitro ve in vivo ortamda kullanılarak farklı klinik çalışmalar yayınlanmıştır (14,15,35). Genellikle COX-2 ve antiapoptotik bcl-2 yolağının prostatik enflamasyonda rolü olabileceğini gösteren çalışmalardan sonra, bu mekanizmalar üzerinden etki edebilecek tedavilerin denendiği sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır (14,15). Özdemir ve ark., (15) BPH'ya bağlı AÜS yakınmaları olan erkeklerde doksazosin ve doksazosin + tenoksikam (COX-2 inhibitörü) tedavisini karşılaştırdıkları çalışmalarında kombinasyon tedavisini IPSS skorunda azalma bakımından daha üstün bulmuşlardır (sırasıyla 5,8 $\pm$ 5,8 ve 9,4 $\pm$ 5,5). Maksimum idrar akım hızındaki artış istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kombinasyon tedavisi grubunda daha yüksek bulunmuştur (3,4 $\pm$ 3,6 ve 2,3 $\pm$ 3,5 ml/sn).

Bu bağlamda, ağır kesici ve enflamasyon giderme etkinliği iyi bilinen nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlardan (NSAİ) 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-27 adlı bir proteini etkin bir şekilde baskılamıştır (36). Az sayıdaki çalışmalardan birinde, Di Silverio ve ark. (12) BPH ile ilişkili AÜS semptomları olan 46 hastayı 24 hafta süreyle sadece finasterid ve finasterid + 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 etkin bulunmuştur. Dört hafta sonunda IPSS'de >4 puan düzelme ve Qmax >3 ml/sn artış görülme oranı kombinasyon tedavisi uygulananlarda sırasıyla %34 ve %8,7 iken sadece finasterid alan grupta %0 ve %0'dır. Ancak, 24 hafta sonunda iki grup arasında tedavi sonuçları açısından herhangi bir fark yoktur. Bu ilginç sonuçlar, henüz finasterid etkisi ortaya çıkmadan rofekoksibin etkisini hızlı etki göstermesi olarak yorumlanmıştır. Bu pozitif sonuçlara rağmen, anti-enflamatuvar ajanların BPH tedavisindeki yeri konusunda klinik veri maalesef henüz yetersizdir. Enflamasyonun giderilmesinin potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğini destekleyen önemli bir literatür bilgisi de, St Sauver ve ark.'nın (14) gerçekleştirdiği toplumsal ölçekte bir anket ve klinik değerlendirme çalışmasından gelmiştir (14). Bu çalışmada, günlük NSAİ kullanımı ile prostat büyümesi, orta-ağır AÜS semptomları, idrar akım hızında düşüş ve PSA yükselmesi arasında negatif bir istatistiksel ilişki saptanmıştır. Dolayısıyla günlük aspirin veya NSAİ kullanımının BPH açısından olumlu etkileri vurgulanmıştır. Ancak, literatürde bununla çelişkili gibi görünen sonuçlar da mevcuttur. Örneğin, PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) çalışmasında, NSAİ kullanımının BPH ve AÜS gelişimi insidansını azaltıcı etkisi gösterilememiştir (17). Ancak, yaş ortalaması başta olmak üzere bazı hasta özelliklerinin farklı olması bu iki çalışmada çelişkili sonuçların ortaya çıkmasında rolü olabilir. Prospektif, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, celecoxib (COX-2 inhibitörü) tedavisi noktüriyi etkili bir şekilde azaltmıştır (5,2 $\pm$ 2,1'den 2,5 $\pm$ 1,9'a gerileme) (37). Ancak, bu etkinin anti-enflamatuvar mekanizmaya mı

yoksa prostoglandinlerin böbrek kan akımını değiştirmesine mi bağlı olduğu belirsizdir.

BPH tedavisinde kullanılan farklı fitoterapötik ajanların iddia edilen etki mekanizmalarından biri de anti-enflamatuvar etkileridir (38). *Serenoa repens* sitokin regülasyonu yoluyla enflamasyonu azaltarak BPH tedavisinde rol oynar. Vela ve ark.'nın (35) yapmış olduğu plasebo kontrollü bir çalışmada, prostatektomi öncesi 3 haftalık *Serenoa repens* tedavisinin IL-1 β ve TNF α gibi enflamasyonda önemli rol oynayan proenflamatuvar faktörleri ve B lenfosit miktarını azalttığı saptanmıştır. D vitamini reseptör agonistlerinin anti-enflamatuvar özellikleri bilinmektedir (39). Vitamin D analogu elocalcitol, BPH hücrelerinde IL-8 üretimini ve COX-2 ekspresyonunu azaltarak hücre proliferasyonunu engelleyebilir (39).

Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) izoenzimleri mesane, prostat ve bu yapıları besleyen vasküler yapılarda yoğun olarak bulunmaktadır. PDE-5 inhibitörlerinin NO/cGMP yolağı üzerinden düz kas gevşemesi, pelvik bölgede vasküler perfüzyon artışı ve afferent sinir aktivitesi artışı sağlayarak BPH'ya bağlı AÜS yakınmaları giderildiği kabul edilmekle birlikte, prostatik enflamasyonu baskılama mekanizmasının da önemli olabileceğini gösteren kanıtlar ortaya çıkmaya başlamıştır. Örneğin, prostatik myofibroblast hücre kültürü ortamı kullanılarak yapılan bir çalışmada PDE-5 inhibitörleri tadalafil ve vardenafilin IL-8 ve interferon gama-induced protein 10 (IP-10) gibi güçlü proenflamatuvar medyatörlerin sekresyonunu güçlü bir şekilde baskıladıkları gösterilmiştir (40).

Sonuç olarak; prostatik enflamasyon yolları tam olarak anlaşılmamış olsa da, şimdiye kadar yayınlanmış çalışmalar kronik enflamasyonun BPH ve buna bağlı AÜS gelişiminde önemli rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Enflamasyonun tetikleyici faktörlerle başlamasından sonra özellikle T-hücrelerinin aktif rol oynadığı bu süreçte farklı sitokinlerin ve prostoglandinlerin ortama salınması sonrası stromal ve epitelial hücrelerin proliferasyonu tetiklenerek BPH ve buna bağlı AÜS semptomlarının ortaya çıkmasına ve artışına neden olabilir. Enflamasyonu azaltmaya yönelik anti-enflamatuvar ilaçlarla yapılan çalışmalar kısıtlı olup mevcut veriler henüz yeterli kanıt düzeyine sahip değildir. Enflamasyonu oluşturan farklı yollar üzerinden etki edebilecek anti-enflamatuvar ajanların kullanılması ile yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aşağıdaki olaylardan hangisi enflamasyonun benign prostat hiperplazisi patogenezinde olası etkisidir?

- a) IL-6, IL-8 ve IL-15 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salınması
- b) COX-2 ekspresyonu
- c) Oksidatif stres
- d) Androjen bağımlı genlerin artışı
- e) Hepsiz

Cevap: e)

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ali Tekin, Dizayn: Ali Tekin, Alpaslan Yüksel, Veri Toplama veya İşleme: Ali Tekin, Alpaslan Yüksel, Analiz veya Yorumlama: Ali Tekin, Literatür Arama: Alpaslan Yüksel, Yazan: Ali Tekin, Alpaslan Yüksel, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

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;132:474-749.
3. 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;54:1379-1384.
4. 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;178:896-900.
5. 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.
6. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999;84:976-981.
7. Tekin A, Yüksel 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.
8. Sciarra A, Di Silverio F, Saliccia S, et al. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *Eur Urol* 2007;52:964-972.
9. Penna G, Fibbi B, Maggi M, Adorini L. Prostate autoimmunity: from experimental models to clinical counterparts. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:577-586.
10. 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;83:1131-1146.
11. König JE, Senge T, Allhoff EP, et al. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Prostate* 2004;58:121-129.
12. 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;47:72-79.
13. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2003;191:125-135.
14. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2006;164:760-768.
15. Özdemir I, Bozkurt O, Demir O, et al. Combination therapy with Doxazosin and tadalafil for the management of lower urinary tract symptoms. *Urol* 2009;74:431-433.
16. Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, et al. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol* 2002;167:1363-1366.
17. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, et al. Sexually transmitted infections, prostatitis, ejaculation frequency, and the odds of lower urinary tract symptoms. *Am J Epidemiol* 2005;162:898-906.
18. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2008;71:475-479.
19. 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;100:327-331.
20. Roehrborn CG. Definition of at-risk patients: baseline variables. *BJU Int* 2006;97(Suppl 2):7-11.
21. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:256-269.

22. 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;173:1004-1010.
23. 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.
24. McConnel JD, Roerhborn CG, Bautista OM, et al. Medical therapy of prostate symptoms research study: the long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-2398.
25. 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.
26. Minciullo PL, Inferrera A, Navarra M, et al. Oxidative stress in Benign prostatic hyperplasia: A systemic review. *Urol Int* 2014;94:249-254.
27. Hamid AR, Umbas R, Mochtar CA. Recent role of inflammation in prostate diseases: chemoprevention development opportunity. *Acta Med Indones* 2011;43:59-65.
28. Baltacı S, Orhan D, Gogus C, Türkölmez K, et al. Inducible nitric oxide synthase expression in BPH, low and high grade PIN and prostate carcinoma. *BJU Int* 2001;88:100-103.
29. Pace G, Di Massimo C, De Amicis D, et al. Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urol Int* 2010;85:328-333.
30. O'Malley KJ, Dhir R, Nelson JB, Bost J, et al. The expression of androgen responsive genes is upregulated in the epithelia of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2009;69:1716-1723.
31. Yasuhito F, O'Malley K, Kawamorita N, et al. Upregulation of Androgen Responsive genes and transforming Growth factor β 1 Cascade genes in a rat: Model of non-bacterial prostatic inflammation. *The prostate* 2014;74:337-345.
32. 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;51:524-533.
33. Tanik S, Albayrak S, Zengin K, et al. Is the Neutrophil-Lymphocyte Ratio an Indicator of Progression in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia? *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:6375-6379.
34. Fujita K, Ewing CM, Getzenberg RH, et al. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) is associated with prostatic growth dysregulation and benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2010;70:473-481.
35. Vela Navarrete R, Garcia JV, Barat A, et al. BPH and inflammation: Pharmacological effects of permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *Eur Urol* 2003;44:549-555.
36. Minnery CH, Getzenberg RH. Benign prostatic hyperplasia cell line viability and modulation of JM-27 by Doxazosin and Ibuprofen. *J Urol* 2005;174:375-379.
37. Falahatkar S, Mokhtari G, Poureza F, et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urol* 2008;72:813-816.
38. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004;172:1792-1799.
39. Penna G, Fibbi B, Amuhastugui S, et al. The vitamin D receptor agonist elocalcitol inhibits IL-8 dependent benign prostatic hyperplasia stromal cell proliferation and inflammatory response by targeting the RhoA/Rho kinase and NF-kappaB pathways. *Prostate* 2009;69:480-493.
40. Viozzy I, Gacci M, Cellai I, et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: A potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *Prostate* 2013;73:1391-1402.