

Erkek Üreme Sağlığı

BPH Patofizyolojisi

Pathophysiology of BPH

Ender Cem Bulut¹, Ali Atan²

ÖZ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) prostat volümünün artışı ve alt üriner sistem semptomları ile sonuçlanan prostattaki histolojik değişikliklerdir. BPH'ta AÜSS gelişmesinin birkaç nedeni olsa da bunlar arasındaki en önemli neden prostat bezinin büyümesidir. Bunun yanında, prostat büyüklüğünün bireyler arasında neden farklı olduğu ve benzer büyüklüklerin neden farklı şiddette AÜSS oluşturduğu açıklığa kavuşturulamamıştır. Dünya nüfusunun giderek yaşlanması BPH'ı erkeklerde en sık görülen hastalıklardan biri haline getirmiştir. BPH'ın görülme sıklığının artması oluşturduğu sosyoekonomik meliyetini artırmıştır. Ancak patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmadığından yıllardır yeni bir medikal tedavi alternatifini oluşturulamamıştır. Bu derlemede BPH'ın oluşmasına neden olan muhtemel farklı mekanizmalar incelenmiş olup bu mekanizmalarla ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: prostat, hiperplazi, patofizyoloji, androjenler, enflamasyon

ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is histological changes in the prostate that result in increased prostate volume and lower urinary tract symptoms. Although there are several reasons for the development of LUTS in BPH, the most important reason is the enlargement of the prostate gland. In addition, it has not been clarified why prostate size differs between individuals and why similar sizes cause different severity of LUTS. The aging of the world population has made BPH one of the most common diseases in men. The increase in the incidence of BPH has increased its socioeconomic cost. However, since its pathophysiology has not been fully elucidated, a new medical treatment alternative has not been established for years. In this review, possible different mechanisms that cause BPH to occur were examined and the literature on these mechanisms was reviewed.

Keywords: prostate, hyperplasia, pathophysiology, androgens, inflammation

GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) tamamen histolojik bir tanıdır. Prostatın üretrayı çevreleyen transizyonel zonunda hem stromal hem de epitelyal hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir. Bu histolojik tanı benign prostat büyümesi ve alt üriner sistem semptomları (AÜSS) komponentlerini içerir.^[1,2] Yarattığı AÜSS benign prostatik obstrüksiyon ve detrusorun aşırı aktivitesi veya düşük aktivitesine bağlı gelişebilir.^[3,4] Bu semptomlar depolama (aciliyet hissi, pollaküri, nokturi, urge inkontinans) ve/veya miksiyon semptomlarından (projeksiyon ve kalibrasyonda azalma, miksiyona hemen başlayamama, tam boşalamama, terminal damlama) oluşur. BPH'ın yarattığı AÜSS'lerinin en önemli nedeni prostat büyümesidir.^[5]

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Ender Cem Bulut
Emniyet Mah. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 12. Kat C Blok Üroloji
Anabilim Dalı Ankara - Türkiye
Tel: +90 533 928 00 15
E-mail: endercem@hotmail.com

Geliş/ Received: 01.03.2023

Kabul/ Accepted: 07.04.2023

Normal prostat büyüklüğü 20 ml kabul edilmektedir ve bu değer 18–20 yaşlarında elde edilmektedir. Hacmi 30 ml'nin üzerindeki bezler "büyümüş" olarak kabul edilmesine rağmen kesin bir eşik değeri tanımlanmamıştır ve birçok doktor için büyümiş prostat hacmi subjektif bir bulgudur.^[2,6] Prostat büyüklüğünün bireyler arasında neden önemli farklar içerdiği bilinmemekle birlikte prostat büyüklüğünün de AÜSS'lerini ne şekilde etkilediği de tam olarak ortaya konulamamıştır.^[7]

BPH'a bağlı AÜSS benign prostatik obstrüksiyon (BPO) olarak adlandırılır. Benign prostatik obstrüksiyon dördüncü dekatta erkeklerin %30–40'ında görülürken ve 80 yaşından büyük erkeklerde ise prevalans %70–80'e yükselmektedir. Otopsi örneklerinde yapılan prostatın histopatolojik incelemelerinde de 51–60 yaş arası erkeklerin %50'sinin BPH ile uyumlu patolojik özellikler gösterdiği ortaya konulmuştur.^[8] Dünya nüfusu yaşlandıkça da BPH ve AÜSS insidansı ve prevalansı hızla artmıştır ve BPO yaşlanan erkeklerde en sık görülen hastalıklardan biri haline gelmiştir.^[9]

Benign prostatik obstrüksiyon toplumda oldukça sık görülmektedir. Sadece Birleşik Krallık'ta BPO'tan etkilenen

erkek sayısı 2028'e kadar 8 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.^[10] BPO orta yaş üzeri erkeklerin yaşam kalitesi üzerinde ciddi olumsuz bir etki oluşturmaktadır.^[11] Yüksek insidansla beraber BPO'un kendisinin ve komplikasyonlarının tedavisi önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır.^[12] Bu yüzden BPO'un tedavisi için daha fazla farkındalık ve farklı tedavi alternatiflerinin araştırılmasını gerektirmektedir. Etkin farklı tedavi alternatiflerinin geliştirilememesinin en önemli nedeni hastalığın patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılmamasıdır. Bu yazıda BPH oluşmasında etkili muhtemel yollar ile ilgili literatür incelenecektir.

HEREDİTE ve GENETİK

Benign prostat hiperplazisinin etiolojisi multifaktöriyel olmakla beraber bu hastalığın ailesel geçişe sahip olduğu ve genetik zeminde gerçekleştiği de bilinmektedir. Ancak aile öyküsünün ne kadar etkili olduğu ve hangi genetik özellikler ile hastalığın aktarıldığı az sayıda çalışmanın konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarla BPH'nin ailesel geçişinin çevresel faktörlerin de etkilendiği yorumuna ulaşılmıştır.^[13,14] Benign prostat hiperplazisi için risk faktörleri olan ekzojen, endojen ve genetik faktörler arasında olası bir etkileşim olduğu öne sürülmektedir.^[15]

Bu konuda yapılan en önemli çalışmalardan biri 2041 katılımcının dâhil olduğu bir araştırmadır. Bu çalışmadan elde edilen veriler BPH gelişmesinde ve AÜSS'nin oluşmasında ailesel geçişin ne denli etki ettiğini göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri popülasyonunda yapılan bu çalışmada; aile öyküsü olan BPO hastalarında orta ve şiddetli AÜSS, olmayanlara göre 1,3 kat fazla görülmüştür. Bunun yanında BPH'dan etkilenen ailedeki birey sayısı arttıkça ve bu bireylerin hastalık yaşı düştükçe; AÜSS bu hastalarda daha erken yaşta görülmekte hem de şiddeti daha yüksek olmaktadır.^[16] Başka çalışmalarda da aile öyküsünün ortaya konması ile bu hastalara önleyici tedavi planlamaları oluşturulabileceğini, daha erken yaşta da cerrahi tedavi planlanabileceğini öne sürmüştür.^[17,18]

YAŞLANMA

Benign prostatik obstrüksiyon neredeyse tamamen yaşlı erkeklerde görülen bir hastalıktır. Özellikle 40 yaşından sonra prostat bezinde bazı önemli histolojik değişiklikler gerçekleşmektedir. Hastalığın yaşla beraber ortaya çıkması, BPH oluşma sürecinin yaşla birlikte vücutta oluşan değişikliklerden etkilediği düşüncesini oluşturmuştur.^[19,20]

Kırk yaşından sonra başlayan histolojik değişiklikler 60 yaşından sonra hız kazanmaya başlar. Bu histolojik değişiklikler; bazal hücrelerde hipertrofi, lüminal hücrelerin sekresyonlarında değişim, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve

proenflamatuvar sitokin salınımı, epitelyal ve stromal hücrelerde hasara yol açan serbest oksijen radikal artışı, basic FGF ve TGF- β 1 üretiminde artış (stromada proliferasyon), otonom innervasyon değişimi (adrenajik tonusu artışı), nöroendokrin hücre fonksiyonlarında ve nöroendokrin peptid salınımında değişim şeklinde sıralanabilir. Bu değişikliklere yaşla birlikte vücutta oluşan metabolik değişim ve hormon seviyelerindeki değişimler neden olmaktadır. Yaşla birlikte hareket kısıtlılığı ile ortaya çıkan obezite ve insülin direnci ve tip II diabetes mellitus bu histolojik değişimlere neden olabilir. Yine yaşla oluşan metabolik sendrom hastalarının hipertansiyon ve hiperlipidemi bu histolojik sürece katkı yapmaktadır.^[21-23]

Ayrı bir konu başlığında incelenecek olan hormon seviyelerindeki değişikliklerin en önemli nedenlerinden biri de yaştır. Hem organın kendisinin hem de histolojik süreçlerin yaş ile beraber değişmesine karşın bunun mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır.^[19]

ANDROJENLER

Benign prostat hiperplazisi oluşumunda yaşla birlikte androjenlerin önemli bir faktör olduğu kabul edilmektedir. Androjenlerin rolü kapsamlı bir şekilde incelenmiş olsa da kesin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Serum testosteronu hipotalamik (LHRH)-hipofiz (LH/FSH)-testis (testosteron) aksının kontrolü altındadır. Testis (%95) ve adrenal bezden (%5) kaynaklanan testosteron, prostat büyümesini uyaran ana serum androjenidir. Plazmadaki ortalama testosteron konsantrasyonu yaklaşık 600 ng/mL'dir. Serum testosteron seviyeleri 25 ila 60 yaşları arasında sabit kalır, ancak daha sonra kademeli olarak düşer. Testosteron birincil plazma androjeni olmasına rağmen, androjenin prostattaki en aktif formunun dihidrotestosteron (DHT) olması nedeniyle bir prohormon işlevi görmektedir. Androjenler, özellikle de testosteron, prostatın normal fonksiyonel gelişiminde önemli bir rol oynar. Androjenler etkilerinin en önemli bölümünü androjen reseptörü (AR) ile gerçekleştirir. Androjen reseptörü reseptörü en yoğun lüminal epitel hücrelerinde bulunur. Stromal hücrelerde daha düşük oranda bulunurken bazal hücrelerde neredeyse hiç bulunmaz.^[24] Testosteron 5 α -redüktaz enzimi ile DHT'ya dönüşmektedir ve DHT, testosterona göre çok daha potenttir. Bu yüzden AR'ye testosterondan 10 kat daha yüksek bir afinite ile bağlanır. Benign prostat hiperplazisinde prostattaki AR ekspresyonunun artarak testosteron ve DHT etkisinin daha artmış olması beklenmektedir ancak bunu gösteren yeterli kanıt mevcut değildir.^[25,26]

Dihidrotestosteron toplam prostatik androjenlerin %90'ını oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada 5 α -redüktaz

eksikliği olan erkeklerde prostat hacminin, aynı yaşta ki kontrollere göre önemli ölçüde daha küçük olması ve histolojide epitel dokusu görülmemesi, fibröz bağ doku ve düz kasın varlığının gösterilmesi androjenlerin prostat üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır.^[27] Normal prostat gelişimi için androjenlerin gerekliliği bilinmektedir ancak BPH patogenezindeki rolleri hâlâ aydınlatılmamıştır. Yaşla birlikte serum testosteron düzeyleri düşmektedir; ancak BPH insidansı artmaktadır.^[28] Prostat hücrelerindeki AR normal olarak nispeten daha düşük intraprostatik androjen konsantrasyonları ile doyurulur bu da prostatın serum testosteron düzeyindeki değişikliklere karşı duyarsız olabileceğini göstermektedir.^[29] Nitekim, intraprostatik DHT konsantrasyonlarının BPH'de normal dokulara kıyasla daha yüksektir.^[4,30]

Benign prostat hiperplazisinde androjenlerin (özellikle DHT) önemi nedeniyle tedavide 5 α -redüktaz inhibitörleri (5ARI'ler) uzun süredir tedavide kullanılmaktadır.^[26] 5ARI ile tedaviden sonra IPSS'de, maksimum idrar akış hızında iyileşme ve prostat hacimlerinde küçülme de görülmektedir.^[31] Bu iyileşmenin gerçekleşmesi yaklaşık altı aylık uzun bir zaman alır. Bu da hastalığın gerçek etken (ler) inin bu tedavi tarafından hedef alınmadığını gösterir.

Dihidrotestosteron ve DHT'ye bağlı büyüme faktörlerinin oluşturduğu hücrel sinyal mekanizmaları ile prostatın stroması ve epitelyumu üzerinde bir etki oluşturulmaktadır.^[32] BPH'nin patofizyolojik mekanizması tam olarak anlaşılmasına rağmen, hayvan ve insan çalışmaları, DHT ile hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengenin bozulduğunu ve proliferasyonun daha baskın hale gelmesi mekanizmasıyla BPH'in oluştuğu ileri sürülmektedir.^[33,34] Daha önce DHT'nin prostat hücreleri üzerinde endokrin, parakrin veya otokrin mekanizmalar yoluyla etki ettiği ve apoptoz ile hücre proliferasyonu arasındaki dengenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür.^[34] Epidermal büyüme faktörü (EGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler) dâhil olmak üzere DHT tarafından uyarılan büyüme faktörleri, insanlarda prostatta hücrel proliferasyonu modüle ederler.^[33] DHT, apoptozu modüle eden dönüştürücü büyüme faktörü β 'nin (TGF β) ekspresyonunu da etkiler.^[35] Genel olarak, BPH'ye katkıda bulunan bu büyüme faktörlerinin artan seviyeleri veya aktivitelerinden ziyade, büyüme faktörleri ve steroid hormonları arasındaki etkileşimler hücre proliferasyonuna karşı hücre ölümü dengesini değiştirerek BPH ile sonuçlanabilir. Sonuç olarak, BPH'li ve normal erkeklerde intraprostatik DHT konsantrasyonlarının yaşla birlikte korunması bu görüşü destekler.^[33]

Androjen reseptörünün prostat dokusundaki etkisi, koaktivatörler aracılığıyla reseptörün N-terminali, DNA bağlama ve/veya ligand bağlama alanları ile etkileşime girerek artırılır. Daha da önemlisi, kanser dokusunda gözlemlenen AR ekspresyonundaki değişiklikler benign patolojilerde görülmemiştir. Bu nedenle, literatürde BPH'de AR gen amplifikasyonları, mutasyonları veya koaktivatörlerle etkileşimi hakkında herhangi bir rapor yoktur. Literatürde AR yapısının N-terminal bölgesindeki polimorfik CAG tekrarlarının uzunluğundaki farklılıklar bildirilmiştir. Ancak bu polimorfizmlerin BPH/AÜSS patogenezindeki klinik önemi konusundaki belirsizlik devam etmektedir. Daha az sayıda CAG tekrarına sahip reseptörlerin daha yüksek transkripsiyonel aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Finlandiya'daki BPO hastalarında daha kısa CAG tekrarları normal prostat dokusuna sahip kontrol hastalarına kıyasla beklentilerin aksine daha az görülmüştür.^[36] Bu konu, BPH'den ziyade prostat kanserindeki irksal farklılıkları anlamakla daha alakalıdır.

Bununla birlikte, serotoninin (5-HT) AR ekspresyonunu azaltarak prostatın büyümesini önlediği ile ilgili çalışmalar da mevcuttur.^[37] Farklı 5-HT agonistleri ile yapılan hayvan deneyleri, androjen sinyal yolağı ile ilgili benzer sonuçlar vermiştir. Normal prostat dokusuna kıyasla BPH'da nöroendokrin prostat hücreleri ve bu hücreler tarafından üretilen 5-HT azalır. Nöroendokrin hücrelerin prostat kanserinin ilerlemesine katkıda bulunduğu, ancak BPH'de farklı bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir.

Testosteronun BPH dokusu üzerindeki etkilerini azaltan bir diğer etken ise vanilik asittir.^[38] Antienflamatuvar bir ajan olarak da bilinen vanilik asit tedavisinin prostat boyutunun azalmasına ve epitel kalınlığının artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Vanilik asitlerin AR, östrojen reseptörü α ve steroid reseptör koaktivatörü-1'i inhibe ettiği gösterilmiştir.

Finasterid tedavisi sonrası BPH dokusunda Bcl-2 ve Bcl-xl onkogenleri üzerine araştırmalar yapılmış; finasteridin 5 α -redüktaz inhibisyonuna rağmen Bcl ailesinden bu iki onkogenin inhibisyonuna herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür.^[39] İlginç bir şekilde, prostat fibroblastlarında c-Jun onkogen varlığının BPH-1 hücrelerinin in vitro büyümesi için gerekli olduğu ileri sürülmüştür. Finasteridin hücre proliferasyonu üzerindeki inhibitör etkileri c-Jun varlığında gözlenmiştir.^[40]

Finasterid ile yapılan önceki prelinik çalışmalar, 5 α -redüktaz inhibitörü dutasteridin de benign ve malign prostat hastalıklarında kullanımına yönelik terapötik bir temel oluşturmuştur. Dutasterid ve testosteronun birlikte kullanımını, BPH-1 hücrelerinin büyümesinin inhibisyonuna yol açtığı görülmüştür.^[41]

Farklı besin kaynakları veya hücrel metabolizmayı düzenleyen bileşikler kullanılarak BPH hücrelerinin androjen kaynaklı büyümesine önleyen birkaç seçenek vardır. Örnek olarak, antiproliferatif ve proapoptotik özellikleri ile bilinen, yaygın olarak kullanılan antidiyabetik ajan metforminin, sıçanlarda testosteron kaynaklı BPO'yu azalttığı gösterilmiştir.^[42] Metformin, bir hayvan modelinde östrojen reseptörü α 'nın upregülasyonu ve östrojen reseptörü β 'nin downregülasyonu ile testosteronun BPH üzerindeki etkilerini antagonize etmiştir.

BPH/AÜSS'deki tedavi seçenekleri, androjenik ve östrojenik hormonlar arasındaki antagonizmaya dayanabilir. Hormonal düzenlemede androjenlerin yanında birkaç peptid hormonu içeren ve IGF'lere dayalı düzenleyici sistem de var olması mümkün gibi görünmektedir. 5α -redüktaz inhibitörleri ile kombinasyon halinde bu sistemin antagonizması, gelecekteki BPH tedavisinde değerli bir seçenek olabilir.

ÖSTROJENLER

Östrojenlerin BPH'nin patogenezinde rol oynadığına dair artan kanıtlar olmasına rağmen insan BPH'sinin gelişiminde östrojenlerin rolü halen tam olarak açıklanamamıştır. Androjenlerle antagonist bir etkisi olduğu bilinen östrojenlerin BPH oluşumunda birincil hormon rolü üstlenebileceği öne sürülmüştür. Bu fikir yapılan hayvan deneylerinde artmış östrojen miktarının BPH'ni indüklemesinin gözlemlenmesi ile ortaya çıkmıştır.^[43] Köpeklerde deneysel BPH üretmek için östrojenlerin androjenlerle sinerjistik olarak hareket ettiği ve östrojenlerin androjen reseptörünün uyarılmasında yeri olabileceği uzun zaman önce gösterilmiştir.^[44] Artan östrojenin, yaşlanan köpek prostatını androjenlerin etkilerine karşı hassaslaştırabileceği öne sürülmüştür.^[44] Köpek prostatının bol miktarda yüksek afiniteli östrojen reseptörü içerdiği, östrojen tedavisinin köpekte stromayı uyararak toplam kolajen miktarında ciddi artışa neden olduğu çok eski hayvan çalışmalarında dahi gösterilmiştir.^[45]

BPH'li erkeklerde intraprostatik östrojen seviyelerinin arttığına dair anlamlı kanıtlar da vardır. Daha yüksek BPH hacimlerine sahip hastalar, periferik dolaşımda daha yüksek estradiol ve estratriol seviyelerine sahip olma eğilimindedir.^[46] Bunun yanı sıra metabolik fonksiyon bozukluğu olan ve artmış yağ dokusundaki aromatisasyon etkisi ile yükselmiş östrojen ve düşük testosteron değerlerine sahip erkeklerde prostat hacminin artmış olduğu gösterilmiştir.^[47] Diğer yandan serum östrojen seviyeleri erkeklerde yaşla birlikte değişmez veya hafif azalır. Buna yanında erkeklerde yaşla birlikte serum androjen seviyeleri azalır ve sonuç

olarak östrojen/androjen oranı azalır. Bu nedenle, BPH'nin patogenezinde östrojen ve androjen kombinasyonu yer alıyor olabilir.^[48] Prostat dokusunda östrojenler kendi nükleer hormon reseptörleri, yani östrojen reseptörü α (ER α) ve β (ER β) aracılığıyla etki ederler. Östrojen reseptörü α 'nın ağırlıklı olarak prostatik stromal doku içinde, ER- β ise esas olarak prostatik bazal epitel hücrelerinde lokalize olduğu gösterilmiştir.^[25] Östrojen reseptörü α sadece stromal hücre proliferasyonuna neden olmakla kalmaz, aynı zamanda komşu epitelial hücreler üzerinde parakrin etkiye de sahiptir.^[49] Ancak, BPH'de azalmış ER- α reseptör seviyeleri saptanmıştır.^[25] Diğer yandan primer ve metastatik prostat kanseri dokusunda östrojen reseptörü β ekspresyonunda değişikliklere yol açan epigenetik değişiklikler tanımlanmıştır.^[50] İlginç olarak pro-apoptotik bir etkiye sahip olan ER- β reseptörünün farelerde yaşlanma sırasında BPH geliştirmesi gösterilmiştir.^[49] Buna karşın insan prostat dokusunda, ER β aktivasyonu, BPH dokularında apoptoza neden olduğu görülmüştür.^[43] Bu iki farklı etki, stromal hücrelerde bulunan aromataz enziminin daha yüksek seviyesi ile açıklanabilir.^[51] Dolayısıyla ER- α 'nın yine de hiperplaziye yol açan baskın reseptör olabileceğini düşünülmektedir.^[52] Yine de östrojenlerin insan BPH'sindeki rolü, androjenlerin rolü kadar aydınlatılamamıştır.

ENFLAMASYON

BPH'a neden olan ajanlar ve faktörler içinde sorumlu tutulan bir sebep de enflamasyondur.^[53] Lokal enflamasyon; sitokinlerin, kemokinlerin ve enflamatuvar yanıtta yer alan büyüme faktörlerinin salgılanmasına yol açan viral veya bakteriyel enfeksiyon tarafından tetiklenebilir ve sonuç olarak epitelial ve stromal prostat hücrelerinin büyümesidir.^[7] Benign prostat hiperplazisi olmayan prostat dokusunda, T lenfositleri hücrelerin çoğunu temsil eder ve CD8+ T hücreleri çoğunlukla periglandüler bölgede bulunurken, CD4+ T hücreleri stromada bulunur.^[54] Dolayısıyla bu süreçteki önemli faktörler, CD4+ lenfositleri ve proenflamatuvar sitokinleri ve stromal türevli interlökin-8 gibi kemokinleri aktive eden prostat stromal hücreleridir.^[55] Enflamatuvar süreci başlatan faktörler; bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, hormonlar, diyet faktörleri, otoimmün reaksiyonlar ve prostat toplama kanallarına idrar reflüsü olarak sıralanabilir.^[56] Enflamasyonda epitel hücrelerinden salınan IL-8 'in, hem stromal hem de epitel hücreleri için güçlü bir büyüme faktörü olduğu gösterilen FGF-2'nin ekspresyonunu indüklediği için anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir.^[57] Ayrıca, BPH dokusunda artan IL-2, IL-4, IL-7, IL-17, IFN- γ ve bunların ilgili reseptörleri tanımlanmıştır.^[58,59] IL-2, IL-7 ve IFN- γ 'nin prostatik stromal hücrelerin proliferasyonunu in vitro olarak uyardığı gösterilmiştir.^[59]

Enflamasyon, BPH ile ilişkili dokuda yaygın bir bulgu olarak tanımlanmıştır. Eski bir çalışmada, BPH/AÜSS için prostatın transüretal rezeksiyonu (TURP) uygulanan ardışık 162 hastanın %98'inde histolojik enflamasyon olduğu gözlemlendi.^[60] Enflamasyon ve BPH arasındaki bağlantıyı gösteren diğer bir çalışma da insan BPH dokularında gösterilen yoğun aktif T hücrelerinin infiltrasyonu ile tanımlanmıştır (58). Bir otopsi çalışmasında, enflamasyonun BPH olan prostatlarda olmayanlara göre daha yaygın olduğu (%75'e karşı %50) görülmüştür.^[61] Kronik enflamasyon, akut enflamasyondan daha yaygındır (%78'e karşı %15).^[62] Di Silverio ve ark., BPH hastalarından alınan 3942 histolojik incelemeyi göz önünde bulundurarak, vakaların %43'ünde prostat iltihabı tanımladılar; bu örneklerde en yaygın enflamasyon tipi kronikti (%69).^[53] Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) çalışması, dutasteridin prostat kanseri insidansı üzerindeki etkisini dört yıllık bir aralıkta değerlendirmek için tasarlandı; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) ise 4,5 yıllık süre boyunca BPH ilerlemesine baktı.^[63] MTOPS serisinden 1198 erkek ve REDUCE serisinden ise 8824 erkek katılımcının olduğu bu iki çalışmada prostatın biyopsi yapılan bölgelerinde enflamasyonun prevalansına bakılmıştır. Buna göre, enflamasyonun varlığı ile MTOPS çalışmasında ölçülen prostat hacminde ek olarak 4,3 gramlık artış ve REDUCE çalışması plasebo kolunda ise enflamasyon varlığında prostat hacminde ek olarak 3,1 gramlık artış görülmüş ve enflamasyon ile prostat hacmi artışı arasında bir korelasyon olduğunu bulunmuştur.^[64]

Prostat enflamasyonu, ayrıca artan akut üriner retansiyon (AÜR) riski ve ameliyat ihtiyacı ile ilişkilidir.^[65] MTOPS çalışması, enflamasyonu olan hastaların %5,6'sının AÜR'ye ilerlediğini, enflamasyonu olmayan hastaların hiçbirinde AÜR olmadığını gösterdi.^[66] Küçük prostat hacimleri olan hastalar arasında, sadece enflamasyonu olan hastalarda retansiyon atakları görülür.^[64]

Enflamatuvar hücreler tarafından salınan proenflamatuvar sitokinler ayrıca BPH'deki epitel hücrelerinde artmış proliferatif hız ile ilişkili olan siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu indükleyebilir.^[67] Hem makrofajlar hem de nötrofiller, doku ve DNA'da oksidatif stres yoluyla hücre zarlarından araşidonik asit üretirler. Bu da COX enzimleri tarafından prostat hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde önemli faktörler olarak kabul edilen prostaglandinlere dönüştürülebilir.^[68,69] In vitro çalışmalar, NSAİİ'lerin BPH hücre proliferasyonu üzerindeki inhibe edici etkilerini göstermiştir. Üç randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, NSAİİ'nin 4–24 haftalık periyotlarda verildiğinde semptomları IPSS puanını 2,9 ve idrar akışını

0,89 ml/saniye iyileştirdiğini göstermiştir.^[70] Ayrıca spesifik COX-2 inhibitörü selekoksibin BPH semptomlarını azalttığı gösterilmiştir.^[71]

C-reaktif protein, hepatik kaynaklı bir akut faz proteindir. CRP'nin, prostat semptomlarının medikal tedavisinden sonra erkeklerde, prostat boyutundan veya diğer tanımlanabilir parametrelerden bağımsız olarak rezidüel AÜSS'nin güçlü bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.^[72] Olmstead County verileri, daha yüksek CRP'ye sahip erkeklerin AÜSS ve akış hızında kötüleşme olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuştur.^[73] Yapılan çalışmalar görüldüğü üzere BPH ile enflamasyonun önemli oranda ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ancak mekanizmalar tam olarak açığa kavuşturulamamıştır.

METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, glikoz intoleransı, santral obezite ve hiperinsülinemi ile insülin direncini içeren bir klinik tablodur.^[74,75] Çok sayıda klinik çalışma metabolik sendrom ile benign prostat hiperplazisi ve alt üriner sistem semptomlarının ilişkisini incelemiştir. Örneğin, BPH nedeniyle alt üriner sistem semptomları olan 158 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, metabolik sendrom bileşenlerine sahip erkeklerde prostat hacminin önemli ölçüde daha büyük olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda prostat hacminin yıllık artışına bakıldığında, metabolik sendrom bileşenlerine sahip olmayanlara göre daha hızlı büyüme hızına sahipti oldukları görülmüştür. Bu çalışmada, metabolik sendrom bileşenlerinden, en belirgin büyümeye yol açan bileşenin tip 2 diabetes mellitus olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda prostatın yıllık büyüme oranı %47 olarak bulunmuştur.^[76] Bir başka çalışmada, HDL hariç tüm metabolik sendrom kriterlerinin, alt üriner sistem semptomları ve prostat boyutlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Baltimore Longitudinal Study of Aging çalışmasında da metabolik sendrom ile prostat hacmindeki büyüme arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada, vücut kitle endeksindeki her 1 kg/m²'lik artış, prostat hacminde 0,4 mL'lik bir artışa karşılık gelmiştir. Ayrıca obez (VKİ >35 kg/m²) hastaların, obez olmayan (VKİ <25 kg/m²) hastalara oranla 3,5 kat daha fazla prostat büyümesi riskine sahip olduğu gösterilmiştir.^[77] Bu çalışmalar dışında, metabolik sendromun varlığının daha yüksek yıllık prostat büyüme hızı ve artmış AÜSS ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^[3,7]

Glikozile hemoglobin, kan şekeri regülasyonunu gösteren önemli bir parametredir. Bir çalışmada alt üriner sistem semptomları olan hastaların, daha yüksek glikolize hemoglobin seviyelerine sahip olması diyabetin BPH/AÜSS

patofizyolojisinde etkisi olduğunu göstermektedir. Yine de diyabetin AÜSS ve mesane disfonksiyonu üzerindeki etkisinin çok faktörlü olduğu düşünülmektedir.^[78] Mesane fonksiyonu üzerinde benzer bir etki ateroskleroz ve hipoperfüzyon ile görülebilir. Bazı hayvan çalışmalarında, mesane perfüzyonundaki kronik bir azalmanın başlangıçta detrusör aşırı aktivitesine neden olabileceğini göstermiştir. Ancak perfüzyon patolojisinin kronik olması durumunda detrusör hipoaktivitesinin görülebileceğini göstermiştir.^[79] Bu yeni çalışmalar, metabolik sendromun farklı bileşenleriyle ilişkili AÜSS'nin çok faktörlü olduğunu ve tamamen BPH'ye atfedilemeyeceğini özetlemektedir. Ancak diyabet ve özellikle hipergliseminin, fare modellerinde pollaküri, miksiyon sonrası rezidü idrarda artma ve işeme hacminde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Yine de bu etkinin ne ölçüde prostata ya da mesane disfonksiyonuna bağlı olduğu net değildir.^[80]

Diyabetli hastalarda BPO insidansının arttığını gösteren pek çok epidemiyolojik çalışma mevcuttur. Bu durum BPH patofizyolojisinde insülünün etkin bir rolü olabileceğini düşündürmüştür.^[47] Bu nedenle hiperinsülinemi ve insülin direnci, hastalık için bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilir.^[81] İnsülinin prostat içindeki etkisine IGF-1 reseptörleri aracılık eder. IGF-1 reseptörlerinin BPH hastalarının prostat stromasında daha yüksek seviyelerde ekspres edildiği gösterilmiştir. IGF-1, BPH'de stromal hücrelerin proliferasyonunu artırmaktadır.^[82] Bu nedenle insülin ve IGF-1 seviyelerini düşüren metforminin BPH hücrelerinin çoğalmasını engelleyebileceği düşünülmüştür.^[67] Ancak bunu bir tedavi stratejisi olarak değerlendirmek için bu ilacın BPH dokusu ve hastalar üzerindeki etkinliğine ilişkin daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Metabolik sendrom ve BPH ile ilgili hipotezler sadece bunlarla sınırlı değildir. Metabolik sendromlu hastaların, radikal prostatektomi sonrası prostat patolojilerinin incelendiği bir çalışmada, prostat volümleri aynı olsa dahi metabolik sendromlu hastalarda daha yüksek oranda periretral fibrozis olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte aynı çalışmada IPSS skorları karşılaştırıldığında, metabolik sendromu olan hastalarda daha yüksek IPSS skoru olduğu görülmüştür (12'ye karşı 8).^[83] Bu nedenle metabolik sendromun fibrozis sürecini de hızlandırarak BPH kliniğini şiddetlendirebileceği düşünülmektedir. Metabolik sendrom, çeşitli bileşenleriyle BPH ve AÜSS üzerinde etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak alt üriner sistem semptomlarının ve bu semptomlara neden olan klinik tabloların çeşitliliği düşünüldüğünde daha geniş katımlı ve yüksek hasta sayılı çalışmalar ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

D VİTAMİNİ

D vitamini, kendi reseptörlerine bağlanarak, prostat ve mesane üzerine etki gösterir. Antienflamatuvar etkisi de bulunan D vitamininin, apoptozu artırdığı ve hücre proliferasyon hızını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle D vitaminin, BPH insidansını azaltabileceği düşünülmektedir.^[84-86]

COVID-19

Yeni koronavirüsün neden olduğu pandemi, günlük sağlık hizmetlerinin birçok yönünü etkileyen olağandışı bir durum yaratmıştır. Enfeksiyonun etkilediği yaşlı erkeklerde prevalansı oldukça yüksek olan BPO seyri ve takibi de bunlardan biridir. Pandemi döneminde BPH takibi için yayınlar olsa da bu hastalığın BPO prognozunu nasıl etkilediği ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut değildir.

ACE-2 sinyal değişikliği, AR ile ilişkili mekanizmalar, enflamasyon ve metabolik düzensizlik gibi farklı mekanizmaların, enfeksiyon sırasında ve sonrasında BPH ile ilişkili AÜSS'nin ve komplikasyonlarının (örn., AUR) şiddetlenmesine yol açabilir. SARS-CoV-2, ACE-2 reseptörüne bağlanarak hücre içine girer ve hücreyi enfekte eder. Bu durumun, prostat içerisindeki renin-anjyotensin sistemini aktiveştireceği düşünülmektedir. Böylece sitokin salınımının artması ve enflamatuvar yanıtın ortaya çıkması beklenebilir.^[87]

SONUÇ

Benign prostatik obstrüksiyon, hem görülme sıklığı hem de oluşturduğu üriner sistem semptomları ile hem hastalar hem de sağlık sistemi üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır. Bu hastalığın bu kadar sık görülmesine rağmen patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış, tedavileri bilinen birkaç yolak üzerinden oluşturulmuştur. BPO'Un patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılması riskli hasta gruplarının belirlenmesi, farklı tedavi planlarının oluşturulması ve hastaya göre daha spesifik tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesini sağlayabilir.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial support has been received.

KAYNAKLAR

1. Gravas S, Cornu J, Gacci M, Gratzke C, Herrmann T, Mamoulakis C, et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). 2019.
2. Lepor H. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in Aging Male population. *Rev Urol.* 2005;7(Suppl 4):S3.
3. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, Jean J, Jonas U, Höfner K. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2008;54(2):419–26. [CrossRef]
4. Roehrborn C. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008;20(3):S11–S8. [CrossRef]
5. Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) -focus on the UK. *BJU Int.* 2015;115(4):508–19. [CrossRef]
6. Uson A, Paez A, Uson-Jaeger J. The natural history and course of untreated benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1991;20:22–6. [CrossRef]
7. Soler R, Andersson K-E, Chancellor MB, Chapple CR, de Groat WC, Drake MJ, et al. Future direction in pharmacotherapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol.* 2013;64(4):610–21. [CrossRef]
8. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984;132(3):474–9. [CrossRef]
9. Kirby RS, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P. *Textbook of benign prostatic hyperplasia*: CRC Press; 2004.
10. Nash J. Benign prostatic hyperplasia: prevalence and diagnosis. *GM Journal.* 2010;40:321–4.
11. Müezzinoğlu T, Çam K. Selim prostat büyümesinde yaşam kalitesi. *Türk J Urol.* 2006.
12. Atan A, Tuncel A. Treatment options in benign prostate hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms. *Türk J Urol.* 2012;38(4):228–32. [CrossRef]
13. Walsh PC, Wilson JD. The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstenediol. *J Clin Invest.* 1976;57(4):1093–7. [CrossRef]
14. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1994;152(1):115–9. [CrossRef]
15. Rotkin ID. Origins, distribution, and risk of benign prostatic hypertrophy. *Benign Prostatic Hypertrophy.* 1983:10-21. [CrossRef]
16. Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, Girman CJ, Chute CG, Guess HA, et al. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1995;142(9):965–73. [CrossRef]
17. Lepor H. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1993;42(5):483–501. [CrossRef]
18. Oesterling JE. Endocrine therapies for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1994;43:7–16. [CrossRef]
19. Zenzmaier C, Untergasser G, Berger P. Aging of the prostate epithelial stem/progenitor cell. *Exp Gerontol.* 2008;43(11):981–5. [CrossRef]
20. Akman YR, Başar MM. Urologic problems in the elderly population. *Türk Geriatri Derg.* 2012;15(4).
21. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol.* 2005;40(3):121–8. [CrossRef]
22. Omran A, Leca BM, Oštarijaš E, Graham N, Da Silva AS, Zaïr ZM, et al. Metabolic syndrome is associated with prostate enlargement: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression on patients with lower urinary tract symptom factors. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12:20420188211066210. [CrossRef]
23. Li J, Li Y, Cao D, Huang Y, Peng L, Meng C, Wei Q. The association between histological prostatitis and benign prostatic hyperplasia: a single-center retrospective study. *Aging Male.* 2022;25(1):88–93. [CrossRef]
24. Masai M, Sumiya H, Akimoto S, Yatani R, Chang C, Liao S, Shimazaki J. Immunohistochemical study of androgen receptor in benign hyperplastic and cancerous human prostates. *Prostate.* 1990;17(4):293–300. [CrossRef]
25. Song L, Shen W, Zhang H, Wang Q, Wang Y, Zhou Z. Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16(3):201. [CrossRef]
26. Ho CK, Habib FK. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Nat Rev Urol.* 2011;8(1):29–41. [CrossRef]
27. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, Hom T, Palomo O, Stein E, et al. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(4):1022–6. [CrossRef]
28. Lenzi A, Balercia G, Bellastella A, Colao A, Fabbri A, Foresta C, et al. Epidemiology, diagnosis, and treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:934–8. [CrossRef]
29. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol.* 2009;55(2):310–21. [CrossRef]
30. Vignozzi L, Rastrelli G, Corona G, Gacci M, Forti G, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? *J Endocrinol Invest.* 2014;37:313–22. [CrossRef]
31. Edwards JE, Moore RA. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials. *BMC Urol.* 2002;2:1–17. [CrossRef]
32. Foster C. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2000;45(S9):4–14. [CrossRef]
33. Carson III C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003;61(4):2–7. [CrossRef]
34. Griffiths K, Morton M, Nicholson R. Androgens, androgen receptors, antiandrogens and the treatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 1997;32:24–40.
35. Niu Y, Xu Y, Zhang J, Bai J, Yang H, Ma T. Proliferation and differentiation of prostatic stromal cells. *BJU Int.* 2001;87(4):386–93. [CrossRef]
36. Mononen N, Ikonen T, Autio V, Rökman A, Matikainen MP, Tammela TL, et al. Androgen receptor CAG polymorphism and prostate cancer risk. *Hum Genet.* 2002;111:166–71. [CrossRef]
37. Carvalho-Dias E, Miranda A, Martinho O, Mota P, Costa Â, Nogueira-Silva C, et al. Serotonin regulates prostate growth through androgen receptor modulation. *Sci Rep.* 2017;7(1):15428. [CrossRef]
38. Jung Y, Park J, Kim H-L, Youn D-H, Kang J, Lim S, et al. Vanillic acid attenuates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats and inhibits proliferation of prostatic epithelial cells. *Oncotarget.* 2017;8(50):87194. [CrossRef]
39. Li F, Pascal LE, Zhou J, Zhou Y, Wang K, Parwani AV, et al. BCL-2 and BCL-XL expression are down-regulated in benign prostate hyperplasia nodules and not affected by finasteride and/or celecoxib. *Am J Clin Exp Urol.* 2018;6(1):1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840285/>

40. Wang K, Jin S, Fan D, Wang M, Xing N, Niu Y. Anti-proliferative activities of finasteride in benign prostate epithelial cells require stromal fibroblasts and c-Jun gene. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172233. [CrossRef]
41. Alisky JM, Tang Y, Habermehl GK, Iczkowski KA. Dutasteride prevents the growth response to testosterone in benign and androgen-sensitive malignant prostate cells. *Int J Clin Exp Med*. 2010;3(3):245.
42. Mosli HH, Esmat A, Atawia RT, Shoieb SM, Mosli HA, Abdel-Naim AB. Metformin attenuates testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats: a pharmacological perspective. *Sci Rep*. 2015;5(1):15639. [CrossRef]
43. McPherson SJ, Hussain S, Balanathan P, Hedwards SL, Niranjana B, Grant M, et al. Estrogen receptor- β activated apoptosis in benign hyperplasia and cancer of the prostate is androgen independent and TNF α mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(7):3123–8. [CrossRef]
44. Barrack ER, Berry SJ. DNA synthesis in the canine prostate: effects of androgen and estrogen treatment. *Prostate*. 1987;10(1):45–56. [CrossRef]
45. Trachtenberg J. Androgen receptor content of nafoxidine treated experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *Clin Invest Med*. 1985;8(1):29–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2580656/>
46. Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990;17(3):461–75. [CrossRef]
47. Chen Z, Miao L, Gao X, Wang G, Xu Y. Effect of obesity and hyperglycemia on benign prostatic hyperplasia in elderly patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11289.
48. Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, Klee GG, Leiber MM, Jacobsen SJ. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2004;61(2):124–31. [CrossRef]
49. Shao R, Shi J, Liu H, Shi X, Du X, Klocker H, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and estrogen receptor α mediated epithelial dedifferentiation mark the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2014;74(9):970–82. [CrossRef]
50. Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: a mini-review. *Gerontology*. 2019;65(5):458–64. [CrossRef]
51. Hiramatsu M, Maehara I, Ozaki M, Harada N, Orikasa S, Sasano H. Aromatase in hyperplasia and carcinoma of the human prostate. *Prostate*. 1997;31(2):118–24. [CrossRef]
52. Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia-what do we know? *BJU Int*. 2021;127(4):389–99. [CrossRef]
53. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA, Sciarra A. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol*. 2003;43(2):164–75. [CrossRef]
54. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol*. 2011;60(1):106–17. [CrossRef]
55. Giri A, Edwards TL, Motley SS, Byerly SH, Fowke JH. Genetic determinants of metabolism and benign prostate enlargement: associations with prostate volume. *PloS One*. 2015;10(7):e0132028. [CrossRef]
56. Ficarra V, Sekulovic S, Zattoni F, Zazzera M, Novara G. Why and how to evaluate chronic prostatic inflammation. *Eur Urol Suppl*. 2013;12(5):110–5. [CrossRef]
57. 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(1):139–47. [CrossRef]
58. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol*. 2007;51(5):1202–16. [CrossRef]
59. Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, Terry S, Sirab N, Vacherot F, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate*. 2009;69(16):1774–80. [CrossRef]
60. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol*. 1979;121(6):755–60. [CrossRef]
61. Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V, Jones R, Sunheimer R, Threatte G, et al. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates-is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? *J Urol*. 2008;179(5):1736–40. [CrossRef]
62. Moreira DM, Nickel JC, Gerber L, Muller RL, Andriole GL, Castro-Santamaria R, Freedland SJ. Baseline prostate inflammation is associated with a reduced risk of prostate cancer in men undergoing repeat prostate biopsy: results from the REDUCE study. *Cancer*. 2014;120(2):190–6. [CrossRef]
63. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr GL, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2387–98. [CrossRef]
64. Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, Lucia MS, Slawin KM, McVary KT, et al. 1277: the impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH. results from the MTOPS study. *J Urol*. 2005;173(4S):346–. [CrossRef]
65. Nickel JC, Freedland SJ, Castro-Santamaria R, Moreira DM. Chronic prostate inflammation predicts symptom progression in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain. *J Urol*. 2017;198(1):122–8. [CrossRef]
66. Chung JH, Yu JH, Sung LH, Noh CH, Chung JY. Effect of prostatitis on lower urinary tract symptoms: retrospective analysis of prostate biopsy tissue. *Korean J Urol*. 2012;53(2):109–13. [CrossRef]
67. Wang Z, Xiao X, Ge R, Li J, Johnson CW, Rassoulian C, Olumi AF. Metformin inhibits the proliferation of benign prostatic epithelial cells. *PloS One*. 2017;12(3):e0173335. [CrossRef]
68. Sugar LM. Inflammation and prostate cancer. *Can J Urol*. 2006;13:46–7. Available at: <https://europepmc.org/article/med/16526982>
69. Kaya E, Ozgok Y, Zor M, Eken A, Bedir S, Erdem O, et al. Oxidative stress parameters in patients with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and asymptomatic inflammatory prostatitis: a prospective controlled study. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(7):1095–1099. [CrossRef]
70. Kahokehr A, Vather R, Nixon A, Hill AG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2013;111(2):304–11. [CrossRef]
71. 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(4):813–6. [CrossRef]
72. Liao C-H, Chung S-D, Kuo H-C. Serum C-reactive protein levels are associated with residual urgency symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia after medical treatment. *Urology*. 2011;78(6):1373–8. [CrossRef]

73. St. Sauver JL, Sarma AV, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Girman CJ, et al. Associations between C-reactive protein and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptom outcomes in a population-based cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169(11):1281–90. [\[CrossRef\]](#)
74. Sampson N, Zenzmaier C, Heitz M, Hermann M, Plas E, Schäfer G, et al. Stromal insulin-like growth factor binding protein 3(IGFBP3) is elevated in the diseased human prostate and promotes ex vivo fibroblast-to-myofibroblast differentiation. *Endocrinology.* 2013;154(8):2586–99. [\[CrossRef\]](#)
75. Bulut S, Gökkaya CS, Aktas BK, Özden C, Baykam MM, Memis A. Benign prostat hiperplazisi ile obesite ve serum insülin düzeyleri arasındaki ilişki/Relationship of benign prostate hyperplasia to obesity and serum insulin levels. *Turk J Urol.* 2010;36(4):401. [\[CrossRef\]](#)
76. Hammarsten J, Högstedt B, Holthuis N, Mellström D. Components of the metabolic syndrome -risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998;1(3):157–62. [\[CrossRef\]](#)
77. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2562–8. [\[CrossRef\]](#)
78. Golbidi S, Laher I. Bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Front Pharmacol.* 2010;1:136. [\[CrossRef\]](#)
79. Michel MC, Chess-Williams R, Hegde SS. Are blood vessels a target to treat lower urinary tract dysfunction?: Springer; 2015. p. 687–94. [\[CrossRef\]](#)
80. Inouye BM, Hughes Jr FM, Jin H, Lütolf R, Potnis KC, Routh JC, et al. Diabetic bladder dysfunction is associated with bladder inflammation triggered through hyperglycemia, not polyuria. *Res Rep Urol.* 2018;10:219–25. [\[CrossRef\]](#)
81. Nandeesh H, Koner B, Dorairajan L, Sen S. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clin Chim Acta.* 2006;370(1-2):89–93. [\[CrossRef\]](#)
82. Li W, Wu C-L, Febbo PG, Olumi AF. Stromally expressed c-Jun regulates proliferation of prostate epithelial cells. *Am J Pathol.* 2007;171(4):1189–98. [\[CrossRef\]](#)
83. Cantiello F, Cicione A, Salonia A, Autorino R, Ucciero G, Tucci L, et al. Metabolic syndrome correlates with peri-urethral fibrosis secondary to chronic prostate inflammation: Evidence of a link in a cohort of patients undergoing radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2014;21(3):264–9. [\[CrossRef\]](#)
84. Chen Y, Xu H, Liu C, Gu M, Chen Q, Zhan M, Wang Z. Therapeutic effects of 25-hydroxyvitamin D on the pathological process of benign prostatic hyperplasia: An in vitro evidence. *Dis Markers.* 2021;2021:1–12. [\[CrossRef\]](#)
85. Zendehele A, Ansari M, Khatami F, Mansoursamaei S, Dialameh H. The effect of vitamin D supplementation on the progression of benign prostatic hyperplasia: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3325–31. [\[CrossRef\]](#)
86. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:177–89. [\[CrossRef\]](#)
87. Haghpanah A, Masjedi F, Salehipour M, Hosseinpour A, Roozbeh J, Dehghani A. Is COVID-19 a risk factor for progression of benign prostatic hyperplasia and exacerbation of its related symptoms?: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(1):27–38. [\[CrossRef\]](#)