

# İNFLAMATUAR KRONİK PELVİK AĞRI SENDROMU TEDAVİSİNDE ANTİBİYOTİK + ANTIİNFLAMATUAR ve ANTİBİYOTİK + ALFA-BLOKER TEDAVİLERİNİN PLASEBO İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Mustafa Okan İSTANBULLUOĞLU\*, Recai GÜRBÜZ, Selçuk GÜVEN, Mehmet Mesut PİŞKİN, Mehmet KILINÇ

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda, inflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromu (Kronik prostatit kategori 3A) tedavisinde antibiyotikle beraber kullandığımız alfa-bloker ve antiinflamatuvar tedavilerin etkinliğini araştırıp bunları plasebo ile karşılaştırdık. **Gereç ve Yöntem:** Kronik prostatit kategori 3A tanısı konulan 76 hasta çalışmaya dahil edildi. Plasebo grubu 19 (Grup 1), antibiyotik + antiinflamatuvar alan hastalar 29 (Grup 2) ve antibiyotik + alfa-bloker (Grup 3) alan hastalar 28 kişiden oluşmaktadır. Tedavi öncesi ve sonrası tüm hastalar kronik prostatit semptom indeksi (NIH-CPSI) toplam skoru, ağrı, işeme ve yaşam kalitesi skorlarına göre tek tek değerlendirildi. Bundan başka rezidüel idrar miktarı, maksimal idrar akım hızları (Qmax) ve prostat spesfik antijen (PSA) değerleri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 33.31 (19-51) olarak bulundu. Plasebo grubu (Grup 1) tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında ağrı, işeme ve NIH-CPSI toplam puanında anlamlı düzelme gösterdi ( $p < 0.05$ ), diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı değişim olmadı. Grup 2'de Qmax ve rezidüel idrar miktarı haricinde diğer parametrelerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup 3'de ise tüm parametrelerde anlamlı değişim gösterildi. Her üç grup birbirleriyle karşılaştırıldığında ise grup 3'ün daha anlamlı düzelme gösterdiği belirlendi. Tedaviler sonunda ciddi bir yan etki görülmedi ve hastalar tedavileri iyi tolere ettiler. **Sonuç:** Çalışmamızın sonunda kronik prostatit kategori 3A tedavisinde antibiyotik ile kombine edilen alfa-bloker ve antiinflamatuvar tedavilerinin etkili olduğunu ancak alfa-bloker ve antibiyotik birlikteliğinin diğer tedaviye göre daha da etkili olduğu sonucuna vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik prostatit, antibiotik, antiinflamatuvar, alfa-bloker

Selçuk Tıp Derg 2008; 24: 217-226

\*Bu çalışmada Dr. Mustafa Okan İstanbulluoğlu'na ait 'İNFLAMATUAR KRONİK PELVİK AĞRI SENDROMU (Kronik Prostatit Evre 3A) TEDAVİSİNDE ANTİBİYOTİK + ANTIİNFLAMATUAR ve ANTİBİYOTİK + ALFA BLOKER TEDAVİLERİNİN PLASEBO KONTROLLÜ KARŞILAŞTIRILMASI' isimli uzmanlık tezinden yararlanılmıştır.

Haberleşme Adresi : **Dr. Selçuk GÜVEN**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Meram, KONYA

e-posta: [selcukguven@hotmail.com](mailto:selcukguven@hotmail.com)

Geliş Tarihi: 28.04.2008

Yayına Kabul Tarihi: 05.11.2008

## SUMMARY

### COMPERISION OF ANTIBIOTIC+ANTIINFLAMATUAR and ANTIBIOTIC+ALFA BLOCKER THERAPY EFFECTIVITY COMPARISON OF INFLAMATUAR CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME TREATMENTS

#### A PLACEBO CONTROLLED STUDY

**Aim:** In our study, we evaluated the effect of antibiotics together with alpha-blocker and anti-inflammatory drugs; and we compared the effect of these treatments with placebo in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome. **Material and Method:** Seventy-six patients with diagnosed NIH category 3A chronic prostatitis were included in this study. Placebo group included 19 patients (group 1), antibiotic + anti-inflammatory drug group included 29 patients (Group 2), while antibiotic + alpha-blocker group composed of 28 patients (Group 3). Before and after treatments all patients were evaluated separately according to national institutes of health-chronic prostatitis symptom index (NIH- CPSI) total score and pain, voiding and life quality scores. In addition; residual urine, maximum urinary flow (Q max) and prostate specific antigen (PSA) values were evaluated. All parameters of the 3 groups were evaluated by t-test before and after treatments. The values of the 3 groups after treatment were compared together by Mann Whitney-U test. **Result:** Patients mean age was 33.31(19-51). When we compared the pre-treatment and post treatment values of the placebo group, the pain, voiding, total NIH-CPSI score; there was a significant improvement while there were no statistically difference in other parameters. In group 2, there were statistically significant change in all parameters except Qmax, residual urine. In group 3, all parameters showed significant improvement. In comparison of the 3 groups, we found that the third group showed a more significant change than the other two groups. The patients tolerated the treatment well and there were no serious side effects. **Conclusion:** In our study we found that combination of antibiotics, alpha-blockers, and antiinflammatories are effective in treatment of category 3A chronic prostatitis.

**Key Words:** Chronic prostatitis, antibiotics, antiinflammatory, alpha-blockers

Kronik prostatit (kronik pelvik ağrı sendromu) son yıllarda insidansı giderek artan ve yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır. Üroloji polikliniklerinde 50 yaş altı erkeklerin en sık başvuru sebeplerinden birisidir. Amerika' da bir yılda prostatit tanısı konulan olgu sayısı 2 milyon olarak bildirilmiştir. Batı toplumlarında hastalığın prevalansı şeker ve iskemik kalp hastalığından farklı değildir. Yine kronik pelvik ağrı sendromunun hayat kalitesini crohn hastalığı, angina pectoris kadar bozduğu bildirilmiştir (1-3).

Çoğu prostatit olgusunda etyoloji ve fizyopatoloji bilinmemektedir. Akut bakteriyel prostatit aşağı üriner sistemin iyi tanımlanmış bir enfeksiyon hastalığı olup, kronik prostatit sendromlarından tamamen farklı bir durumdur (4). Sendromun kronik formu, olası bir enfeksiyon veya nonenfeksiyöz prostat inflamasyonlarından kaynaklanıyor olabilir ya da noninflamatuvar bir durumdur. Ancak değişik prostatit sendromlarını kesin çizgilerle bir-

rinden ayırmak her zaman mümkün olmamaktadır(3). Bu nedenle kronik prostatitli hastaların sınıflaması da değişmiştir. Kategori 3 kronik prostatitler, kronik pelvik ağrı sendromu olarak da adlandırılmıştır. Kategori 3 prostatitler de kendi arasında inflamatuvar (A) ve noninflamatuvar (B) kronik pelvik ağrı sendromu olarak ikiye ayrılırlar (2,3,5). Bizim çalışma grubumuzu da inflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromlu (Kategori 3-A) hastalar oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamızda iki farklı tedavi grubu ve plasebo grubu oluşturulmuş, inflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromunda etkinlikleri ve birbirine olan üstünlüklerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Araştırmada hastalar tedavi öncesi ve sonrası çeşitli parametrelere göre değerlendirilmiştir. Tedavi gruplarından hangisinin daha etkili olduğu ve plaseboya üstünlüklerinin olup olmadığı bu çalışma sonucunda ortaya çıkarılmak istenmiştir. Bulduğumuz sonuçlar, 12 haftalık kısa dönemde tedavilere

alınan cevaplar olup, çalışma grubundaki tüm hastalar 1. ,2. ve 3. aylarda kontrole çağrılmışlardır. Tedavilerin uzun dönem sonuçları daha sonra belli olacaktır.

### GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu araştırma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim dalına kronik prostatit semptomları ile başvuran 76 erkek hasta üzerinde yapıldı. Çalışmaya alınan hastalar 1999 yılında toplanan 1. kronik prostatit çalışma grubunun, kronik pelvik ağrı sendromlu hastalar için tarif ettiği kriterlere göre belirlendi. Buna göre idrar yolu enfeksiyonu olan, prostat, mesane veya üretral kanser hastaları, inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, pelvik radyasyon veya kemoterapi hikayesi olanlar, üretra darlığı olanlar, üriner sistem taş hastalığı olanlar, intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi alanlar, nörolojik bir hastalığı veya nörojenik mesanesi olanlar, böbrek yetmezliği olanlar, prostata yönelik cerrahi girişim geçirenler ve daha önce akut idrar retansiyonuna giren hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılan hastalar üç gruba ayrıldı. İlk gruba 19 (plasebo grubu) ikinci gruba 29 (Antibiyotik ve antiinflamatuvar kullananlar) ve üçüncü gruba ise 28 hasta (Antibiyotik ve alfa-bloker) dahil edildi.

Kronik prostatit düşünülen hastalara Nickel'in 2-bardak testi (2-glass test) uygulandı. Bu test için prostat masajı öncesi (Pre-M) ve prostat masajı sonrası (Post-M) 10'ar ml idrar alındı. Bu örneklerde idrar mikroskopisi ve idrar kültürü çalışıldı. Pre-M idrar mikroskopisinde lökosit görülmemeyen, Post-M idrar mikroskopisinde büyük büyültmede 10 ve üzeri lökosit görülen Pre-M ve Post-M idrar kültüründe mikroorganizma üremeyen olgular Kronik prostatit kategori 3A (İnflamatuvar Kronik Pelvik Ağrı Sendromu) olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubuna dahil olan bütün hastaların tedavi öncesi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine, Prostat spesifik antijen (PSA) değerlerine bakıldı. Tüm hastaların prostat volümleri ultrasonografi ile suprapubik olarak ölçülmüş ve üroflowmetri tetkiki ile hastaların işeme profilleri gösterilmiştir. Rezidüel idrar tayini yine ultrasonografi cihazı ile yapılmıştır.

Hastaların semptomları, National Institutes of Health - Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)'e göre tedavi öncesi değerlendirilip, NIH-CPSI'de ağrı şikayeti skalası 1 ile 21 arasında, işeme şikayeti skalası 0 ile 10 arasında, semptomların günlük hayata etkisi (Yaşam kalitesi) skalası 0 ile 12 arasında puanlanmaktadır (Türkçe'ye çevrilmiştir) (Tablo 1).

Hastalar üç ayrı tedavi grubuna ayrıldı ve ilk gruba 12 hafta süreyle ağızdan plasebo 2. gruba Siprofloksasin 250mg 2x1 + Klaritromisin 250mg 2x1 antibiyoterapisi ve tenoksikam 20mg 1x1(12 hafta) tedavisi verildi. Diğer gruba ise 12 hafta süreyle ağızdan Siprofloksasin 250mg 2x1 + Klaritromisin 250mg 2x1 antibiyoterapisi ve Alfuzosin 10mg tb 1x1(12 hafta) tedavisi verildi.

Tedaviye başladıktan sonra birinci ayda, ikinci ayda ve tedavi bitiminde tüm hastalar tekrar kontrole çağrıldı. Serum değerleriyle karaciğer fonksiyonları ve böbrek fonksiyonları kontrol edildi. Antiinflamatuvar tedavi alan hastalara, tedaviye bağlı dispeptik şikayetler gözlenmemesi için H<sub>2</sub> reseptör blokleri başlandı.

Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası PSA değerleri, Max idrar akım hızı (Qmax) değerleri, rezidüel idrar miktarları, prostat ağırlıkları ve ağrı, işeme, yaşam kalitesini değerlendiren NIH-CPSI sorularına verilen cevaplar ayrı ayrı karşılaştırıldı. Bu işlemler eşleştirilmiş veya bağımlı gruplar için t testi kullanılarak gerçekleştirildi (Tablo 2). Daha sonra her iki grupta uygulanan tedaviler sonrası parametrelerin değişim oranları karşılaştırılarak tedavilerin birbirlerine olan üstünlükleri gösterilmeye çalışıldı. Her iki tedavi grubu plaseboyla karşılaştırıldı. Bu işlem içinde gruplar arasında tek yönlü nonparametrik varyans analizi yapıldı. Daha sonra farklı olan gruplarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile değişim oranları karşılaştırıldı (Tablo 3).

### BULGULAR

Çalışmaya 3 ayrı gruptan oluşan toplam 76 hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaş ortalaması 33.37 (18-51) olarak bulundu. Grup 1 deki hastaların yaş ortalaması 32.60 (18-48),

**Tablo 1.** Kronik prostatit semptom indexi (National Institutes of Health - Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)'in türkçeye uyarlanması ile elde edilmiştir.)

<b>AĞRI ya da RAHATSIZLIK</b>										
1) Son bir hafta içerisinde aşağıdaki belirtilen vücut bölgelerinde ağrı ya da rahatsızlık hissettiniz mi?	Evet	Hayır								
1) Makat ve hayalar arasında	1	0								
2) Hayalarda (Testisler)	1	0								
3) Penis ucunda (işeme dışında)	1	0								
4) Kasıkta ya da mesane üzerinde	1	0								
2) Son bir hafta içerisinde aşağıdaki faaliyetler sırasında ağrı ya da rahatsızlık hissettiniz mi?	Evet	Hayır								
a) İşeme	1	0								
b) Meni boşaltması sırasında	1	0								
3) Yukarıda belirtilen ağrı ya da rahatsızlık hissini son bir hafta içerisinde ne sıklıkla hissettiniz?	0- Hiç	1- Nadiren	2- Bazen							
	3- Sıklıkla	4- Genellikle	5- Her zaman							
4) Son bir hafta içerisinde ağrı ya da rahatsızlık hissettiğiniz günleri en iyi şekilde tanımlayan seçenek aşağıdaki-lerde hangisidir?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ağrı yok				Ağrı					Hayal edemediğimiz en şiddetli ağrı
<b>İŞEME BELİRTİLERİ</b>										
5) Son bir hafta süresince işemenizi tamamladıktan sonra idrar kesesinin tam olarak boşaltmadığı hissini ne sıklıkla duydunuz?	0- Hiç	1- Beşte birden daha az	2- Yarıdan daha az							
	3- Yaklaşık olarak yarı yarıya	4- Yarıdan daha fazla	5- Hemen hemen her zaman							
6) Son bir hafta süresince işemenizi tamamladıktan sonraki iki saat içerisinde ne sıklıkla tekrar idrar yaptınız?	0- Hiç	1- Beşte birden daha az	2- Yarıdan daha az							
	3- Yaklaşık olarak yarı yarıya	4- Yarıdan daha fazla	5- Hemen hemen her zaman							
<b>YAŞAM KALİTESİ</b>										
1) Son bir hafta süresince genellikle yaptığınız işleri hastalığınızın belirtileri nedeniyle hangi sıklıkla yapamamak durumunda kaldınız?	0- Hiç	1- Çok az								
	2- Biraz	3- Çok fazla								
2) Son bir hafta içerisinde hastalığınızla ilgili belirtileri ne sıklıkla düşündünüz?	0- Hiç	1- Çok az								
	2- Biraz	3- Çok fazla								
3) Hayatınızın kalan kısmını son bir hafta içerisinde hissettiğiniz belirtilerle birlikte geçirecek olsanız kendinizi nasıl hissederdiniz?	0- Mutlu	1- Memnun	2- İyi							
	3- Bazen iyi bazen kötü	4- Çoğunlukla kötü	5- Mutsuz							
	6- Berbat									

Grup 2 deki hastaların yaş ortalaması 34.03 (22-51), grup 3 deki hastaların yaş ortalaması ise 33.50 (19-50) olarak bulundu. Her üç grubun yaş bakımından istatistiksel olarak farkı bulunamadı ( $p<0,05$ ).

Grup 1'deki hastaların tedavi sonrası PSA değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.267$ ). Tedavi gruplarında ise tedavi sonrası PSA değerlerindeki düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ancak her iki grubun tedavi sonrası PSA değerlerindeki düşüş oranları birbirleriyle karşılaştırıldıklarında, birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı anlaşıldı ( $p=0.799$ ) (Tablo2-3). Hastaların PSA değeri tedavi öncesi 0.14 ng/ml ile 5.5 ng/ml arasında değişmekteydi.

Bir başka değerlendirmede NIH-CPSI'da ki ağrı, işeme, yaşam kalitesi puanları ve NIH-CPSI'ya verilen cevapların toplam puanları kullanılarak yapıldı. Buna göre 1. grupta tedavi öncesi NIH-CPSI skoru ortalama 21.11, ağrı skoru 11.21, işeme skoru 4.05 ve yaşam kalitesi skoru 5.84 olarak bulundu. Tedavi sonrası değerler ise sırasıyla 18.74, 10.05, 3.42 ve 5.21 olarak gösterildi. Bu dört değer için karşılaştırıldığında grup 1' deki tedavi öncesi ve sonrası parametrelerdeki değişim yaşam kalitesi skoru haricinde anlamlı bulundu

( $p<0.05$ ). 2. grupta tedavi öncesi ortalama NIH-CPSI toplam skoru 22.97, ağrı skoru 11.59, işeme skoru 4.10, yaşam kalitesi skoru ise 5.21 olarak bulunurken, tedavi sonrası değerler ise sırasıyla ortalama 13.69, 6.66, 2.66, 4.38 olarak bulundu. 3. grupta ise tedavi öncesi NIH-CPSI toplam skoru ortalama 24.5, ağrı skoru 12.5, işeme skoru 5.03 ve yaşam kalitesi skoru 6.89 olarak bulundu. Tedavi sonrası yine aynı grupta ortalama değerler sırasıyla 11.96, 6.25, 2.53, 3.25 olarak bulundu. Üçüncü grup için bu dört değer tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, bütün değerlerin anlamlı olarak değiştiği gösterildi ( $p=0.000$ ). Tedaviye verdikleri cevaba göre her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında grup 3'ün NIH-CPSI toplam puan, işeme ve hayat kalitesi skorları bakımından grup 2'den istatistiksel olarak üstün olduğu gösterildi. ( $p<0.05$ ) Ağrı skalasındaki düşüş oranı grup 3' de daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.197$ ). Bu dört değer için tedavi grupları plasebo ile karşılaştırıldığında grup 3 her dört değerinde de plaseboya göre anlamlı bulundu. Grup 2 ise ağrı, yaşam kalitesi ve NIH-CPSI skorlarında plaseboya göre anlamlı değişim gösterdi fakat işeme skorlarında grup 2 ile plasebo grubu arasında fark yoktu (Tablo

**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve sonrası değerler eşli gruplarda t testi ile karşılaştırıldı.

	Grup 1 (n=19)			Grup 2 (n=29)			Grup 3 (n=28)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
PSA	1,38±0,93	1,35±0,88	0,267	1,62±1,26	1,24±0,85	0,001	1,54±1,09	1,16±0,89	0,000
Ağrı	11,21±3,72	10,05±3,29	0,001	11,59±2,63	6,66±2,43	0,000	12,54±3,14	6,25±2,18	0,000
İşeme	4,05±1,74	3,42±1,50	0,007	4,10±2,09	2,66±1,26	0,000	5,04±2,09	2,54±1,42	0,000
Yaşam Kalitesi	5,84±1,34	5,21±1,45	0,030	7,34±1,87	4,38±1,97	0,000	6,89±1,77	3,25±1,26	0,000
NIH-CPSI									
Toplam Puan	21,11±4,56	18,74±3,82	0,001	22,97±4,11	13,69±4,02	0,000	24,57±4,92	11,96±3,98	0,000
Max. İdrar Akım Hızı	25,16±6,05	24,84±5,57	0,391	24,55±5,75	24,93±5,09	0,222	23,82±9,82	25,57±8,06	0,001
Rezidüel İdrar	27,63±13,0	26,84±11,4	0,482	30,41±14,1	28,55±12,3	0,109	30,96±15,9	23,46±8,46	0,001
Prostat Hacmi (gr)	22,58±5,4	22,58±5,04	—	21,79±6,88	21,79±6,88	—	20,36±6,72	20,36±6,72	—

**Tablo 3.** Her üç grupta uygulanan tedaviler sonrası parametrelerin değişim oranlarının karşılaştırılması (% ± Standart sapma)

	Grup 1 (n=19) Plasebo	Grup 2 (n=29) Antiinflamatuvar+ Antibiyotik	Grup 3 (n=28) Alfa-bloker + Antibiyotik	P
PSA	1±4,5	20,3±11,62 (a)	23,3±15,3 (a)	<0,001
Ağrı Skoru	9,9±10,3	41,9±18,3 (a)	49,2±17,9 (a)	<0,001
İşeme Skoru	13,4±17,6	27,5±24,4	48,8±16,9 (a, b)	<0,001
Yaşam Kalitesi Skoru	9,9±22,8	40,5±22,3 (a)	51,7±18,4 (a, b)	<0,001
NIH-CPSI Toplam Puan	10,4±11,4	39,5±17,8 (a)	50,6±15,2 (a, b)	<0,001
Max İdrar Akım Hızı	0,8±6,1	-2,7±7,8	-11,6±14,6 (a, b)	<0,001
Rezidüel İdrar	0,9±18,1	3,8±12,8	16,2±21,6 (b)	<0,001

a= Plasebo grubuna(Grup 1) göre P<0.05

b= 2. gruba göre P<0.05

Gruplar arasında tek yönlü non-parametrik varyans analizi yapıldı. Gruplar arasında farklılık saptanması halinde Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile değişim oranları karşılaştırıldı.

3).

Hastalar, maksimal idrar akım hızı (Qmax) yönünden de karşılaştırıldılar. Birinci ve ikinci gruptaki Qmax lardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.391, p=0.222). Grup 3 de ise Qmax daki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Qmax yönüyle gruplar karşılaştırıldığında grup 3'de diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim bulundu (p=0.002).

Rezidüel idrar oranlarındaki değişim tedavi sonrası grup 1 ve 2'de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.446, p=0.109). Grup 3 hastalarında ise anlamlı bir azalma meydana geldi. Grup 3'deki azalma plaseboya göre anlamlı miktarda olmamasına karşın grup 2'ye göre anlamlı bulundu.

Tüm hastaların pelvik ultrasonografi ile tespit edilen prostat hacimleri tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirildi ve tedaviler sonrası prostat hacimlerinin hiç değişmediği görüldü.

Antiinflamatuvar alan gruptaki hastalarda

(grup 2) 4 hastada H2 reseptör blokeri alınmasına rağmen dispeptik şikayetler meydana geldi, bu hastalara proton pompa inhibitörleri başlandı ve şikayetlerinde azalma oldu. Alfa-bloker alan gruptaki (grup 3) 2 hasta da retrograd ejakulasyon oldu, hastalar bu yan etkiye rağmen tedaviyi bırakmayıp tamamladılar.. Başka önemli bir komplikasyon olmadı. Hastalarda klaritromisin kullanımına bağlı karaciğer toksisitesi gözlenmedi, hastaların 1., 2. ve 3. aylarda yapılan karaciğer fonksiyon testleri, üre ve kreatinin değerleri normal olarak değerlendirildi. Tüm hastalar tedaviyi iyi tolere ettiler.

## TARTIŞMA

Etken mikro organizmanın üretilmediği kategori 3A kronik prostatit tedavisi halen tartışmalıdır. Araştırmacılar 1980'li yılların başından itibaren abakteriyel prostatit tedavisinde antibiyotik tedavisi kullanmışlar ve etkili olduğunu kanıtlamışlardır(1). Bunun için üç ayrı sebep öne sürmüşlerdir. Bunlar; Antibiyotiklerin bazılarının antiinflamatuvar özellik göstermesi, plasebo etkisi ve kültüre edilemeyen

mikroorganizmaların eradikasyonudur(6).

Ureoplasma Urealyticum, Clamidya Trachomatis vb gibi rutin kültürde üretilemeyen mikroorganizmalar kronik pelvik ağrı sendromunda etken olarak suçlanmaktadır, yine de literatürde bazı karışık durumlardan bahsedilmektedir(7).

Yapılan çalışmalarda %20 ile %56 arasında değişen oranlarda kronik non bakteriyel prostatitlerde klamidya antijeni gösterilmiştir.(3,6)

Ureoplasma urealyticum nonspesifik uretritrit erkeklerde en önemli sebeplerinden birisidir. Weidner ve ark. Ureoplasma urealyticum'un uretritritden başka, prostatit de yapabileceğini göstermişlerdir(7).

Clamidya trachomatis ve Ureoplasma urealyticum rutin kültürde üretilemediğinden tanıya prostat sıvısında total IgA ve IgG immunoglobulinlerinin ELISA metoduyla aranmasıyla ya da PCR metoduyla konulur (8). PCR metodu daha kesin sonuçlar verir ancak oldukça zahmetli ve pahalıdır bunun için Nickel her hastada bu tekniklerinin kullanılmaması gerektiğini belirtmiştir (9).

Bjerkklun-Jhonsen ve ark.(Avrupa konsensus grubu) yaptıkları çalışmada kategori 3A tedavisinde ampirik olarak antibiyotik kullanılması gerektiğini belirtmişler, tedavinin cevaba göre 8 haftaya kadar uzatılabileceğini göstermişlerdir(10). Bizde kategori 3A tedavisinde antibiyotiklerin vazgeçilmez olduğu ve ilk tercih tedavi olması gerektiği kanısındayız. Bu yüzden her iki hasta grubuna da antibiyotik verdik ve inflamasyonun önlenmesinde antibiyotiklere ek olarak antiinflamatuvar ve alfa-bloker tedaviyi karşılaştırdık.

Kronik Prostatit tedavisinde antibiyotiğe ihtiyaç olduğunun anlaşılması üzerine araştırmacılar 1980'li yılların başlarından beri birçok değişik antibiyotikle tedavi denemişlerdir, fakat prostat dokusuna antibiyotik penetrasyonunun zor olması nedeniyle birçok antibiyotikle başarı sağlayamamışlardır. Stamey yaptığı çalışmada nitrofurantoin, ampicilin, penicilin G, cephalotin, kanamisin vb antibiyotiklerin prostat dokusuna hiç penetre olmadığını göstermiştir(11). Antibiyotiklerin prostat dokusu-

na iyi penetre olabilmesi için alkali olması, yağda çözünebilmesi, proteinlere düşük oranda bağlanması vb özellikler gerekmektedir. Bu konuda birçok hayvan ve insan deneyleri yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda prostat dokusuna en iyi penetre olan antibiyotik trimetoprim olarak bulunmuştur.(11, 12)

Son çalışmalar daha çok siprofloksasin türevi antibiyotiklere yöneliktir. Birçok çalışma yapılmış ve siprofloksasin türevi antibiyotiklerin yüksek doku konsantrasyonuna ulaştığı ve florokinolonların da inflamasyon önleyici etkisi olduğu gösterilmiştir, florokinolonların nötrofil çoğalmasına katkıda buldukları ve interlökin 1 ve 6'yı inhibe ettiği düşünülmektedir. Yapılan başka çalışmalarda florokinolonlar içinde en yüksek prostat doku konsantrasyonuna ulaşan enoksasin olduğu, onu sırasıyla siprofloksasin, norfloksasin ve ofloksosinin izlediği bildirilmiştir( 13,14). Florokinolonlarla prostatit tedavisinde elde edilen başarı bu antibiyotiklere henüz direnç gelişmemesine ve prostat dokusuna iyi geçişlerine bağlıdır, tek dez avantajları trimetoprime göre pahalı olmasıdır(14,15,16). Biz çalışmamızda trimetoprim yerine siprofloksasin grubu antibiyotik tercih ettik buradaki en önemli dayanağımız trimetoprime yüksek direnç gelişmesidir.

Alfa-bloker tedavi 1980 yıllardan beri kronik prostatit tedavisinde (özellikle kategori 3B) kullanılmaktadır, son yıllarda alfa-bloker preparatları üroselektivitelevlerinin artmasıyla daha sık kullanıma girmiş ve kategori 3A ve 3B prostatit tedavisinde tedavi rehberlerine girmiştir, etkisini intraprostatik idrar reflüsünü önleyerek gösterdiği düşünülmektedir(17, 18, 19). Mesane boynunda meydana gelen spazmlarla oluşan prostatik üretradaki türbülans idrar akımı idrarın prostata reflüsünü sağlayacak, bu olayda kimyasal etkilerle prostatta inflamasyona yol açacaktır. Uyarılan C lifleri kronik prostat ağrısını meydana getirecektir. Alfa-bloker ilaçlar mesane spazmını giderip idrar reflüsünü engelleyerek inflamasyon oluşumunun önüne geçerler.(19)

Son yıllarda birçok alfa-bloker ilaç kronik pelvik ağrı sendromu tedavisinde denenmiştir.

Bu çalışmalarda 1999 yılında kronik prostatit çalışma grubunun oluşması önemlidir. Bu çalışmalardan biride alfuzosin çalışmasıdır. Kronik pelvik ağrı sendromu olan 70 hastalık bir grubun 17'sine alfuzosin, 20'sine placebo, 29'una standart tedavi(alfa-bloker içermeyen) verilmiş ve tedaviye altı ay devam edilmiş. Tedavi sonunda sonuçlar karşılaştırılmış ve NIH-CPSI'a göre alfuzosin alan grupta standart tedavi alan ve placebo grubuna göre başta ağrı skalaları olmak üzere anlamlı düzelme gözlenmiştir. (20)

Bir başka plasebo kontrollü çalışmada finasterid çalışmasıdır. Finasterid alfa-bloker değildir ama alfa-blokerler gibi üretral çıkım basıncını azaltarak etkisini gösterir. Bu çalışmada rastgele seçilen 64 kronik prostatit kategori 3A'li hastanın 31'ine plasebo, 33'üne finasterid verilmiş ve 3 ve 6 ay sonra sonuçlar hastaların subjektif iyilik hali ve NIH-CPSI'a göre değerlendirilmiştir. Sonuçta finasterid alan grupta ota derecede düzelme bildirmişleridir. Çalışmada da belirtildiği üzere kategori 3A tedavisinde idrar akımını iyileştiren ilaçlar tek başlarına yeterli değildir ve bening prostat hiperplazisi olan hastaların iyi ayırt edilmesi gerekmektedir.(21)

Terazosinlede buna benzer çalışmalar yapılmıştır. Cheah ve arkadaşlarının yaptığı çift-kör randomize bir çalışmada kronik pelvik ağrı sendromlu hastalarda terazosin ve plasebo karşılaştırılmış NIH-CPSI'a verilen cevaplarda 14 hafta sonunda %60 terazosin alanlarda %37'de plaseboda düzelme bildirmişleridir. Bu araştırmacılar alfa-bloker tedaviyi etkili bulmuş fakat tek başına yeterli görmemişlerdir(22).

Yukarıdaki araştırmalardan da anlaşılacağı üzere alfa-bloker tedavi son zamanlarda kronik pelvik ağrı sendromu tedavisinde yerini almıştır. Genel itibarıyla belirtildiği gibi alfa-blokerler yalnız verilmemeli yanına mutlaka antibiyotik eklenmelidir (23). Bizde çalışmamızda mono terapiyi tercih etmedik.

Çalışmamızda diğer gruba inflamasyonu önlemek için Non-steroid antiinflamatuvar ilaç(NSAID) verdik, bu ajanı da tenoksikam olarak belirledik. Literatürde nonsteroid anti-

inflamatuvar tedavisiyle ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar içinde tenoksikamla yapılan herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Literatürdeki ilk çalışma Canale ve ark. tarafından 1993 yılında yapılmış, bu çalışmada 30 hastaya 10 gün boyunca nimesulid vermişler ve semptomlarda %54 oranında düzelme bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar başka bir grup hastaya nimesulidi rektal yolla vermişler ve yine benzer sonuçlar elde etmişlerdir(24).

Son yıllardaki plasebo kontrollü kapsamlı çalışma Nickel ve arkadaşlarının yaptığı refecoxib çalışmasıdır. Bu çalışmada toplam 161 kronik pelvik ağrı sendromlu (Kategori 3 Prostatit) hasta ele almışlar, bunların %73'ünün kategori 3B, %27'sinin kategori 3A olduğunu belirtmişlerdir. Çalışma sonunda NIH-CPSI'daki düşme plasebo grubunda 4.2, 25mg refecoxib alan grupta 4.9, 50 mg alan grupta ise 6.2 olarak belirtilmiş ve bu sonuçların birbirine istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Refecoxibin genel olarak iyi tolere edildiğini de belirtmişlerdir. (25)

Görüldüğü üzere inflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromu tedavisinde antiinflamatuvar ajanlar kullanılmış fakat istenilen sonucu tam olarak vermemiştir. Antibiyotikle kombine edildikleri zaman daha etkin sonuç verdiklerini biz çalışmamızda gösterdik. Nüks oranlarının da antibiyotik tedavisiyle beraber kullanıldıkları zaman düşük olacağı ile ilgili düşüncemizi destekleyecek uzun vadeli takiplere ihtiyaç vardır.

Kronik prostatitin PSA değerlerini yükselttiği uzun zamandır bilinmektedir. Bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar da bu yöndedir. Plasebo grubunda PSA değerlerinde anlamlı düzelme olmazken grup 2 ve 3'de tedavi sonrası %20.3 ve %23.3' lük bir azalma gösterildi.

Çalışma sonucunda uyguladığımız tedavilerin, inflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromunda etkili olduğunu gösterdik. Tedavilerin etkinliğini göstermek amacıyla incelediğimiz 7 parametrenin 3'ünde plasebo grubu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde



düzelme gösterdi (Ağrı, işeme, ve NIH-CPSI toplam skorlarında ). Plasebo grubunda, bu dört parametredeki düzelme anlamlı bulunmasına rağmen bunu plasebo grubunun hasta sayısının diğer gruplardaki hasta sayılarından az olmasına bağlamaktayız. Plasebo grubunun anlamlı düzelme gösterdiği ağrı skorunda ortalama %9.9'luk, işeme skorunda %13.4'lük ve NIH-CPSI toplam skorunda %10.4'lük düzelme belirlendi, bu düzelme oranları antiinflamatuvar alanlarda %40 alfa bloker alanlarda %50 civarında bulundu. Her üç grup birbirleriyle karşılaştırıldığında alfa bloker alan hastaların diğer gruplara göre bariz üstünlüğü gösterildi. Alfa-bloker alan hastalar tüm parametrelere göre karşılaştırıldığında plaseboya göre üstün bulundu, yine alfa-bloker alanların antiinflamatuvar alan hastalara göre işeme, yaşam kalitesi, NIH-CPSI toplam skor ve idrar akım hızı parametrelerinde üstün olduğu gösterildi.

#### KAYNAKLAR

1. Nickel JC. Prostatitis: an historical perspective. In: Nickel JC; ed. Textbook of Prostatitis. Oxford United Kingdom ISIS Medical Media; 1999: 3-16
2. Nickel JC. Prostatitis: Evolving management strategies. Urol Clin Nort Am. 1999; 26: 737-52
3. Nickel JC . Prostatitis and related conditions. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ; eds. Campbell's Urology. 8nd ed. 2003: 603-23
4. Neal DE. Acute bacterial prostatitis. In: Nickel JC; ed. Textbook of Prostatitis. Oxford United Kingdom ISIS Medical Media 1999: 115-27
5. Nyberg LM, Krieger JN, Nickel JC. National Institutes of Health classification of chronic prostatitis. In: Nickel JC; ed. Textbook of Prostatitis. Oxford United Kingdom ISIS Medical Media 1999: 27-9
6. Naber KG. Antibiotic Treatment of chronic bacterial prostatitis. In: Nickel JC; ed. Textbook of Prostatitis. Oxford United Kingdom ISIS Medical Media 1999: 285-92
7. Weidner W, Brunner H, Krause W. Quantitative culture of ureoplasma urealiticum in patients with chronic prostatitis or prostatitis. J Urol 1980; 124: 622-5
8. Shortliffe LM, Sellers RG, Schachter J. The characterization of nonbacterial prostatitis: Search for an aetiology. J Urol 1992; 14: 1461-6
9. Nickel, JC, Downey, J, Ardern D, Clark J, Nickel K. Failure of A Monotherapy Strategy For Difficult Chronic Prostatitis/ Chronic Pelvic Pain Syndrome. J Urology 2004; 172(2): 551-4
10. Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG, et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. Eur Urol. 1998; 34(6): 457-66
11. Naber KG, Madsen PO. Antibiotics. Basic concepts. In: Nickel JC; ed. Textbook of Prostatitis. Oxford United Kingdom ISIS Medical Media 1999: 83-94
12. Naber KG; Antibiotic Treatment of chronic bacterial prostatitis. In: Nickel JC; ed. Textbook of Prostatitis. Oxford United Kingdom ISIS Medical Media 1999: 285-92
13. Aagard J, Knes J, Madsen PO. Prostatic tissue levels of ofloxacin. Urology 1991; 38: 380-2
14. Nickel JC, Downey J, Clark J, Casey RW, Bommerville BL, Parkin J, et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: A randomized placebo-controlled multicenter trial. Urology. 2003 Oct;62(4):614-7

Bir diğer tartışılan konu kategori 3A'da etken mikroorganizmanın tespiti için ileri tetkik gereksinimi olup olmadığıdır. Bize göre zahmetli ve pahalı yöntemlerle tanıya ulaşmak, tedavi planını çok etkilemediğinden gereksizdir. Yapılan çalışmalarda göstermiştir ki rutin kültürde üretilemeyen mikroorganizmaların tespit edilmesi için ileri tetkik yapmaya gereksinim yoktur.

Bizim çalışmamızdaki eksik sayılabilecek nokta uyguladığımız tedavilerin uzun dönem sonuçlarının bilinmemesidir ancak hastalar halen takip edilmektedir. Bir başka problemde hastaların ilaçları kullanırken uyum sorunu yaşamaları ve tedavileri düzenli kullanmamalarıdır. Çok sayıda ve günlük, düzenli ilaç kullanılması zorunluluğu tedaviye uyumu azaltan bir durumdur. Bunun için günde tek doz uygulanan geniş spektrumlu antibiyotiklerin tercih edilmesi hasta uyumu açısından oldukça faydalıdır.

15. Dimitrakov JD, Kaplan SA, Kroenke K, Jackson JL, Freeman MR. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: an evidence-based approach. *Urology* 2006; 67(5): 881-8. Review
16. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Feb;31 Suppl 1: 112-6. Epub 2007 Oct 22.
17. Morishima S, Tanaka T, Yamamoto H, Suzuki F, Akino H, Yokoyama O, et al. Identification of alpha-1L and alpha-1A adrenoceptors in human prostate by tissue segment binding. *J Urol*. 2007 Jan; 177(1): 377-81.
18. Mishra VC, Browne J, Emberton M. Role of alpha-blockers in type III prostatitis: a systematic review of the literature. *J Urol*. 2007 Jan; 177(1): 25-30. Review
19. Weiss SG, Moon TD. a-Blocker Therapy. In: Nickel JC; ed. *Textbook of Prostatitis*. Oxford United Kingdom ISIS Medical Media 1999: 319-327
20. Mehik A, Alas P, Nickel JC, Sarpola A, Helstöröm PJ. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology*. 2003; 62(3): 425-9
21. Nickel JC, Downey J, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). *BJU Int*. 2004; 93(7): 991-5.
22. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, Teh CL, Khor T, Yung YJ, et al; Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Urol*. 2003; 169(2): 592-6
23. Nickel, JC, Downey, J, Ardern D, et al; Failure of A Monotherapy Strategy For Difficult Chronic Prostatitis/ Chronic Pelvic Pain Syndrome. *J Urol*. 2004; 172(2): 551-554
24. Canale D, Scaricabarozzi I, Giorgi P, Turchi P, Ducci M, Menchini-Fabris GF; Use of a novel non-steroidal anti-inflammatory drug, nimesulide, in the treatment of abacterial prostatovesiculitis. *Andrologia*. 1993; 25(3): 163-6
25. Nickel JC, Pontari M, Moon T, Gittelman M, Malek G, Farrington J, et al. Rofecoxib Prostatitis Investigator Team. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol*. 2003; 169(4): 1401-5
26. Nickel JC, Johnston B, Downey J, et al; Pentosan polysulfate therapy for chronic nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome category IIIA): a prospective multicenter clinical trial. *Urology*. 2000; 1, 56(3): 413-7