

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROF. DR. MEHMET KILINÇ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

BPH NEDENİYLE ALFA-BLOKER KULLANMASINA RAĞMEN CERRAHİ TEDAVİ
YAPILMAK ZORUNDA KALINAN OLGULARIN PATOLOJİK
SPESMENLERİNDEKİ KRONİK PROSTATİT İNSİDANSI

UZMANLIK TEZİ
DR. ÜMİT ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. KADİR YILMAZ

KONYA

2011

İÇİNDEKİLER:

İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR.....	II
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ.....	8
EPİDEMİYOLOJİ.....	8
ETYOLOJİ.....	9
PATOFİZYOLOJİ.....	11
KLİNİK.....	12
TANI.....	12
TEDAVİ.....	15
KRONİK PROSTATİT EPİDEMİYOLOJİ.....	17
HİSTOPATOLOJİ.....	17
ETYOLOJİ.....	18
TANIM VE SINIFLAMA.....	21
KLİNİK TABLO.....	22
ALT ÜRİNER SİSTEM DEĞERLENDİRMESİ.....	23
TEDAVİ.....	26
MATERYAL VE METHOD	32
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	38
ÖZET.....	45
SUMMARY.....	46
KAYNAKLAR.....	47
TEŞEKKÜR.....	54

KISALTMALAR

ABP	: Akut Bakteriyel Prostatit
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BPH	:Bening Prostat Hiperplazisi
DHT	: Dihidrotestosteron
EGF	: Epidermal growth factor
EPS	: Expressed Prostatic Secretion
HIFU	: Yüksek şiddetli odaklanmış ultrason
IPSS	: Uluslar arası prostat semptom skoru
KBP	: Kronik Bakteriyel Prostatit
KP	: Kronik Prostatit
KPAS	: Kronik Pelvik Ağrı Sendromu
NIH	:National Institutes of Health
PAP	:Prostatik Asit Fosfataz
PİN	:Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
PMRİ	: Postmiksiyonel Rezidü İdrar
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
tPSA	: Total Prostat Spesifik Antijen
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijen
TİT	: Tüm İdrar Tahlili
TRUSG	: Transrektal Ultrasonografi
TSH	: Tiroit Stimulan Hormon
TUEV	: Transüretal Prostat Elektrovaporizasyonu
TUIP	: Transüretal Prostat insizyonu
TULAP	: Transüretal Lazer Prostatektomi
TUMT	: Transüretal Mikrowave Thermotherapy
TUNA	: Transüretal İğne Ablasyonu
TUR-P	: Transüretal Rezeksiyon Prostat
VUR	: Vezikoüretal Reflü
Qmax	: Maksimum İşeme Hızı

1. GİRİŞ

Prostatit üroloji pratiğinde sık karşılaşılan bir hastalıktır. Kronikleşme eğilimi ve antibiyotiklere direnç gelişimi yüksek orandadır. Bu yüzden gerek hasta için ve gerekse hekim için tedavisi zordur. Üroloji poliklinik başvurularında %8 oranında prostatit tanısı konulmaktadır. Genel popülasyondaki prostatit prevalansı %5- 8,8' dir ^[1].

Hastaların prostatizm şikâyetleri Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve prostatitte benzerlik göstermektedir. BPH nedeniyle opere edilen hastaların patolojik spesmenlerinde prostatitle beraberliğinin yüksek olması dikkat çekicidir. Kronik prostatitlerin, BPH ve prostat kanseri gelişimi açısından risk faktörü olabileceği gösterilmiştir ^[2]. Özellikle erkek yaşlı hastalarda BPH yaşla birlikte artmaktadır. Yaşamın altıncı dekadında erkeklerin yaklaşık %50' sinde yedinci dekatta %70 ve sekizinci dekatta %80' e ulaşan histolojik olarak kanıtlanmış BPH gösterilmiştir ^[3].

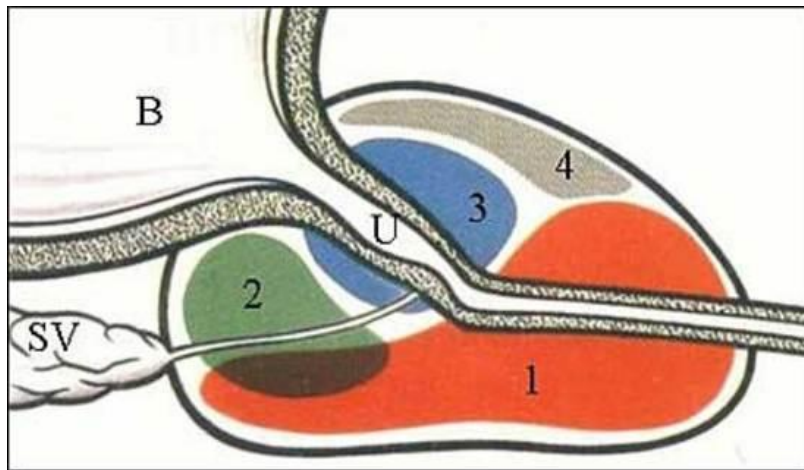
Kronik prostatitin fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle kronik prostatit tedavileri de tartışmalıdır. Tedaviye yönelik literatür bilgileri genellikle küçük olgu serileri ve olgu sunumlarına dayanmaktadır. Mevcut literatürün en çok odaklandığı neden artmış üretral basınç nedeniyle üretral içeriklerin prostat içine retrograd üretroprostatik reflüsüdür. İdrarın intraprostatik reflüsü nonbakteriyel prostatitle sonuçlanan intraprostatik inflamatuvar süreci başlatır. Alfa-adrenoreseptör blokajı ile adrenerjik overaktivitenin bloke edilmesi bu süreci geri döndürmenin mantıklı bir yaklaşımı olarak düşünülebilir. Mevcut literatür bilgisi de, alfa-adrenerjik reseptör blokajı ile çıkım obstrüksiyonunun düzeltilebileceği, idrar akımı ve intraprostatik duktal reflünün düzelebileceği yönündedir.

Bu çalışmada BPH nedeniyle alfa-bloker tedavi alan, ancak bu tedaviye rağmen cerrahi tedavi yapılmak zorunda kalınan hastaların ameliyat sırasında çıkartılan prostat patoloji örneklerinde, histopatolojik kronik prostatit sıklığı ve alfa bloker ilaçların buna etkisi araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT ANATOMİSİ

Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olan prostat bezi, mesane boynu ile ürogenital diyafram arasında, gerçek pelviste yer alır ^[4]. Pubis simfizisin alt sınırının arkasında ve rektumun önünde bulunur ^[5]. Prostat bezi, tabanı proksimalde mesane boynu ve veziküla seminalis giriş noktalarında, apeksi distalde ürogenital diyaframda olan ters çevrilmiş koniye benzeyen, prostatik üretrayı çevreleyen fibromusküler glandüler bir organdır ^[6]. Yetişkinlerde fibromusküler bir stroma içinde 30-50 adet tübüloalveoler gland içeren 2,5×2,5×3,5 cm boyutlarında 18-20 gr. ağırlığında sekretuar bir organdır. 16-32 adet kanal ile verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılır. Apeksi inferiorda ve ürogenital diyafragmanın süperior fasyasının üstünde uzanır. Prostat bezi, anterior, posterior ve iki inferolateral olmak üzere dört yüze sahiptir. Posterior yüzeyi rektum ampullasından kendi kapsülü ve Denonvilliers fasiası ile ayrılmıştır. Apekte puboprostatik ligamanla pubik kemiğe tutunur. Üretra, prostat cismini önden arkaya delerek geçer ve prostat apeksinin anterosüperiorundan çıkar. Prostatın yaklaşık %30' u müsküler doku, kalanı glandüler epitelyumden oluşur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitelyum ile döşelidir. Prostatik duktuslar prostatik üretranın posterioruna drene olurlar. Glandüler elementler primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır. McNeal glandüler elemanlar santral zon, periferik zon ve transisyonel zon olarak üç, non-glandüler yapıları ise fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır ^[7]. (Şekil 1)



Şekil 1. Prostat Bezi Zonal Anatomisi

1=Peripherik Zon, 2= Santral Zon, 3= Transisyonel Zon, 4= Anterior Fibromusküler Zon.
B= Mesane, U= Üretra, SV= Seminal Vezikül (adapted from Algaba).

Anterior fibromüsküler stroma fibröz ve müsküler dokudan oluşur, glandüler yapılar içermez. Tüm Prostat dokusunun %30' unu oluşturur. Detrüsor kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar. Preprostatik sfinkter prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler elemanlar içermez ve retrograd ejakulasyonu önlemekle görevlidir.

Santral zon: Glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir.

Transisyonel zon: Tüm prostatın yaklaşık %5' ini oluşturur distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler elemandan oluşmuştur. BPH' nin köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır.

Periferik zon: Prostatın glandüler yapıyı içeren en büyük bölümüdür. Prostat karsinomunu sıklıkla periferik zondan gelişmektedir.

Vasküler ve lenfatik yapı: Prostatın ana kan akımı hipogastrik arterin anterior dalının parçası olan inferior vezikal arterden sağlanır. Ayrıca arteria pudenda interna ile arteria rectalis media da prostatın arteriyel beslenmesine katkıda bulunur. Venöz drenajı ise derin dorsal venle birleşerek internal iliak venlere olur. Prostatın primer lenfatik akımı, obturator, internal ve eksternal iliak gruplara doğru olur ^[7].

2.2 PROSTAT İNNERVASYONU

Prostatik pleksusu prostatın çevresinde inferior hipogastrik pleksustan gelen sinir lifleri meydana getirir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisinden de zengin sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler hipogastrik (presakral) sinirlerden (T10-L2) köken alır ve muhtemelen tümüyle sekreuardır, bazı lifleri preprostatik sfinkteri de inerve eder. Parasempatikler spinal kordun sakral segmentlerinden (S2-S4) prostat müsküler stromasında dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler, bu sayede preprostatik üretra için esas üriner fonksiyonu sağlarlar ^[7].

2.3 PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ

Prostatik üretra epiteli, ürogenital sinüs endoderminden köken alır. Embriyonel gelişimin üçüncü ayında prolifer olmaya başlayarak çevresindeki mezanşimal doku içine penetre olan bazı tomurcuklanmalar gösterir ^[8]. Basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanırlar. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. Müsküler

stromanın 22. Haftada oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür ^[8, 9]. Üretral orta noktada, verumontanum seviyesinde prostata açılan ejakülatuar duktuslar ve etrafındaki mezankim dokusu, wolffian duktus (mezonefrik kanal) kökenlidir. Bu nedenle prostat çift embriyonik gelişimlidir. Neonatal dönemde çapı 1 cm' den az olan prostat, puberteye kadar gelişerek 2 cm' den küçük çapa ulaşır. Puberteden sonra prostatın matürasyonu hızlanır. 20 yaşında erişkin halini alır ^[10].

2.4. PROSTAT FİZYOLOJİSİ

Prostat glandüler ve stromal elemanlardan oluşur.

2.4.a. Glandüler Elemanlar: 3 tip hücreden oluşur.

1- Sekretuar Hücreler: Bazal tabakadan gelişirler, proliferasyon özellikleri vardır, sonunda apoptozise programlıdır. Prostat spesifik antijen (PSA), asit fosfataz üretirler ve bunların boyaları ile boyanma özellikleri vardır. Androjen ablasyonu ile bu hücreler %90 azalır.

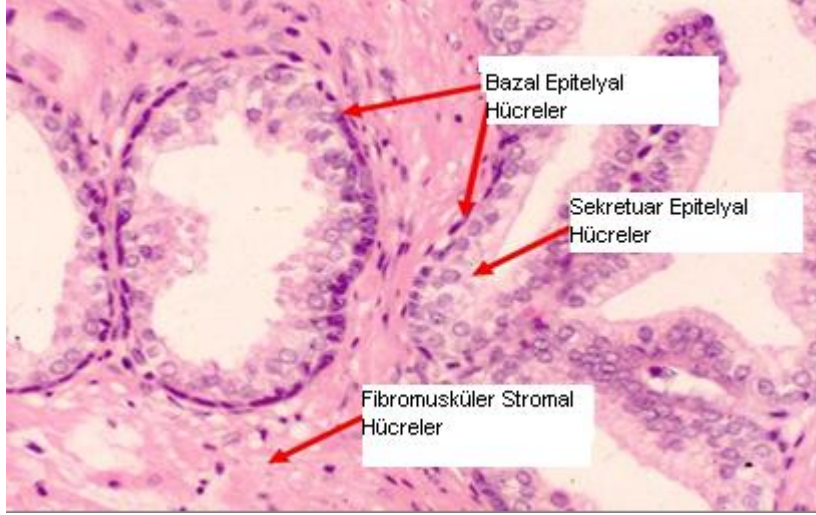
2- Bazal Stem Cells: Glandların bazal tabakasını oluştururlar, daha küçük hücrelerdir sekretuar özellikleri yoktur, normal prostat ve BPH da bazal tabaka basal cell specific anticytokeratin monoclonal antibodies (34-beta E12) ile boyanır, kanserde ise bazal tabaka bozulduğu için boyanmaz.

3- Neuroendokrin Hücreler: Sekretuar epitel hücreleri arasında bulunurlar. Serotonin, Kalsitonin, Somatostatin, TSH gibi ürünleri salgırlar, prostatik sekretuar aktiviteyi düzenledikleri sanılmaktadır.

2.4.b. Stromal Elemanlar:

1-Düz Adele Hücreleri: Asiniler etrafında dağılmışlardır, nöral kontrol altında kasılmalarıyla sekresyonun çıkışına mekanik olarak yardım ederler.

2-Ekstrasellüler Matriks: Doku bütünlüğünü sağlayıcı fonksiyonu vardır. Sekretuar epitelden salgılanan laminin ve Tip IV kollagen ile hücrelerin bazal membrana bağlanmasını sağlar. Ekstrasellüler matrikste bulunan, fibroblastlardan salgılanan fibronektin de doku bütünlüğünü sağlayan bir diğer faktördür ^[11]. (Şekil 2)



Şekil 2. Prostat bezi histolojisi

2.5. Prostatın Sekretuar Ürünleri

Prostat salgısı ejakülat volümünün yarıdan fazlasını oluşturur. PH 6-8 (ortalama 6.6)'dir. Sitrik asit, spermin, spermidin gibi hücre proliferasyonunda rol alan maddeler, prostaglandinler, fosforilkolin gibi düz adele fonksiyonunu etkileyen maddeler, hücre reproduksiyonunda rolü olduğu sanılan, antibakteriyel faktör olarak bilinen çinko prostatdan bol miktarda salınır ^[12]. Prostatta bulunan 3 önemli madde, PSA, Prostatik Asit Fosfataz(PAP), Prostat Spesifik Membran Antigen (PSMA)' dir.

2.5.1. Prostat Spesifik Antijen

PSA ilk kez 1971 yılında seminal plazmada tanımlanmış, 1980 yılında serumda ölçülmüş ve 1994 yılında prostat kanseri tanımlamasında kullanım onayı almıştır. PSA, prostat asiner hücre ve duktal epitelden salgılanır. Doku kalikrein ailesine ait serin Proteaz olup yaklaşık 34 kD ağırlığında bir glikoproteindir. Proteolitik özelliği vardır. %7'si karbonhidrat olmak üzere 240 amino asitten oluşur. Semende periferik dolaşımın 10⁶ kat daha fazla bulunur (0.05-50 mg / ml) ^[13]. Fizyolojik görevi seminal koagulum likeifikasyonudur. Free ve complex formları vardır, free form enzimatik olarak inaktiftir. Prostat kanser hücresinde PSA üretimi normal prostat epiteline göre daha yavaştır. PSA serum yarılanma ömrü 2.2-3.2 gündür ^[13]. Önemli bir tümör belirteci olan PSA organ spesifik olmasına karşın kanser spesifik değildir, prostat kanseri dışında benin prostat hiperplazisi, PİN veya prostatit olan hastalarda da PSA yükselebilmektedir. Serum PSA düzeyi prostat histopatolojisinin bozulduğu durumlarda yükselebilir. Bu nedenle kanser spesifik olmayan PSA' nın prostat kanserindeki sensitivite ve spesifitesini artırmak için değişik PSA parametreleri tanımlanmıştır. Bunlar Free PSA, Free/Total PSA, PSA

Dansitesi (PSAD), PSA velösitesi ve yaş spesifik PSA'dır. Prostat kanserini belirleme ve takipte PSA oldukça yaygın kullanılan bir belirteçtir. PSA, kansere spesifik olmayıp birçok fizyolojik olayda ve benign durumlarda seviyesi yükselebilmektedir [14, 15].

PSA yı etkileyen kanser dışı durumlar:

BPH: BPH' sı olmayan bireylerde PSA' lardaki artış hızı her yıl için 0,04 ng/ml'dir. 60-85 yaşları arasındaki BPH' lı bireylerde ise bu artış her yıl için 0,07 ile 0,27 ng/ml arasındadır [16].

İnflamasyon (Prostat inflamasyonu): Akut veya kronik inflamasyon değişik derecelerde PSA yükselmesine neden olur [17, 18].

Ejakulasyon: Bazı araştırmacılar özellikle prostat kanserinin erken tanısı için PSA' nın kullanıldığı yaşlı grupta ejakulasyonun PSA' da yükselmeye neden olduğunu rapor etmişlerdir [19].

Sistoskopi: Tartışmalı olup 4-6 kat yükseltebileceğine dair çalışmalar mevcuttur [20].

Akut retansiyon: PSA' yı 6-8 kat yükseltebilmektedir [15].

Kateterizasyon: Travmatik değilse PSA fazla etkilenmez. Daimi sondalı BPH hastalarında PSA' nın daha yüksek olduğu rapor edilmiştir [21].

Rektal muayene: Prostat masajı PSA' yı 1.5-2 kat yükseltir [20].

Transrektal Ultrasonografi (TRUS):TRUS sonrası PSA ölçümü iki hafta ertelenmelidir.

Finasterid: 6-12 ay kullanım sonunda PSA'yı %50 düşürür [22].

Biyopsi ve Transürethral Rezeksiyon Prostat (TURP): Prostat biyopsisi PSA'da yükselmeye neden olur. Normal değerlerine gerilemesi için en az 4 haftada beklenmesi gerekir [23]. Prostat biyopsisi yapılan hastaların %42'sinde inflamasyon varlığı gösterilebilir [24].

Serbest/total PSA oranı BPH'lı hastaların %25'inde yüksek; organa sınırlı prostat kanserli vakaların %38-48'inde normal sınırlardadır. PSA' nın bağlı olan formunun serbest PSA'ya oranının BPH'lı hastalarda kanserli hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Christensoon, serbest PSA' nın total PSA' ya oranının kanserlilerde BPH'lı olan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan diğer geniş kapsamlı toplum çalışmasında bu moleküler formların yaş ile değiştiği ancak oranların yaşa bağlı olmadığını ortaya koyulmuştur. Bu moleküler formların tek başına PSA değerine ne kadar katkıda bulunduğu da ayrıca incelenmiş ve PSA 4- 20 ng/ml arasındaki hasta grubunda serbest/total oranının (SPSA/TPSA) %18 sınır olarak alındığında

özgüllüğün %95'e duyarlılığında %71'e çıkabileceği gösterilmiştir. Catalona ve arkadaşları serum PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan olgularda serbest PSA oranını %25 aldıkların zaman kanserli olguların %95'i tanımlanırken, gereksiz biyopsilerin %20 kadar azaltılabildiğini göstermiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda 4 ng/ml sınırının her zaman malign-benign ayrımını yapamadığı gösterilmiştir. BPH'li hastaların %20-25'inde PSA'nın 4 ng/ml den büyük olduğu, klinik önemli kanserlilerin %20-50 sinde PSA değeri <4 ng/ml olduğu gösterilmiştir [25]. Total prostat spesifik antijen'in (tPSA) 2.5-4 ng/ml arasında değeri için 4-10 ng/ml aralığındakine benzer oranda kanser varlığı gösterilmiştir [25, 26].

Yaşa Özgü PSA Referans Aralığı:

Yaşa özgü PSA referans aralığına göre erkekler değerlendirildiğinde ise genç erkeklerin %3'ü, yaşlıların ise sadece %9'u normal sınırlar üzerinde PSA değerine sahiptir.

Referans Aralığı (ng/ml)

Yaş aralığı	Beyaz	Siyah	Sarı
40-49	0-2.5	0-2.0	0-2.0
50-59	0-3.5	0-4.0	0-3.0
60-69	0-4.5	0-4.5	0-4.0
70 ve üstü	0-6.5	0-5.5	0-5.0

2.5.2. Prostatik Asit Fosfataz (PAP):

PAP aktivitesi sadece prostata mahsus değildir, ancak prostatda vücudun diğer dokularından 200 kat yüksek orandadır. Enzimatik rolü tam bilinmemektedir, molekül ağırlığı 102 KD ve %7'si karbonhidrattır.

2.5.3. PSMA (Prostat Spesifik Membran Antigen):

Sekretuar bir ürün değildir, epitel hücresi membranında bulunur, mol ağırlığı 100 KD'dur. PSMA ya karşı hazırlanmış monoklonal murin IgG1 antikoru (7E11-C5), BPH ve normal prostat epitelyumu ile zayıf reaksiyon verirken, malign prostatik epitelyum ile kuvvetli reaksiyon vermektedir. Bu özellikten dolayı bir nevi belirteçtir.

2.5.4. Prostatdan Salgılanan Diğer Ürünler:

- PS protein 94
- LDH
- β mikrosemینoprotein
- İmmunoglobulinler
- β inhibin

- C3 kompleman
- Zn- alfa 2 glikoprotein
- Transferrin
- Leucin aminopeptidas

3. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ (BPH)

3.1. EPİDEMİYOLOJİ

BPH yaşlı erkeklerin, alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile günlük aktivite ve uyku düzenlerinde meydana gelen bozulmayla yaşam kalitesini ciddi olarak etkileyen ve en sık görülen hastalıdır. Yaşlanmayla birlikte histopatolojik BPH görülme sıklığı arttığı gibi semptomların prevalansıda artmaktadır. Histolojik olarak tanı konulan erkeklerin yaklaşık yarısında orta-şiddetli semptomlar görülmektedir. Ancak klinik hastalığın tanımı üzerinde henüz tam bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle hastalığın sıklığıda yapılan çalışmalarda tanıma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 40 yaş üstü erkeklerde semptomatik olma oranı %80-85 arasında bulunmuştur. En sık gözlemlenen ilk üç yakınma nokturi, sık idrara çıkma ve idrar akımında azalma, en az gözlemlenen yakınma ise gecikmeli idrar başlatma olarak rapor edilmiştir. BPH ile AÜSS arasındaki ilişki komplekstir. Çünkü histolojik olarak BPH tanısı almış her hastada AÜSS gelişmemektedir. AÜSS olan tüm hastalarda prostat büyümektedir ve prostatın büyüdüğü olgularda da AÜSS olması kural değildir. BPH prostatın %2'lik kısmını oluşturan transizyonel zon ve periüretral zondan gelişir. BPH' nın mikroskopik ve makroskopik BPH olmak üzere alt kavramları mevcuttur. Histolojik olarak mikroskopik BPH prostattaki stromal ve glandüler yapıların hiperplazisi' dir ^[27]. Makroskopik BPH mikroskopik büyümenin devam etmesi ile prostatta oluşan rektal muayene ve diğer tanı yöntemleri (radyoloji ve endoskopik) ile saptanabilen büyümedir. Elli yaş üstü erkeklerin yaklaşık %50' sinde BPH' ya bağlı tedavi gerektiren şikayetler gelişir ^[28]. BPH' da statik ve dinamik nedenlerle mesane çıkış obstrüksiyonu ve alt üriner sistem semptomları gelişir.

Düz kas kitlesinin artmış basısı statik, alfa 1 adrenoreseptör aracılı artmış düz kas tonusu dinamik obstrüksiyona neden olur. Bu hastalık özellikle yaşla birlikte artmaktadır. Yaşamın 6. dekatında erkeklerin yaklaşık %50' sinde, 7. dekatta %70, 8. dekatta %90' a ulaşan histolojik olarak kanıtlanmış BPH gösterilmiştir ^[27].

3.2. ETYOLOJİ

Çalışmalarla bir takım risk faktörleri belirlenmiş, sonuçta iki etmenin varlığının BPH gelişimi için mutlak gerekli olduğu kabul edilmiştir. Bunlar yaşlanma ve androjenik hormonların (Testis) varlığıdır.

3.2.1. Hormonlar:

Androjen: Prostat dokusu içinde en güçlü mitojendir. Embriyolojik dönemde prostat gelişiminde androjene gereksinim vardır. Otuz yaş öncesi kastrasyon veya hipopitüitarizm oluşması durumunda BPH gelişmemektedir. Testosteron ve çok daha potent olmak üzere prostat epitelyum hücreleri içerisinde 5 alfa-redüktaz enzimi ile testosterondan üretilen dihidrotestosteron (DHT) nükleer resöptörlere bağlanarak DNA sentezinin artmasına ve hücre büyümesine yol açmaktadırlar. BPH gelişiminin testosteron serum düzeylerinin azaldığı ileri yaşlarda ortaya çıkması in vitro olarak prostat epitelyum hücre kültürlerinde androjenin mitojenik etkilerinin görülmemesi androjenlerin tek başlarına etkin olmadıklarını göstermektedir. Serumda testosteron düzeylerinde yaşla birlikte azalma olmasına rağmen prostatik DHT düzeylerinin ve androjen resöptör sayılarının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir.

Östrojen: Yaşlanma ile serum testosteronu düşer ve seks hormon bağlayıcı protein artar. Östrojen seviyesi aynı kalır. Serbest östrojen serbest testosterona göre %40 artar. Östrojen prostatta stromal ve epitelyal hiperplazi yapar. Bu etkisini androjen reseptör sayısını ve DHT yapımını arttırarak gösterir. DHT ve 17 alfa eastradiol da hiperplaziye neden olur.

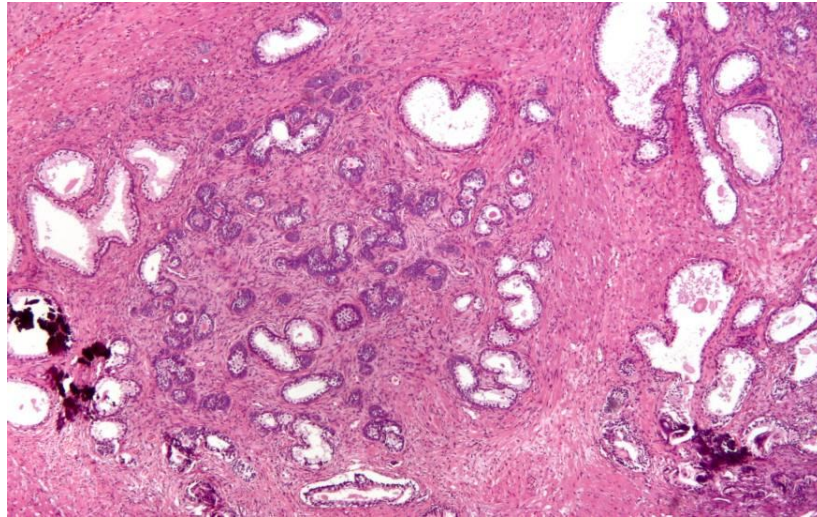
Prolaktin: Net etki mekanizması bilinmemekle birlikte androjenler üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. BPH' lı hastalarda serum prolaktin seviyeleri yüksek bulunmuştur.

3.2.2. Androjen dışı testiküler faktörler: Hücre kültürlerinde spermatosel sıvısının stromal ve epitelyal mitojen olduğu gösterilmiş. Sertoli hücrelerinden salınan steroid hormon bağlayıcı protein olası etken olarak düşünülmektedir.

3.2.3. Stromal-epitelyal ilişki: Hiperplazide önemlidir. Androjenlerin etkisi için stromal elemanlar şarttır. 5 alfa redüktaz enzimi büyük oranda stromada bulunur. Doku kültürlerinde androjenlerin ancak stromal elemanların varlığında epitelyal hücrelerde büyümeye yol açması stromal-epitelyal ilişkisini desteklemektedir.

3.2.4. Büyüme faktörleri ve onkogenler: Stromal ve epitelyal hücrelerde büyüme faktör reseptörleri tespit edilmiş. Doku kültürlerinde Keratinosit growth faktör (KGF) ve Epidermal growth faktör (EGF)' ün epitelyal hücre proliferasyonuna yol açtığı gösterilmiş. Bunların BPH' de ekspresyonlarında arttığı bilinmektedir.

3.2.5. Hiperplazi: Bir organda hücre sayısı ve organın hacmi, hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki dengeye bağlıdır [29]. Bir organın büyümesi hücre proliferasyonundaki artışla olabileceği gibi hücre ölümündeki azalma ile de olabilir. Deneysel modellerde androjenler ve büyüme faktörleri hücre proliferasyonunu uyarmasına rağmen, insan benign prostat hiperplazisinde açık bir aktif proliferatif proses kanıtı olmadığından hücre proliferasyonunun rolü tartışmalıdır. BPH' nin erken fazlarında hücrelerin proliferasyonu hızlı olmasına rağmen, oturmuş hastalık tablosunda hücre proliferasyon hızı azalmış veya normal prostat dokusu ile aynı görünmektedir. (Şekil 3)



Şekil 3. BPH patolojisi

Androjenler prostatta, sadece normal hücre proliferasyonu ve farklılaşması için değil, aynı zamanda aktif olarak hücre ölümünü inhibe etmek için de gereklidir. Tahminen normal prostatta uyuyan kök hücreler nadiren bölünür, fakat bölündükleri zaman DNA sentez ve hücre proliferasyonuna gitme yeteneği olan geçici proliferatif hücreler oluştururlar; böylece prostatta hücre sayısını korurlar. Proliferatif hücreler bir kez son farklılaşma süreci doğrultusunda olgunlaştıkları zaman, programlanmış hücre ölümüne gitmeden önce sınırlı bir ömre sahiptirler. Yaşlanma süreci bu maturasyon sürecinde bir engeli tetikler, böylece son farklılaşan hücrelerde progresyon azalır, hücre ölüm oranı tümüyle düşer. Bu hipotezin indirek bulgusu, epitelyum hücre farklılaşması

parametrelerinden olan sekresyonun, yaş ile azaldığı gözleminden gelir ki bu da, sekretuar yeteneği olan farklılaşmış hücrelerin sayısını azaltabilir ^[30].

3.3. BPH PATOFİZYOLOJİ

Obstrüksiyonun iki komponenti vardır;

Dinamik obstrüksiyon: Mesane boynu ve kapsüldeki alfa 1 adrenerjik düz kas tonusuna bağlıdır.

Mekanik (statik) obstrüksiyon: Prostat dokusuna bağlıdır.

Üretral basıncın %40'ı alfa adrenerjik düz kas tonusuna bağlıdır.

Mesanenin Parsiyel Obstrüksiyona Yanıtı:

Kompansatuar (Reversibl) Evre: Epitelyal hiperplazi, düz kas hipertrofisi, tip 3 kollagen sentezin de artış, dolayısıyla komplansta azalma ve mesane ağırlığında artış meydana gelir.

Başlangıç Evresi: Mesanede inflamatuar yanıt olur.

Dekompansatuar Evre: Kas dokusunun yerini bağ dokusu alır. Tedavi ile kompansatuar evrede tam düzelme olabilir. Prostat büyüklüğü ile semptomların şiddeti ve obstrüksiyonun derecesi arasında korelasyon yoktur. Obstrüksiyonsuz erkeklerde ve kadınlarda da AÜSS' leri görülebilir. Bu durum yaşlanmaya bağlı oluşan detrusor instabilitesine bağlıdır.

Obstrüksiyona Sekonder Üriner Sistem Değişiklikleri:

Üretra:

Elongasyon

Deformasyon

Deviasyon

Mesane:

Trabekülasyon

Sellül

Divertikül

Üreter ve böbrekler:

Hidroüreteronefroz ve böbrek yetmezliği

Üreterovezikal darlık

VUR

3.4. KLİNİK

Depolama Semptomları (İrritatif Semptomlar): Sık idrara gitme (pollaküri), gece idrara çıkma (nokturi), idrar sıkıştırması (urgency), yetişememe tarzında idrar kaçırma (urge inkontinans), az az idrar yapma şeklinde görülebilir.

İşeme Semptomları (Obstrüktif Semptomlar): İdrar yapmaya başlamadan önce bekleme (hesitancy), idrar yaparken zorlanma, idrar kalibrasyonunda azalma, son damlaların ayak ucuna düşmesi, idrar zamanında uzama, idrar retansiyonu ve taşma tarzında idrar kaçırma olarak sınıflandırılır. Ancak bu semptomların BPH için spesifik olmadığı, başta yaşlanma olmak üzere birçok durumda da görüldüğü unutulmamalıdır. Dolayısı ile bu yakınmaları “alt üriner sistem semptomları” olarak adlandırmak daha doğrudur ^[30]. Obstrüktif semptomların, mesane fonksiyonlarından özellikle de boşalma fonksiyonunun bozulması sonucunda oluştuğuna inanılmaktadır. İrritatif semptomların oluşumunda ise detrüsor instabilitesinin ve azalan mesane kompliyansının rol oynadığı düşünülmektedir ^[31].

3.5. TANI

3.5.1. Hikaye: Ayırıcı tanı nörolojik hastalık, pelvik travma, üretral katerizasyon, geçirilmiş üretrit, makroskopik hematüri, antikolinergik, antidepresan kullanımı sorgulanmalıdır.

3.5.2. IPSS: Tanı ve tedavi kararı almada tek başına yeterli değil. Hasta takibi ve tedavi sonrası değerlendirmede önemlidir.

0-7: hafif

8-19: orta

20-35: ciddi semptom skorudur.

3.5.3. Fizik muayene: Tam fizik muane yapılmalıdır ^[32].

Rektal tuşe (PRM): En önemli muayene yöntemidir. AÜSS'si olan her hastaya yapılmalıdır. BPH, prostat kanseri, prostat apsisi ve en önemlisi uygun cerrahi yöntemin belirlenmesi için bakılmalıdır. Şüpheli hastalarda prostat kanser teşhis etme oranı %26-34'tür ^[33].

Normal prostat (20gr): Minimal fark edilir

1+(25gr): Rektal lümenin ¼' den daha azı

2+(50gr): Rektal lümenin ½' sinden daha azı

3+(75gr): Rektal lümenin ¾' nü

4+(100gr): Rektal lümenin tamamını işgal eder ^[34].

3.5.4. LABORATUAR BULGULAR

TİT: Mikroskopik hematüri (mesane tm, İYE)

BUN-Kreatinin: Obstrüksiyona bağlı böbrek yetmezliği oluşabilir.

PSA: Lokalize prostat kanserlerinde PSA tek başına düşük spesifiteye ve sensitiviteye sahiptir.

Ancak rektal tuşe ile kombine edilince önemlidir [25].

3.5.5. RADYOLOJİ:

USG: Ucuz ve noninvaziv yöntemdir.

TRUSG: Prostat büyüklüğünü gösteren en iyi yöntemdir. Bu da uygun cerrahi yöntemin belirlenmesinde önemlidir. En yaygın kullanım alanı prostat biyopsileridir.

İVP: Günümüzde tanıda rutin olarak yer almaz, eşlik eden patolojilerin tesbitinde önemlidir. Mesane tabanında dolun defekti ve üreter alt uçların görünümü için kullanımı uygundur.

3.5.6. ÜRODİNAMİK ÇALIŞMALAR:

Üroflowmetri: En temel ürodinamik tetkiktir. Non-invaziv ve basit bir testtir. Ancak nonspesifiktir. İşeme esnasındaki akım hızını ölçer. Akım hızını detrusor kasının itme gücüyle mesane çıkımı ve üretral direnç arasındaki ilişki belirler. İşenen volüm 150 ml üzerinde olmalıdır. Testin yapıldığı ortam ve hasta psikolojiside sonucu etkileyebilir. $Q_{max} > 15$ ml/sn olmalıdır. $Q_{max} < 10$ ml/sn olursa %88 obstrüksiyon lehine değerlendirilir. Ancak $Q_{max} > 15$ ml/sn de %33 obstrüksiyon olabilir. Nörojen mesane ve kompensatuar evrede yanıtabilir.

Postmiksyonel Rezidü İdrar (PMRİ): 12 ml altında olması gerekir. 100 ml üzerindeki rezidü önemli bir boşaltım problemini gösterir. PMRİ tekrarlayan İYE' ye neden olmaktadır. İleri derecede rezidü idrar invaziv ürodinamik testler için bir kriter olabilir.

Basınç akım çalışması: Mesane çıkım obstrüksiyonu tanısı koymada en iyi ürodinamik tetkiktir. Cerrahi tedavi başarısını önceden saptayan yöntemdir. Akım hızı ve detrusor basıncına birlikte bakılır. En önemli parametre Pdet Q_{max} ' tır. Bu parametrede düşük Q_{max} değeri detrusor yetmezliğini ve normal Q_{max} değeri ise obstrüksiyonu gösterir. Nörolojik belirtileri olan hastalarda, üroflowmetri ve rezidü idrarda obstrüksiyon tanısı netlik kazanmadıysa yapılmalıdır.

3.5.7. ENDOSKOPİ:

Alt üriner sistemin anatomopatolojik değerlendirilmesinde en iyi yöntem sistoüretroskopidir. Prostat loblarının büyüklüğü ve mesane içi değişiklik gözlemlenir, ancak dinamik komponent hakkında bilgi vermez. Klinik kullanımı cerrahi tedavi hemen öncesi uygun cerrahi yöntemin belirlenmesiyle sınırlıdır. Aynı esnada eşlik edebilecek üretra darlığı, mesane taşı, mesane tümörü tespit edilebilir.

3.6. AYIRICI TANI:

Prostat kanseri, detrusor yetmezliği, mesane boynu ve üretra darlığı, mesane tümörleri, mesane taşları ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

3.7. BPH' NİN KOMPLİKASYONLARI

Mortalite: 10/100000' den azdır.

Mesane taşı

Üriner sistem enfeksiyonu: Cerrahi için bir endikasyon olup, %5.2-12 olarak bildirilmiştir^[35].

Mesane dekompanasyonu

Üriner inkontinans

Üst üriner sistem bozulması ve azotemi: BPH semptomları olan 264 hastalı bir çalışmada %11 böbrek yetmezliği belirlenmiştir^[36].

BPH' ya bağlı hematüri: BPH' lılarda mikrovasküler dansite artmıştır. Finasterid bu gibi durumlarda etkin olmaktadır.

Akut idrar retansiyonu (AİR): AİR gelişen BPH' lıların %25-30' unda cerrahi gerekmektedir^[35].

Avrupa Üroloji Birliği tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz (Tablo 1);

Tablo 1. Avrupa Üroloji Birliği tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz

Avrupa Üroloji Birliği tarafından BPH tanısı için önerilen kılavuz	
Dijital rektal muayene	Zorunlu
International prostate symptom score (IPSS)	Önerilir
Kreatinin ölçümü (ya da Renal USG)	Önerilir
Üroflowmetri	Önerilir
Post miksiyonel rezidüel idrar volümü	Önerilir
Prostat spesifik antijen ölçümü	Opsiyonel
Renal USG	Opsiyonel
Mesane USG	Opsiyonel
Transrektal USG	Opsiyonel
İşeme takip kartı	Opsiyonel
Ürodinami	Opsiyonel
Endoskopi	Opsiyonel

3.8. TEDAVİ

BPH tedavisinin ana amacı; prostat hacminin azaltılması ve/veya prostatik üretral direncin azaltılmasıdır.

3.8.1. Medikal Tedavi Seçenekleri: Hayat kalitesini bozan semptomları olan ve mutlak cerrahi endikasyonu olmayan hastalarda kullanımı uygundur.

Alfa-adrenerjik reseptör blokerleri

Androjen baskılıyan ajanlar

Aromataz inhibitörleri

Bitki ekstreleri

BPH tedavisinde alfa-reseptör blokörleri; detrüör kontraksiyonunu bozmaksızın, mesane boynu ve prostatik üretra basınçlarını etkin şekilde düşürmektedir.

BPH Tedavisinde Kullanılan Alfa-Blokörler:

Non-selektif alfa-blokörler: Fenoksibenzamin, Fentolamin, Nisergolin, Timoksamin

Olası alfa-blokaj etkili: Ketanserin

Selektif alfa-1 blokörler: Prazosin, Alfuzosin, İndoramin

Selektif uzun etkili alfa-1 blokörler: Terazosin, Doksazosin, Tamsulosin

Alfa-blokör tedavisi semptom skorunda %50-60 iyileşme sağlar. Etki ilk 48 saatte başlar. Semptomatik düzelme ilk 2-3 haftada gözlenir.

Alfa-Blokör Kullanım Endikasyonları: Kesin ameliyat endikasyonu olmayan BPH' lı hastaların semptomatik olarak rahatlaması, ameliyatın kontrendike olduğu hastalar ameliyata istekli olmayan hastalar, ameliyat bekleyen hastalar, başka nedenle ameliyat olacak hastalarda akut retansiyon proflaksisi için kullanılır.

Kesin Kontrendikasyonlar: BPH' ya sekonder böbrek yetmezliği, BPH' ya bağlı kronik üriner retansiyon, postural hipotansiyon, BPH nedeniyle tekrarlayan akut idrar retansiyonu, BPH ile birlikte tekrarlayan üriner infeksiyonda kesin kontrendikedir.

Relatif Kontrendikasyonlar: Geçirilmiş serobrovasküler olay, kuvvetle pozitif senkop öyküsü, BPH ile mesane taşı varlığında relatif kontrendikedir.

Alfa-Blokörlerin Yan Etkileri: Halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, nazal konjesyon, retrograd ejakulasyon ve postural hipotansiyondur.

3.8.2. Cerrahi Tedavi Endikasyonları:

Akut üriner retansiyon

Tekrarlayan Üriner Sistem İnfeksiyonları

Obstrüksiyona sekonder oluşan mesane taşları

Böbrek fonksiyonlarında bozulma olması

Makroskopik hematüri

Birlikte mesane tümörü olan hastalarda endikedir.

Açık Prostatektomi:

Retropubik, transvezikal, perineal olarak uygulanır. 100 gr' dan büyük adenom, ek patolojilerin varlığı (divertikül, taş gibi), TUR için pozisyon verilemeyen hastalara uygulanır. İnsizyon izinin olması, yara iyileşmesi için zaman gecikmesi, üretral kateter süresi 5-7 gün olması, hastanede kalış süresi daha uzun olması ve morbiditenin yüksek olması gibi dezavantajları vardır. Tam enükleasyon ve hasta tatmininin daha iyi olması ise avantajlarıdır.

Komplikasyonlar:

Erken: Kanama (%4.6), üriner enfeksiyon (%15), epididimit (%2.6), genel komplikasyon (derin ven trombozu, emboli, pnömoni, yara, osteitis pubis)

Geç: Retrograd ejakülasyon (%80), mesane boynu darlığı (%1.8), üretra darlığı (%2.6), stress inkontinans (%1.9) , total inkontinans (%0.5) görülmektedir.

3.8.3 Kontrendikasyonlar: Obezite, daha önce uygulanan radyoterapi, geçirilmiş pelvik operasyonlar, sistemik hastalıklar (DM, üremi gibi), enfeksiyon ve yara iyileşmesi geciken hastalarda kontrendikedir.

Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P):

Prostat dokusunun endoskopik olarak üretral yoldan çıkarılmasıdır. TUR-P giderek açık prostatektominin yerini almıştır. Tecrübeli ellerde 90-100 grama kadar olan prostatlara da uygulanabilmektedir. Benign prostat hiperplazisine yönelik tüm tedavi alternatifleri arasında, klinik başarı dikkate alındığında, altın standarttır ^[35] . TUR-P' nin etkinliğine karşın %18'lere varan oranda morbidite oluşturması, alternatif cerrahi girişimlerinin araştırılmasına yol açmaktadır ^[30] .

Diğer tedavi metotları:

Transüretal prostat elektrovaporizasyonu (TUEV)

Transüretal prostat insizyonu (TUIP)

Transüretal lazer prostatektomi (TULAP)

Transüretal iğne ablasyonu (TUNA)

Transüretal prostat PlasmaKinetic™ Vaporizasyonu (PKVP)

Yüksek şiddetli odaklanmış ultrason (HIFU)

Hipertermi-Termoterapi

Balon dilatasyonları

Stent uygulamaları

4. KRONİK PROSTATİT

4.1. EPİDEMİYOLOJİ

Prostatit, yaygın ve yıpratıcı bir hastalıktır. Prevalansı, diğer prostat hastalıkları olan BPH ve prostat kanserine yakındır. 50 yaş altındaki genç erkeklerde en sık konulan ürolojik tanı prostatittir ve yaşlı erkeklerde BPH ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıklıktadır.^[37]

Üroloji polikliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %8' ini prostatitler oluşturmaktadır.^[37] Genç erkeklerin %5' inde prostatit öyküsü vardır.^[38]

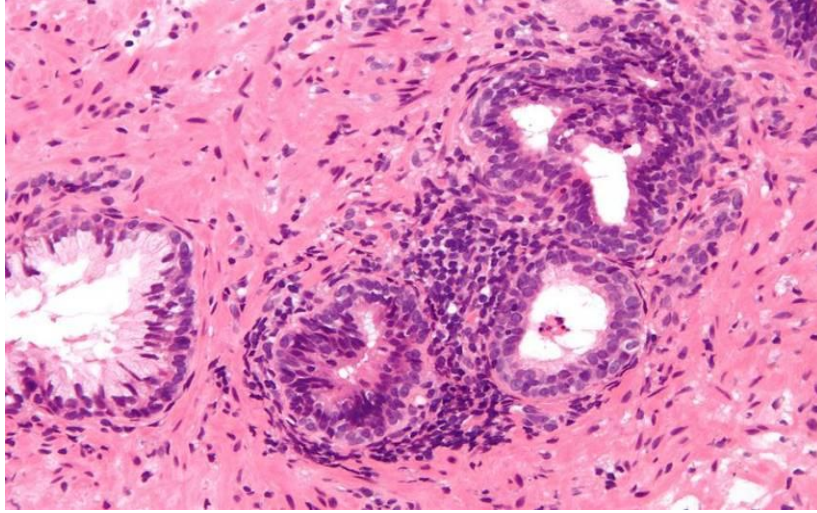
Kronik Prostatit Semptom İndeksi (KPSİ) ile yapılan toplum taramasında 20-74 yaşları arasındaki erkeklerde, %9.7 oranında perinede veya ejakulasyonda veya her ikisinde ağrı veya rahatsızlık saptanmıştır. Bunlarda toplam ağrı skorunun 4 veya fazla olduğu tespit edilmiştir (olası sınırlar 0-21).

Geleneksel düşüncede prostatit genç erkeklerin hastalığı olarak bilinir. Epidemiyolojik çalışmalar prostatitin BPH ve prostat kanserinin aksine tüm yaş gruplarında görüldüğünü göstermektedir.

Yaşa özgü prevalans incelendiğinde; en çok 20-49 yaşlarda görülür ve 70 yaş ve üzerinde yeniden artar. Prostatit tanısı olasılığı 85 yaşında %26' dır.^[39]

4.2. HİSTOPATOLOJİ

Patologlar için prostatit, prostat parankiminde inflamatuvar hücre sayısındaki artıştır. Prostatik inflamasyon; prostatit, BPH veya prostat kanseri tanısı olanlarda görülebilir. Otopsi serilerinde herhangi bir prostat hastalığı tanımlanmamış olanların %44' ünde, prostat dokusu örneklerinde inflamasyon bulunmuştur. En sık görülen inflamasyon şekli, stromada, prostat asinilerinin hemen yakınındaki lenfositik infiltrasyondur^[39,40] (Şekil 4).



Şekil 4. Prostatit patolojisi

İnflamasyonun yoğunluğu farklı olabilir. Stromal lenfositik infiltrasyon, sıklıkla periglandüler inflamasyonla birlikte görülür. BPH ve prostatitli hastalarda sıklıkla glandüler epitel ile lümen arasında, sınırlı inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülürken, asemptomatik hastalarda bu durum nadirdir.

İntraepitelyal inflamatuvar hücreler nötrofil, lenfosit veya makrofajlardan veya hepsinden oluşabilir. Nötrofil ve makrofajlar tipik olarak lümende bulunurlar. Prostat taşları santral prostat kanalını tıkayarak ve böylece drenajı engelleyerek, bakterilerin yerleşmesi için bir çekirdek oluştururlar ve savunma mekanizmalarından ve antibiyotiklerden bakterileri korumak suretiyle prostatik inflamasyona katkıda bulunurlar. Cerrahi sonrası veya BCG tedavisinde veya nadiren sistemik tüberkülozlularda granümatöz prostatit saptanır.^[39]

4.3. ETYOLOJİ

Kronik prostatitten (KP) sorumlu etkenler çeşitli gruplarda incelenebilirler.

4.3.1. Mikrobiyolojik etkenler:

Gram Negatif Üropatojenler: Kronik bakteriyel prostatit, prostat bezi içinde yerleşmiş fokal üropatojenik bakteriler tarafından oluşturulur. Tekrarlayan alt üriner sistem enfeksiyonu olarak görülür. En sık etken gastrointestinal floradan kaynaklanan, enterobakteri ailesinden, gram negatif bakterilerdir. E.coli, %65-80 arasında en sık görülen patojendir. Pseudomonas aeruginosa, Serratia türleri, Klebsiella türleri ve Enterobacter aerogenes %10-15 oranında saptanır. Akut bakteriyel prostatitte fimbriada görülen faz

değişikliği bakterinin dokuya yerleşmesine, savunma mekanizması ve antimikrobiyal tedaviye direnç kazanmasına yol açar, böylece tedaviye rağmen prostatit tekrarlar [39].

Gram Pozitif Bakteriler: Enterokoklar, prostat infeksiyonunun %5-10' undan sorumludur. Staphylococcus saprophyticus, hemolytic streptococcus, ve diğer koagülaz negatif staphylococ' lar suçlanmıştır [39].

Anaerobik Bakteriler: Küçük miktarda hasta grubunda gösterilebilmiştir [39].

Corynebacterium İnfeksiyonu: Corynebacterium türlerinin prostatit etkeni olmayacağı düşünülse de, potansiyel ajan olarak suçlanmıştır. Kültürde üretimi zordur [39].

Chlamydia İnfeksiyonu: Etiyolojideki rolü tartışmalıdır. Kontrol grubunda %3 bulunan C.trachomatis antikoru kronik prostatitlilerde üçte bir oranında bulunmuştur [39].

Nonbakteriyel prostatitlilerin %20' sinde prostatik sıvıda antiklamidyal antikor bulunur. Subakut veya kronik prostatitlilerde sabah idrarı, prostatik sıvı veya semende %56 oranında C.trachomatis infeksiyonu bulunur [41]. Prostatitli erkeklerin üretrasında C.trachomatis %20 oranında tespit edilir [39]. Abakteriyel prostatitlilerin transrektal biyopsilerinde de C.trachomatis izole edilebilmiştir [42]. Bazı çalışmalarda ise birçok örnekte kontrol grubundan farklı oranda izole ve kültüre edilememiştir [43].

Üreaplasma İnfeksiyonu: Üretritlilerde ve asemptomatiklerde sıklıkla üretradan izole edilir. Abakteriyel prostatitli birçok hastada, prostat örneklerinde yüksek oranda tespit edilir [39]. Prostatik sekresyonun %8-13' ünde üreaplasma urealyticum kültüründe üreme saptanır [39, 44].

Diğer Mikroorganizmalar: Candida, aspergillosis ve coccidioidomycosis gibi diğer mikotik infeksiyonlar suçlanmıştır. Virüsler suçlanmış ancak kanıt gösterilememiştir. Trichomonas, prostatit benzeri yakınması olanların prostatlarında gösterilmiştir [39].

Kültürde Üretilmeyen Mikroorganizmalar: Bakteriyel prostatit saptanıp EPS kültürü negatif olana kadar tedavi edilen hastaların biyopsi kültürlerinde, benzer organizmalar üremiştir. Bu durum bakterilerin tıkalı prostat kanalı duvarına yapışmaları ile açıklanabilir [39].

Değişmiş Prostatik Konakçı Defansı:

Potansiyel patojenik bakterilerin prostata kolonizasyonu veya infeksiyona yol açması için risk faktörleri: İntraprostatik duktal reflü, fimozis, özel kan grubu, korunmasız anal rektal ilişki, idrar yolu infeksiyonu, akut epididimit, kalıcı üretral kateter ve kondom kateter drenajı ve özellikle infekte idrarı olanlarda yapılan transüretral cerrahidir. Prostatik sekresyonun içeriğindeki değişme ile prostatit gelişebilir. Bu değişiklikler: Fruktoz, sitrik asit, asit fosfataz, çinko, magnezyum, kalsiyum ve çinko

içeren prostatik antibakteriyel faktörde azalma; buna karşın pH' da, LDH-5/LDH-1 oranında, seruloplazmin ve kompleman C3 gibi iflamatuar proteinlerde artmadır [39].

4.3.2.İşeme Bozukluğu: Anatomik veya nörofizyolojik obstruksiyon sonucu oluşan yüksek basınçlı işeme şekli, prostatit sendromunun patogeneğinde suçlanmıştır [39]. Ürokinamik çalışmalarda, birçok hastada, özellikle prostatodinyalılarda, maksimal idrar akım hızının düşük olduğu ve obstrüktif işeme varlığı gösterilmiştir [45]. Videoürokinamik çalışmada veziköüretal dissinerjide olduğu gibi, mesane boynundaki hunileşmenin yetersiz olduğu gösterilmiştir [46]. Bu dissinerjik işeme, perineal-pelvik nöral sistemde aşın uyarılma ile kronik nöropatik ağrıya neden olabilir. Bu yüksek basınçlı işeme bozukluğu intraprostatik duktal reflü sebebi de olabilir [39].

4.3.3.İntraprostatik Duktal Reflü: İdrar ve olası bakterilerin intraprostatik reflüsü en önemli etyolojik mekanizma olarak kabul edilmiştir. Anatomik olarak periferik zonun direnaji diğer bölgelere göre reflü açısından daha uygundur. Prostat taşları prostatik sekresyondaki değil, idrardaki içerikten oluşmaktadır. Bu bulgu prostat taşı oluşumunda da reflünün rolünü gösterir. Prostat kanalına reflü ile gelen bakteri, prostat taşına tutunarak çoğalır ve tekrarlayan enfeksiyona yol açar. Transrektal ultrasonografi ile kronik prostatitlilerde, prostatodinyalılara göre daha fazla oranda prostat taşı saptanmıştır [39].

4.3.4.İmmünoIojik Değişiklikler: Kronik bakteriyel prostatitte serum Ig artışı saptanmazken prostatik sıvıda IgA ve IgG artmıştır [39, 47]. Başarılı tedavi sonrası IgG hızla normale inerken IgA 2 yıla kadar yüksek kalır [39]. Mikroorganizmaya spesifik olmayan IgA ve IgM düzeyleri artmıştır ve fibrinojen ve kompleman C3 gibi benzer antikolar kronik prostatitlilerin biyopsilerinde gösterilmiştir [39, 48]. Prostatit bir otoimmün süreçtir [1, 17]. Sitokin üretimi gibi diğer immünoIojik değişimler inflamasyonda rol oynamaktadır [49, 50].

4.3.5.Kimyasal Olarak Uyarılmış İnflamasyon: Kronik prostatitlilerin prostat masajı ile alınan sıvı örneklerinde (expressed prostatic secretion=EPS), idrar ve idrarın ürat ve kreatinin gibi metabolitleri gösterilmiştir [51]. İdrardaki zararlı içeriğin prostatik kanala reflüsü sonucu oluşan kimyasal reaksiyonların prostatite yol açtığı düşünülmüştür.

4.3.6.Nöral Düzenleme Bozukluğu: Santral sinir sisteminde sonradan oluşan bir anormallik sonucu, alt üriner sistemde nöral düzenleme bozukluğu olabilir. Santral sinir sistemi ile periferdeki hedef nokta olan pelvik taban kasları arasında fonksiyonel uyumsuzluk oluşabilir [39].

4.3.7.Pelvik Taban Kas Anomalisi: Ağrının kaynağı pelvik kasların yapıştığı yerler olan sakrum, koksiks, iskiyal çıkıntı, pubik kol ve endopelvik fasyadır. Bu alanlar prostat ve

mesane ile bağlantılıdır. Bu bölgedeki myofasial tetik nokta şu şekillerde oluşmuş olabilir: Kalça ve alt ekstremitelerde mekanik anormallik, tuvalet eğitimi sırasında oluşan kronik tutma şekli, cinsel taciz, tekrarlayan minör travma ve kabızlık, kronik pelvik uyarım yaratan sporlar, travma veya anormal cinsel aktivite, tekrarlayan enfeksiyonlar ve cerrahi [39].

4.3.8.İnterstisyel Sistit Benzeri Sebepler: İnterstisyel sistit, sıklıkla kadınlarda görülen kronik pelvik ağrı sendromu olarak tanımlanan bir hastalıktır ve bazı araştırmacılar kronik nonbakteriyel prostatitin benzer bir durum olduğu kanısındadırlar. Kronik prostatitli hastaların sistoskopik ve ürodinamik bulgular birbirine benzemektedir [39].

4.3.9.Psikolojik Sebepler: Kronik prostatit sendromunun gelişimi, ilerlemesi veya her ikisi için de önemli rol oynarlar. Bu hastalığın, psikosomatik olduğuna dair görüşler vardır. KP'li hastalarda depresyon ve psikolojik dengesizlik sık görülür. Psikolojik sebepler, hastalığı etkilemektedirler fakat bunları nörotik hastalar veya psikopatolojik durum olarak tanımlamak için deliller yeterli değildir [39].

4.3.10.Birbiriyle ilişkili birçok faktörün ortaklaşa etkisi: KP birçok başlatıcı faktörün ortaklaşa ve birbirini arttıran etkisi sonucu oluşan bir sendrom gibi gözükmektedir.

4.4.TANIM ve SINIFLAMA

Geleneksel sınıflama 1978' de Drach ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Prostat sekresyonu incelemesine göre hastalar dört gruba ayrılırlar. Mikroskopide lökosit, inflamatuvar hücre kümeleri, mukus debris, oval yağ cisimcikleri ve makrofajlar görülebilir. Kültür ile geleneksel üropatojenler tanımlanabilir. Geleneksel sınıflamanın yetersizliğinden dolayı Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health=NIH) tarafından 1995'te yeni sınıflama tanımlanmıştır [39].

Abakteriyel prostatitin temel semptomu ağrıdır, değişken oranlarda işeme ve seksüel fonksiyon bozukluğu olabilir. NIH sınıflamasının geleneksel sınıflamadan iki önemli farkı: kategori III Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (KPAS) ve kategori IV=Asemptomatik İnflamatuvar Prostatit'tir (AİP) (Tablo 2).

Tablo 2. Prostatit için geleneksel ve NIH sınıflamaları ^[39]

Geleneksel	NIH	Tanımlama
Akut bakteriyel	Kategori I	Prostat glandının akut enfeksiyon
Kronik bakteriyel	Kategori II	Tekrarlayan üriner enfeksiyon Prostatta kronik enfeksiyon
Kronik abakteriyel prostatit Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS)	Kategori III	Pelvik bölgede en az 3 ay süren, değişik şiddette miksiyon ve seksüel semptomlarla birlikte olan pelvik bölgenin rahatsızlığı ya da ağrısı Gösterilebilir bir enfeksiyon yok
Nonbakteriyel	Kategori IIIA (inflamatuvar KPAS)	EPS, VB3 (prostatik masaj sonrası idrar sedimenti) veya semende belirgin sayıda lökosit var
Prostatodynia	Kategori IIIB (noninflamatuvar KPAS)	EPS, VB3 veya semende belirgin sayıda lökosit yok
Asemptomatik inflamatuvar prostatit (AİP)	Kategori IV	Biyopsi, semen, prostat sekresyonu ve VB3'de inflamasyon Semptom yok

4.5.KLİNİK TABLO

Kategori I: Akut Bakteriyel Prostatit

Akut başlayan ağrı, birlikte irritatif ve obstruktif işeme yakınmaları, sistemik ateşli hastalık belirtileri, sık idrara çıkma, aciliyet hissi, idrarda yanma, idrara başlarken bekleme, zayıf aralıklı, ağrılı idrar, sıklıkla da akut üriner retansiyon vardır. Belirgin sistemik belirtiler; ateş, döküntü, halsizlik, bulantı-kusma, septisemi ile hipotansiyon görülebilir.

Kategori II: Kronik Bakteriyel Prostatit

Tekrarlayan üriner enfeksiyon en önemli belirtidir. Dört kadeh testi ile tanı konularının %25-43'ünde tekrarlayan üriner enfeksiyon vardır. Akut epizodlar arasında asemptomatik olabilir. Prostatitlerin %5-15'inde bakteriyel prostatit vardır. Kronik prostatit semptomlularda %4.4 oranında bakteriyüri saptandığı bildirilmiştir ^[39].

Kategori III: Kronik Pelvik Ağrı Sendromu

İnflamatuvar kategori IIIA (kronik nonbakteriyel prostatit) semptomları noninflamatuvar kategori IIIB (prostatodynia)' den klinik olarak ayrılamaz. Asıl yakınma ağrıdır, perinede, suprapubik bölgede, peniste, bazen de testis, kasık ve belde olabilir. Birçok hastada ejakülasyonda veya sonrasında ağrı vardır. Acil işeme hissi, sık idrara çıkma, idrar yapmaya başlamada bekleme, zayıf-aralıklı işeme gibi irritatif ve obstruktif yakınmalar

çoğunda eşlik eder. En az üç ay süreyle yakınmaları devam edenler için kronik tanımı kullanılır.

Kategori IV: Asemptomatik İnflamatuvar Prostatit (AİP)

Semptom yoktur. BPH, artmış serum PSA değeri, prostat kanseri veya infertilite nedeniyle yapılan araştırmada ortaya çıkar. EPS, semen mikroskopisi, transüretal rezeksiyon (TUR) materyalinin, prostat kanseri örneğinin veya prostat biyopsisinin histolojik incelemesinde tanı konur.

Semptom Değerlendirmesi: Kronik prostatit tedavisinde alfa bloker tedavisi için Neal ve Moon'un geliştirdiği dört soru ile başlanmıştır ^[52]. Nickel ve Sorensen 1996'da 10 adet sıklık, 10 adet de semptom ciddiyeti sorusu tanımlamıştır ^[53]. Krieger ve arkadaşları 1996'da 21 soru ile ağrı, seksüel disfonksiyon, işeme semptomlarını değerlendirmiştir ^[54]. Brahler 1997'de 18 soruluk semptom skoru değerlendirmesi yapmış, Chiang 1997'de nonbakteriyel prostatit tedavisi için transüretal needle ablation (TUNA) çalışmasında 10 soru ile semptom ciddiyeti skoru belirlemeye çalışmıştır ^[55, 56].

Tüm bu çalışmalar sonunda, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü klinik pratikte kullanılabilecek, semptom ve yaşam kalitesini ölçmek üzere, tekrarlanabilir ve doğru ölçüm yapabilen bir yöntem geliştirmiş ve 1999'da buna Ulusal Sağlık Enstitüsü Kronik Prostatit Semptom İndeksi (NIH-KPSİ) adını vermiştir ^[57]. İndeks üç grup sorudan oluşmaktadır. Bunlar, ağrı, işeme ve yaşam kalitesine etkiyi değerlendirmektedir.

4.6.ALT ÜRİNER SİSTEM DEĞERLENDİRMESİ

Fizik Muayene: Prostatitlilerin değerlendirilmesinde önemlidir ancak sıklıkla kesin tanı için yetersizdir. Parmakla rektal muayene (PRM), EPS öncesi idrar örneği alındıktan sonra yapılmalıdır. Prostat normal büyüklük ve kıvamda olabileceği gibi, büyümüş ve çamursu kıvamda da olabilir. Prostatik palpasyon sırasında değişik derecelerde ağrı duyulabilir fakat prostatit sendromunun ayırıldılmesinde yardımcı değildir. EPS ve masaj sonrası örnek alınmadan önce prostat, nodül varlığı açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Alt Üriner Sistem Sitolojik Muayene Ve Kültür Teknikleri: 1968' de Meares ve Stamey, üretra, mesane ve prostat infeksiyonunu ayırdetmek için dört kadeh testini tanımlamış olup bu test hala altın standarttır. Buna göre VB-1 (voided bladder-1) ilk 10 ml idrar örneğini, VB-2; orta akım idrar örneğini, EPS; prostat masajı ile alınan sıvı örneğini, VB-3; EPS sonrası ilk 10 ml idrar örneğini ifade eder. VB1 üretral infeksiyonu, VB2 mesane infeksiyonunu, EPS ve VB3 prostat infeksiyonunu saptar.

Örnekler 5 dakika santrifüj edilir ve yüksek büyütmede lökosit, lökosit kümeleri, makrofajlar, oval yağ cisimcikleri, eritrosit, bakteri ve mantar lifleri aranır. Her bir örnekten kültür yapılır (Tablo 3).

Tablo 3. Dört kadeh testi

Sınıflama	Örnek	VB-1	VB-2	EPS	VB-3
KAT II	lökosit	-	+/-*	+	+
	kültür	-	+/-*	+	+
KAT IIIA	lökosit	-	--	+	+
	kültür	-	-	-	-
KAT IIIB	lökosit	-	-	-	-
	kültür	-	-	-	-

*kültür pozitifse kısa süreli antibiyotik uygulanır.

Weidner ve Ebner 1985' te masaj öncesi ve sonrası testten oluşan iki kadeh testini önermiş ve bu yöntem Nickel tarafından 1995' te popülerize edilmiştir. Bu yöntem basit ve daha ucuz bir tarama testi olarak kullanılabilir ^[39] (Tablo 4).

Tablo 4. İki kadeh testi (Masaj Öncesi, Masaj Sonrası Testi).

Sınıflama	Örnek	Masaj Öncesi	Masaj Sonrası
KAT II	Lökosit	+/-*	+
	Kültür	+/-*	+
KAT IIIA	Lökosit	-	+
	Kültür	-	-
KAT IIIB	Lökosit	-	-
	Kültür	-	-

*kültür pozitifse kısa süreli antibiyotik uygulanır.

Mikrobiyolojik Etmenler: Geleneksel ve NIH sınıflaması standart üropatojenlerin kültürü ile yapılır. Enterobakteriler (E.coli, Serratia, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas) gram pozitif enterokoklardan sonra en sık görülen üropatojenlerdir. Ayrıca tipik olarak üretrada kolonize olan gram pozitif organizmalar (Staf. epidermidis, Staf. saprophyticus, Corynebacteria ve Bacteroides) da prostatit etkeni olabilirler, ancak masaj sonrası testinde veya semende, masaj öncesi testinden 10 kat fazla ünite üremelidirler. Bunların kronik

prostatik inflamasyon kompleksi ile ilişkisi açık değildir. Bu hastalar, kategori III; kronik prostatik ağrı sendromu olarak tanımlanırlar.

Sitolojik Etmenler: Kategori III alt tiplerinin ayırımı, idrar veya EPS veya her ikisinin sitolojik muayenesi ile yapılır. İdrar örneği 5 dakika santrifüj edilir ve sediment tekrar karıştırılır ve büyük büyütme ile incelenir. Geleneksel olarak her büyük büyütme alanındaki lökositler sayılır. İnflamatuar ve noninflamatuar prostatiti ayırtedebilmek için kesin bir eşik değeri yoktur. Bu eşik için birçok öneri vardır ancak EPS’ de her büyük büyütme alanında normalin üst sınırı olarak 10 lökosit sayısında uzlaşmıştır ^[39]. Ancak EPS’ deki inflamatuvar hücre sayısı zamanla ve ejakülasyon sıklığı ile değişebilir ^[39, 58].

Semen örneğinin sitolojik incelemesinin muayeneye eklenmesinin, klinik olarak sınıflamaya katkısı bilinmemektedir. Semen incelemesi, hastaların inflamatuvar kategori IIIA KPAS olarak tanımlanması oranını artıracaktır ^[59].

Ürodinami: KP/KPAS’de esas problem ağrı olsa da iritatif ve obstrüktif işeme yakınmaları da farklı derecelerde görülmektedir. Videoürodinami ile detrusor ile mesane boynu veya eksternal sfinkter dissinerjisi, proksimal veya distal üretral obstrüksiyon ve mesane boynunda fibrozis veya hipertrofi gösterilebilir ^[39, 60].

Endoskopi: KP/KPAS’de endike değildir. Hematürisi olanlarda, alt üriner sistem incelemesi veya ürodinami gibi yardımcı çalışmalar, KP/KPAS’ yi diğer tanı olasılıklarından ayırtetmek için endikedir. Bu hastalarda bazen cerrahi olarak düzeltilen, alt üriner sistem tümörü, taş, üretral darlık vb. saptanabilir.

Transrektal Ultrasonografi (TRUS): Prostat hastalıklarını değerlendirmek için en uygun yöntemdir ancak prostatitte tanı değeri tartışmalıdır. Prostatitle ilişkili olarak heterojen eko yapısı, prostat taşları, prostatik kalsifikasyon, periprostatik venöz pleksusta genişleme, seminal vezikülde uzama, iç septada kalınlaşma tanımlanmıştır. Taş varlığı her zaman prostatiti göstermez ^[43]. Renkli dopler ultrasonografi ile ve otomatik bilgisayar analizi ile TRUS etkinliği artırılabilir fakat sonuçlar henüz rutin uygulama için yeterince kesin değildir ^[39, 61].

TRUS, prostatit benzeri semptomları olan hastalarda orta hat prostat kistlerinin tanısında, prostatik apse tanı ve drenajında ve tıkalı seminal vezikülün drenajında değerli olabilir ^[39].

Prostat Biyopsisi: Pratikte kullanılmamaktadır. Prostatik inflamasyonu kanıtlamak, standart kültürlerle üremeyen bakterileri üretebilmek için yapılabilir. Önemi ve yorumu tartışmalıdır. Antibiyotik sonrası EPS kültürü negatif olan kronik bakteriyel prostatit

(KBP) öyküsü olan hastalarda, potansiyel üropatojenik bakterilerin varlığı gösterilmiştir [62].

Halen prostat biyopsisinin histolojik ve moleküler biyolojik incelemesi ile kültürü KP/KPAS'li hastalarda yalnızca araştırma nedeniyle kullanılmaktadır.

Diğerleri: KBP'lerde gram negatif bakteriyel antijenlere karşı antikor mevcutken, kontrol olgularda ve abakteriyel prostatitte antikor gösterilememiştir. İmmünojenik araştırmanın kültür ve mikroskopiye göre daha değerli olduğu öne sürülmüştür [39]. Abakteriyel prostatitte kontrollere göre prostatik sıvıda daha fazla total IgA ve IgG seviyesi bulunmuştur ve ayrıca bakteriyel olmayan prostatitte ve kontrollerde gram negatif ürünler patojenlere karşı spesifik antikor bulunmamıştır [39]. Antikor pozitif hastalar, 12 haftalık antibiyotik tedavisine, negatif olanlardan daha iyi yanıt vermemişlerdir [63].

Abakteriyel prostatitte, proinflatuar sitokinler; interlökin-1 (IL-1) beta ve tümör nekroz faktörü (TNF), seminal sıvıda daha yüksektir [2]. IL-1 beta ve IL-8, IIIA kategorisinde IIIB' ye göre daha fazla bulunmuştur fakat TNF alfa ve IL-1 alfa ve IL-6 arasında fark saptanmamıştır [64]. EPS'deki lökosit sayısı ile sitokin varlığı arasında ilişki saptanmamıştır.

IL-1 beta seviyesi IIIA ve IIIB kategorisinde kontrollerden daha yüksek saptanmıştır [65]. Bir çalışmada EPS'deki lökosit sayısı ile IL-1 beta seviyesi arasında direkt ilişki saptanmıştır [66].

Bu spesifik immün testlerin duyarlılık ve özgüllüğü bilinmediğinden klinik pratikte kullanımı belirsizdir.

Marmar ve arkadaşları hastaların EPS'lerinde kontrollere göre daha düşük çinko seviyesi saptamışlardır. Zaichick ve arkadaşları abakteriyel prostatit, BPH ve kontroller arasında çinko düzeyini farklı bulmamıştır. Halen prostat sıvısı veya semende çinko seviyesi ölçümü klinik tanıda yardımcı değildir [39].

Tanner ve arkadaşları KP'lilerin %65'inde, prostatik sıvının rRNA'ya dayalı moleküler teknik ile incelenmesiyle pozitif sinyal saptamışlardır [67]. AB tedavisi ile 11 hastanın 7'sinde sinyal düzelirken, sinyal saptanmayan 6 hastanın hiçbirinde değişmemiştir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.7.TEDAVİ

Antibiyotikler: Prostatitin, bakteriyel infeksiyona sekonder olduğuna inanılır. Kültürde %5 oranında üreme olsa da birçok ürolog bu patolojiden yüksek oranda bakterileri sorumlu tutar. KP sendromu için en sık önerilen edilen tedavi, kültür sonucundan bağımsız olarak antibiyotiklerdir [68, 69, 70].

Asit antibiyotikler, prostatik sekresyonda plazma seviyesinden düşük oranda, alkalin antibiyotikler ise daha yüksek oranda tespit edilirler. İlaç geçişi; yağda çözünürlüğe, iyonizasyon derecesine, proteine bağlanma derecesine, antimikrobiyal molekülün büyüklüğüne ve şekline bağlıdır.

Plazma pH' sı 7.4 iken prostat sıvısında ise 6.4 olarak bulunmuştur. Buna göre zayıf asitler plazmada, zayıf bazlar prostatta konsantre olurlar. Ancak infeksiyon lokal prostatik çevreyi değiştirebileceğinden, farmakokinetik parametreler değişirler.

Trimethoprim, prostat ve doku sıvısında yoğunlaşır, sulfometaksazol ve ampicilin ise yoğunlaşmaz. Fluorokinolonlar zwitterionik (ne tam asit, ne de tam baz) olduğundan, çeşitli pH aralıklarında prostatta yoğunlaşabilirler. Yağda çözünürlük ve proteine bağlanma özellikleri de etkilidir. Karbenisilin, FDA onaylı tek prostatit ilacıdır ancak prostatik sekresyonda gösterilememiştir. Aminoglikozidler ise prostatik sekresyonda yoğunlaşmaz [39].

İnsan prostat salgısı hafif alkalendir (pH= 7.3), infeksiyon durumunda pH artar (pH= 8.3). Fluorokinolonların prostat/plazma konsantrasyonları 1' den küçüktür. Siprofloksasin ve ofloksasinin seminal sıvı konsantrasyonu oldukça yüksektir [39].

Fluorokinolonlar özellikle E.coli ve diğer enterobakterilerce oluşturulan KP' de başarılı sonuçlar vermiştir fakat P.aeruginosa veya enterokoklarda etkin değildirler. E.coli ile oluşmuş KP için 4 haftalık fluorokinolon tedavisi, 3 aylık ko-trimoksazol tedavisine eşdeğer etkidedir. Bazı araştırmacılar antibiyotiklerin prostata doğrudan injeksiyonunu önermiş ancak bu yöntem popüler olmamıştır [71].

Çalışmalar AB tedavisi ile genellikle %40 semptomatik ilerleme göstermiştir [39, 63, 67, 72]. Antibiyotik tedavisi KPAS' li hastalarda üç farklı mekanizma ile fayda etmektedir: Güçlü plasebo etkisi, kültürde üretilmeyen organizmaların süpresyon veya eradikasyonu veya bazı antibiyotiklerin bağımsız antiinflamatuvar etkileri [63, 73]. Avrupa Uzlaşma Grubu'nun araştırma sonucuna göre kategori IIIA için antibiyotik ampirik tedavi olarak kullanılmakta fakat en az 2-4 haftalık tedavi sonrası faydası ortaya çıkmaktadır [72].

Alfa Bloker Tedavi: KP, KPAS hastaları alt üriner sistem yakınmalarına sahiptir. Bu durum, işeme sırasında mesane boynunun gevşememesine bağlı gibi görünmektedir [39, 45, 74].

İşeme bozukluğu, idrarın prostatik kanala reflüsüne yol açar; inflamasyon ve ağrı gelişir. Mesane boynu ve prostat alfa reseptörlerden zengindir. Bu tedavinin mantığı şu hipoteze dayanır: Alfa adrenerjik reseptör blokajı çıkım obstruksiyonunu düzeltebilir ve intraprostatik duktal reflü düzelebilir [39].

Selektif alfa-1 bloker alfuzosin, Qmax' ta belirgin artış, semptom skorunda hafif düzelme, minimal yan etki yapar [74]. Bir çalışmada kategori IIIA veya IIIB grubunda bulunan 25 hasta terazosinle 1 ay tedavi edildiğinde %76 semptomatik düzelme sağlanmış, 2 ay sonra bunların %58' i asemptomatik olarak kalmış, %42' si ise tekrar semptom göstermiştir [75].

Kategori II' ye ve IIIA-IIIB' nin yarısına antibiyotik, kategori II' nin yarısı hariç hepsine alfuzosin veya terazosinden oluşan alfa bloker tedavi vererek yapılan 8 aylık bir çalışmada, antibiyotik ve alfa bloker kombinasyonunda klinik semptomatik tekrarlama kategori II'de daha az bulunmuştur. 1 ay tedavi sonunda kategori II' de %40, IIIA' da %47, IIIB' de %58 düzelme saptanmıştır [76].

Alfa blokerlerin gerçek etkinliğini gösterecek plaseboyla karşılaştırmalı geniş faz III çalışmaları yoktur.

Antiinflamatuvar Ajanlar Ve İmmünmodülatörler: Kategori III Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (KPAS)'nda prostatik inflamasyon vardır. İnflamatuvar prostatit IIIA'da semende ve EPS'de sitokin seviyeleri artmıştır [39, 49, 50, 64]. Nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar, steroidler ve immüsupresifler teorik olarak prostat içindeki inflamatuvar parametreleri düzeltir ve semptomlarda düzelme sağlar.

Nimesulid, ketoprofen, siklooksijenaz-3 (Cox-3) inhibitörü rofecoxib, KPAS'de faydalıdır fakat çok az hasta tam şifa bulur [77]. İnterstisyel sistitle benzer özelliğinden dolayı pentosan polisülfat (antiinflamatuvar, glikozaminoglikan) denenmiş, 32 hastaya verilmiş, 6 ay sonra %40 düzelme görülmüştür [78].

Çeşitli antiinflamatuvar ajanlar, immünmodülatörler ve sitokin inhibitörleri KP sendromunda kullanılabilecek potansiyel ilaçlardır fakat klinik etkinlikleri prospektif klinik çalışmalarla belirlenmek zorundadır.

Çizgili kas gevşeticiler: KPAS, perinede ve pelvik tabanda düz ve çizgili kasta nöromuskuler düzensizliğe bağlı bir fenomendir. Alfa blokerler düz kasları gevşetirken çizgili kas gevşeticileri eklenirse, ilave medikal ve fizik tedavi sağlayacağı savunulmuştur [39]. Baklofen (çizgili kas gevşeticisi) ile kategori IIIB' de %37 semptomatik rahatlama gösterilmiştir. 1985'te kronik abakteriyel prostatitte diazepam ve antibiyotik karşılaştırılmış, aralarında semptomatik rahatlama açısından fark bulunmamıştır [39].

Hormon tedavisi: Glandüler epitelle ilişkili prostatik inflamasyon kısmen bazı hormonların kontrolü altında gibi görünmektedir. Prostatta glandüler ve duktal dokunun gerilemesini sağlayan 5-alfa redüktaz inhibisyonu (finasterid gibi) ile işeme

parametrelerinde, intraprostatik reflünün azaltılmasında ve belki de inflamasyonun azaltılmasında düzeltici potansiyele sahiptir [40].

1996’ da KP veya prostatodynalı 4 hastada finasteridin semptomlarda potansiyel düzeltici etkisi gözlenmiştir [79]. Kronik prostatitli 41 hastanın 1 yıl plasebo (%25, 10 hasta) ve finasteridle (%75, 31 hasta) tedavi edildiği çalışmada finasterid grubunda, BPH ve prostatit semptom skorunda düzelme sağlanırken, ağrı skorunda fark bulunmamıştır [80].

Fitoterapötik Ajanlar: İn vitro araştırmalarda 5 alfa redüktaz, alfa adrenerjik bloker aktivitesi gösteren, mesane kontraktilesini etkileyen ve antiinflamatuvar özellikli birçok bitki ekstresi gösterilmiştir [39].

Klinik çalışmalarda iki fitoterapötik ajan denenmiştir. Cernilton; arı polen ekstresi ve Quercetin; doğal bir flavonoid. Bir aylık quercetin tedavisiyle %25 semptom skoru düzelmesi sağlanırken, plaseboda bu oran %20 olarak bulunmuştur. Cernilton ile ağrı ve irritatif işeme semptomlarında %50’den fazla düzelme görülmüştür [81-83].

Allopürinol: Persson ve Ronquist idrarın prostat kanallarına reflüsünün pürin ve primidin metabolitlerinin prostatik kanallarda yoğunlaşmasını arttırdığı ve inflamasyona neden olduğu teorisini kurdular [84]. Bundan yola çıkılarak, metabolitleri azaltan allopürinol ile yapılan klinik çalışma verileri çelişkili bulunmuştur [85].

Fizik tedavi:

Prostatik Masaj: 20. yüzyılın başından beri prostatit için ana tedavi şekli olmuştur. Meares ve Stameyin 1968’ deki bilimsel yaklaşımı ile bu durum tersine dönmüştür. Ancak standart medikal tedavilerin etkisiz kaldığı dirençli KP semptomları olan hastalarda hala popülaritesini korumaktadır. Teorik olarak; tıkalı prostatik kanalların drenajı, dolaşımın ve antibiyotik girişinin artmasından faydalanılır [86]. Bazı hastalar prostat masajından fayda görürler. Sık ejakülasyon prostat masajıyla aynı fonksiyonu göstererek faydalı olabilir [58].

Perineal Veya Pelvik Taban Masajı ve Myofasial Tetik Nokta Gevşetme Tekniği: Kronik prostatitli hastaların çoğunda özellikle de noninflamatuvar kategori veya prostatodyniada özel bir anatomik bölgede rahatsızlık hissi tanımlanmıştır. Tedavide ısı terapisi, psikoterapi masaj, iskemik kompresyon, germe, anestezi injeksiyonu, akupunktur, elektronöral düzenleme ve ilerleyici gevşeme egzersizleri, yoga, hipnoz gibi beyin-vücut etkileşimleri kullanılır. Yalnızca alternatif tedavilerdir ve plasebo etkileri vardır [39].

Biofeedback: KPAS ile birlikte olan işeme ve ağrı yakımları muhtemelen işeme sırasındaki psödodissinergi veya tekrarlayan perineal kas spazmı sonucudur. Biofeedback,

bu süreci iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bu konuda kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Minimal invazif tedaviler:

Balon Dilatasyon: Bu tedavinin etkisi asla kanıtlanamamıştır ve balon dilatasyon klinik pratiğe girmemiştir. Bir çalışmada, 5 hastada prostatik hipertermi ve balon dilatasyonu kombine edilerek, bir hastada belirgin, üç hastada ise kısmi düzelme sağlandığı bildirilmiştir ^[87]. Başka bir çalışmada ise sıcak balon (radyofrekans enerjisi ile ısıtma) tekniği ile bu fayda gösterilememiştir ^[88].

Minimal İnvazif Cerrahi: Kronik nonbakteriyel prostatitli hastalara Trans Urethral Needle Ablation (TUNA) ve Neodymium: Yttrium-Aluminium-Garnet (N-YAG) laser ile belirgin fayda sağlandığını bildiren çalışmalar vardır ^[89]. Ancak kontrollü çalışmalar yoktur.

Mikrodalga Hipertermi ve Termoterapi: Mikrodalga işlemi yoluyla prostatın ısıtılmasının inflamatuvar sürecin doğal çözülme süresini kısalttığı, beraberinde kronik inflamasyon alanında fibrozis veya skar oluşumunu hızlandırdığına inanılmaktadır. İlave olarak ısı tedavisi, transüretral mikrodalga termoterapi ile yüksek derecelerde uygulanarak, inflamasyon gösteren prostat glandından gelen ağrı duyusunu taşıyan afferent sinir fibrillerini değiştirebilir (intraprostatik sempatektomi) ^[39]. Prostat glandındaki kültürde üremeyen veya kriptik bakterileri mikrodalga enerjisi öldürebilir ^[90]. Transrektal mikrodalga hipertermi tedavisi ile %75 semptom düzelmesi sağlandığı bildirilmiştir ^[91]. 3 aylık tedavi sonucunda %50' den fazla düzelme gösterilmiştir. Isı tedavisi umut verici bir tedavi yaklaşımıdır fakat geniş çaplı çalışmalar yapılmaya kadar, yalnızca dirençli veya aşırı yakınması olanlarda kullanılmalıdır ^[39].

Cerrahi: Hastaların incelenmesi sırasında özel bir endikasyon bulunmadıkça kronik prostatitli hastaların tedavisinde cerrahi önemli bir rol oynamaz. Bu endikasyonlar sistoskopi veya TRUS ile konur. Üretral darlık olan hastalar cerrahiden fayda görürler. Ürodinamide mesane boynu darlığı saptanarak endoskopik insizyon yapılanların fayda gördüğünü bildirilmiştir ^[39, 46]. Dirençli ve tekrarlayan kategori II için radikal transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) önerilmiştir. Prostat taşı, prostatit için patognomonik olmasa da, taşların bakteri kolonizasyonu ve tedaviye dirençte rol oynadığı bilinmektedir. Radikal TUR-P kategori III için önerilmez fakat radikal retropubik prostatektomi yapanlar olmuştur ^[39]. Halen yeterli sayıda klinik seriler ve uzun süreli takip sonuçları yoktur. Bu tip cerrahi güncel bilgilerle önerilemez (Tablo 5).

Tablo 5. KP/ KPAS Tedavisinde Medikal Tedavi Önerileri ^[39]

Tedavi sınıfı	Spesifik tedavi	Doz	Tedavi süresi (hafta)
Antibiyotikler	TMP/SMX	800/160 mg bid	12
	Norfloksasin	400 mg bid	4-12
	Siprofloksasin	500 mg bid	4-12
	Ofloksasin	300 mg bid	4-12
	Lomefloksasin	400 mg qd	4-12
Alfa blokerler	Tamsulosin	0,4 mg qd	12
	Alfuzosin	10 mg qd	6
	Terazosin	5mg qd	4-52
	Doksazosin	4mg qd	4-12
Fitoterapi	Polen özütü	1 tab. Tid	24
	Quercetin	500 mg bid	4
Antiinflamatuvarlar	Nimesulid	100 mg bid	2-4
	Diğer NSAH' lar	Çeşitli	2-4
	İndometazin		
	Diklofenak		
	Ibuprofen		
	Rofecoxib	25-50 mg qd	6
	Pentosan polisulfat	100 mg tid	24
Hormonal	Finasterid	5 mg qd	24
Diğer	Allopurinol	300-600 mg qd	24-30

qd: günde bir kez bid: günde iki kez tid: günde üç kez

5. MATERYAL VE METODLAR

2006 Mart - 2009 Aralık tarihleri arası Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde infravezikal obstruksiyon nedeniyle BPH ön tanısı konularak alfa-bloker tedavi başlanan ve tedaviden fayda görmeyerek opere edilen 285 olgunun kayıtları retrospektif olarak tarandı. Hastalar alfa-bloker kullanımına rağmen prostatizm semptomları devam eden, akut üriner retansiyon gelişen, veya tekrarlayan hematüri nedeniyle opere edilen hastalardı. Hastalardan PSA değerleri normal sınırlarda olan IPSS ve NIH-KPSI formları doldurulan ve kronik prostatit semptomu ve bulgusu olmayan tam idrar tetkikleri ve idrar kültürleri steril olan 145 olgu çalışmaya dahil edildi. 100 hasta kullandıkları alfa-bloker tedaviye göre 4 gruba ayrıldı ve tedavi almayan 45 hasta ise kontrol grubu olarak değerlendirildi.

6 aydan daha kısa süre alfa-bloker kullanımı olan, kliniğimize başvuru sırasında mevcut üriner enfeksiyon semptomu ve bulgusu olan son bir yılda üriner enfeksiyon atağı geçiren, üriner sistem taş hastalığı olan, üretra darlığı olan, invazif prostat girişimi geçirmiş olan (TUR-P, TUIP, TUNA, Prostat biyopsisi), patolojik değerlendirmede prostat kanseri saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Grup 1'de 25 olgu doksazosin 4 mg, 2. grup 25 olgu tamsulosin 0,4 mg, 3. grup 25 olgu terazosin 5 mg, 4. grup 25 olgu alfuzosin 10 mg kullanmıştı. Kontrol grubu 45 olgu ise hiç alfa bloker kullanmamış olgulardı.

Operasyon öncesi hastalar, anamnez, fizik muayene, parmakla rektal muayene, Ulusal Sağlık Enstitüsü Kronik Prostatit Semptom İndeksi, Uluslararası Prostat Semptom Skoru İndeksi ile değerlendirilmişlerdi. Hastalara preoperatif PSA düzeyi ölçümü ve tam idrar tetkiki yapılmıştı. Hastaların prostat hacimleri transabdominal ultrasonografi ile ölçülmüştü.

Olgulardan 100 hastaya regional anestezi ve 45 hastaya ise genel anestezi altında prostatektomi uygulanmıştı. 27 olguya (volüm 70 cc üstüne) açık prostatektomi ve 118 (volüm 70cc ye kadar) olguya TUR-P tedavi olarak uygulanmıştı.

Operasyon sonrası patolojik spesimenler %10' luk formaldehitli patoloji kaplarına konup Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarına gönderilmişti. Patolojik preparatların parafin bloklarından hazırlanan 2-3 mikrometrelik parafin kesitler, önceden Histogrip'le (Zymed) muamele edilmiş lamlara alınarak bir gece etüvde 37°C'de bekletildi. Kesitler ksilende berraklaştırılıp, alkol içerisinde rehidrate edildi. Alkolden arındırmak için PBS'de (fosfat tamponlu salin) üç kez çalkalandı. Hemotoksilen- Eosin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi. Patoloji spesimenlerin incelenmesinde prostatit

tanısı; mikroskopik olarak duktus ve asinusları tutan, lümenler şiş ve nötrofillerin belirgin, miks inflamatuvar hücreler ve sekresyon ile dolu olarak izlenen ve diğer yandan stromal komponent başlıca mononükleer hücreler ve lenfosit plazma hücresi ve histiosit karışımından oluşan görüntü veren bulgular ile kondu.

Çalışmaya alınan hastaların guplara göre patoloji spesmenlerinin histopatolojik değerlendirilmeleri sonucu kronik prostatit olan ve olmayanlar arasındaki korelasyon istatistiksel olarak incelendi.

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, Standart sapma) yanısıra rakamsal verilerin karşılaştırılmasında ve normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-way ANOVA normal dağılım göstermeyen parametrelerde Kruskal-Wallis testi ile ki-kare testi kullanıldı.

Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

6.BULGULAR

Çalışmaya alınan 145 olgunun yaş ortalaması $67.81 \pm 9,83$ (aralık 40-90) idi. Grup 1 doksazosin 4 mg kullanan olguların yaş ortalaması $68.88 \pm 8,85$ (aralık 54-86), grup 2 tamsulosin 0,4 mg kullanan olguların yaş ortalaması $66.84 \pm 9,68$ (aralık 46-84), grup 3 terazosin 5 mg olguların yaş ortalaması $71.4 \pm 7,67$ (aralık 55-90), grup 4 alfuzosin 10 mg kullanan olguların yaş ortalaması $64.52 \pm 9,11$ (aralık 47-83), grup 5 ilaç kullanmayan olguların yaş ortalaması ise $67.6 \pm 11,42$ (aralık 40-89) idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6) ($p > 0,05$).

Tablo 6. Yaş

Gruplar	Olgu Sayısı (N=145)	Minimum	Maximum	Ortalama±Standart sapma	P
Grup 1	25	54	86	$68,88 \pm 8,85$	p>0,05
Grup 2	25	46	84	$66,84 \pm 9,68$	
Grup 3	25	55	90	$71,40 \pm 7,67$	
Grup 4	25	47	83	$64,52 \pm 9,11$	
Grup 5	45	40	89	$67,6 \pm 11,42$	
Toplam	145	35	90	$67,81 \pm 9,83$	

Grup 1 doksazosin 4 mg kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi ortalama $28.56 \pm 15,42$ ay (aralık 6-60 ay), grup 2 tamsulosin 0,4 mg kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi ortalama $24.60 \pm 17,05$ ay (6-60 ay), grup 3 terazosin 5 mg kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi ortalama $31.04 \pm 22,27$ ay (aralık 6-96 ay), grup 4 alfuzosin 10 mg kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi ortalama $21.12 \pm 17,73$ ay (aralık 6-72 ay) idi. İlaç kullanım süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7) ($p > 0,05$).

Tablo 7. İlaç Kullanım Süresi

Gruplar	N	Minimum	Maximum	Ortalama ±Standart sapma	P
Grup 1	25	6	60	$28,56 \pm 15,42$	P > 0,05
Grup 2	25	6	60	$24,60 \pm 17,05$	
Grup 3	25	6	96	$31,04 \pm 22,27$	
Grup 4	25	6	72	$21,12 \pm 17,73$	

Grup 1 doksazosin 4 mg kullanan hastalarda PSA değeri ortalama 2.61 mg/dl, 2. grup tamsulosin 0.4 mg kullanan olgularda PSA değeri ortalama 3.24, 3. grup terazosin 5 mg kullanan olgularda PSA değeri ortalama 2.49 mg/dl, 4. grup alfuzosin 10 mg kullanan olgularda PSA değeri ortalama 2.13, 5. grup hiç tedavi almayan olgularda PSA değeri ortalama 2.85 mg/dl idi. Gruplar arasında PSA değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8) ($p>0,05$).

Tablo 8. PSA Değerleri

Gruplar	N	Minimum (mg/dl)	Maksimum (mg/dl)	Ortalama (mg/dl)	P
Grup 1	25	0.40	5.16	2.61092	P > 0,05
Grup 2	25	0.387	7.28	3.24464	
Grup 3	25	0.307	5.42	2.49004	
Grup 4	25	0.518	4.92	2.13228	
Grup 5	45	0.30	6.20	2.8506	

1.grup doksazosin 4 mg kullanan hastalarda IPSS skoru ortalama $23.04 \pm 5,19$ puan, 2. grup tamsulosin 0,4 mg kullanan olgularda IPSS skoru ortalama $24.15 \pm 3,41$ puan, 3. grup terazosin 5 mg kullanan olgularda IPSS skoru ortalama $21 \pm 3,35$ puan, 4. grup alfuzosin 10 mg kullanan olgularda IPSS skoru ortalama $24 \pm 4,86$ puan, ve 5. grup hiç tedavi almayan olgularda IPSS skoru ortalama $22.40 \pm 3,54$ puan idi. Gruplar arasında IPSS skorlaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9) ($p>0,05$).

Tablo 9. IPSS puanlaması

Gruplar	N	Minimum	Maksimum	Ortalama \pm Standart Sapma	P
Grup 1	25	14	31	$23.04 \pm 5,19$	P > 0,05
Grup 2	25	16	30	$24.15 \pm 3,41$	
Grup 3	25	16	31	$21.00 \pm 3,35$	
Grup 4	25	15	27	$24.00 \pm 4,86$	
Grup 5	45	14	31	$22.40 \pm 3,54$	

NIH-KPSI değerlendirmesine gore 1. grupta ağrı skorlaması ortalama 10.44±3.36, işeme 6.60±2.08, yaşam kalitesi ise 8.76±1.56, 2.grupta ağrı skorlaması ortalama 10.12±3.89, işeme 7.52±1.98, yaşam kalitesi ise 8.76±1.83, 3. grupta ağrı skorlaması ortalama 10.76±3.91, işeme 6.04±1,74, yaşam kalitesi ise 8.24±1,56, 4. grupta ağrı skorlaması ortalama 10.64±3,52, işeme 6.56±1,41, yaşam kalitesi ise 8.00±1,55’ idi. 5. grupta ise ağrı skorlaması ortalama 10.53±2,66, işeme 7.24±1,44, yaşam kalitesi ise 7.57±0,91’ idi. Gruplar arasında NIH-KPSI’ne gore yapılan değerlendirmede ağrı, işeme, yaşam kalitesi skorlamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 10) (p>0,05).

Tablo 10. NIH-KPSI Değerlendirmesi

	N	Ağrı			İşeme			Yaşam Kalitesi			p
		Min.	Maks	Ort.-Std Sapma	Min	Maks	Ort.-Std Sapma	Min	Maks	Ort.-Std Sapma.	
Grup 1	25	5	16	10.44±3,36	3	10	6.60±2,08	6	11	8.76±1,56	P > 0,05
Grup 2	25	5	16	10.12±3,89	4	10	7.52±1,98	7	11	8.76±1,83	
Grup 3	25	5	16	10.76±3,91	3	9	6.04±1,74	5	10	8.24±1,56	
Grup 4	25	6	16	10.64±3,52	4	9	6.56±1,41	5	10	8.00±1,55	
Grup 5	45	6	14	10.53±2,66	4	10	7.24±1,44	7	10	7.57±0,91	

Toplam 145 olgunun 75’inde (% 51,7) KP ve BPH, 70’ inde (48,3) ise sadece BPH saptandı. Grup 1’de 7 hastada (% 28) KP ve BPH, 18 hastada (% 72) ise BPH, grup 2’de 15 hastada (% 60) KP ve BPH, 10 hastada (% 40) ise BPH, grup 3’de 11 hastada (% 44) KP ve BPH, 14 hastada (% 56) ise BPH, grup 4’de 9 hastada (% 36) KP ve BPH, 16 hastada (% 64) ise BPH saptandı. Grup 5’de ise 33 (%73,3) hastada KP ve BPH, 12 (% 26,7) hastada ise BPH saptandı.

Alfa-bloker kullanan 100 hastadan , 58 (%58) hastada BPH 42 (%42) hastada ise BPH ve beraberinde KP tespit edildi. Alfa-bloker tedavi alan hasta grupları arasında BPH ve BPH ile beraberinde KP gorulme sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 11) (p>0,005).

Tablo 11. İlaç - Patoloji

Gruplar	Patoloji		Toplam	P
	BPH	BPH+Kronik Prostatit		
Doksazosin	18 (%72)	7 (%28)	25 (%100)	p>0,05
Tamsulosin	10 (%40)	15 (%60)	25 (%100)	
Terazosin	14 (%56)	11 (%44)	25 (%100)	
Alfuzosin	16 (%64)	9 (%36)	25 (%100)	
Toplam	58(%58)	42(%42)	100 (%100)	

İlaç kullanmayan 45 hastanın 12 (%26,7)' sinde BPH, 33 (%73,3)' ünde ise BPH ve beraberinde KP saptanmıştır. Alfa-bloker tedavi kullanan ve hiç tedavi kullanmayan hasta gruplarına bakıldığında alfa-bloker kullanan hastaların patoloji spesmenlerindeki KP sıklığı alfa-bloker kullanmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 12) (p<0,05).

Tablo 12. İlaç - Patoloji

Gruplar	PATOLOJİ		Toplam	p
	BPH	BPH+KRONİK PROSTATİT		
İlaç Kullanımı Var	58 (%58)	42 (%42)	100(%100)	P<0,05
İlaç Kullanımı Yok	12 (%26,7)	33 (%73,3)	45 (%100)	
Toplam	70 (%48,3)	75 (%51,7)	145 (%100)	

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Prostatit sık görülen bir sağlık sorunudur. Kişiyi güçsüz bırakan, rahatsız eden bir hastalık olup yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu hastalığın genel popülasyondaki prevalansının %5-8.8 olduğu bildirilmektedir ^[92]. Erişkin erkeklerin %50' sinde yaşamlarının herhangi bir döneminde prostatit semptomları gelişmektedir ^[93]. Prostatit prevalansı BPH ve prostat kanserinininkine yakındır. 50 yaş altındaki genç erkeklerde en sık konulan ürolojik tanı prostatit olurken yaşlı erkeklerde BPH ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıklıktadır ^[37]. Epidemiyolojik çalışmalar prostatitin BPH ve prostat kanserinin aksine tüm yaş gruplarında görüldüğünü göstermektedir. Yaşa özgü prevalans incelendiğinde en çok 20-49 yaşlarda görülür ve 70 yaş ve üzerinde yeniden artar. Prostatit tanısı olasılığı 85 yaşında %26 dır ^[39]. Amerika Birleşik Devletleri' nde her yıl yaklaşık 2 milyon kadar hastanın prostatit benzeri yakınmalarla kliniklere başvurduğu ve her yıl bu sayıya yaklaşık 267 000 hastanın eklendiği bilinmektedir ^[94, 95]. Bu sayılar prostatit yakınmasının neredeyse kalp hastalıkları ve diabetes mellitus gibi kronik hastalıklarla benzer prevalans oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Erkeklerde üriner sistemde taş hastalıkları ve prostat hastalıkları ile birlikte en sık görülen hastalık grubu olan enfeksiyonlar içinde en sık görülen kronik prostatitlerin ilk tanımlandığı 1815 yılından günümüze kadar yaklaşık 200 yıl geçmesine rağmen nedenleri, uygulanan tedaviler ve etiyopatogenezinin hala tartışmalı olarak kaldığı görülmektedir ^[96].

Prostatit konusunda en önemli gelişmelerden biri, 1960' larda Meares ve Stamey' in dört kap alt üriner traktus lokalizasyon testini tanımlaması olmuştur ^[97]. Bunu takiben, Drach tarafından bir sınıflandırma yapılmış ve yaklaşık otuz yıl süreyle yaygın olarak kullanılmıştır ^[98]. Kronik bakteriyel ve nonbakteriyel prostatitin etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Çeşitli mekanizmaların hastalığın gelişiminde etkili olduğu öne sürülmüştür Ancak pratikte görülen; nonbakteriyel prostatitin ya da prostatodininin etyolojisini aydınlatmaktaki yetersizlik, tedavide ilerleme sağlanamaması gibi sıkıntılar nedeniyle Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından (NIH) 1998 yılından itibaren akut bakteriyel prostatit, kronik bakteriyel prostatit, kronik pelvik ağrı sendromu (tip 3 kronik prostatit) ve asemptomatik enflamatuvar prostatit olmak üzere dört gruba ayrılarak yeni bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir. Bu sınıflandırma geniş ölçüde kabul görek yaygınlaşmıştır ^[99]. Ayrıca bir semptom skoru geliştirilmiştir. NIH-KPSI adı verilen semptom skoru birçok dile çevrilmiştir. Klinik ve araştırmalarda kullanılabilecek böyle bir sınıflama ve semptom skorunun geliştirilmesi bu konuda çalışmalar yapılmasını stimüle etmiştir. Yeni sınıflamaya göre en sık prostatit formu tip III kronik prostatit veya kronik

pelvik ağrı sendromudur. Bu sendrom kendi içinde inflamatuvar ve noninflamatuvar olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu tanımlayıcı ayırım prostat masajı ile elde edilen sekresyonda (EPS) lökosit seviyelerinin ölçülmesi ile yapılır ^[100].

Prostatitlerle ilgili birçok çalışma mikroorganizmaların sebep olduğu infeksiyöz bir etyolojiye bağlı olabileceğini düşündürmektedir. İlk olarak Nickel 1990 yılında hayvan modelinde bakteriyel prostatitin akut ve kronik safhalarını histolojik olarak ortaya koymuştur ^[101]. Sonrasında primatlarda yapılan bir çalışmada da E.Coli verilerek maymunda insana benzer prostatit gelişimi ortaya konmuştur ^[102]. Bu ve benzeri çalışmalar prostatit etiyolojisinde infeksiyöz faktörlerin etkinliğini ortaya koymaktadır. Bilinen sık rastlanan prostat patojenleri: Gram negatif üropatojenler (enterik bakteriler; e.coli, klebsiella, pseudomonas suşları) ^[97, 103], gr + enterokoklardır.(stafilokokkus aureus) Yeni çalışmalarda ise koagulaz negatif stafilokoklar, chlamidia, üreoplazma, anaeroplara, mantar (candida), trichomonas gibi patojenlerinde etkili olduğunu göstermektedir ^[103, 104].

Her üriner enfeksiyonda prostatit gelişmediği gibi her prostatit olgusunda da enfeksiyöz odak bulmak mümkün değildir. Prostatitli hastaların sadece %5-10'luk kısmında bakteriyel bir etyoloji saptanabilir. Yaklaşık %90 olguda etyoloji bilinmemektedir ^[105]. Kronik prostatitli hastalardan düşük oranlarda bakteri izole edilmesi ve antimikrobiyal tedaviye karşı yanıt oranlarının çok değişken olması, bu tablonun görüldüğü hastaların en azından önemli bir bölümünde bakterilerin dışında da etkenlerin olabileceğini düşündürmektedir ^[106].

İmmünolojik mekanizmaların etkiliği olabileceği yönünde birtakım bulgularda mevcuttur. Özellikle proinflamatuvar IL-8, TNF ve interferonun artması ile doku onarımı ve rejenerasyonunu sağlayan antiinflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve IL-1ra'nın azalmasının tanı ve patogenezden sorumlu olabileceği bildirilmiştir ^[107, 108]. Tip 3 kronik prostatitte ağrı nedenleri doku basıncının yüksek olması, semende urat kristalleri olması ve Nerve Growth Faktör [NGF] olarak sıralanabilir ^[109, 110]. NGF, IL-6, 10, mast hücreleri degranülasyonu, TNF- α , IL1- β , TGF- α ve TGF- β 1 tarafından artırılır. Sonuçta bu artış nörojenik enflamasyon yapar, C fiberlerini duyarlı hale getirir ve duyuşal nöronlarda substans P ile CGRP [Calcitonin gene related peptide] seviyelerini artırır. Prostat inflamasyonuna ikincil oluşan oksidatif stres nedeniyle artan PGE2'nin de endorfin seviyelerini azaltarak ağrıya neden olduğu bildirilmektedir ^[109-111].

Etiyolojide etkili olan bir diğere faktör ise disfonksiyonel işeme, intraprostatik duktal reflüdür. Patogenezde obstrüksiyona bağlı posterior üretrada gelişen basınç artışı intraprostatik intraduktal reflüyü arttırmakta, semptomları ve enflamasyonu

tetiklemektedir. Disfonksiyonel yüksek basınçlı işeme (%5-33) ve buna bağlı olarak intraprostatik duktal reflünün oluştuğu ve sonuçta mikroorganizmalar, antijenler, lökosit, spermatozoa, urat metabolitleri ve kreatinin aracılığının eşlik ettiği enflamatuvar reaksiyon oluşarak ağrı reseptörleri ile patogenezin başlatılmış olduğu bildirilmektedir. İntraprostatik duktal kanallara reflünün varlığını ilk kez Kirby gösterdi. Kirby ve ark., nonbakteriyel prostatit tanısı alan erkeklerin mesanesine karbon partikülü solüsyonu instile etmişler. Nonbakteriyel prostatitli erkeklerde cerrahi sonrasında karbon partiküllerini EPS, makrofajlar, prostatik asini ve duktal sistemde saptamışlar^[111]. Persson ve Ronquist, EPS' da yüksek urat ve kreatinin olmasını prostatik kanallara idrar reflüsü olmasına bağlamışlar^[112]. İnfeksiyon olmaksızın idrar ve urat gibi metabolitlerin prostat kanallarına geçişinin inflamatuvar yanıtı uyarabileceğini düşünmüşlerdir. Asidik idrarın reflüsü sonucu irritasyon, inflamasyon ve ağrı oluştuğu iddia edilmektedir. Prostat taşlarında yalnızca idrarda bulunan bazı moleküllerin bulunması bu teoriyi desteklemektedir^[113].

Çalışmamızda da prostat hipertrofisine bağlı gelişen mesane çıkım obstrüksiyonunun giderilmesi ile birlikte prostatik inflamasyonun azaldığı görülmektedir. Bu da intraduktal reflünün patogeneizde etkili olduğunu destekleyen bir bulgudur.

Yukarıda görüldüğü gibi etiyojisi bu kadar kompleks olan kronik prostatitin tedavisinde oldukça karışık ve komplekstir. Günümüze kadar literatürde kronik prostatitin medikal tedavisi ile ilgili olarak antibiyotik, alfa-bloker, antiandrojenler, not-steroid antiinflamatuvar ilaçlar [NSAİD], interstisyel sistit tedavisinde de kullanılan mukopolisakkarit yapıda olan ve bu özelliği nedeniyle üriner epiteli koruyan pentosan sülfat, immün modülatör ve sitokin inhibitörleri, fitoterapötik ajanlar, allopurinol gibi ilaçlar kullanılmıştır. Bunlara ek olarak fizik tedavi, perineal ya da pelvik taban masajı ve myofasial tetik noktaların tedavisi, biyofeedback, nöromodülasyon, akupunktur, çinko, gabapentin gibi yaklaşımlarla birlikte, haftada üç kez ejakülasyon gibi tedavi modelleri denenmiştir. Medikal yaklaşımların yanı sıra cerrahi tedavilerden; transüretal ve subtotal prostat rezeksiyonu, prostatın transüretal insizyonu, balon dilatasyonu, hipertermi, transüretal iğne ablasyonu ve radikal prostatektomi gibi yaklaşımların değişik başarı oranları bildirilmiştir^[114, 115]. Bu tedaviler içinde Avrupa Üroloji Derneği [EAU] kılavuzlarında sadece alfa-blokerler, antibiyotikler ve antiinflamatuvarların kullanımının öne çıktığı bilinmektedir^[116]. Antibiyotik tedavisinin özellikle tip 1 ve tip 2 prostatitte ilk tedavi yaklaşımı olduğu iyi bilinirken, tip 3 kronik prostatitte de kullanımı halen sorgulanmasına rağmen bu grup hastalarda yerinin olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Tip 3 kronik prostatitte alfa-blokerlerin etkinliği ise %33-57 arasında olup

en az 12-14 haftalık tedavi verilmesi önerilmektedir ^[117, 118]. Bizim çalışmamızda da olgular yalnızca alfa-bloker tedavi almışlardı ve bu tedavi ortalama 26,33 ay idi. Prostatik epitelin ve mesane boynunun alfa adrenerjik reseptörlerden zengin olduğu bilinmektedir. Alfa-blokerlerin verilmesi ile çıkım obstrüksiyonunun düzelebileceği, idrar akımının kolaylaşacağı ve dolayısı ile reflü oluşmayacağı düşünülebilir. Yine prostatit patofizyolojisinde sempatik aktivitenin artışının olduğu göz önüne alındığında alfa-blokerlerin etkili olacağı düşünülmelidir. Ayrıca bu tedavinin ağrı patolojisine indirekt ya da spinal korddaki α -1A ve α -1D adrenerjik reseptörleri antagonize ederek ağrıdan sorumlu Substans P' yi inhibe edip direk etki edeceği bildirilmektedir ^[119]. Yine benzer şekilde, Yang ve arkadaşları tarafından yapılan 734 hastanın değerlendirildiği 9 çalışmayı içeren bir meta analizde alfa- adrenerjik blokerlerin tip 3 kronik prostatit ve kronik bakteriyel prostatitte kullanımının NIH-CPSI ya da IPSS skorunda önemli oranda düzelmeye sağladığı, üriner semptomların azalmasında faydalı olduğu bildirilmiştir ^[120]. Cheah ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunda terazosinin etkisi randomize, plasebo kontrollü bir çalışmayla araştırılmıştır. 20-50 yaş arasındaki 43 hastaya terazosin 5 mg verilmiş, 43 hastaya ise plasebo uygulanmıştır. 14. hafta sonunda terazosin grubundaki hastaların %56' sında NIH-CPSI' daki yaşam kalitesi alanında anlamlı düzelmeye saptanmış ve bu düzelmeye plaseboya üstün bulunmuştur. Terazosin grubundaki hastaların %60' ında NIH-CPSI ağrı skoru %50' nin üzerinde düşmüştür. Bu oran plasebo grubunda %37 olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Toplam NIH-CPSI skorunda terazosin grubunda %57 oranında azalma saptanırken, plasebo grubunda bu oran %37 olmuştur. Ağrı, üriner semptomlar ve yaşam kalitesi skorları da plaseboya göre anlamlı düzeyde düşmüştür ^[121]. Araştırmacılar sonuç olarak alfa blokerlerin intraüretral basıncı azaltarak prostata idrar reflüsünü önlediği ve kronik prostatitte kombinasyon tedavisinin etkin olduğu sonucuna varmışlardır. Lopatkin ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 28 kronik nonbakteriyel prostatitli hastaya 2-3 hafta terazosin verilmiş, hastaların %96' sında semptomatik düzelmeye elde edilmiştir. Hastaların %82' sinde disuri ve %93' ünde ağrı azalmıştır. 1 ay sonra hastaların %33' ünde disüri tekrarlamış, %58' inde ise ağrı nüks etmiştir. Ancak tekrarlayan semptomların şiddetinin daha hafif olduğunu bildirilmiştir ^[122]. Gül ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada kronik pelvik ağrı sendromu tanısı konan 91 hasta 2 gruba ayrılmış, 1. gruba 2mg/gün terazosin verilmiş (47 hasta), 2. gruba ise (42 hasta) plasebo verilmiştir. 3 ay sonra hastalara IPSS formu doldurulmuş ve sonuçlar karşılaştırmıştır. 1. grupta IPSS 9.61 ± 1.61 ' den 6.25 ± 1.60 ' e düşmüştür. Plasebo grubunda IPSS 9.27 ± 1.88 iken, tedavi sonrası

8.81 $2\pm.66$ ' ya düşmüştür. İki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar terazosinin etkili bir tedavi olduğunu, ancak 3 aylık tedavinin yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır ^[123]. Bizim çalışmamızda da hastalar alfa bloker tedaviyi 6 ay ve daha uzun süre kullanmışlardır. Barbalias ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik abakteriyel prostatit tanısı konan 134 hasta (1.grup), prostatodini tanısı konan 72 hasta (2. grup), bakteriyel prostatit tanısı konan 64 hasta (3. grup) çalışmaya alınmıştır. 1.ve 2. gruptaki hastaların hepsinde yüksek üretral kapanma basıncı mevcutmuş ve masaj sonrası prostat sıvısında enflamatuvar bulgular mevcutmuş. Bu hastaların tümüne alfa-bloker verilmiştir. 3.gruptaki hastaların %50'sine alfa-bloker verilmiştir. 3.gruptaki tüm hastalara ve abakteriyel prostatitli ve pozitif EPS kültürlü hastaların yarısına antibiyoterapi uygulanmıştır. Hastalar ortalama 22 ay boyunca izlenmiştir. Alfa-bloker verilen bakteriyel prostatitli hastalarda rekürrens oranının anlamlı şekilde düştüğü ve semptomların birkaç ayda düzeldiği görülmüştür. Abakteriyel prostatitte sadece alfa-bloker verilen grupta kombinasyon grubuna göre daha düşük semptom rekürrensi görülmüştür. Barbalias ve arkadaşları sonuç olarak alfa blokerlerin kronik bakteriyel prostatitte ve kronik abakteriyel prostatitte kullanılabileceğini ve EPS pozitif hastalarda rekürrens oranlarını da düşürdüğünü ortaya koymuşlardır ^[76]. Mehik ve arkadaşlarının alfuzosin ile yaptığı bir çalışmada 6 ay boyunca bir gruba alfuzosin 10 mg verilmiş (17 hasta), bir gruba plasebo verilmiş (20 hasta), diğer gruba da antiinflamatuvar verilmiştir (29 hasta). 6. ay sonunda alfuzosin grubunda, plasebo ve kontrol gruplarında toplam NIH –CPSİ skorunda sırasıyla 9.9, 3.8 ve 4.3 puanlık azalma olmuş ve bu azalmanın alfuzosin grubu için anlamlı olduğu bulunmuştur. Özellikle ağrı skorundaki azalmanın diğer 2 gruba göre anlamlı olduğu bulunmuştur. Fakat üriner semptomlar ve yaşam kalitesi alanlarında 3 grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır^[124]. Nickel ve arkadaşlarının tamsulosin ile yaptığı çalışmada, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromlu 58 hastanın 30' una tamsulosin 0,4mcg günde tek doz verilmiş, diğer hastalara da plasebo verilmiştir. Hastaların tedavi öncesi, 15. ve 45. günlerde NIH-CPSİ skorlarına bakılmıştır. Toplam NIH-CPSİ skoru 45.günde tamsulosin grubu lehinde anlamlı olarak düşmüştür (ortalama -3,6, p<0,01). Ağrı skoru(-2,3), üriner semptomlar skoru(-2,3) ve yaşam kalitesi skoru(-2,1) da plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşmüştür. Ancak 15. günde iki grup arasında anlamlı bir fark olmamıştır ^[119].

BPH ve prostatit birlikteliği patoloji spesimenlerinde %54 olarak bildirilmiştir ^[39-125]. Otopsi serilerinde herhangi bir prostat hastalığı tanımlanmamış olguların %44' ünde,

prostat dokusu örneklerinde inflamasyon bulunmuştur. En sık görülen inflamasyon şekli, stromada, prostat asinilerin hemen yakınındaki lenfositik infiltrasyondur [39].

Bizim çalışmamızda da alfa bloker kullanan 100 hastadan, 58 (%58) hastada BPH 42 (%42) hastada ise BPH ve beraberinde KP tespit edilmiştir. Alfa bloker kullanan hasta grupları arasında BPH ve BPH ile beraberinde KP görülme sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İlaç kullanmayan 45 hastanın 12 (%26,7)' sinde BPH, 33 (%73,3)' ünde ise BPH ve beraberinde KP saptanmıştır. Olguların tümü değerlendirildiğinde 145 olgudan histopatolojik olarak prostatit saptanan olgular 75 (%51,7), saptanmayan olgular 70 (%48,3) olarak tespit edilmiştir. Alfa bloker kullanan hastaların patolojik spesmenlerinde histopatolojik olarak kronik prostatit sıklığı alfa bloker kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgumuz literatür ile uyumludur.

Son yıllarda tek başına antibiyotik, tek başına alfa bloker ya da tek başına antienflamatuvar tedavi yaklaşımı yerine etyopatogenezdeki kompleks yapıdan hareketle kombine tedavi verilmesinin daha etkili olabileceği düşünülerek çok sayıda araştırma yapıp sonuçları bildirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında verilen kombine tedavinin monoterapiye göre etkin olmadığı belirtilmektedir. Yine ülkemizden İstanbulluoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastalar; plasebo grubu, antibiyotik + antienflamatuvar alan grup ve antibiyotik + alfa-bloker alan gruplar olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Antibiyotik ile kombine edilen alfa-bloker ve antienflamatuvar tedavilerinin etkili olduğunu ancak alfa-bloker ve antibiyotik birlikteliğinin diğer tedavilere göre daha da etkili olduğu sonucuna varıldığını bildirmişlerdir [126]. Dong Soo Park, Jeong Yun Shim' de yapmış oldukları çalışmada 17 BPH'li hastayı operasyon öncesi hiç medikal öyküsü olmayanlar, operasyon öncesi en az 6 ay süreyle doksazosin 4 veya 8 mg ile birlikte finasterid 5 mg kullananlar ve sadece doksazosin 4 veya 8 mg kullananlar olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve patoloji spesmenlerini değerlendirmişlerdir. TUR-P sonrası patoloji spesmenleri histopatolojik olarak değerlendirildiğinde doksazosin 4 veya 8 mg kullanan hasta grubunda prostat enflamasyonunun istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunduğunu ve finasteridin ise anjiogenezi inhibe ettiği için prostatta ki antienflamatuvar reaksiyonu engellediğini ifade etmişlerdir. Ancak araştırmacılar çalışmalarında olgu sayısının yetersiz olduğunu belirtmişlerdir [127].

Bizim çalışmamızda da alfa bloker kullanan hastalarda histopatolojik olarak kronik prostat insidansı tedavi almayan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç olarak; alfa-bloker grubu ilaçların mesane çıkım obstrüksiyonunu azaltmak suretiyle yüksek basınçlı işemeyi ve retrograd prostatik intraduktal reflüyü önleyerek prostat bezinde enflamasyonu önlediğini düşünmekteyiz. Tüm prostatitlerin %90-95' ini oluşturan ve etyopatogenezi oldukça kompleks olup hem hekim hem de hasta için zor bir grubu oluşturan kronik prostatitte alternatif tedavi arayışları hala sürmektedir. Biz kronik prostatitli hastaların bir kısmında alfa-bloker tedavisinin yeri olduğunu düşünmekteyiz. Ancak alfa-blokerlerin gerçek etkinliğini gösterecek geniş olgu sayısına sahip plaseboyla karşılaştırmalı kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmalar ve metaanalizlere ihtiyaç bulunduğu söylenebilir.

8. ÖZET

BPH nedeniyle alfa-bloker kullanmasına rağmen cerrahi tedavi yapılmak zorunda kalınan olguların patoloji spesmenlerindeki kronik prostatit insidansı.

Amaç: Bu çalışmada BPH nedeniyle alfa-bloker tedavi alan ve opere edilmek zorunda kalınan hastaların, patoloji spesmenlerinde karşılaşılan kronik prostatit sıklığını araştırarak alfa-reseptör blokerlerinin kronik prostatit gelişimini önlemedeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal Ve Metod: 2006 Mart - 2009 Aralık tarihleri arası Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında BPH ön tanısı konan, alfa-bloker tedavi başlanan ve tedaviden fayda görmeyerek opere edilen 285 hasta retrospektif olarak tarandı. PSA değerleri normal sınırlarda olan, IPSS ve NIH-KPSI formları doldurulan, kronik prostatit semptomu ve bulgusu olmayan tam idrar tetkikleri ve idrar kültürleri steril olan toplam 145 hastadan 100 hasta kullandıkları alfa-bloker tedaviye göre 4 gruba ayrıldı. Tedavi almayan 45 hasta ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. Olguların patoloji spesmenleri histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Alfa-bloker kullanan 100 hastadan, 58 (%58) hastada BPH 42 (%42) hastada ise BPH ve beraberinde KP tespit edilmiştir. Alfa-bloker kullanan hasta grupları arasında BPH ve BPH ile beraberinde KP görülme sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). İlaç kullanmayan 45 hastanın 12'sinde (%26,7) BPH, 33'ünde (%73,3) ise BPH ve beraberinde KP saptanmıştır. Alfa-bloker tedavi kullanan ve hiç tedavi kullanmayan hasta gruplarına bakıldığında alfa-bloker kullanan hastaların patoloji spesmenlerindeki KP sıklığı alfa-bloker kullanmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: Prostatitlerin %90-95' ini oluşturan ve etyopatogenezi oldukça kompleks olan kronik prostatitte tedavi arayışları hala sürmektedir. Biz kronik prostatitli hastaların bir kısmında alfa-bloker tedavisinin yeri olduğunu düşünmekteyiz. Ancak alfa-blokerlerin gerçek etkinliğini gösterecek geniş olgu sayısına sahip plaseboyla karşılaştırmalı kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmalara ve metaanalizlere ihtiyaç bulunduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Beningn prostat hiperplazisi, kronik prostatit, alfa bloker

9. SUMMARY

Affection of alpha-receptor blockers to prevent development of chronic prostatitis through researching chronic prostatitis pathology frequency at coincided after operation specimens who have alpha-blocker treatment due to BPH, and have to be operated.

Objective: To research affection of alpha-receptor blockers to prevent development of chronic prostatitis through researching chronic prostatitis pathology frequency at coincided after operation specimens who have alpha-blocker treatment due to BPH, and have to be operated and in this study.

Material and Method: Between 2006 March-2009 December in Selcuk University Meram Medical Faculty, Department of Urology, 285 patients were pre diagnosed as BPH, and who treated with alpha-blocker then those who get no benefits from treatment were operated were screened retrospectively. 100 patients from total 145 patients whose PSA values are in normal limits, whose IPSS and NIH-KPSI forms are filled, who have no chronic prostatitis symptom and finding, whose full urine analysis and urine culture are sterile were divided into 4 groups in accordance with their using alpha-blocker treatment. 45 patients who don't get treatment were considered as control group. Pathology specimens of patients were evaluated as histopathology according to groups.

Findings: BPH was determined at 58 (58%) patients and BPH and chronic prostatitis was determined at 42 (42%) patients from totally 100 (100%) patients who take Alpha-blocker. No any meaningful difference was determined among patient groups who use alpha-blocker and frequency of only BPH, BPH and chronic prostatitis ($p>0,05$). BPH was determined at 12 (26,7%) patients and BPH and chronic prostatitis was determined at 33 (73,3%) patients from totally 45 (100%) patients who don't take medicine. When the patients groups who take Alfa-blocker treatment and who don't get any treatment are considered, it has been found meaningfully that the chronic prostatitis frequency at pathology specimens of patients who take alpha-blocker is statically lower than the patients who don't use alpha-blocker ($p<0,05$).

Conclusion: Alternative treatment searches still continue for 90-95% of all prostatitis who constitute chronic prostatitis and whose etiopathogenesis were extremely complex. We think that alpha-blocker treatment may be used at some of patients with chronic prostatitis. But, it can be said that meta analyses and high level evidence randomize controlled studies that will show real efficiency of alpha-blockers and have large case number and comparable with placebo are needed.

Key words: Benign prostate hyperplasia, chronic prostatitis, alpha blocker

10. KAYNAKLAR

1. Nickel JC: Prostatitis: Myths and realities. *Urology*, 51:362-366,1998.
2. M.Uğur Mungan, A. Erdem Canda: Kronik prostatitler; Üriner Sistem Enfeksiyonları Özel Sayısı Türkiye Klinikleri Üroloji Cilt:1,Sayı 2, 2004 syf:121.
3. Warren WJ. Catheter associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(4): 299-303.
4. Dikson JS, Gosling JA. Macroanatomy of the prostate. Kirby R, McConnell J,Fitzpatrick J, Roehrborn C, Boyle P (eds). *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*. Oxford. Synthelabo 1-10, 1996.
5. Raymond WA, Leong AS, Bolt JW, Milios J, Jose JS. Growth fractions in human prostatic carcinoma determined by Ki-67 immunostaining. *J Pathol* 1988; 156: 161-167.
6. Estein JJ. The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). *Stenberg's diagnostic surgical pathology, Volume 2*.Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins 2083-2132, 2004.
7. Baydınç C. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı, Temel Üroloji, G.O. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N., Editör. 1998. p. 3-27.
8. Başaklar C. Ürogenital sistem. Langman's Medikal Embriyoloji. Ankara, Palme Yayıncılık 246-282, 1993.
9. Polat S. Ürogenital sistem. Yıldırım M, Okar Y,Dalçık H (eds). İnsan Embriyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 303-348, 2002.
10. McNeal JE. Prostate. Stenberg SS (ed.). *Histology for Pathologists*. Second ed.Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 997-1018, 1997.
11. Mawhinney M: The extracellular matrix and cellular proliferation in etiology of benign prostatic hyperplasia .In Ackerman R,Schroeder FA(eds);Prostatic hyperplasia :Etiology ,surgical and conservative manegement .Berlin;New York :de Gruyter ,1989,pp 55-62.
12. Xue Y,van der Lak KJ, Smedts F,et al :Neuroendocrine cellsduring human prostate development :Does neuroendocrine cell density remain constant during fetal as well as postnatal life ?Prostate 2000;42:116-123.
13. Lilja H.: Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostatespecific antigen. *World J Urol*, 11: 188, 1993).
14. Benson M. C, Whang IS, Olsson CA. et al.: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*, 147: 817, 1992.
15. Dalton DL.: Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*, 33: 465, 198929.
16. Carter, H. B., Morrell, C. H., Pearson, J. D. et al.: Estimation of prostaticgrowth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res*, 52: 3323, 1992.
17. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS. et al.: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*, 154: 407, 1995.
18. Armitage TG ,Cooper EH ,Newling DW ,Robinson MR ,and Appleyard I:The value of the measurement of serum prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer.*Br J Urol* 62 :584-589 ,1988.
19. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ.: Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology*, 50: 239, 1997.

20. Stamey TA.: The role of prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of prostatic adenocarcinoma. *Urologe A*, 29: 52, 1990.
21. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ. et al.: Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*, 42: 276, 1993.
22. Guess HA, Heyse, J. F., Gormley, G. J.: The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 22: 31,1993.
23. Yuan, J. J., Coplen, D. E., Petros, J. A. et al.: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol*, 147: 810, 1992.
24. Neal, D. E., Jr., Clejan, S., Sarma, D. et al.: Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate*, 20: 105, 1992.
25. Catalona WJ, Richie JP, Ahman FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Result of multicenter clinical trial of 6630 men *J Urol* 1994;151:1283.
26. Babaian, R. J., Johnston, D. A., Naccarato, W. et al.: The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol*, 165: 757, 2001.
27. Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology*. 1999; 53: 1.
28. Coffey DS. and Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990; 17:461.
29. Isaacs J., Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate*, 1984. 5: p. 545.
30. Walsh, P., Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia, in *Campbell's Urology*, R. Walsh, Vaughan, Wein: Editor. 1998. p. 1429-1452.
31. Akdaş A., H. Çam and H. Özveri, Benign prostat hiperpazisi, in *Temel Üroloji*, Anafarta K. et al, Editors. 1998: p. 833-853.
32. Bary MJ, Cockett ATK, Holtgrawc HL, et al: Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia . *J Urol* 1993;150:351-358.
33. Resnick M, Ackernan R, Bosch J, Cidre J, Foo K, Frand I. Fifth International Consultation on BPH, Benign Prostatic Hyperplasia. Plymbridge Distributions; 2000:p.169-88.
34. Roehrborn C, Rhodes T, Girman, CJ, Hanson KA, Collins, GN, Sech SM, et al. Corelation between size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology* 1997;49-59.
35. Mebust W, Holtgreve H, Cockett A et al. Transurethral protatectomy: immediate and postoperative complications: a comparative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol* 1989 ;141:243-7).
36. Gerber GS, Goldfisher ER, Karrison TG, Bales GT . Serum creatinin measurement in men with kower urinary tract symptoms secondary to bening prostatic hperpasia. *Urology* 1997;49:697-702).
37. McNaughton Collins, M., Pontari, M. A., O'Leary, M. P. et al.: Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: The Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen Intern Med*, 16: 656, 2001.

38. Moon,T.D.Questionnaire survey of urologist and primary care physicians diagnostic and treatment practises for prostatitis. *Urology*;50:543-547,1997.
39. Nickel, J.C.: Prostatitis and Related Conditions. In Walsh,P.C.,Retik,A.B., Vaughan,E.D.,Jr., Wein,A.J.,(eds): *Campbell's Urology*, Eight edition, Vol.1, WB Saunders,2002, pp:603-630.
40. Nickel,J.C., Downey,J.,Young,I., Boag,A.: Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol*,84:976-981,1999.
41. Bruce,A.W.,Chadwick,P.,Willet,W.S.:The role of chylamidiae in genitourinary disease.*J Urol*, 126:625-629,1981.
42. Mayo,M.E.,Ross,S.O. and Krieger,J.N.: Few patients with "chronic prostatitis" have significant bladder outlet obstruction. *Urology*,52:417,1998.
43. Krieger,J.N.,Jacobs,R.,Ros,S.O.:Detecting urethral and prostatic inflammation in patient with chronic prostatitis.*Urology*,55:186-192,2000.
44. Isaacs,J.T.:Ureaplasma urealyticum in the urogenital tract in the patients with chronic prostatitis or related symptomatology. *Br J Urol*,72:918-921,1993.
45. Barbalias,G.A., Meares,E.M., Sant,G.R.: Prostatodynia: Clinical and urodynamic characteristics. *J Urol*,130:514-517,1983.
46. Kaplan,S.A.,Te,A.E.,Jacobs,B.Z.:Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck.*J Urol*, 152:2063-2065,1994.
47. Kumon,H.:Detection of a local prostatic immun response to bacterial prostatitis. *Infection*;20:5236-5238, 1992.
48. Shortliffe,L.M.,Elliot,K.,Sellers,R.G.: Measurement of urinary antibodies to crude bacterial antigen in patients with chronic bacterial prostatitis. *J Urol*,141:632-636,1989.
49. Alexander,R.B., Ponniah,S.,Hasday,J.,Hebel,J.R.:Elevated levels of proinflammatory cytokins in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.*Urology*,52:744-749,1998.
50. Nadler,R.B.,Koch,A.E.,Campbell,P.L.:Interleukin IL-1 beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol*,164:214-218,2000.
51. Persson B.E.,Ronquist,G.:Evidence for a mechanistic associaton between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol*, 155:958-960, 1996.
52. Neal,D.E.Jr.,Moon,T.D.:Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire. *Urology*,43:460-465,1994.
53. Nickel,J.C., Sorensen,R.Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: A randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assesment questionnaires. *J Urol*,155:1950-1954,1996.
54. Krieger,J.N.,Egan,K.J.,Ros,S.O.:Chronic pelvic pain represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis".*Urology*;48:715-721,1996.
55. Brahler,E.,Wurz,J.,Unger,U.:The "Giessen Prostatitis Symptom Score"(GSS): Standardization of the questionnaire and prevalance of symptoms(Abstract.) *J Urol*, 157(suppl 4):239,1997.
56. Chiang,P., Sai,E.M.,Chiang,C.P.:Pilot Study of Transurethral Needle Ablation (TUNA) in Treatment of Nonbacterial Prostatitis. *Journal of Endourology*. October 1997, 11(5): 367-370. doi:10.1089/end.1997.

57. Litwin MS, McNaughton Collins M, Fowler FJ Jr, The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol*. 1999 Aug;162(2):369-75.
58. Yavascaoglu,I.,Oktay,B.,Simsek,U.,Ozyurt,M.:Role of ejaculation in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Urol*,6:130-134,1999.
59. Krieger,J.N.,Jacobs,R.,Ros,S.O.:Detecting urethral and prostatic inflammation in patient with chronic prostatitis.*Urology*,55:186-192,2000.
60. Theodorou,C.,Konidaris,D.,Moutzouris,G.,Becopoulos,T.:The urodynamic profile of prostatodynia. *BJU Int*,84:461-463,1999.
61. De la Rosette JJ, Giesen RJ, Huynen AL.:Automated analysis and interpretation of transrectal ultrasonography images in patients with prostatitis.*Eur Urol*,27:47-53,1995.
62. Berger RE, Krieger JN, Rothman I.: Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation..! *Urol*,157:863-865,1997.
63. Nickel,J.C.,Downey,J.,Johnston,B.,Clark,J.and The Canadian Prostatitis Reserch Group: Predictors of patients response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome:A prospective multicenter clinical trial. *J Urol*, 165:1539- 1544,2001.
64. Ruggieri,M.R.,Braverman,A.S.,Filer-Marten,S.:Bioceimical markers for inflammation and glands that contribute to the semen in chronic prostatitis patients. *J Urol*,163(suppl):26, 2000.
65. Nadler,R.B.,Koch,A.E.,Campbell,P.L.:Interleukin IL-1 beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol*,164:214-218,2000.
66. Hochreiter,W.W.,Nadler,R.B.,Koch,A.E.:Diagnostic value of serial cytokine changes in expressed prostatic secretions. *J Urol*,163(Suppl):24,2000.
67. Tanner,M.A.,Shoskes,D.E.,Shahed,A.,Pace,N.R.:Prevalence of Corynebacterial 16S rRNA sequences in patients with bacterial and "non-bacterial" prostatitis. *J Clin Microbiol*, 37:1863-1870,1999.
68. McNaughton-Collins,M.,Fowler,F.J.,Elliott,D.B.:Diagnosing and treating chronic prostatitis: Do urologists use the four glass test? *Urology*;55:403-407,2000.
69. Moon,T.D.:Questionnaire survey of urologist and primary care physicians diagnostic and treatment practises for prostatitis.*Urology*;50:548-547, 1997
70. Nickel,J.C., Nigro,M., Valiquette,L.:Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. *Urology*,52:797-802,1998.
71. Yamamoto,M.,Hibi,H.,Shatoshi,A.,Miyake,K.:Chronic bacterial prostatitis treated with intraprostatic injection of antibiotics. *Scand J Urol Nephrol*,30:19-21,1996.
72. Bjerklund,J.T.,Gruneberg,R.N.,Guibert,J. Hofstetter,A., Lobel,B., Naber,K.G., Palou,R.J., van Cangh,P.J.: The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: A concensus statement.*Eur Urol*,34:457-466,1998.
73. Galley,H.F.,Nelson,S.J.,Dubbels,A.M.,Webster,N.R.:Effect of ciprofloxacin on the accumulation of interleukin-6, interleukin-8 and nitrite from a human endothelial cell model of sepsis.*Crit Care Med*,25:1392-1395,1997.
74. De la Rosette JJ, Karthaus HF, van Kerrebroeck PE, et al. Research in 'prostatitis syndromes': the use of alfuzosin (a new alpha 1-receptor-blocking agent) in patients mainly presenting with micturition complaints of an irritative nature andconfirmed urodynamic abnormalities. *Eur Urol* 1992; 22:222-227.
75. Neal,D.E.Jr.,Moon,T.D.:Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire. *Urology*,43:460-465,1994.

76. Barbalias,G.A.,Nikiforidis,G.,Liatsikos,E.N.:Alpha blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol*, 159:883-887,1998.
77. Nickel,J.C.,Gittleman,M.,Malek,G.:Effects of rofecoxib in patients with chronic nonbacterial prostatitis: A placebo controlled pilot study.*J Urol*,165(suppl):27 (abstract #114), 2001.
78. Nickel, J.C., Johnstone,B., Downey, J.: Pentosanpolysulfate therapy for chronic nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome category ULA): A Prospective multicenter clinical trial. *Urology*,56:413-417,2000.
79. Holm,M.,Meyhoff,H.H.:Chronic prostatic pain: A new treatment option with finasteride? *Scand J Urol Nephrol*,31:213-215,1996.
80. Leskinen,M.,Lukkarinen,O.,Marttilla,T.:Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: A double-blind, placebo controlled, pilot study. *Urology*;53:502-505,1999.
81. Buck,A.C.,Rees,R.W.M.,Ebeling,L.:Treatment of chronic prostatitis and prostatodynia with pollen extract.*Br J Urol*,4:496-499,1989.
82. Rugendorff,E.W.,Weidner,W.,Ebeling,L.:Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br J Urol*,71:433-438, 1993.
83. Shoskes,D.A.,Zeitlin,S .I.,Shahed, A.,Rajfer,J.:Quercetin in men with category HI chronic prostatitis:A preliminary prospective, double-blind, placebo controlled trial. *Urology*,34:960-963,1999.
84. Persson B.E., Ronquist, G., Ekblom, A.:Ameliorative effect of allopurinol on nonbacterial prostatitis: A paralel double-blind controlled study. *J Urol*,155: 961-964,1996.
85. Nickel,J.C., Siemens,D.R.,Lundie,M.J.:Allopurinol for prostatitis:Where is the evidence? *Lancet*,347:1711-1712,1996.
86. Hennenfent,B.R.,Feliciano,A.E.Jr.:Changes in white blood cell counts in men undergoing thrice-weekly prostatic massage, microbial diagnosis and antimicrobial therapy for genitourinary complaints. *Br J Urol*,81:370-376, 1998.
87. Suzuki,T.,Kurokawa,K.,Suzuki,K.:Transurethral balloon laser hyperthermia for chronic nonbacterial prostatitis.:A clinical trial. *Int J Urol*,2:29-32, 1995.
88. Nickel,J.C.:Effective office management of chronic prostatitis. *Urol Clin North Am*;25:677-684,1998.
89. Serel,T.A.,Kosar,A.,Osturk,A.:Treatment with neodymium:Yag laser in patients with chronic prostatitis:A preliminary report. *Int Urol Nephrol*,29:53-58, 1997.
90. Sahin,A.,Eiley,D.,Goldfischer,E.R.:The invitro bactericidal effect of microwave energy on bacteria that cause prostatitis. *Urology*,52:411-415,1998.
91. Vassily,O.,Andrey,S.,Evgenii,D.:Efficacy of transrectal microwave hyperthermia (TRMH) in the treatment of chronic prostatitis.A randomized sham controlled comparative study. *J Urol*,161(Suppl):33A, 1999.
92. Nickel JC Chronic Prostatitis: Current consepts and antimicrobial Therapy. *Infect Urol* 2000;13(5a):22-8.
93. Krieger JN, Weidner W. Prostatitis: Ancient history and new horizons. *World J Urol*, 2003: 21; 51-3.
94. Erdemir F, Parlaktaş BS, Uluocak N. Prostatitlerin Patofizyolojisi, tamısı, tedavisi ve değerlendirilmesindeki yenilikler. *Üroloji Bülteni*, 2007: 18; 147- 55.
95. Schappert S. National Ambulatory Medical Care Survey, *Vital Health Stat*, 1991;13:1004-16.

96. Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: A gold standard ? *Andrologia*, 2003; 35: 160.
97. Meares EM Jr, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5: 492-518.
98. Drach GW, Fair WR, Meares EM, et al. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: Prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 1978;120: 266.
99. Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282: 236-237.
100. Shahed AR, Shoskes DA. Oxidative stress in prostatic fluid of patients with chronic pelvic pain syndrome: correlation with gram positive bacterial growth and treatment response. *J Androl* 2000;21: 669-675.
101. Nickel JC, Olson ME, Costerton JW. Rat model of experimental bacterial prostatitis. *Infection*. 1991;19 Suppl 3:S126-30.
102. Neal DE Jr, Dilworth JP, Kaack MB, Didier P, Roberts JA. Experimental prostatitis in nonhuman primates: II. Ascending acute prostatitis. *Prostate*. 1990;17(3):233-9.
103. Drach GW. Prostatitis; Man's hidden infection. *Urol. Clin North Am* 2:499,1975.
104. De la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, et al: Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. *Urology* 1993,41: 301-307.
105. Lobel B. Chronic prostatitis: What we know, what we don't know and what we should do? In: *ESU Course Handout*, 149-161, Istanbul, 2005.
106. Anderson RU. Management of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am*, 2002: 29; 235-8.
107. Khadra A, Fletcher P, Luzzi G. Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis. *BJU Int*, 2006; 97: 1043-6.
108. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2002; 59: 603-8.
109. Lou JG, Dong J, Zheng YC. Increased oxidative stress and damage in patients with chronic bacterial prostatitis. *Biomed Environ Sci*, 2006: 19; 481-6.
110. Hosseini A, Herulf M, Ehren I. Measurement of nitric oxide may differentiate between inflammatory and non-inflammatory prostatitis. *Scand J Urol Nephrol*, 2006; 40: 125-30.
111. Kirby RS, Lowe Bultitude MI, et al. Intraprostatic urinary reflux: an etiological factor in abacterial prostatitis. *Brit J Urol* 1982;54: 729-731.
112. Persson BE, Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol* 1996; 155: 958-960.
113. Sutor DJ, Wooley SE. The crystalline composition of prostatic calculi. *Br J Urol* 1974; 46: 533-535.
114. Nickel JC, Forrest JB, Tomera K, Hernandez-Graulau J, Moon TD. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study. *J Urol*, 2005; 173: 1252-5.
115. Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, 2004; 171: 284-8.

116. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, Williams C. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology, 2009: 14-8.
117. Lu M, Zhao ST, Wang SM. Alpha-blockers and bioflavonoids in men with chronic nonbacterial prostatitis (NIH-IIIa): A prospective, placebo-controlled trial. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2004; 25: 169-72.
118. Mishra VC, Browne J, Emberton M. Role of alpha-blockers in type III prostatitis: a systematic review of the literature. *J Urol*, 2007; 177: 25-9.
119. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol*, 2004; 171: 1594-7.
120. Yang G, Wei Q, Li H, Yang Y, Zhang S, Dong Q. The effect of alpha-adrenergic antagonists in chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Androl*, 2006; 27: 847-52.
121. Cheah PY, Yuen KH, Teh CL et al. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2003 Feb;169(2):592-6.
122. Lopatkin NA, Apollikhin OI, Sivkov AV et al. Results of monotherapy with terazosin (kornam) in chronic infectious prostatitis patients. *Urologia*. 2002 Sep-Oct;(5 Suppl):37-52. Russian.
123. Gül O, Eroğlu M, Ozok U. Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. *Int Urol Nephrol*. 2001;32(3):433-6.
124. Mehik A, Alas P, Nickel JC, Sarpola A et al. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology*. 2003 Sep;62(3):425-9.
125. Müezinoğlu T., Lekili M., Asan Ç., Büyüksu C: BPH'li Hastalarda Kronik Prostatit ve Postoperatif Üriner Enfeksiyon Bağlantısı *The Medical Journal of Kocatepe* 5: 43 / 46 Eylül 2004 Afyon Kocatepe Üniversitesi.
126. İstanbulluoğlu MO, Gürbüz R, Güven S, Pişkin MM, Kılınç M. İnflamatuvar Kronik Pelvik Ağrı Sendromu Tedavisinde Antibiyotik + Antiinflamatuvar ve Antibiyotik + Alfa – bloker Tedavilerinin Plasebo ile Karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Dergisi* 2008; 4: 217-26.
127. Dong Soo Park, Jeong Yun Shim Histologic Influence of Doxazosin and Finasteride in Benign Prostatic Hyperplasia Accompanying Chronic Inflammation *Urol Int* 2008;81:441–446.

11. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Kılınç ve değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Arslan, Prof. Dr. Recai Gürbüz, Prof. Dr. Kadir Yılmaz, Prof. Dr. İ.Ünal Sert, Prof. Dr. Giray Karalezli, Prof. Dr. Talat Yurdakul, Prof. Dr. Ahmet Öztürk, Yrd. Doç. Selçuk Güven ve Yrd. Doç. Mesut Pişkin' e teşekkür ederim.

Tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Kadir Yılmaz' a, tezimin hazırlanma aşamasında yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına, bana destek olan değerli eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ümit ÖZDEMİR