



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK PELVİK AĞRI SENDROM'LU ERKEKLERDEKİ SEMİNAL
PLAZMA TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA VE İNTERLÖKİN 1
BETA DÜZEYLERİNİN, TANI VE TEDAVİ YANITIYLA İLİŞKİSİ**

Dr. Onur KEKİLLİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2005



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK PELVİK AĞRI SENDROM'LU ERKEKLERDEKİ SEMİNAL
PLAZMA TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA VE İNTERLÖKİN 1
BETA DÜZEYLERİNİN, TANI VE TEDAVİ YANITIYLA İLİŞKİSİ**

Dr. Onur KEKİLLİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. İsmet Yavaşcaoğlu

BURSA - 2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET.....	ii-iii
SUMMARY.....	iv-v
GİRİŞ.....	1-6
GEREÇ VE YÖNTEM.....	7-8
BULGULAR.....	9-11
TARTIŞMA.....	12-14
KAYNAKLAR.....	15-17
TEŞEKKÜR.....	18
ÖZGEÇMİŞ.....	19

ÖZET

KRONİK PELVİK AĞRI SENDROM'LU ERKEKLERDEKİ SEMİNAL PLAZMA TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA VE İNTERLÖKİN 1 BETA DÜZEYLERİNİN, TANI VE TEDAVİ YANITIYLA İLİŞKİSİ

Amaç: Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS) sık konulan bir tanı olup tam olarak anlaşılammış bir durumdur. Tanı genellikle semptomlara dayalı olup, başlıca tedavi ise hastaya güven verme ve kanıtlanmış bir enfeksiyon olmamasına karşın antibiyotik ve antiinflamatuvar ilaçlardan oluşur. Biz bu çalışmada, KPAS'lı hastaların seminal plazmalarındaki tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) ve interlökin 1 beta (IL-1 beta) düzeylerinin, tanı ve tedavideki önemini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: KPAS'lı 25 erkek ve gönüllü 8 normal erkekten semen örnekleri alındı. Seminal plazma TNF-alfa ve IL-1 beta düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Siprofloksasin tedavisinden sonra KPAS'lı hastalarda bu semen sitokin düzeyleri, tekrar ölçüldü. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası kronik prostatit semptom indeksi (KPSİ) ile değerlendirildi. Hastalar, tedavi öncesi sitokin düzeylerine göre beş gruba ayrıldı. Bu gruplar, tedavi sonrası KPSİ ve sitokin düzeylerine göre karşılaştırıldı.

Bulgular: KPAS'lı hastaların TNF alfa ve IL-1 beta düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksekti ($p<0,05$). KPAS'lı erkeklerin, KPSİ ile semen TNF alfa ve IL-1 beta düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon saptandı. Tedavi sonrasında, tüm grupların KPSİ ve sitokin düzeylerinde azalma saptandı ancak bu azalma yalnızca tedavi öncesi sitokin düzeyleri en yüksek olan iki grupta anlamlıydı ($p<0,05$).

Sonuç: Seminal plazma TNF alfa ve IL-1 beta düzeyi ölçümleri, hangi KPAS'lı hastaların antibiyotik tedavisinden fayda görebileceğinin belirlenmesinde yardımcı olabilir ve gereksiz antibiyotik kullanımını önleyebilir.

Anahtar kelimeler: Kronik pelvik ağrı sendromu, TNF alfa, IL-1 beta, siprofloksasin

SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF SEMINAL PLASMA TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA AND INTERLEUKIN 1 BETA LEVELS IN MEN WITH CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME WITH DIAGNOSIS AND TREATMENT RESPONSE

Purpose: Chronic pelvic pain syndrome (CPPS) is a common diagnosis, but the condition is poorly understood. Diagnosis usually depends on the symptoms and treatment mainly consists of reassurance and antiinflammatory medications and antibiotics in the absence of a documented infection. In this study, we aimed to assess the importance of seminal plasma tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 beta (IL-1 beta) levels in the diagnosis and treatment of CPPS patients.

Materials and methods: Semen samples from 25 men with CPPS and 8 normal male volunteers were obtained. TNF-alpha and IL-1 beta levels were measured in the seminal plasma by ELISA method. After treatment with ciprofloxacin, the levels of these cytokines were measured again in the semen of men with CPPS. The patients are evaluated with chronic prostatic symptom index (CPSI) before and after treatment. The patients are divided in five groups according to pretreatment cytokine levels. After the treatment these groups were compared according to CPSI and cytokine levels.

Results: TNF-alpha and IL-1 beta levels were elevated significantly in the men with CPPS compared with the control group ($p < 0,05$). A strong correlation between the CPSI and the seminal levels of TNF alpha and IL-1 beta of men with CPPS was determined. After the treatment, a decrease was determined in CPSI and cytokine levels in all groups but it was significant only in two groups which had highest pretreatment cytokine levels ($p < 0,05$).

Conclusions: Seminal plasma TNF alpha and IL-1 beta level measurements may help to determine which CPPS patients would benefit from the antibiotic therapy and may prevent unnecessary antibiotic use.

Key words: Chronic pelvic pain syndrome, TNF alpha, IL-1 beta, ciprofloxacin

GİRİŞ

Kronik abakteriyel prostatit ilk defa 1978 yılında Meares ve Stamey tarafından tanımlanmıştır. Kronik abakteriyel prostatit; etyolojisinde üropatojenik bakteri saptanamayan, patolojik olarak prostat parankimi içerisinde inflamatuvar hücre sayısının artması ve klinik olarak pelvik ve perineal ağrı, irritatif işeme semptomları ve seksüel bozukluk ile karakterize bir hastalıktır (1). Prostatitler 1999 yılında National Institutes of Health (NIH) tarafından yeniden sınıflandırılmış ve kronik abakteriyel prostatit yerine kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS) terimi kullanılması kararlaştırılmıştır (2). Üroloji polikliniklerine başvuran 50 yaş öncesi erkeklerde, en sık görülen ürolojik hastalıktır. Üroloji polikliniğine başvuran 50 yaşın üzerindeki erkeklerde ise, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanserinden sonra üçüncü en sık konulan tanı prostatittir (3). Klinik prostatit hastalarının % 90-95'i KPAS olarak sınıflandırılmaktadır (4). KPAS'ı olan hastaların hayat kalitesindeki azalma ve günlük işlevleri yapmadaki bozukluk düzeyinin; myokard enfarktüsü, anjina veya aktif Crohn hastalığına benzer düzeylerde olduğu saptanmıştır (5).

National Institutes of Health (NIH) prostatit sınıflaması, 1999

KATEGORİ

- | | |
|------|--|
| I | Akut bakteriyel prostatit |
| II | Kronik bakteriyel prostatit |
| III | Kronik pelvik ağrı sendromu |
| IIIA | İnflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromu |
| IIIB | Non-İnflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromu |
| IV | Asemptomatik inflamatuvar prostatit |

Kategori I (Akut bakteriyel prostatit): Prostatın ender görülen ancak ciddi enfeksiyöz hastalığıdır. Perineal, suprapubik ve pelvik ağrı ve ateş yükselmesine irritatif ve obstrüktif işeme semptomları eşlik eder. Akut üriner retansiyon veya septisemi gelişebilir. Etiyolojide çoğunlukla gastrointestinal kökenli gram negatif organizmalar rol oynamaktadır. Bakteriyel prostatit, genellikle assendan üretral enfeksiyon veya enfekte idrarın prostatik duktuslara reflüsü sonucunda gelişmektedir (6).

Kategori II (Kronik bakteriyel prostatit): Bir veya birden fazla spesifik bakteriyle oluşan prostatın akut olmayan enfeksiyonudur. Tanısında en önemli ipuçlarından biri rekürren üriner sistem enfeksiyonu hikayesinin bulunmasıdır. Hastalar akut ataklar arasında asemptomatiktir veya bazen bu hastalarda uzun süreli kronik pelvik ağrı sendromu hikayesi bulunabilir. Akut bakteriyel prostatitteki intraprostatik reflü ve duktal anatomi kronik prostatitte de önem kazanmaktadır (6).

Kategori III (KPAS); Prostatitlerin en sık görülenidir. Standart mikrobiyolojik yöntemlerle üropatojenik bakteri saptanamayan veya malignensi gibi farklı bir neden bulunamayan, işeme semptomları ile birlikte olan veya olmayan genitoüriner ağrı olarak tanımlanmıştır. Bu sendrom grubu IIIA ve IIIB olarak sınıflandırılmıştır. Prostat sekretinde, prostat masajı sonrası idrarında veya semende normalden çok sayıda lökosit bulunan hastalar IIIA inflamatuvar KPAS olarak tanımlanır. IIIB inflamatuvar olmayan KPAS'da ise bu spesmenlerde lökosit bulunmaz (2).

Kategori IV (Asemptomatik inflamatuvar prostatit): Önemli derecede lökosit ve/veya bakterinin prostat salgı ve dokularında bulunması ve tipik prostatit semptomlarının bulunmaması ile karakterize bir durumdur. Klinik önemi hakkında fikir birliği yoktur ve çoğunlukla göz ardı edilmektedir (6).

Prostatit olgularının ancak %5'inde kültürde bakteri üretilse de, birçok ürolog, bu hastaların önemli bir kısmında prostatit sebebinin bakteri olabileceğine inanır (7). Kronik prostatit sendromlarının tedavisinde en çok uygulanan tedavi, kültür durumuna bakılmaksızın antimikrobiyal tedavidir (8). Ancak hastaların büyük çoğunluğunda abakteriyel etyoloji mevcuttur ve

antimikrobiyal tedavinin bu konudaki yetersizliği sürmektedir (7). Yapılan çalışmalarda, antimikrobiyal tedavi ile kronik prostatitli hastaların ancak %40'ında bir miktar semptomatik iyileşme olduğu gösterilmiştir (9).

Akut bakteriyel prostatitli hastalar (Kategori I) kolayca tanı alırlar. Uygun antibiyotik tedavisi ve idrar drenajının sağlanmasıyla başarılı şekilde tedavi edilirler. Antibiyotiklere hızlı cevap vermeyen olgular klinisyenlerce prostat absesi için bir klinik gösterge olarak akılda tutulmalıdır. Kronik bakteriyel prostatitli (Kategori II) olgulara, genel klinik pratikte nadiren rastlanmaktadır ve bu olgular, semptomlarda düzelme sağlanması, rekürren üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesi için 4-12 hafta florokinolonlarla tedavi edilmektedirler (7).

KPAS (Kategori III) ile klinik uygulamada sık karşılaşılmaktadır ve tedavisi çok zordur. Üropatojen bakterilerin dışlanması için alt üriner sistemin değerlendirilmesi, inflamatuvar tipi inflamatuvar olmayan KPAS'dan ayırmak için prostat masajı sonrası verilen idrar sedimentinin mikroskopik incelemesi ve kronik prostatit semptom indeksinin (KPSİ) kullanılması sayesinde, bireysel olarak her hastada en uygun tedavi ve takibin yapılması sağlanmaya çalışılmaktadır. Çok merkezli çalışmaların sonuçları alınıncaya kadar; K. trakomatis ve . urealitikum gibi etken olabilecek patojenlere yönelik antibiyotikler, obstrüktif işeme semptomları olan hastalarda alfa blokörler, antiinflamatuvar ajanlar, kas gevşeticiler, BPH yaş grubunda finasterid, fitoterapi, pentosan polislfat, prostat yada pelvik taban masajı, miyofasial tetik noktalarının tedavisi ve biofeedback tedavileri kullanılabilir. Bu kabul görmüş konservatif tedavi yöntemlerinin tümüne dirençli olan hastalarda; mikrodalga hipertermi, termoterapi ya da cerrahi tedavi yöntemleri kullanılabilir (7).

Asemptomatik inflamatuvar prostatit (Kategori IV), semptomatik tedavinin gerekmediği bir gruptur. Bununla birlikte; endoskopik işlemler uygulanan, prostat biyopsisinde prostat kanseri saptanmayıp PSA yüksekliği devam eden hastalarda veya inflamasyon ile infertilitenin birlikte olduğu durumlarda antimikrobiyal tedavi uygulanması gerekebilir (7).

KPAS'ın etyolojisi yıllarca süren araştırmalara rağmen tam olarak açıklanamamıştır. Bazı araştırma grupları Klamidya trakomatis veya Üreaplazma urealitikum'un etyolojide rolü olduğunu bildirmelerine rağmen, yapılan diğer birçok çalışma bunu onaylamamıştır (10). Etyolojide, enfeksiyöz, anatomik (obstruksiyon ve intraprostatik duktal reflü), travmatik, nöromusküler ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünölmektedir. Kronik inflamasyonda, başlatıcı ajanın eradike edilmesi, geriletilmesi ya da yok olması durumunda bile, inflamasyonun otoimmün bir sürece dönüşerek ilerlediği hipotezi üzerine odaklanılmaktadır (11). KPAS'ın etyolojisinin, başlangıç faktörünün ardından gelişen ardışık olaylar ve etyolojik mekanizmanın çeşitliliğine bağlı olarak, multifaktöriyel olduğu sonucu çıkarılmıştır (12,13). Klinik olarak KPAS tanısı alan hastaların yalnızca %33'ünde prostatik inflamasyon saptanmıştır (14). KPAS'ın her iki grubunda da, beyaz kan hücresi, bakteri sayısı ve inflamasyon derecesi arasında her zaman korelasyon olmadığı gösterilmiştir (12).

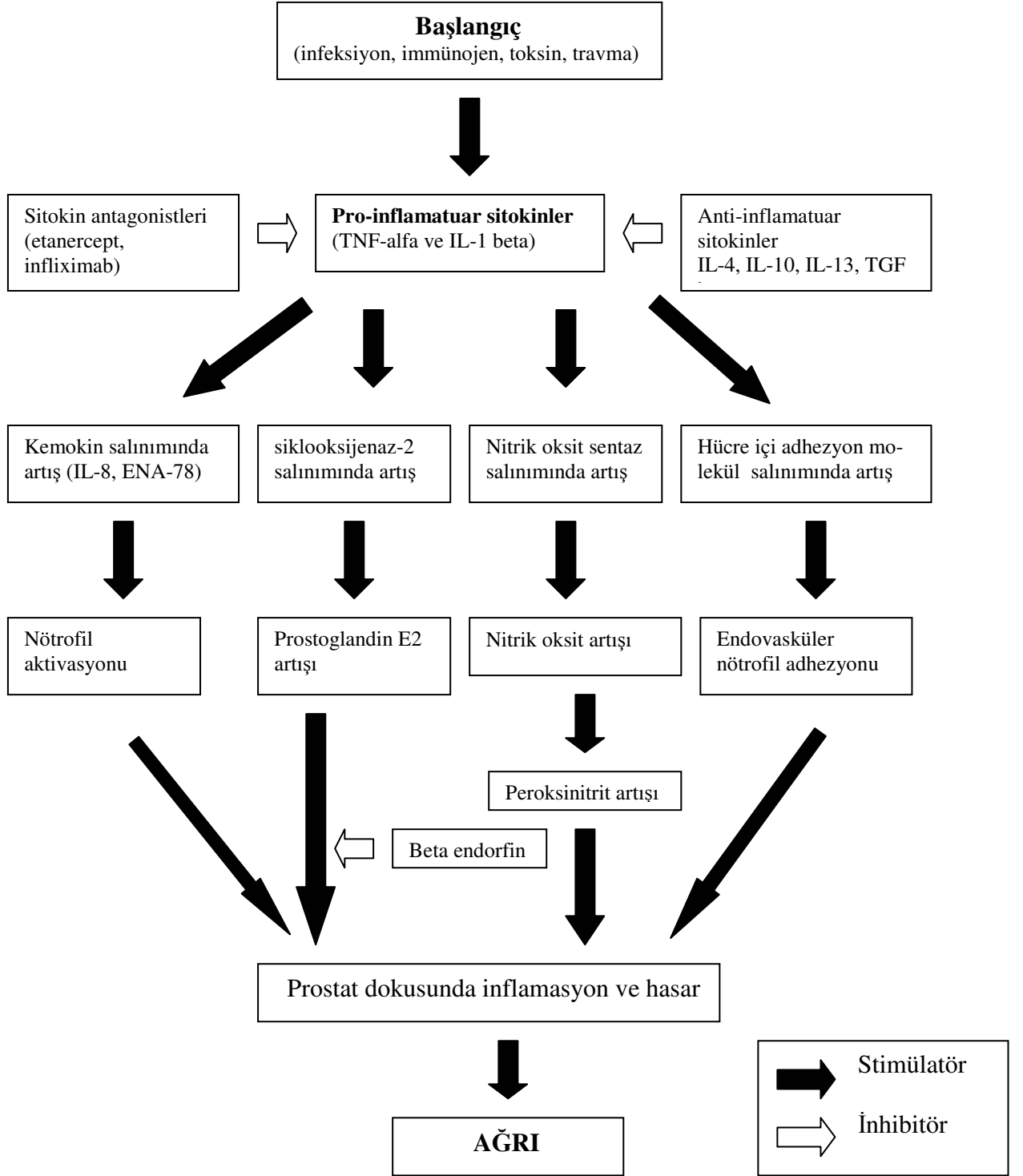
KPAS'lı hastaların prostat sekretinde, sıklıkla beyaz kan hücreleri saptanması, inflamasyonun etyolojide rol oynadığını göstermektedir. Fakat bu hastaların inflamatuvar infiltratları incelendiğinde, inflamasyonda asıl rol alan nötrofil, bazofil, eozinofil ve mast hücreleri yerine lenfosit gibi mononökleer hücrelerin olduğu görölmüştür. Patogenezde immün sistemin rolünü destekleyen tatmin edici kanıtlar olmasına rağmen, prostatdaki bu immünolojik değişikliklerin sebebi ve önemi tam olarak anlaşılamamıştır (10).

Son dönemlerde enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların patogenezini üzerine yapılan araştırmalarda, oluşan inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini sağlayan hücresel elementler üzerinde odaklanılmıştır. Bu mediatörler içinde en önemli grubu sitokinler oluşurmaktadır (10). Sitokinler, immün ve inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan, etkilerini lokal veya sistemik olarak gösterebilen küçük çözünebilir proteinlerdir. Sitokinlerin çoğu lokal olarak üretilmekte ve doku üzerinde inflamasyon oluşumuna aracılık etmektedirler. Sitokinler infeksiyon ve/veya inflamasyonda aldıkları role göre pro-inflamatuvar, anti-inflamatuvar ve düzenleyici olarak 3 gruba ayrılmaktadır (10). Prostatitli erkeklerin prostat salgısında da sitokinlerin

bulunabileceği dūřüncesi üzerine yapılan çalışmalarda; KPAS'lı hastaların semenlerinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) ve interlökin 1 beta (IL-1 beta) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin, belirgin derecede yüksek olduğu bulunmuştur (15). Sitokinler aracılığıyla oluşan doku inflamasyonun basamakları şekil 1'de gösterilmektedir (10).

Alexander ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, KPAS'lı hastaların semenlerinde, normal erkeklere kıyasla, proinflamatuvar sitokin (TNF-alfa ve IL-1 beta) seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca semen TNF-alfa ve IL-1 beta seviyelerinde, semptom skoru yüksekliği ile orantılı olarak artış mevcuttur. Ancak semptom indeksi ve sitokin düzeyleri arasındaki bu korelasyon , semen lökosit düzeyi ile kurulamamıştır (16). Nadler ve arkadaşları yaptıkları benzer bir çalışmada; TNF-alfa ve IL-1 beta seviyelerinin, devam eden inflamatuvar yanıt ile korele olduğunu bildirmişlerdir (17). KPAS'lı hastalarda yapılan bir başka çalışmada, antibiyoterapi sonrası, olguların %75'inde sitokin seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (18).

Biz bu çalışmada, KPAS'lı hastaların antibiyotik tedavisi öncesi ve sonrası sitokin seviye farklarını, klinik parametrelerle birlikte karşılaştırdık. KPAS'lı hastaların tedaviden fayda görebileceğinin belirlenmesinde, tedavi öncesi seminal plazma sitokin düzeyi ölçülmesinin önemini araştırmayı amaçladık.



Şekil-1: KPAS patogenezinde sitokinlerin rolü

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2005 ve Eylül 2005 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğine, irritatif işeme semptomları ve/veya kronik pelvik ağrı şikayetleri ile başvuran ve NIH tanı kriterlerine göre kronik pelvik ağrı sendromu tanısı alan 25 hasta ve kontrol grubu olarak 8 sağlıklı erkek çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların hepsine bilgilendirme formu verildi. Son 3 ayda herhangi bir genitoüriner hastalık tanısı almamış, perirektal inflamatuvar hastalık veya inflamatuvar barsak hastalığı tanımlamayan, ayrıca özgeçmişinde intravezikal veya sistemik kemoterapi hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bütün hastalar ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene ve NIH KPSİ ile değerlendirildi. Laboratuvar incelemesi olarak; tam idrar tetkiki, standart idrar bakteri kültürü, prostat sekretinin mikroskopik incelemesinin yanısıra prostat sekretinde Klamidya trakomatis ve Üreaplazma urealitikum antijeni bakıldı ve semen mikroskopik olarak incelendi. Prostat masajı veya ejakulasyon sonrası alınan ilk 10 ml idrar örneğinin, mikroskopik incelemesi ve bakteri kültürü yapıldı. Yapılan bu tetkiklerde, masaj sonrası idrar kültüründe E. koli üremesi olan 1 hasta bakteriyel prostatit tanısı olarak çalışma dışı bırakıldı. Bakteri kültürlerinde üremesi olmayan 25 hasta; prostat sekreti, seminal plazma ve alınan idrar örnekleri mikroskopik olarak lökosit varlığı açısından değerlendirildi. Sekiz sağlıklı erkek kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen toplam 33 erkeğin seminal plazma TNF alfa ve IL-1 beta düzeyleri ölçüldü. Ardından KPAS'lı hastalara siprofloksasin 500 mg tablet günde 2 kez, 4 hafta süreyle tedavi olarak verildi. Tedavi sonrasında, hastaların semen örneklerindeki lökosit sayısı ve sitokin düzeyleri belirlenerek, KPSİ ile tekrar değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası lökosit sayısı ile KPSİ değerleri karşılaştırıldı. Ardından bu hastalar tedavi öncesi TNF alfa ve IL-1 beta düzeylerine göre (yüksekten aza doğru) beşer kişiden oluşan beş gruba ayrıldı. Her bir grubun tedavi yanıtı, antibiyotik sonrası sitokin düzeyi ve KPSİ ile değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen erkeklerden, mastürbasyon

yoluyla alınan semen örnekleri, steril kaplarda toplandı. Oda ısısında semen likefaksiyonu oluştuktan sonra örnekler 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ardından -20 °C'de saklandı.

Sitokinler ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı. Sitokin çalışmasında, "Biosource International" insan interlökin-1 beta ve insan TNF-alfa Elisa kiti kullanıldı.

Tüm grupların seminal plazmalarındaki, TNF-alfa, IL-1 beta, lökosit seviyeleri ve NIH KPSİ değerleri, Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplardaki hastaların, tedavi öncesi ve sonrası değerleri, Wilcoxon Signed Ranks testi ile kıyaslandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm hastalar, NIH KPAS tanı kriterlerine uygundu. KPAS'lı hastaların yaş ortalaması 36,1±7,61 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 33,2±6,24 idi. KPAS'lı erkeklerin ve kontrol grubundaki erkeklerin ortalama TNF alfa ve IL-1 beta değerleri tablo 1'de verilmektedir. TNF alfa ve IL-1 beta düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, KPAS'lı hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo-1. KPAS ve kontrol grubunun sitokin düzeyleri

	TNF alfa (pg/ml)	IL-1 beta (pg/ml)
KPAS	33,28±19,75	153,47±72,09
Kontrol grubu	14,46±7,39	52,63±27,56
	$p<0,05$	$P<0,05$

KPAS'lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası, lökosit sayısı ve KPSİ değerleri tablo 2'de karşılaştırıldı. Antibiyoterapi sonrası KPSİ'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülürken ($p<0,05$), lökosit sayısında anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-2. KPSİ ve lökosit sayısı karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Lökosit sayısı	23,10±18,09	21,06±12,54	$p>0.05$
KPSİ	24,40±5,09	12,63±4,78	$p<0.05$

Tedavi öncesi TNF alfa düzeylerine göre gruplara ayrılan hastaların, tedavi öncesi ve sonrası TNF alfa ve KPSİ değerleri tablo 3'de karşılaştırıldı. Grup 1 ve 2'deki hastaların tedavi sonrası TNF alfa ve KPSİ düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup 3,4 ve 5'deki hastaların tedavi sonrası TNF alfa ve KPSİ düzeylerindeki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo-3. TNF alfa düzeyine göre oluşturulan gruplar

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Grup 1	Ortalama TNF alfa	47,64±12,58	25,32±8,27	p<0,05
	Ortalama KPSİ	25,67±6,07	10,31±5,78	p<0,05
Grup 2	Ortalama TNF alfa	38,98±9,67	22,71±6,52	p<0,05
	Ortalama KPSİ	23,56±5,78	10,49±6,08	p<0,05
Grup 3	Ortalama TNF alfa	32,87±3,61	24,37±4,81	p>0,05
	Ortalama KPSİ	22,20±5,90	15,58±4,75	p>0,05
Grup 4	Ortalama TNF alfa	28,35±2,22	26,61±3,86	p>0,05
	Ortalama KPSİ	16,54±6,24	14,01±4,36	p>0,05
Grup 5	Ortalama TNF alfa	23,91±3,42	22,73±3,21	p>0,05
	Ortalama KPSİ	17,87±4,21	15,42±4,57	p>0,05

Tedavi öncesi IL-1 beta düzeylerine göre gruplara ayrılan hastaların, tedavi öncesi ve sonrası IL-1 beta ve KPSİ değerleri tablo 4'de karşılaştırıldı. Grup 1 ve 2'deki hastaların tedavi sonrası IL-1 beta ve KPSİ düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup 3,4 ve 5'deki hastaların tedavi sonrası TNF alfa ve KPSİ düzeylerindeki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo-4. IL-1 beta düzeyine göre oluşturulan gruplar

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Grup 1	Ortalama IL-1 beta	205,56±28,24	94,54±33,24	p<0,05
	Ortalama KPSİ	24,56±5,21	9,89±5,62	p<0,05
Grup 2	Ortalama IL-1 beta	184,87±19,25	91,81±26,92	p<0,05
	Ortalama KPSİ	23,91±4,37	9,67±5,26	p<0,05
Grup 3	Ortalama IL-1 beta	151,73±24,61	98,64±21,73	p>0,05
	Ortalama KPSİ	21,89±5,31	14,25±4,95	p>0,05
Grup 4	Ortalama IL-1 beta	120,51±17,52	105,24±18,29	p>0,05
	Ortalama KPSİ	14,68±6,23	13,25±4,83	p>0,05
Grup 5	Ortalama IL-1 beta	90,84±20,68	92,76±19,38	p>0,05
	Ortalama KPSİ	15,27±4,82	12,56±3,64	p>0,05

TARTIŞMA

Kategori I ve II prostatitler, bakterilere bağlı olur. Fakat prostatit olgularının çoğunu oluşturan kategori III'ün etyolojisi ve patogenezi bilinmemektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda K. trakomatis, Ü. urealitikum, M. hominis veya T. vaginalis gibi seksüel geçişli organizmaların etken olabileceği araştırılmış fakat saptanamamıştır (19). Krieger ve arkadaşları, inflamatuvar prostatitli 135 hastanın prostat biyopsilerinde, PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) yardımıyla K. trakomatis ve Ü. urealitikum DNA'larının varlığını araştırdıkları çalışmada; yalnızca 4 hastada K. trakomatis saptadıklarını ve hiçbir hastada Ü. urealitikum saptamadıklarını bildirmişlerdir. Standart olarak kùltürü yapılamayan bu mikroorganizmaların önemi net değildir, çünkü benzer bulgular prostatit semptomu olmayan sağlıklı erkeklerde de saptanmıştır (20).

KPAS'ın patogenezinde, araştırmanın başlangıç noktası enflamasyondur. Geleneksel olarak prostat sıvısında lökositlerin bulunması üzerine odaklanılmıştır ki bunlar inflamatuvar sürecin göstergesi olarak düşünölmüştür. Enflamasyonun bir belirleyicisi olarak lökositlerin kullanımı, birçok sebepten dolayı sınırlıdır. KPAS ile başvuran erkeklerdekine benzer oranda, asemptomatik sağlıklı erkeklerin de seminal plazma veya prostatik sıvılarında lökosit saptanmıştır. Semptomatik erkeklerin prostat sıvısı veya seminal plazmadaki lökosit sayısı ile KPSİ arasında da korelasyon bulunmamıştır. Bir diğer tartişma konusu, kategori IIIB'de semptom olmasına rağmen enflamasyon olmaması ve kategori IV'de ise enflamasyon olmasına rağmen semptom olmamasıdır(21). Bizim alışmamızda da, lökosit sayısı ve KPSİ arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır.

KPAS'ın inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan alt grupları arasında tedavinin farklı olduğuna dair bir kanıt yoktur (22). Randomize ve kontrollü 14 çalışmayı inceleyen Collins; günümüzde KPAS'lı hastalarda kanıtlarla desteklenebilen bir tedavi yaklaşımı olmadığını bildirmiştir (8). Bununla

birlikte, KPAS'ın tedavisinde genellikle antibiyotikler kullanılmaktadır. Yanıtın iyi olmamasına rağmen, Amerika ve İngiltere'deki ürologlar tarafından, KPAS'ın tedavisinde antibiyotikler birinci tercih olarak kullanılmaktadır (22).

Lökosit sayısı ve semptom skoru arasında korelasyon olmaması nedeniyle diğer inflamatuvar belirleyiciler üzerine araştırmalar yapılmıştır. Sitokinler; lökositler, endotelial hücreler, epitelyal hücreler ve diğer birçok hücre tipi tarafından üretilirler. Hücresel aralıkta, immün ve inflamatuvar yanıtta, başlatıcı ve düzenleyici rol oynarlar. Yapılan birçok çalışmada, KPAS'lı hastaların seminal plazma sitokin düzeylerinin yüksek ve semptom skoruyla korele olduğu bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda da, seminal plazma TNF alfa ve IL-1 beta sitokin düzeyleri KPAS'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti. Seminal plazma sitokin düzeyi, KPAS'lı hastaları, normal erkeklerden ayırt etmek için ölçülebilir bir parametre olarak kullanılabilir. Fakat literatürde sitokin düzeyinin, tedaviye yanıtla ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur. Biz bu çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası, sitokin düzeylerini ve KPSİ'yi değerlendirerek; sitokin düzeyinin tedaviye yanıtındaki rolünü araştırdık.

TNF alfa ve IL-1 beta düzeylerine göre gruplara ayırarak yaptığımız çalışma sonucunda; tedaviye en iyi yanıtın, sitokin düzeyleri en yüksek olan 2 grupta olduğu saptandı. Sitokin düzeyinde azalma ile KPSİ arasında da anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Sitokin düzeyi daha düşük olan diğer 3 grupta, tedavi sonrası sitokin düzeyinde anlamlı bir azalma olmamasına rağmen sitokin düzeyi ve KPSİ arasında korelasyon mevcuttu. Tedavi öncesi seminal plazma sitokin düzeyi belirli bir düzeyin üzerinde olan hastaların, antibiyotik tedavisine daha iyi yanıt verebileceğini gösterdik. Hangi değer üzerinde hastalarda antibiyotik tedavisinin faydalı olabileceği konusunda bir eşik değer oluşturabilmek için daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, KPAS'ın tanı yöntemleri ve tedavi rejimleri yetersizdir ve yeni stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. KPAS'lı hastaların antibiyotik tedavisinden fayda görebileceğinin belirlenmesinde, seminal plazma sitokin

düzeyi ölçülmesinin yardımcı olabileceğini gösterdik. KPAS'lı hastalarda, seminal plazma sitokin düzeyi ölçülmesi gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? J Urol. 1978 Aug;120(2):266.
- 2- Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA. 1999 Jul 21;282(3):236-7.
- 3- Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol. 1998 Apr; 159(4):1224-8.
- 4- De la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, Stolk-Engelaar MV, Debruyne FM. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. Urology. 1993 Apr;41(4):301-7.
- 5- Wenninger K, Heiman JR, Rothman I, Berghuis JP, Berger RE. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. J Urol. 1996 Mar;155(3):965-8.
- 6- Nickel JC: Practical approach to the management of prostatitis. Tech Urol 1995;1:162-167
- 7- Nickel JC. Prostatitis and Related Disorders. In: Walsh PC, Retik AB (eds). Campbell's Urology. 7th edition. Philadelphia 2002. p:607-632
- 8- McNaughton Collins M, MacDonald R, Wilt TJ. Diagnosis and treatment of chronic abacterial prostatitis: a systematic review. Ann Intern Med. 2000 Sep 5;133(5):367-81.

- 9- Nickel JC, Downey J, Johnston B, Clark J, Group TC; Canadian Prostatitis Research Group. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol.* 2001 May;165(5):1539-44.
- 10- Jang TL, Schaeffer AJ. The role of cytokines in prostatitis. *World J Urol.* 2003 Jun;21(2):95-9. Epub 2003 May 29. Review. Erratum in: *World J Urol.* 2003 Mar-Apr;70(2):223.
- 11- J. Nickel Clinical evaluation of the man with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 2002 Dec;60(6 Suppl):20-2; discussion 22-3.
- 12- Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, Propert KJ, Alexander RB, Litwin MS, Nickel JC, O'Leary MP, Nadler RB, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI, Fowler JE Jr, Mazurick CA, Kusek JW, Nyberg LM; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J Urol.* 2002 Sep;168(3):1048-53.
- 13- Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Propert KJ, Alexander RB, Litwin MS, Nickel JC, O'Leary MP, Nadler RB, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI, Fowler JE Jr, Mazurick CA, Kishel L, Kusek JW, Nyberg LM; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Group. Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study. *J Urol.* 2002 Aug;168(2):593-8.
- 14- True LD, Berger RE, Rothman I, Ross SO, Krieger JN. Prostate histopathology and the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective biopsy study. *J Urol.* 1999 Dec;162(6):2014-8.
- 15- Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, Landis JR, Nickel JC, O'Leary MP, Pontari MA, McNaughton-Collins M, Shoskes DA, Comiter CV, Datta NS, Fowler JE Jr, Nadler RB, Zeitlin SI, Knauss JS,

Wang Y, Kusek JW, Nyberg LM Jr, Litwin MS; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med.* 2004 Oct 19; 141(8):581-9

- 16- Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 1998 Nov; 52(5):744-9.
- 17- Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, Campbell PL, Pruden DL, Bennett CL, Yarnold PR, Schaeffer AJ. IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol.* 2000 Jul;164(1):214-8.
- 18- Yasumoto R, Kawano M, Tsujino T, Iwai Y, Hayashi S, Nishisaka N, Horii A, Kishimoto T. Seminal plasma cytokines in nonbacterial prostatitis: changes following sparfloxacin treatment. *Hinyokika Kyo.* 1995 Oct;41(10):771-4.
- 19- Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2004 Sep;172(3):839-45. Review.
- 20- Krieger JN, Egan KJ, Ross SO, Jacobs R, Berger RE. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis". *Urology.* 1996 Nov;48(5):715-21; discussion 721-2. Review.
- 21- Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Probert KJ; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol.* 2003 Sep;170(3):818-22.
- 22- Luzzi GA. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain in men: aetiology, diagnosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002 May;16(3):253-6. Review

TEŞEKKÜR

5 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyen
saygıdeğer hocalarım;

Prof. Dr. Bülent Oktay

Prof . Dr. İsmet Yavaşçaoğlu

Yard. Doç. Dr. Hakan Vuruőkan

Uzm. Dr. Zülküf Çalıőkan

Uzm. Dr. Yakup Kordan'a

Kliniğimdeki tüm çalışma arkadaşlarıma, Bursa Devlet Hastanesi Üroloji
Kliniği hekimlerine ve sevgili aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

04.05.1976 tarihinde İskenderun'da doğdum. İlk ve ortaokul öğrenimimi Adana'da tamamladım. Çukurova Elektrik Anadolu Teknik Lisesi'ni bitirdikten sonra 1993 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne devam ettim. 2000 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen görevime devam etmekteyim.