

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

**KRONİK PELVİK AĞRI SENDROMLU ERKEKLERDE SEMİNAL  
PLAZMADAKİ SİTOKİN, hs-CRP DÜZEYLERİNİN VE LENFOSİT  
SUBGRUPLARININ ÖLÇÜMÜ, HASTALIĞIN OTOİMMÜNİTE İLE  
İLİŞKİSİ VE İKİ AYRI İLAÇ (LEVOFLOKSASİN,  
LEVOFLOKSASİN+DOKSİSİKİLİN) TEDAVİSİNE YANITLARININ  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. U.Oktay TUYGUN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. M. Kemal ATİKELER**

**ELAZIĞ- 2008**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. ....

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

\_\_\_\_\_

Danışman

Uzmanlık sınavı jüri üyeleri

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresi boyunca her aşamadaki desteklerinden dolayı kıymetli hocam Prof. Dr. Mustafa Kemal ATİKELELER'e sonsuz minnet ve Őükranlarımı sunarım.

Eğitimim süresince desteklerini her an hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Orhan YALÇIN, Prof.Dr. Aslan ARDIÇOĞLU, Prof. Dr. İrfan ORHAN, Doç. Dr. Enver ÖZDEMİR ve Doç Dr. Rahmi ONUR'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması aşamasında bana yardımcı olan İmmünoloji A.D. Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan Androloji labaratuari sorumlusu Abdulkadir DURSUN'a ve Taş Kıрма Ünitesinde çalışan Samet GÜNGÖREN ve Nihan SERTKAYA'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresince beraber çalıştığım Üroloji Anabilim Dalı Asistanlarına, klinik ve ameliyathane hemşirelerine ayrıca diğer tüm personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ .....	VII
KISALTMALAR .....	VIII
1.ÖZET.....	1
2.ABSTRACT .....	3
3.GİRİŞ .....	5
3.1. Prostatın Anatomisi .....	6
3.1.2. Prostatın Zonal Anatomisi .....	9
3.1.3. Prostatın Damarsal Yapısı .....	11
3.2. Prostatın Histolojisi .....	11
3.3.Prostatitlerin sınıflandırılması .....	12
3.4.Kronik Pelvik Ağrı Sendromunda tedavi.....	19

3.4.1.Antibiyotikler .....	19
3.4.2.Alfa-reseptör blokerleri .....	24
3.4.3.Anti-inflamatuarilaçlar .....	24
3.4.4..Anti-androjenler .....	25
3.4.5.Bitkisel ürünler.....	25
3.4.6.Steroidler ve immün sistemi baskılayıcı ilaçlar .....	25
<b>4. GEREÇ VEYÖNTEM .....</b>	<b>27</b>
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
<b>6. TARTIŞMA.....</b>	<b>32</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>40</b>
<b>8.ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>48</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo-1:</b> National Institutes of Health (NIH) prostatit sınıflaması .....	13
<b>Tablo-2:</b> Grup-1’de tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, hs-crp ve KPSİ değerleri.....	29
<b>Tablo-3:</b> Grup-2’de tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, hs-crp ve KPSİ değerleri.....	30

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil-1:</b> Prostatın lobları ve kanlanması .....	7
<b>Şekil-2:</b> Prostatın anatomik lokalizasyonu.....	8
<b>Şekil-3:</b> Sagital kesitten prostat zonları .....	10
<b>Şekil-4 :</b> Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı senromunu olası oluşum mekanizması .....	18
<b>Şekil-5:</b> Kronik prostatitte olası otoimmün mekanizma .....	38

## KISALTMALAR

- NIH.....: National Institutes of Health
- KPAS .....: Kronik Pelvik Ağrı Sendromu
- BPH .....: Bening Prostat Hiperplazisi
- KPSİ .....: Kronik Prostatit Semptom İndeksi
- PSA .....: Prostat Spesifik Antijen
- TNF- $\alpha$  .....: Tümör Nekroz Faktör Alfa
- crp .....: Serum C Reaktif Protein
- hs-crp .....: High Sensitif Serum C Reaktif Protein
- TRUS .....: Transrektal Ultrasonografi
- PCR..... : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- IPSS.....:Uluslararası Prostat Semptom Skoru
- ISS.....:Prostat Semptom İndeksi
- IL-4.....: İnterlökin-4
- IL-6.....:İnterlökin-6
- IL-8.....:İnterlökin-8



## 1. ÖZET

Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS) sık konulan ancak etyolojisi tam olarak anlaşılammış bir hastalıktır. Tanı, hastaların semptomlarına dayalı olup, genellikle uygulanan tedavi kanıtlanmış bir enfeksiyon olmamasına karşın antibiyotik ve anti-inflamatuar ilaçlar ile yapılmaktadır. Bu çalışmada, KPAS'lı hastaların seminal plazmalarındaki tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 4 (IL-4), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), sensitif crp (hs-crp) düzeylerinin, tanı ve tedavideki önemi ile levofloksasin, levofloksasin+doksisisiklin tedavisine yanıtlarını belirlemeyi amaçladık.

KPAS'lı 37 erkek hastadan semen örnekleri alındı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Grup-1'de bulunan 20 hastaya levofloksasin (500 mg/gün), Grup-2'de bulunan 17 hastaya levofloksasin-doksisisiklin (levofloksasin 500 mg./gün ve 200 mg/gün) tedavisi 4 hafta süre ile verildi. Seminal plazma tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 4 (IL-4), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) düzeyleri ELISA yöntemi ile, hipersensitif crp (hs-crp) düzeyleri Nefalometrik yöntemle ölçüldü. Tedavi bitiminden sonra KPAS'lı hastalarda semen sitokin düzeyleri tekrar ölçüldü. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası kronik prostatit semptom indeksi (KPSİ) ile değerlendirildi. Her iki grup tedavi öncesi ve sonrası KPSİ ve sitokin düzeylerine göre karşılaştırıldı.

Tedavi sonrasında, Grup-1'de bulunan hastaların KPSİ ve sitokin düzeylerinde azalma saptandı. Ancak bu azalma KPSİ ( $20,9 \pm 1,99 - 12,8 \pm 4,12$ ) ve sensitif crp (hs-crp) ( $0,2 \pm 0,12 - 0,15 \pm 0,01$ ) için anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Tedavi sonrasında, Grup-2'de bulunan hastaların KPSİ ve sitokin düzeylerinde azalma saptandı. Ancak bu azalma KPSİ ( $20,5 \pm 1,97 - 11,8 \pm 3,79$ ) ve sensitif crp (hs-crp) ( $0,21 \pm 0,150,16 \pm 0,1$ ) için

anlamlydı ( $p<0,05$ ).Tedavi sonrası KPSİ ve sitokin düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Seminal plazma sensitif crp (hs-crp) düzeyi ölçümleri, KPAS'lı hastaların antibiyotik tedavisinden fayda görebilecek olanların belirlenmesinde yardımcı olabilir ve gereksiz uzun süre antibiyotik kullanımını önleyebilir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik pelvik ağrı sendromu, interlökin, hs-crp, levofloksasin, doksisisiklin

## 2. ABSTRACT

THE MEASUREMENT OF SEMINAL PLASMA CYTOKINE, hs-CRP LEVELS AND LYMPHOCYTE SUBGROUPS IN MEN WITH CPPS, AND DETERMINING THE RELATIONSHIP OF THE DISEASE WITH AUTOIMMUNITY AND THE INVESTIGATION OF THE RESPONSE TO TWO DRUGS TREATMENT (LEVOFLOKSACINE, LEVOFLOKSACINE-DOXYCYCLINE )

Chronic pelvic pain syndrome (CPPS) is a common diagnosis, but the etiology of the disease is poorly understood. Diagnosis usually depends on the symptoms of the patients and treatment mainly focuses on antiinflammatory medications and antibiotics although there is an absence of a documented infection. In this study, we aimed to assess the importance of seminal plasma tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin 4 ( IL-4 ), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), hypersensitive-crp levels in the diagnosis of CPSS and the response of levofloxacin and levofloxacin+doxycycline treatment IN CPPS patients.

Pretreatment semen samples from 37 men with CPPS were obtained. The patients are divided in to randomized groups. The treatment (Group-1) with 20 patients received levofloxacin (500 mg/day) and the Group-2 with (17 patients) received levofloxacin+doxycycline (500mg/day and 200 mg/day) for 4 weeks. TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8 levels were measured in the seminal plasma by ELISA and hs-crp level was measured by Nephelometric method. After treatment, seminal plasma levels of these cytokines was measured again in men with CPPS. The patients are evaluated with chronic prostatic symptom index (CPSI) before and after the treatment. After the treatment both groups were compared according to CPSI and cytokine levels.

After the treatment, a decrease was determined in CPSI and cytokine levels in group-1 but it were significant in CPSI ( $20,9\pm 1,99-12,8\pm 4,12$ -) and hs-crp ( $0,21\pm 0,150,16\pm 0,1$ ) level ( $p<0,05$ ). After the treatment, a decrease was determined in CPSI and cytokine levels in group-2 but it were significant in CPSI ( $20,5\pm 1,97-11,8\pm 3,79$ ) and hs-crp ( $0,21\pm 0,150,16\pm 0,1$ ) level ( $p<0,05$ ). After the treatment, was determined in CPSI and cytokine levels in two groups it weren't significant in CPSI and cytokine levels ( $p<0,05$ ).

Seminal plasma hs-crp level measurements may help to determine which CPPS patients would benefit from the antibiotic therapy and may prevent unnecessary long time antibiotic use.

**Key words:** Chronic pelvic pain syndrome, interleukin , hipersensitive-crp, levofloxacin, doxycycline

### 3. GİRİŞ

Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS), semptomları alt üriner sistem, gastrointestinal sistem veya jinekolojik fonksiyon bozukluğuna işaret eden kalıcı veya tekrarlayan epizodik pelvik ağrı oluşumudur. Kanıtlanmış infeksiyon veya başka belirgin patoloji yoktur(1). Kronik pelvik ağrı sendromu'nun Ağrılı mesane sendromu, Üretral ağrı sendromu, Penil ağrı sendromu, Prostat ağrısı sendromu, Skrotal ağrı sendromu, Testis ağrısı sendromu gibi çeşitli alt tipleri bulunmaktadır(2). Prostat ağrısı sendromunun tanımı National Institutes of Health 'in (NIH) ortak görüşüne göre düzenlenmiş olan tanımdan ve prostatit sınıflandırmasından uyarlanmıştır ve onların "kronik pelvik ağrı sendromu" olarak adlandırdıkları hastalıkları kapsamaktadır (3). Kronik abakteriyel prostatit 1978 yılında Meares ve Stamey tarafından tanımlanmıştır. Kronik abakteriyel prostatit; etyolojisinde bakteri saptanamayan, patolojik olarak prostat parankimi içerisinde inflamatuvar hücre sayısının artması ve klinik olarak pelvik, perineal ağrı, irritatif işeme semptomları ve seksüel bozukluk ile karakterize bir hastalıktır(4). Prostatitler 1999 yılında Amerikan Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından yeniden sınıflandırılmış ve kronik abakteriyel prostatit terimi yerine kronik pelvik ağrı sendromu terimi kullanılması kararlaştırılmıştır(5). Üroloji polikliniklerinde 50 yaş öncesi erkeklerde en sık görülen hastalıktır. Üroloji polikliniğine başvuran 50 yaşın üzerindeki erkeklerde ise, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanserinden sonra en sık tanı konulan hastalıktır(6). Klinik prostatit hastalarının % 90-95'i KPAS olarak sınıflandırılmaktadır(7). KPAS'ı olan hastaların hayat kalitesindeki azalma ve günlük işlevleri yapmadaki bozukluk düzeyinin; myokard enfarktüsü, anjina veya aktif Crohn hastalığına benzer düzeylerde olduğu saptanmıştır(8). Erkek toplum sağlığını etkileyen, ancak etyolojisi tam olarak aydınlatılamayan, multifaktöriyel kaynaklı

olduğu düşünölen KPAS'ta prostat dokusunda oluşan inflamasyonun göstergesi olan sitokin düzeylerinin hastalığın tanısı ve tedavisinde kullanımı üzerinde durulmuştur (9,10,11,12).

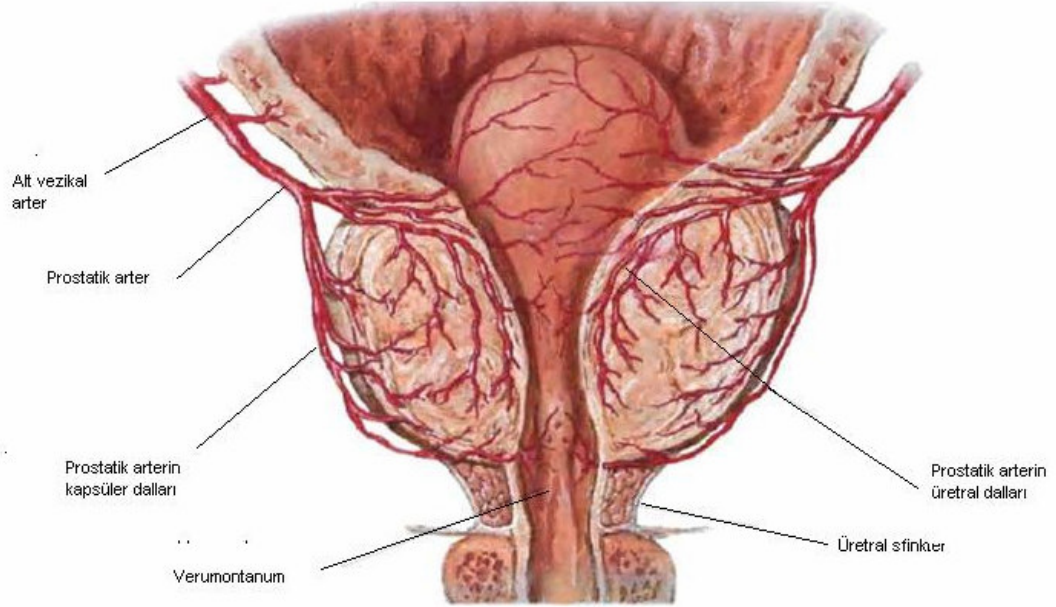
Son dönemdeki araştırmaların kılavuzluğunda, bu çalışmanın amacı KPAS'lı hastaların seminal plazmalarındaki tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-4, IL-6, IL-8 ve hs-CRP 'nin iki ayrı ilaç tedavisine verdikleri yanıtların incelenmesidir.

### 3.2.1. PROSTATIN ANATOMİSİ

Prostat küçük pelvis'te symphysis pubica ve arcus pubis'in arkasında, diaphragma urogenitale'nin üstünde, mesanenin altında ve ampulla recti'nin önünde bulunur. Rektum duvarından palpe edilebilir. Üretra başlangıcını sarar. Ortalama 8 gr ağırlılığındadır. En geniş yeri olan tabanı 4 cm, ön arka uzunluğu 2 cm, vertikal yüksekliği 3 cm dir.

Lobları ve yüzleri: şekli kestaneye benzer. Üretra'dan gelen sagittal ve ductus ejaculatorius'lardan geçen horizontal kesitlerdeki görünümüne göre iki farklı şekilde loblara ayrılır. Sagittal kesitte üç lob'tudur. 1 ve 2 Sağ ve sol yan loblar 3- Orta lobtur. İki yan lob üretra önünde isthmus ile birleşir. İsthmus'ta bez dokusu yoktur. Orta lob arka üst bölümünde ductus ejaculatorius ile üretra arasında yer alır(şekil 1). Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevirilidir. Posterior ve lateralde bu kapsülün ortalama kalınlığı 0,5 mm olup, kapsül bu noktalarda normal glandlar tarafından parsiyel olarak işgal edilir. Düz kasın mikroskobik bantları, kapsülün posterior yüzeyinden Denonvillier fasyası ile birleşmek üzere uzanırlar. Denonvillier fasyası ve rektum arasında ince bir tabaka halinde gevşek areolar doku vardır. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasya ile karışır. Apekte doğru puboprostatik ligamentler prostatı pubik kemiğe asmak üzere anteriora doğru uzanırlar. Dorsal venin süperfisiyal dalı,

retropubik yağ dokusu içerisinde bu fasyanın dışından seyreder ve dorsal ven kompleksinin içine drene olmak için fasyayı deler.

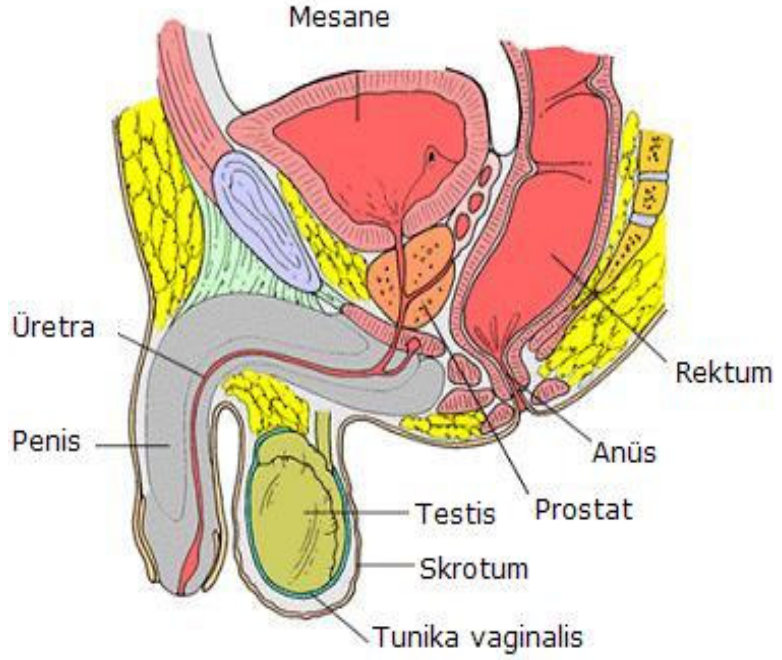


**Şekil-1:** Prostatın lobları ve kanlanması

(Şekil Patrick C. ,Walsh Campel's Urology 8. baskı:2002;65'den değiştirilerek alınmıştır.)

Prostatın basis denen taban kısmı yukarıda olup, mesane alt yüzüne denk gelir. Bu kısmı ortada üretra delmektedir. Prostat apeksi ise aşağıya bakar ve ürogenital diafragmanın derin yaprağının üzerine oturur. Arka yüz rektumdan Fascia rectovesicalis ile ayrılır. Üst kenarda ductus ejaculatoriusların girdiği küçük bir çukur bulunur (Şekil-2). Bu çukur prostatın arka yüzünü, büyük alt ve küçük üst parçaya böler. Üst parça ductus ejaculatorius ile üretra arasında yer alır. Altta kalan büyük bölümünde hafif bir median oluk vardır. Bu oluk sağ ve sol lobu ayırır (Şekil 1). Üretranın önünden iki lobu birbirine bağlayan parçaya isthmus denir. Ön yüz pubisin

2 cm arkasında bulunur. Yanlarda pubis kemiğine ligamentum Pubo-prostaticuslar ile bağlanır.



**Şekil-2:** Prostatın anatomik lokalizasyonu.

(Şekil, Sobotta insan anatomisi atlası, 3. Baskı, sayfa 216'dan değiştirilerek alınmıştır.)

Lateralde prostat, levator aninin pubokoksik kısmı ile komşu olup, levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile direkt ilişkilidir. Paryetal ve visseral endopelvik fasyanın bitiştiği yerin altında pelvik fasya ve prostat kapsülü birbirinden ayrılır. Arada oluşan boşluğu, yağlı areolar doku ve dorsal ven kompleksinin lateral bölümü doldurur.

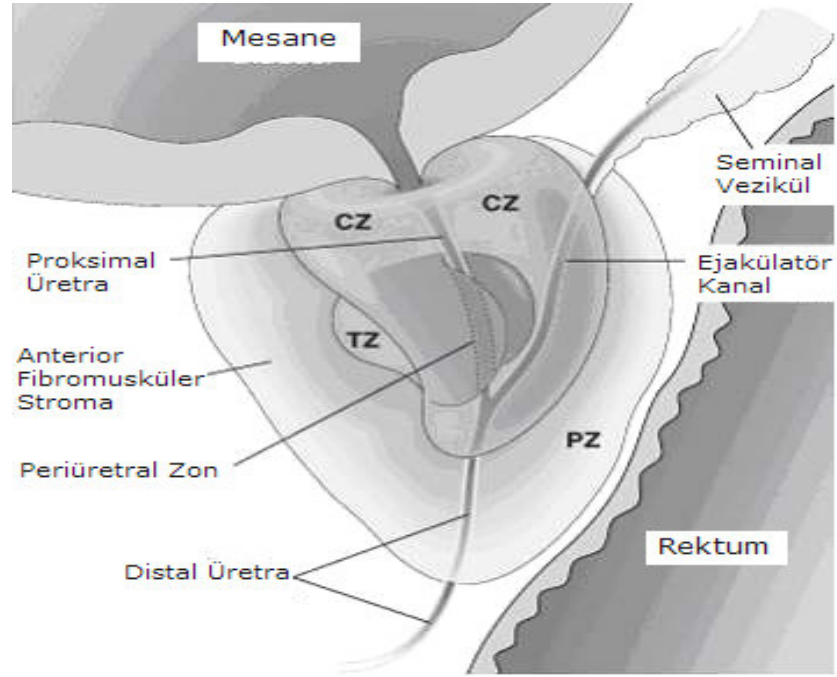
Kavernozal sinirler, paryetal pelvik fasyanın içinde prostatın posterolateralinde seyrederekler. Prostatın apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Prostatın tabanında detrüsrün dış longitudinal lifleri birbirine kaynaşır ve kapsülün fibromusküler dokusu ile kaynaşır(13).



### 3.2.2. PROSTATIN ZONAL ANATOMİSİ

Prostatın glandüler elemanları, üretradaki kanallarının farklı lokalizasyonları, farklı patolojik lezyonlara yol açmaları ve bazı olgularda farklı embriyolojik orjinleri ile farklı zonlara ayrılmıştır. Bu zonlar Transrektal ultrasonografi( TRUS) ile açıkça görülebilir. Preprostatik ve prostatik üretrayı birbirinden ayıran açıdan, transizyonel zonun kanalları köken alır ve preprostatik sfinkterin altından geçerek onun lateral ve posterior yüzlerinde seyreder. Normalde transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur. Farklı bir fibromusküler bant dokusu, transizyonel zon ile geri kalan glandüler kompartmanları birbirinden ayırır ve bu da prostata yönelik TRUS ile görülebilir.

Bening prostat hiperplazisi transizyonel zondan kaynaklanır ve adenom enükleasyonunda gözüken cerrahi kapsülü oluşturmak için bu fibromusküler banta bası yapar. Yaklaşık olarak prostat adenokarsinomunun %20'sinin bu zondan köken aldığı gösterilmiştir. Santral zonun kanalları, ejakülatör kanalların açılma bölgesinin çevresinden çepeçevre olarak köken alır. Bu zon prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur ve ejakülatör kanallardan mesane tabanına kadar bir koni şeklinde uzanır. Bu glandlar, yapısal ve histokimyasal olarak geri kalan prostat glandlarından farklıdır. Bu glandların wolf kanallarından kaynaklandıkları düşünülmektedir(14). Adenokarsinomların %1-5'inin bu zondan kaynaklandıkları düşünülmekteyse de komşu zonlardaki kanserler tarafından infiltre edilebilir(14). Periferal zon, prostatik glandüler dokunun %70'ini oluşturur. Bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca (postsfinkterik) prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanır. Ayrıca bu zon kronik prostatit tarafından en sık etkilenen zondur. TRUS'ta normal santral ve periferik zon, prostatın posterior 1/3'ünü kaplayan, homojen, açık-orta gri tonlarındaki alan şeklinde izlenir.



Şekil-3: Sagittal kesitten prostat zonları

(Şekil, Campbell Üroloji, Türkçe 8. baskı 4. cilt, sayfa 3044'ten değiştirilerek alınmıştır.)

Santral zon ve periferik zon histolojik olarak farklı yapıda olmalarına rağmen, ikisi arasındaki ayırım TRUS'la izlenememektedir. Anteriorda lokalize olan transizyonel zon, bu iki zona oranla TRUS'ta heterojen ekojenitede izlenir. Normal prostatın %5'ini transizyonel zon oluştururken, BPH'lı prostatın %90'dan fazlasını oluşturur. Prostatik kitlenin yaklaşık %30'u non-glandüler anterior fibromusküler stromaaya bağlıdır. Bu bölge normalde mesane boynundan çizgili sfinktere kadar uzanır, ancak büyük bir kısmı prostatın adenomatöz büyümesinde glandüler doku tarafından kaplanır. Bu anterior fibromusküler stroma prostatik kapsül, anterior visseral fasya ve preprostatik sfinkterin ön kısmı ile devamlılık gösterir ve elastin, kollajen, düz ve çizgili kastan oluşmuştur. Nadiren karsinom tarafından invaze edilir.

Klinik olarak prostatın santral bir sulkus ile ayrılmış iki lateral lobtan ve yaşlı erkeklerde mesane içine projekte olan median bir lobtan oluştuğu söylenir. Bu loblar normal prostat dokusundaki histolojik yapılarla tekabül etmez ancak, transizyonel

zonun lateral olarak ve periüretral bezlerin santral olarak patolojik büyümesine tekabül eder(14).

### **3.2.3. PROSTATIN DAMARSAL YAPISI**

Sıklıkla prostatın arteriyel dolaşımı inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaştıkça bu arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, postvezikal bileşkeyi posterolateralden penetre eder ve üretraya paralel olarak içe doğru seyrederler. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşırlar ve en büyük dallar posteriorda lokalizedir. Sonra üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale dönerler. Bu nedenle bu arterler BPH'daki adenomun temel arterleridir(Şekil-1).

Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyreder ve pelvik diaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik açıyla delerler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip ederler.

Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğundur. Plexus venosus vesicalis ve plexus venosus prostaticus yolu ile vena iliaca internaya dökülür(15).

### **3.2.PROSTATIN HİSTOLOJİSİ**

Prostat 30-50 adet dallanmış tubuloalveoler bezin oluşturduğu bir topluluktur; bu bezlerin kanalları prostatik üretraya boşalır. Prostat prostatik sıvıyı üretir ve bunu iç kısmında biriktirir; bu sıvı ejakulasyon sırasında itme gücü için gereklidir. Prostat düz kaslardan zengin bir fibroelastik kapsül ile çevrilmiştir. Kapsülden çıkan septumlar bezin içine doğru uzanır ve bezi loblara ayırır; bu loblar erişkin erkekte kolayca seçilemez. Bezleri ayrıca zengin bir fibromüsküler stroma çevreler.

Prostatatta üç belirgin bölge bulunur: Birincisi merkezi bölgedir (santral zon). Yalancı çok katlı bir epitelidir ve bezin hacminin % 25'ini oluşturur. Bezin % 70'ini periferik bölge (periferik zon) oluşturur. Bu bölgenin epitelidir daha düzgündür ve burası prostat kanserinin geliştiği başlıca bölgedir. Üçüncü bölge olan geçiş bölgesi (transizyonel zon), oldukça önemlidir çünkü burası benign prostat hiperplazilerinin büyük bir bölümünün kaynaklandığı bölgedir.

Prostatik bezlerin lümeninde sıklıkla 0.2-2 mm çapında glikoprotein yapısında küçük küresel cisimcikler bulunur. Bunlar prostat taşları ya da korpora amilasea olarak isimlendirilir. Bu cisimcikler çoğunlukla kalsifiye olmuştur. Önemleri anlaşılamamıştır fakat sayıları yaşla birlikte artmaktadır(16).

### **3.3. PROSTATİTLERİN SINIFLANDIRILMASI**

Prostatitler 1999 yılında National Institutes of Health (NIH) tarafından yeniden sınıflandırılmış, hastalığın etyolojisinde rol oynayan mekanizmalar ve hastalığın süresi göz önüne alınarak prostatitler kendi aralarında dört gruba ayrılmıştır(5). KPAS ise kendi arasında inflamatuvar ve non inflamatuvar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.(5).

Kronik

prostatitin etiyolojisini tanımlamak için birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bazıları, ağrının ve bunu izleyen irritatif ve obstrüktif işeme semptomlarının mesane boynu problemlerine, detrüsr-sfinkter disfonksiyonuna,üretra darlığına veya işlevsel işleme bozukluğunun yol açan yüksek basınçlı işlemeye bağlı alt üriner sistem obstrüksiyonundan kaynaklandığını düşünülmektedir. Anatomik anormallikle birlikte yüksek basınçlı işemenin intraprostatik duktal reflüye sebep olabileceği düşünülmüştür(5).

**Tablo-1:** National Institutes of Health (NIH) prostatit sınıflaması

KATEGORİ	İSİMLENDİRME
I	Akut bakteriyel prostatit
II	Kronik bakteriyel prostatit
III	Kronik pelvik ağrı sendromu
A	İnflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromu
B	Non-inflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromu
IV	Asemptomatik inflamatuvar prostatit

**Kategori I (Akut bakteriyel prostatit):** Prostatın nadir görülen ancak ciddi enfeksiyöz bir hastalıdır. Perineal, suprapubik, pelvik ağrı ve ateş yükselmesi ile birlikte irritatif ve obstrüktif işeme semptomları görülür. Akut üriner retansiyon veya septisemi gelişebilir. Etyolojide çoğunlukla gastrointestinal sistem kökenli gram negatif mikroorganizmalar rol oynamaktadır. Bakteriyel prostatit, genellikle assendan yolla üretral enfeksiyon sonrası veya enfekte idrarın prostatik duktuslara reflüsü sonucunda gelişmektedir(8).

**Kategori II (Kronik bakteriyel prostatit):** Bir veya birden fazla bakteriyle oluşan prostatın akut olmayan enfeksiyonudur. Tanısında en önemli ipuçlarından biri hastaların öyküsünde rekürren üriner sistem enfeksiyonu hikayesinin bulunmasıdır. Hastalar akut ataklar arasında asemptomatiktir. Bazen bu hastalarda uzun süreli kronik pelvik ağrı sendromu bulunabilir. Akut bakteriyel prostatitteki intraprostatik reflü ve duktal anatomi kronik prostatitte de önem kazanmaktadır(8).

**Kategori III (Kronik pelvik ağrı sendromu);** Prostatitlerin en sık görülen klinik durumudur. Standart mikrobiyolojik yöntemlerle bakteri saptanamayan, malignensi gibi farklı bir neden bulunamayan, işeme semptomları ile birlikte olan veya olmayan genitoüriner bölgede ağrı olarak tanımlanmıştır. Bu sendrom grubu Kategori 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 Kronik pelvik ağrı sendromu bulunan hastalarda inflamasyon gözlenmez. Üretrit, ürogenital kanser, üretra darlığı veya mesaneyi içeren nörolojik hastalık yoktur. (3).

**Kategori IV (Asemptomatik inflamatuvar prostatit):** Önemli derecede lökosit ve/veya bakterinin prostat salgı ve dokularında bulunması ve prostatit semptomlarının bulunmaması ile karakterize bir durumdur. Klinik önemi hakkında fikir birliği yoktur ve çoğunlukla gözardı edilmektedir(8).

Prostatit hastalarının ancak %5'inde kültürde bakteri üretilse de, birçok ürolog, bu hastaların önemli bir kısmında prostatit sebebinin bakteri olabileceğine inanmaktadır(11). Kronik prostatit sendromlarının tedavisinde en çok uygulanan tedavi, kültür durumuna bakılmaksızın antimikrobiyal tedavi uygulamasıdır(12). Ancak hastaların büyük çoğunluğunda bakteriyel enfeksiyon saptanamamaktadır ve antimikrobiyal tedavinin bu konudaki yetersizliği sürmektedir(11). Nickel ve arkadaşları antimikrobiyal tedavi ile kronik prostatitli hastaların ancak %40'ında bir miktar semptomatik iyileşme olduğunu bildirmişlerdir(12).

Akut bakteriyel prostatitli hastalarda tanı oldukça kolaydır. Kültür antibiyogram sonuçlarına göre uygulanan antibiyotik tedavisi ve idrar drenajının sağlanmasıyla tedavi edilirler. Antibiyotiklere hızlı cevap vermeyen olgularda prostat absesi açısından hasta tekrar değerlendirilmelidir. Kronik bakteriyel prostatitli (Kategori II) hastalara, klinik pratikte nadiren rastlanmaktadır ve bu hastalarda, semptomlarda düzelme sağlanması, rekürren üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesi için 4-12 hafta süre içerisinde florokinolon grubu antibiyotikler ile tedavi edilmektedir(11).

KPAS (Kategori III) ile klinik uygulamada sık karşılaşılmaktadır ve tedavisi çok zordur. Bakteri enfeksiyonunun 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 alınmaya kadar; Chlamydia trachomatis (C. Trachomatis) ve Ureaplasma urealyticum (U. Urealyticum) gibi etken olabilecek patojenlere yönelik antibiyotikler, obstrüktif işeme semptomları olan hastalarda alfa blokörler, antiinflamatuvar ajanlar, kas gevşeticiler, BPH yaş grubunda 5- $\alpha$  redüktaz inhibitörleri, fitoterapi, pentosan polisülfat, prostat ya da 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(11).

Asemptomatik inflamatuvar prostatit (Kategori IV), semptomatik tedavinin gerekmediği bir gruptur. Bununla birlikte; endoskopik işlemler uygulanan, prostat biyopsisinde prostat kanseri saptanmayıp Prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği devam eden hastalarda veya inflamasyon ile infertilitenin birlikte olduğu durumlarda antimikrobiyal tedavi uygulanması gerekmektedir(11).

Bazı araştırmacılar C. trachomatis U. urealyticum gibi atipik bakterilerin etyolojide rolü olduğunu bildirmişler, ancak yapılan diğer çalışmalarda bu gösterilememiştir(9). Etiyolojide, enfeksiyöz, anatomik (obstrüksiyon ve intraprostatik duktal reflü), travmatik, nöromusküler ve immünolojik mekanizmalar gibi birçok mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Kronik inflamasyonda,

başlatıcı ajanın eradike edilmesi, geriletilmesi ya da yok olması durumunda bile, inflamasyonun otoimmün bir sürece dönüştüğü ve inflamasyonun ilerlediği hipotezi ileri sürülmüştür(10).

Enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların patogenezi üzerine yapılan araştırmalarda, oluşan inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini sağlayan mediatörler üzerinde odaklanılmıştır. Bu mediatörler içinde en önemli rolü sitokinler oynamaktadır(9). Sitokinler, immün ve inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan, etkilerini lokal veya sistemik olarak gösteren küçük, çözünebilir proteinlerdir. Sitokinlerin çoğu lokal olarak üretilmekte ve doku üzerinde inflamasyon oluşumuna aracılık etmektedirler. Bugüne kadar tanımlanmış 30 farklı sitokin bulunmaktadır(17,18). Sitokinler enfeksiyon ve/veya inflamasyonda aldıkları role göre 3 gruba ayrılmaktadır . Pro-inflamatuvar sitokinler, anti-inflamatuvar sitokinler ve düzenleyici sitokinler olarak sınıflandırılmaktadırlar(17).

1-Pro-inflamatuvar sitokinler:Bu grup sitokinlerin salgılanması inflamatuvar cevap oluşmasına sebep olur. Tümör nekrozis faktör-alfa(TNF- $\alpha$ ), interferon- gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12, ve IL-18 pro-inflamatuvar tip sitokinlerdir(17,19).

2-Anti-inflamatuvar sitokinler:Anti-inflamatuvar sitokinler pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini baskırlar.Pro-inflamatuvar sitokinlerin yapımını genetik olarak baskırlar. IL-6, IL-11, transforming growth faktör- beta (TGF- $\beta$ ) bu grupta bulunan sitokinlerdir(20).

3-Düzenleyici sitokinler: Bu grupta bulunan sitokinler immün sistem hücreleri olan lenfosit ve makrofajların bölünmelerini ve daha aktif hücre hallerine değişimlerini düzenlerler .bu grupta bulunan IL-2 T lenfositlerin uyarılmasına NK(Doğal öldürücü) hücrelere dönüşümüne sebep olurlar(21).

Pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivitelerine karşın anti-inflamatuvar sitokinlerin



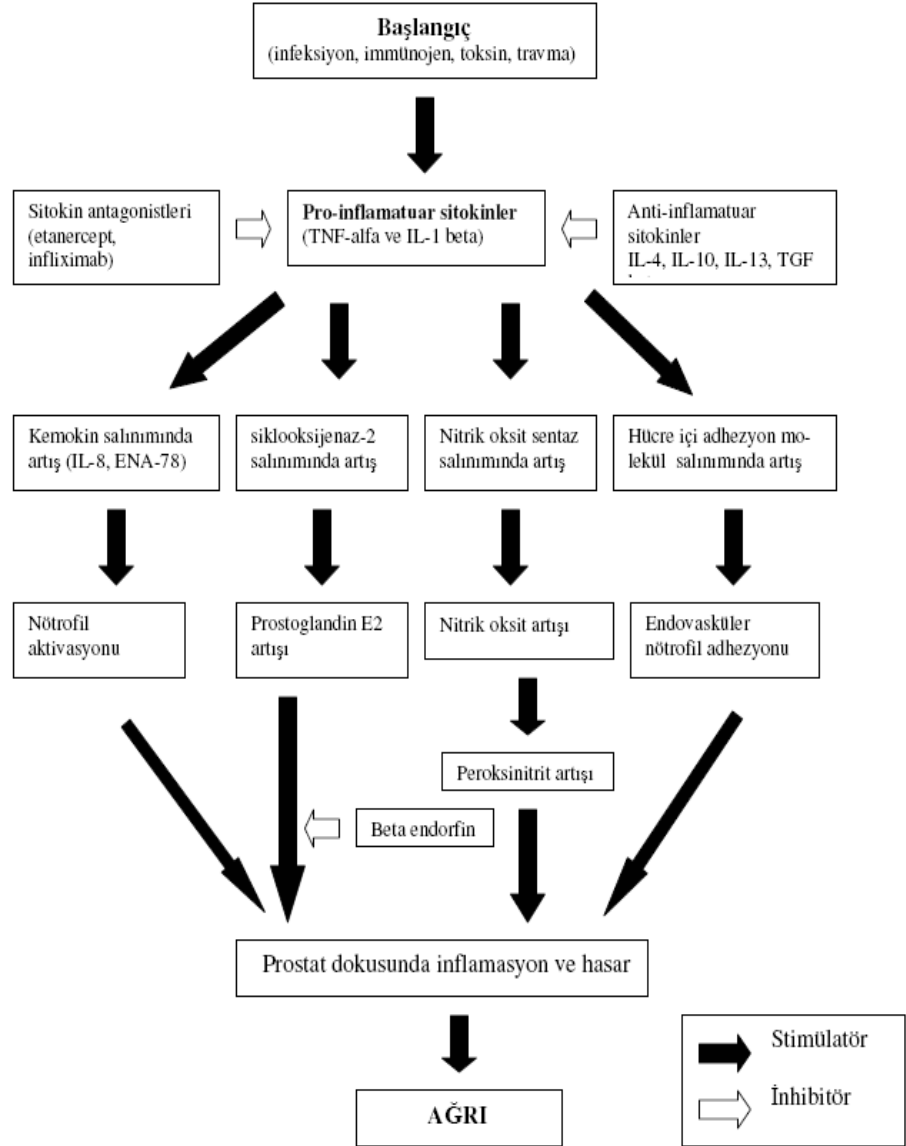
etkileri ile inflamatuvar yanıt denge içerisinde oluşur.

Prostatitli erkeklerin prostat salgısında da sitokinlerin bulunabileceği düşünülerek bu hastaların semenleri incelenmiştir. KPAS'lı hastaların semenlerinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin 1 beta (IL-1  $\beta$ ) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin, belirgin derecede yüksek olduğu bulunmuştur(22). Sitokinler aracılığıyla oluşan doku inflamasyonun basamakları şekil 1'de gösterilmektedir.

Bununla beraber otoimmün bir mekanizma da öne sürülmüştür. Normal olguların tersine kronik pelvik ağrı sendromlu olgularda seminal plazmadaki normal prostatik proteinlere karşı aşırı bir T-hücre cevabı tespit edilmiştir(23). Bu otoimmün yanıtın mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyon nedeni ile ya da diğer sebeplerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir.

Akut faz yanıtı, stres ya da bir travmanın olumsuz etkilerine karşı , organizmayı hazırlıklı hale getirmek amacıyla oluşan bir dizi reaksiyon olarak tanımlanmıştır(24). İnflamatuvar yanıtın erken döneminde akut faz reaktanları olan haptoglobulin,  $\alpha$ -1 antitripsin, hemopeksin ve serum reaktif proteinin (crp) serum düzeylerinde artma olur(25). Akut faz yanıtında önemli bir parametre olan crp molekülü, sağlıklı insanda kanda eser miktarda bulunur. Normal değeri serumda 0.06-0.82 mg/dl arasındadır(26). Sağlıklı kişide serum konsantrasyonları çok düşük olduğu halde immünitesi yeterli olan hastalarda akut faz cevabının başlamasıyla serum crp konsantrasyonu hızla yükselir ve 24 saat içinde 1000 kat artabilir (24). CRP'in dolaşımdaki yarılanma ömrü 19 saattir ve akut faz cevabı veya ona neden olan olay devam ettikçe yüksekliğini korur. Hassas crp (high sensitive , hs-crp) yöntemi ile crp düzeyindeki çok düşük değişimler saptanabilir .Klasik yöntem crp'in kandaki ancak 0.3 mg/dl düzeyinde olan bir artışını ölçebilirken, hs-crp yöntemi 0.01 mg/dl düzeyindeki bir

değişikliği bile kolaylıkla saptayabilmektedir. .Bu durum, hs-crp ölçüm yönteminin klasik crp ölçüm yönteminden 30 kat daha hassas olduğu anlamına gelmektedir



Şekil-4 :Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı senromunu olası oluşum mekanizması

(Şekil Thomas L. Jang Anthony J. Schaeffer The role of cytokines in prostatitis. World J Urol 2003

21: 95–99'den değiştirilerek alınmıştır.)

### **3.4. KRONİK PELVİK AĞRI SENDROMUNDA TEDAVİ**

Kronik pelvik ağrı sendromu tedavisinde çeşitli seçenekler bulunmaktadır. Tedavi seçenekleri arasında antibiyotikler, alfa-blokerler, anti-inflamatuar ilaçlar, fitoterapi, termal tedavi ve biyolojik geribildirim tedavisi bulunmaktadır(10). Günümüzde kanıtlanmamış olsa da tedavi şekli 4-6 haftalık bir antibiyotik tedavisiyle birlikte kısa süreli anti-inflamatuar ilaç uygulamasıdır(27). Bazı hastalarda alfa-blokerler ve fitoterapi de makul tedavi seçenekleri olarak görülmektedir. Termal tedavi ve biyolojik geri bildirim, tedaviye yanıtız hastalık için kullanılması uygun görülmüştür(27).

#### **3.4.1. ANTİBİYOTİKLER**

Kronik pelvik ağrı sendromu tedavisinde çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır. Kinolon grubu antibiyotikler (Levofloksasin, siprofloksasin ), trimetoprim-sülfometaksazol, tetrasiklinler tedavi sırasında en çok kullanılan antibiyotikler olmaktadır(28). Antibiyotikler bazı olgularda hastalık sınıfı ve etki mekanizmasından bağımsız olarak belli ölçülerde semptomatik rahatlama sağlamaktadırHastalara ilk seçenek tedavi olarak, 4-6 haftalık bir antibiyotik tedavisi ilk tedavi dönemi rahatlama sağlamış ise ikinci bir antibiyotik denemesi uygulanabilir. Ancak birinci deneme başarısız olursa, yine de ikinci bir antibiyotik kürü denenebilir(29).

KPAS tedavisinde farklı tür ve etki mekanizmaları olan antibiyotikler kullanılmıştır.

Kinolonlar bakterisidal antibiyotiklerdir, etkilerini DNA sentezini bozarak gösterirler. Kinolonların bakteri hücreindeki temel hedefleri DNA-giraz (Topoizomeraz II) enzimidir. DNA giraz enzimi gyrA tarafından kodlanan A ve gyrB tarafından kodlanan B olmak üzere 2 alt bölümden oluşur. Florokinolonlar bu enzimin A kısmına bağlanarak etki gösterirler. Kinolon ile karşılaşan bakteriler bölünme yeteneğini

kaybederler, boyuna uzarlar ve sonuçta ölürlür. Kinolonlar ayrıca topoizomeraz IV'e de etkilidir(30). Kinolonlar sentez edildikleri sıraya ve antimikrobiyal etkilerine göre dört gruba ayrılırlar

### **1. Kuşak**

Oksolinik asid, pipedimik asid , Sinoksasin

### **2. Kuşak**

Ofloksasin, Pefloksasin, Norfloksasin, Enoksasin, Fleroksasin

### **3. Kuşak**

Moksifloksasin, Levofloksasin

### **4. Kuşak**

Grepafloksasin , Travofloksasin

Başlıca Gram negatif enterik basillere etkilidirler. Kinolonların temel çekirdeğine flor eklenmesine ile elde edilen florokinolonların etki spektrumu daha geniştir, ikinci kuşak florokinolonların oldukça geniş etki spektrumlarına karşın, Gram-pozitif etkinlikleri, özellikle *Streptococcus pneumoniae*'ye etkinlikleri hep sınırdadır. *Staphylococcus aureus*'a karşı etkilidirler. Bununla birlikte direnç oranlarının artması nedeniyle günümüzde hiçbir zaman primer antistafilokoksik ajanlar arasında yer almazlar. Genel olarak aralarında ufak tefek bazı farklılıklar olmasına karşın bu gruptaki ajanların tümü *Enterobacteriaceae* ailesine çok iyi etkinlik gösterirler. *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı en iyi etkinlik siprofloksasindedir. Solunum yolu patojenlerinden *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Legionella pneumophila*'ya (*L.pneumophila*) etkinlikleri çok iyidir. *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*'e in-vitro etkinlikleri oldukça iyidir. *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealyticum* gibi non-gonokoksik üretrit etkenlerine siprofloksasin orta derecede etkilidir. Siprofloksasin ve ofloksasin *Mycobacterium tuberculosis*'e orta

düzye de etkindir. Kendi aralarında kıyaslandığında genel olarak en etkin kinolon siprofloksasin, daha sonra da ofloksasindir. Anaerop bakterilere de etkin değillerdir. Son yıllarda kullanıma giren üçüncü ve dördüncü kuşak florokinolonların en önemli özelliği Streptococcus pneumoniae'ye etkili olmalarıdır, pnömoniye neden olan atipik patojenler olarak da adlandırılan L. pneumophlia, Mycoplasma pneumoniae ve Chlamydia pneumoniae'ye etkileri nedeniyle solunum yolu infeksiyonlarında kullanım alanı bulmaktadırlar, ayrıca travofloksasin ve moksifloksasinin anaerobik etkisi mevcuttur. Bu grup kinolonlardan grepafloksasin ve trovafloksasin kullanıma girmiş fakat yan etkileri nedeni ile kullanımdan kaldırılmıştır. Ülkemizde yeni florokinolonlardan sadece levofloksasin bulunmaktadır(30).

Kinolonlar biyoyararlanımları oldukça iyi olan ilaçlardır. Ağız yolu ile alındıklarında gastrointestinal sistemden iyi emilirler. Biyoyararlanımı en yüksek olan ofloksasinin oral yolla alındığında tamamı absorbe olurken; siprofloksasinin % 70'i, norfloksasinin ise %40-50'si emilir. Sukralfat veya antiasitlerle birlikte alındığında emilimleri azalır. Histamin reseptör blokerlerinden ise etkilenmezler. Genel olarak oral alındıktan 70-75 dk sonra plazmada en yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Tüm kinolonlar gerek küçük moleküllu olmaları, gerekse düşük proteine bağlanma oranları nedeniyle serumda, doku ve vücut sıvılarında ve de fagositler içinde oldukça yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Akciğer, prostat, safra, idrar, balgam ve kemik dokuda ulaştıkları konsantrasyonlar çok iyidir. Tükürük, gözyaşı salgısı, nazal mukoza ve bronş epiteline geçişleri de iyidir .Kinolonlar genellikle iyi tolere edilen ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında yan etki insidansı oldukça düşük olan ilaçlardır. Değişik yan etkiler görülmekle birlikte ilacın kesilmesine çok nadiren gerek duyulur. Kinolonların yan etki profilleri daha ziyade siprofloksasin, ofloksasin ve norfloksasinle yapılan klinik çalışmalara dayanır. En sık görülen yan etkiler; gastrointestinal sistem

(%3-5), santral sinir sistemi (%1-4.4) ve deriye ait (%0.5-1.4) yan etkilerdir. Gastrointestinal yan etkiler arasında bulantı-kusma (%1-2.2), karın ağrısı (%0.9-1.2) ve diyare (%0.5-1.2) sık görülür. Başağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, anksiyete, ajitasyon, konvülsiyon ve uyum bozuklukları seyrek görülen santral sinir sistemine ait yan etkilerdir. Kinolonların diğer ender yan etkileri arasında delirium, akut psikoz, anafloktoid reaksiyonlar sayılabilir. Diğer bir yan etki de fotosensitivitedir. Bu nedenle kinolon kullanan hastaların güneşe çıkmamaları önerilir. Tüm kinolonların fotosensitivite reaksiyonlarına neden olabileceği kabul edilirse de bu etki özellikle ülkemizde bulunmayan lomefloksasin ve sparfloksasin için dikkat çekicidir.

Kinolonların hayvan çalışmalarında artropati ve irreversibl kıkırdak hasarı yaptığına ilişkin kuvvetli deliller vardır. Bu nedenle, 17 yaş altında kullanımları önerilmez. Kinolonların hamilelikte kullanımı kontrendikedir(30).

Tetrasiklinler geniş spektrumludurlar; Gram pozitif, gram negatif, aerobik, anaerobik bakterilere, spiroketlere, mikoplazma, klamidya, riketsiya ve bazı protozoolara etkilidirler. Dört halkalı hidronaftasen çekirdeğine eklenen yan grupların oluşturduğu değişik farmakolojik özelliklerine göre üç gruba ayrılırlar:

**Kısa etkili tetrasiklinler:**

Klortetrasiklin, oksitetrasiklin, tetrasiklin

**Orta etkili tetrasiklinler:**

Demosiklin, metasiklin

**Uzun etkili tetrasiklinler:**

Doksisiklin, minosiklin

Etki mekanizması ve spektrum açısından gruplar arasında fark yoktur ancak lipofilik olan tetrasiklinler daha aktiftir. Ribozomların 30s alt birimine reversible olarak bağlanıp mRNA-ribozom kompleksinin akseptör bölgesine tRNA'nın bağlanmasını

engelleyerek peptid zincirine yeni aminoasit bağlanmasının engellenmesi şeklinde etki gösterir, terapötik dozlarda bakteriostatiktirler. Tetrasiklinler memeli hücrelerinde de özellikle mitokondrial ribozomlarda protein sentezini engelleyebilir. Ancak bu olay toksik sınırlarda değildir(31).

Antimikrobiyal spektrumları benzerdir ancak lipofilik olanları özellikle minosiklin diğerlerinden daha etkilidir. Tetrasiklinler başta mikoplazma, klamidy, riketsiya ve borrelialar olmak üzere aerob ve anaerob birçok mikroorganizmaya etkilidirler. Stafilokoklar, bazı streptokoklar, gonokok, meningokok, Brucella, vibrio ve Campylobacter türleri, aktinomyces, Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes, Fracisella ve Burgholderia pseudomallei tetrasiklinlere duyarlıdır. Özellikle doksisisiklin ve minosiklin Bacteroides fragilis ve klostridyumlara etkilidir. Parazitlerden malarya ve Entamoeba histolytica'ya kısmen etkilerler. Salmonella, şigella ve vibrio türlerinde giderek artan oranda direnç söz konusudur. Penisiline dirençli gonokoklar çoğunlukla tetrasikline de dirençlidir(31).

Oral kullanılan tetrasiklinler açlık durumunda ince barsaktan iyi absorbe edilirler. Ancak doksisisiklin ve minosiklinin emilimi mide içeriğinden etkilenmez, %93-95 oranında absorbe olurlar. Kısa etkili tetrasiklinlerden oksitetrasiklin % 58, tetrasiklin % 77, orta etkili tetrasiklinlerden demosiklin %66, metasiklin de %58 oranında absorbe olur. Tetrasiklinlerin çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Anafilaksi, ürtiker, periorbital ödem, ilaç erüpsiyonu ve morbiliform raşlar görülebilecek allerjik reaksiyonlardır fakat çok sık değildir. Tetrasiklinlerden birine allerjik olan, tüm gruba allerjik kabul edilir. Uzun dönem minosiklin kullanımına bağlı reversible tırnak, cilt ve sklera pigmentasyonu bildirilmektedir. Tetrasiklin kullanan çocukların dişlerinde gri-kahverengi renk değişikliği % 80 oranında görülür, mine hipoplazisi ve prematür çocuklarda iskelet gelişmesinde yetersizlik görülmektedir. Doksisisiklin kalsiyuma daha

az bağlandığı için bu yan etkileri diğerlerinden azdır. Tetrasiklinler çocuklarda sadece kayalık dağlar benekli ateşinde kullanılabilir. Oral kullanımda tetrasiklinlerin en sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem yan etklileridir. Özefagus ülserleri ve retrosternal ağrı tetrasiklin ve doksisisiklin kullanımına bağlı gelişebilir. Yatmadan hemen önce ve az su ile alınan dozlar sonrası bu yan etkiler daha sık görülür. Bulantı kusma ve epigastrik rahatsızlık dozla ilişkilidir, iyi absorbe olmayan ajanlara bağlı diyare görülebilir. Clostridium difficile'ye ve stafiloklara bağlı enterokolit görülebilir. Demosikline bağlı nefritojenik diabetes insipitus bildirilmektedir. Kullanım süresi geçmiş tetrasiklinler Fankoni sendromuna benzer renal tubuler asidoza neden olurlar. Minosikline bağlı baş dönmesi görülebilir. Benign intrakranial hipertansiyon tüm tetrasiklin analoglarına bağlı olarak bayanlarda ve çocuklarda bildirilmiştir(31).

#### **3.4.2. ALFA- RESEPTÖR BLOKERLER**

Bu ilaçlar, özellikle obstrüksiyon varlığında makul bir tedavi seçeneğini oluşturmaktadır.

Kronik pelvik ağrı sendromunun oluşum hipotezlerinden birisi olan yüksek basınçlı idrar yapma sonucu intraprostatik duktal reflü ve prostat içi taşlarının oluşumu bazı hastaların  $\alpha$ -bloker ilaçlara cevap vermesi sebebi ile ileri sürülmüştür(32). Üriner reflü ve prostat taşları steril idrar koşullarında bile kronik inflamatuvar yanıt için bir başlangıç odağı sağlayabilir(29).

#### **3.4.3. ANTI-INFLAMATUAR İLAÇLAR**

Siklooksijenaz (COX)-2 inhibitorlerinin kullanıldığı umut veren çalışmalar ve Kronik pelvik ağrı sendromu olan hastaların seminal plazmalarında inflamatuvar göstergelerde yükselme olduğuna ilişkin kanıtlar temelinde, kısa süreli bir anti-inflamatuvar tedavi ikinci bir tedavi seçeneği olabilir(31) Steroid olmayan anti-



inflatuar ilaçlar(NSAID) ile daha yeni, daha özgül COX-2 inhibitörleri anti-inflatuar etkilerini COX enzimleri inhibisyonu üzerinden, araşidonik asitin PGE<sub>2</sub> gibi inflamatuvar prostaglandinlere dönüşümünü bloke ederek gösterirler(29).

#### **3.4.4. ANTI-ANDROJENLER**

Kronik pelvik ağrı sendromuna ilişkin laboratuvar verileri, östrojen aktivitesinin tetiklediği makrofajlar ve lökositlerin inflamasyon alanına göç ettiğini ve doku hasarını arttıran miyeloperoksidaz trombosit kökenli büyüme faktörü ve dönüştürücü büyüme faktörü-β salıverdıklarını düşündürmektedir(33). Dolayısıyla, östrojen ve androjen blokajının prostatta anti-inflatuar bir etkisi olduğuna inanılmaktadır. Klinik olarak, 5 alfa-redüktaz inhibitörler bu amaçla kullanılabilir(29).

#### **3.4.5. BİTKİSEL ÜRÜNLER**

Kronik pelvik ağrı sendromu tedavisinde kullanılan iki bitkisel ürün bulunmaktadır. Bu ürünler kersetin (quercetin) ve sernitin (cernitin) olarak isimlendirilmektedir.

Kersetin soğan, yeşil çay ve kırmızı şarapta bulunan doğal bir biyoflavonoiddir.. Biyoflavonoidlerin, potansiyel NFκ-β, IL-6 ve T lenfosit yanıtı inhibisyonu aracılığıyla doğal antioksidan ve anti-inflatuar özellikler gösterdiğine inanılmaktadır(34).

Sernilton (cernilton), arı polenin bitkisel özütüdür ve antiandrojenik ve anti-inflatuar özelliklere sahip olduğuna inanılmaktadır. Altı ay süresince günde üç kez 1 tablet alımının hastalarda olumlu sonuçlar vermektedir(35).

#### **3.3.6. STEROİDLER VE İMMÜN SİSTEMİ BASKILAYICI İLAÇLAR**

Başlangıçta bakterilerin tetiklediği bir otoimmün yanıtın kronik prostatitle ilişkili inflamasyonu başlatmış olabileceği ve steroid kullanımından yarar görülebileceğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Kronik prostatitli hastaların prostat sekresyonunda ve prostat biyopsi örneklerinde makrofaj ve lenfosit, özellikle de T-hücre düzeylerinin

kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir(36).

Ancak kanıt yokluğu ve potansiyel istenmeyen etkiler nedeniyle, bugün kronik pelvik ağrı sendromu tedavisi için steroid ya da bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanımı önerilmemektedir(31).

Otoimmün etyolojiden şüphe duyulan durumlarda tedaviyi anti-inflamatuar ilaçlar oluşturmaktadır(31).

#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra, Mart 2007 ve Ekim 2007 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğine, alt üriner sistem şikayetleri ile başvuran ve NIH tanı kriterlerine göre kronik pelvik ağrı sendromu tanısı alan 37 hasta, çalışma konusunda bilgilendirilerek ve yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Son 3 ayda herhangi bir genitoüriner hastalık tanısı almamış, perirektal inflamatuvar hastalık veya inflamatuvar barsak hastalığı tanımlamayan hastalar çalışmaya alınırken özgeçmişinde intravezikal veya sistemik kemoterapi hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bütün hastalar ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve kronik pelvik ağrı semptom indeksi ile değerlendirildi. Laboratuvar incelemesi olarak; idrar analizi, idrar kültürü, Mears Stamey 4 tüp testi prostat sekretinin mikroskopik incelemesi yapıldı ve semen mikroskopik olarak incelendi(37). Prostat masajı sonrası alınan ilk 10 ml idrar örneğinin mikroskopik incelemesi yapıldı. Bakteri kültürlerinde üremesi olmayan 37 hastanın prostat sekreti, seminal plazma ve alınan idrar örnekleri mikroskopik olarak lökosit varlığı açısından değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen toplam 37 erkeğin seminal plazma TNF alfa, IL-4, IL-6, IL-8, hs-crp düzeyleri ölçüldü, C. trachomatis enfeksiyonu araştırması için C. trachomatis IgM ve IgG düzeylerine bakıldı. Ardından KPAS'lı hastalar faktör gözetmeksizin rastgele iki gruba ayrıldı. Grup-1'e levofloksasin 500 mg tablet günde 1 kez, 4 hafta süreyle tedavi olarak verildi. Grup-2'ye levofloksasin 500 mg tablet günde 1 kez ve tetrasiklin 100 mg tablet günde iki kez 4 hafta süreyle tedavi olarak verildi. Tedavi sonrasında, hastalara ; tam idrar tetkiki, standart idrar bakteri kültürü, yapıldı, seminal plazma TNF alfa ,IL-4, IL-6, IL-8, hs-crp düzeyleri ölçüldü.

Her bir grubun tedaviye yanıtı, antibiyotik sonrası sitokin düzeyi ve KPSİ ile değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen erkeklerden, masturbasyon yoluyla alınan semen örnekleri, steril kaplarda toplandı. Oda ısısında semen likefaksiyonu oluştuktan sonra 5000 rpm ölçüsünde 5 dakika santrifüj (Lobofuge 200-Heraeus sepatech Instruments, Germany) yapılarak süpernatant kısmı ayrıldı ve -80 santigrat derecede (New Brunswick Scientific, U-57085, USA) ölçümler yapılıncaya kadar saklandı. hs-crp ölçümü için Cardiophase hs-crp kitleri kullanılarak Behring Nephelometer 100 Analyzer BN-II (USA, Newyork) cihazında Nefelometrik yöntemle ölçüm yapıldı ve sonuçlar mg/L birimi ile ifade edildi. Sitokin düzeylerinin ölçümü için human Biosource ELISA (TNF-alfa, IL-4, IL-6, IL-8,) kitleri kullanılarak Triturus Diagnostic-Grifols, S.A. (Barcelona-Espana) cihazında ELISA yöntemi ile ölçüldü ve sonuçlar pg/ml birimi ile ifade edildi.

Tüm grupların seminal plazmalarındaki, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, hs-crp, seviyeleri ve 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.

## 5.BULGULAR

Çalışma grubuna alınan hastalar, NIH KPAS tanı kriterlerine uygundu. KPAS'lı hastalardan (n=20) levofloksasin tedavisi alan hastaların (Grup-1) yaşları 25-52 arasında (ortalama yaş=34,9±9,38)değişmekteydi. KPAS'lı hastalardan levofloksasin+doksisiklin tedavisi alan hastaların (Grup-2) yaşları 26-50 arasında (ortalama yaş= 35,3±7,41 ) değişmekteydi.

KPAS'lı hastalarda, tedavi öncesi C. trachomatis enfeksiyonu açısından bakılan IgM ve IgG tipi antikorlar negatifti. Her iki grupta bulunan hastaların demografik özellikleri ve bazal sitokin düzeyleri karşılaştırıldı .Gruplar arasında demografik özellikler ve bazal sitokin seviyeleri arasında anlamlı fark yoktu.

KPAS'lı olup tedavi alan Grup-1' de bulunan erkeklerin ortalamasitokin seviyeleri , hs-crp ve KPSİ'NİN tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo-2:** Grup-1'de tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, hs-crp ve KPSİ değerleri

GRUP-1 (Levofloksasin)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	25,4-53,9 (33,9±7,6)	25,1-34,7 (30,6±4,1)
IL-4 (pg/ml)	25-31,7 (26,7±2,7)	22,5-30,6 (27,3±3,0)
IL-6 (pg/ml)	16,1-481 (70,0±117,7)	16,7-106 (42,8±29,3)
IL-8 (pg/ml)	42,3-372 (193,3±87,5)	82,6-486 (226±104)
hs-crp(mg/dl)	0,15-0,59 (0,2±0,12)	0,15-0,23 (0,15±0,01)
KPSİ	18-24 (20,9±1,99)	6-20 (12,8±4,12)

Grup1’de bulunan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, hs-crp ve KPSİ değerleri karşılaştırıldı.

Grup1’de bulunan hastaların tedavi sonrası TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, seviyelerinde azalma olduğu IL-8 seviyelerinde artış olduğu gözlemlendi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF- $\alpha$  ölçümler karşılaştırıldığında p:0,135, IL-4 ölçümleri karşılaştırıldığında p:0,478, IL-6 ölçümleri karşılaştırıldığında p:0,654, IL-8 ölçümleri karşılaştırıldığında p:0,370, hs-crp ölçümleri karşılaştırıldığında p:0,04, KPSİ ölçümleri karşılaştırıldığında p:0 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonucunda hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hs-crp ve KPSİ’de anlamlı düşüş olduğu görüldü. İnterlökin seviyelerinde olan değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı.

Grup-2’ de bulunan erkeklerin ortalama TNF- $\alpha$  ve IL-4, IL-6, IL-8 , hs-crp ve KPSİ’nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri tablo 3’te verilmiştir.

**Tablo-3:** Grup-2’de tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, hs-crp ve KPSİ değerleri

GRUP-2 (Levofloksasin +doksisisiklin)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	25,6-42,9 (33,9 $\pm$ 6,2)	23,4-39,6 (31,2 $\pm$ 5,05)
IL-4 (pg/ml)	19,5-31,2 (25,7 $\pm$ 3,04)	25,5-33,3 (25,5 $\pm$ 3,11)
IL-6 (pg/ml)	17-481 (93,5 $\pm$ 140,4)	16,5-59,3 (43,1 $\pm$ 53)
IL-8 (pg/ml)	83,1-432 (193,9 $\pm$ 87,5)	111-361 (226 $\pm$ 104,8)
hs-crp(mg/dl)	0,15-0,8 (0,21 $\pm$ 0,15)	0,15-0,76 (0,16 $\pm$ 0,01)
KPSİ	18-24 (20,5 $\pm$ 1,97)	6-16 (11,8 $\pm$ 3,37)

Grup-2’de bulunan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, hs-crp ve KPSİ değerleri karşılaştırıldı. Grup-2’de bulunan hastaların tedavi sonrası TNF- $\alpha$ , IL-4 seviyelerinde değişme olmadığı, IL-6 seviyelerinde azalma olduğu IL-8 seviyelerinde artış olduğu gözlemlendi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF- $\alpha$  ölçümler karşılaştırıldığında p:0,943, IL-4 ölçümleri karşılaştırıldığında p:0,906, IL-6 ölçümleri karşılaştırıldığında p:0,193, IL-8 ölçümleri karşılaştırıldığında p:0,906, hs-crp ölçümleri karşılaştırıldığında p:0,109, KPSİ ölçümleri karşılaştırıldığında p:0 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonucunda hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hs-CRP ve KPSİ’de anlamlı düşüş olduğu görüldü. İnterlökin seviyelerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Grup-1 ve Grup-2 de bulunan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8 , hs-crp, KPSİ seviyeleri istatistiksel olarak analiz edildi.

Her iki grup arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8 hs-crp, KPSİ seviyeleri arasında yapılan istatistiksel analiz sonucu anlamlı fark bulunmadığı, antibiyotik kombinasyon tedavisinin tek tip antibiyotik tedavisine üstünlüğünün olmadığı saptandı.

## 6.TARTIŞMA

Prostatit önemli bir sağlık sorunu olmasının yanısıra hastalar ve hekimler için tedavi aşamasında düş kırıklığı sebedir(38). Prevelansı yaklaşık %10 (%6-16 arasında) seviyesindedir (39,40). Bu veriler prostatit sebebi ile doktora başvuru oranının selim prostat hiperplazisi (BPH) ya da prostat kanserine göre daha fazla olduğunu göstermektedir.

Hastalara tanı amacı ile Meares Stamey 4 tüp testi yapılır. Bu test sırasında idrara sıkışmış olan hastanın yapmış olduğu ilk 10 ml.'lik idrar ilk tüpü oluşturur ve üretral idrar olarak adlandırılır. Daha sonra alınan orta akım idrarı ise ikinci tüpü oluşturur ve mesane idrarı olarak adlandırılır. Hastaya daha sonra 1 dakika süre ile prostatik masaj yapılır ve eğer alınabilirse prostatik sekresyon üçüncü tüpü oluşturur. Prostatik masaj sonrası alınan idrar ise dördüncü tüpü oluşturur (37). Tanı amacı ile yapılan testin zaman ve laboratuvar güçlüğü tartışılabilmiş daha kolay uygulanabilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. 2 tüp testi alternatif olarak düşünülmüş idrarın mikroskopik incelemesinin prostatik masaj öncesi ve sonrası yapılması fikri ileri sürülmüştür. Nickel ve arkadaşları bu amaçla yaptıkları çalışmada iki tüp testinin sensitivitesini % 91 olarak bulmuşlar, uygulamayı önermişlerdir (37,41,42).

Kronik pelvik ağrı sendromu tanısı için hasta semptom ve fizik muayene bulguları yanında prostatik sıvıda lokosit sayısının 5'in üzerinde olması gerekliliği sorgulanmış ve özellikle kategori IV non-inflamatuvar prostatit'ten klinik ayırım açısından anlamsız olduğu bulunmuştur (29). Yine yapılan çalışmalarda idrar ve ejakülat lökosit sayısı ile hastaların semptomları arasında bağlantı olmadığı belirtilmiştir (43). KPAS'ın inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan alt grupları arasında tedavinin farklı olduğuna dair bir kanıt yoktur (29).



Prostatit , etyolojilerine göre sınıflandırıldıklarında, sadece kategori I ve kategori II prostatitler bakteriyel enfeksiyon sebebi ile oluşur. Prostatit olgularının büyük kısmını oluşturan kategori III prostatit'in etyolojisi ve patogenezi bilinmemektedir. Seksüel geçişli patojenler olan C. trachomatis, U. urealiticum, M. hominis veya T. vaginalis gibi mikroorganizmaların olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çeşitli çalışmalarda klamidyal antijenin ve antiklamidyal antikorların varlığının tespit edilmesine rağmen, bu diğer çalışmalarda teyit edilememiştir. Mardh ve Collen kronik prostatitli 78 hasta ve 20 sağlıklı erkekte yaptıkları çalışmada hastaların %33'ünde C. trachomatis antikoruna rastlamışlar kontrol grubunda ise bu oran sadece % 3 olarak bulunmuştur (44). Poletti ve arkadaşları non bakteriel prostatitli 30 hastaya transrektal prostat aspirasyonu yapmışlar, hastaların yapılan doku kültürlerinde %33 oranında C. trachomatis izole edilmiştir(45). Bununla birlikte Doble ve arkadaşlarının kronik pelvik ağrısı olan hastalardan transperineal biyopsi yoluyla elde ettikleri doku kültüründe ve immünfloresan incelemelerinde klamidyal enfeksiyon varlığına rastlamamışlardır(46). Krieger ve arkadaşları, inflamatuvar prostatitli 135 hastanın prostat biyopsilerinde, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yardımıyla C. trachomatis ve U. urealiticum DNA'larının varlığını araştırmışlar, yalnızca 4 hastada C. trachomatis varlığını tesbit etmişler ancak hiçbir hastada U. urealiticum saptamamışlardır (47). Bakteri kültürü yapılamayan bu mikroorganizmaların kronik pelvik ağrı sendromu etyolojisindeki yeri net değildir, çünkü asemptomatik sağlıklı bireylerde de bulunabilmektedirler (48,49). Kronik pelvik ağrı sendromu patogenezinde bakterilerin rolü tam olarak gösterilememekle birlikte hastaların çoğunluğunda kültürleri negatif bulunanlarda bile, eski ya da yeni bakteriyel enfeksiyon hikayesi bulunmaktadır(27). Moleküler çalışmalar hastalarda bakteri prevalansının yüksek ve yelpazesinin geniş olduğunu düşündürmektedir (27).

Krieger ve arkadaşları 16s-rRNA belirtisi bulunan 11 prostatitli hastanın 7'sinde (% 64), antimikrobik tedaviden sonra şifa sağlanırken, 16s-rRNA belirtisi bulunmayan 6 hastanın hiçbiri tamamen iyileşmemiştir. 16s-rRNA sekanslarının filogenetiği, saptanan standart üropatojen sekanslarının yanısıra, henüz tanımlanmamış bakteri türlerine ilişkin RNA sekansları da olabileceğini düşündürmektedir (47). Tanner ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada hastaların %46'sında 16s-rRNA saptarken. kontrol hastalarında bu oranı %20 olarak bulmuşlardır(50).

Kronik pelvik ağrı sendromu etyolojisinin belirlenmesi amacıyla yapılan çeşitli incelemeler de prostatik taşlar dikkati çekmiş ve bu konu üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kronik prostatitli hastalarda Geramoutsos ve arkadaşları prostat taşlarını araştırmışlar, hastaların ancak %7.35'inde prostatik taşların varlığını gösterebilmişlerdir( 51).

KPAS'ın patogeneğinde, araştırmanın başlangıç noktası enflamasyondur. Geleneksel olarak prostat sıvısında lökositlerin bulunması üzerine odaklanılmıştır ki bunlar inflamatuvar sürecin göstergesi olarak düşünülmüştür. Enflamasyonun bir belirleyicisi olarak lökositlerin kullanımı 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 tartışma konusu, kategori IIIB'de semptom olmasına rağmen enflamasyon olmaması ve kategori IV'de ise inflamasyon olmasına rağmen semptom olmamasıdır(21). Klinik olarak KPAS tanısı alan hastaların yalnızca %33'ünde prostatik inflamasyon saptanmıştır(52).

KPAS'ın inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan alt grupları arasında tedavinin farklı olduğuna dair bir kanıt yoktur(29). Bununla birlikte KPAS'ın tedavisinde genellikle antibiyotikler kullanılmaktadır. Amerika ve İngiltere'deki ürologlar tarafından KPAS'ın tedavisinde antibiyotikler birinci tercih olarak kullanılmaktadır(29).

KPAS tedavisi sırasında kullanılacak olan antibiyotiklerin prostat dokusuna geçişinin yüksek oranda olması gerekmektedir. Çünkü antibiyotikler vücut sıvılarının asit yada bazik olmasına göre iyonize olmaktadır. İyonize olan antibiyotikler prostat epitelinden geçememektedir. Yağ dokusunda çözünürlüğü fazla olan ve serum proteinlerine bağlanma oranı düşük olan antibiyotiklerin prostat dokusuna daha iyi geçiş göstermektedir(53). Bu sebepler tedavi sırasında antibiyotik seçimini sınırlandırmaktadır. KPAS tedavisi sırasında prostat dokusuna geçişlerinin yüksek oranda olduğu bilinen trimetoprim, trimetoprim-sülfametoksazol, norfloksasin, ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin, tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin gibi antibiyotikler tedavide tavsiye edilmiştir.(54,55). Ancak trimetoprim ve trimetoprim-sülfametoksazol'e drençli bakterilerin giderek artması kullanımını sınırlamaktadır(56). Kinolon grubu antibiyotiklerden olan siprofloksasin ve florokinolon grubu antibiyotiklerden olan levofloksasinin prostat dokusuna geçişi yüksek oranda olması sebebi ile KPAS tedavisi için tavsiye edilen antibiyotiklerdir. Chen ve arkadaşları siproflaksinin KPAS hastalarda etkinliği araştırmışlar ,hastaların ancak % 50'sinde tedaviye yanıt alabilmişlerdir(57). Nickel ve arkadaşları levofloksasin etkinlik çalışmasında, 45 KPAS sendromlu hastaya ve 35 sağlıklı gönüllüden oluşan plesebo grubuna 12 hafta süre ile günde 500 mg levofloksasin tablet verilmiştir.Hastaların tedaviye yanıtları üçer haftalık periyotlar halinde değerlendirilmiştir.İlk üç haftalık tedavi sonrası hastalar değerlendirilmiş, kontrol

grubuna göre KPSİ anlamlı düzelmeler görülmüştür. Hastalara uygulanan tedavi 12 haftanın sonunda tekrar değerlendirildiğinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak KPSİ’de plaseboya göre üstünlük gösterilememiştir(58). Tetrasiklin grubu antibiyotikler ile yapılan çalışmalarda ise kontrol grubuna göre anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır(59).Yapmış olduğumuz çalışmada levofloksasin+doksisiklin kombinasyon tedavisinin tek başına levofloksasin tedavisine göre üstünlüğü olmadığı görülmüştür. Nickel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KPAS tedavisinde kullanılan ilaçları ,yapılmış olan kontrollü çalışmalar ışığında değerlendirmişler, aynı tür ilaç uygulamasının yetersizliğini vurgulamışlar ve kombine ilaç uygulamasını önermişlerdir(60).

Nickel ve arkadaşları  $\alpha$ -bloker olan tamsulosin ile yaptıkları çalışmada, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromlu 58 hastanın 30’ una tamsulosin 0,4mg. tablet günde tek doz şeklinde verilmiş, diğer hastalara ise plasebo verilmiştir. Hastaların tedavi öncesi, 15. ve 45. günlerde NIH-CPSİ skorları değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede KPSİ 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(61). 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 Uluslararası prostat semptom skoru(IPSS) formu doldurulmuş ve sonuçlar karşılaştırmıştır. 1.grupta IPSS  $9.61 \pm 1.61$ ’den  $6.25 \pm 1.60$ ’e düşmüştür. Plasebo grubunda IPSS  $9.27 \pm 1.88$  iken, tedavi sonrası  $8.81 \pm 1.66$ ’ ya düşmüştür. İki grup arasında anlamlı fark saptanmış, tedavinin etkin olduğu görülmüştür(62).

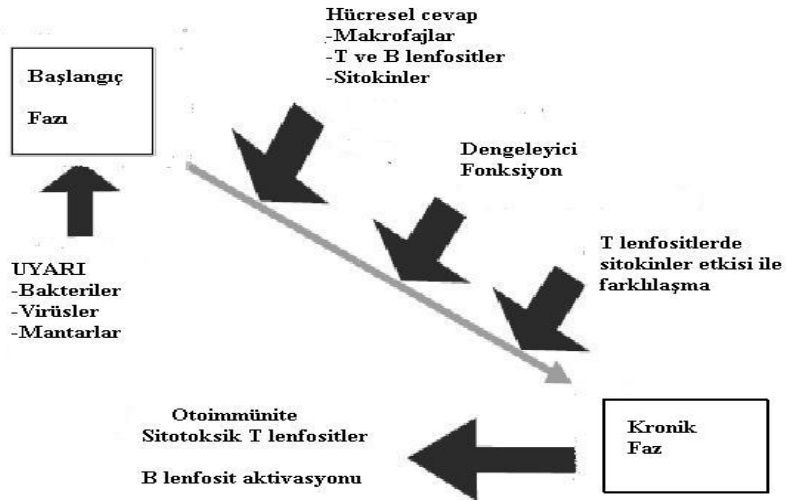
Leskinen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 5- $\alpha$  redüktaz inhibitörü olan finasterid'in KPAS'ta etkinliğini araştırmışlar kronik pelvik ağrı sendromlu 41 hastanın 31'ine 12 ay süre ile finasterid 5 mg tablet verilmiş, 10 hastaya ise plasebo verilmiştir. Hastalar tedavi süresi sonunda Prostatit semptom şiddeti indeksi (SSİ) ve IPSS ile değerlendirilmiş ve finasterid grubunda plaseboya göre SSİ ve IPSS'te anlamlı olarak düşme olduğu görülmüştür..( $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ). Vizuel analog skala ile ağrı düzeyine bakılmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır(63). Finasteridin kronik prostatiteki iyileştirici mekanizması hala açık değildir. Basınç hissini ve ödemi azattığı, prostat volümünü azaltarak, anti-inflamatuar etki gösterdiği ileri sürülmüştür(64).

Collins ve arkadaşları KPAS konusunda yapılan randomize ve kontrollü çalışmaları incelemiş, günümüzde KPAS'lı hastalarda kanıtlarla desteklenebilen bir tedavi yaklaşımı olmadığını sonucuna varmıştır(65).

Lökosit sayısı ve semptom skoru arasında korelasyon olmaması nedeniyle diğer inflammatuar belirleyiciler üzerine araştırmalar yapılmıştır. Sitokinler; lökositler, endotelial hücreler, epitelyal hücreler ve diğer birçok hücre tipi tarafından üretilirler. Hücre aralıkta, immün ve inflammatuar yanıtta, başlatıcı ve düzenleyici rol oynarlar. Yapılan birçok çalışmada KPAS'lı hastaların seminal plazma sitokin düzeylerinin yüksek ve semptom skoru ile korele olduğu bildirilmiştir(66). Ding ve arkadaşları 20 KPAS hasta ve 10 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada IFN- $\gamma$  ve TGF-1 $\beta$  ölçümlerini karşılaştırmışlar, sitokin düzeylerini KPAS'lı hastalarda sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır(67). Yapılan çalışmalarda IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 gibi birçok sitokin düzeyi araştırılmış ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sitokin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu

görülmüştür.(68,69,70). C. trachomatis'in etken olarak saptandığı hastalarda mukozal immün sistemin bir parçası olan IgA düzeyinin IL-8 seviyesi ile doğru orantılı olarak arttığı görülmüştür(71). Miller ve arkadaşları KPAS hastalardaki IL-10 düzeyi ile hastaların ağrı düzeyi ve hayat kalitesi arasında doğru orantı bulunduğunu bildirmişlerdir(70). Alexander ve arkadaşlarını yaptıkları çalışmada hasta semenlerinde TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığını bildimelerine rağmen, Ruggieri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sitokin düzeylerinin bu hastalarda yükseltmediğini bildirmiştir(21,72).

Sitokin seviyelerinde antibiyotik tedavisine yanıtız yükselmelerin olması KPAS'ın otoimmün sebepli olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Tip 1 diyabet, Romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda görülen sitokin yükseklikleri kronik pelvik ağrı sendromunun etyolojisinde otoimmünitenin rol oynayabileceği hipotezini doğurmuştur.(72,73,74).Kronik pelvik ağrı sendromunda olası otoimmün mekanizma Şekil-5'te verilmiştir.



Şekil-5:Kronik prostatitte olası otoimmün mekanizma

(Şekil , John H, Maake C, Barghorn A, Zbinden R, Hauri D, Joller-Jemelka HI. Immunological alterations in the ejaculate of chronic prostatitis patients: clues for autoimmunity. Andrologia. 2003 Oct;35(5):294-9'den değiştirilerek alınmıştır.)

Seminal plazma sitokin düzeyi KPAS'lı hastaların tanısı amacı ile ölçülebilir bir parametre olarak kullanılabilir. Ancak literatürde sitokin düzeyinin, tedaviye yanıtla ilişkisini açıklayan çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada, levofloksasin, levofloksasin+doksisisiklin kombine tedavisinin tedavi öncesi ,tedavi sonrası, sitokin düzeyleri ve KPSİ'yi değerlendirerek; sitokin düzeyinin tedaviye yanıtındaki rolünü araştırdık

Günümüzde KPAS'ın tanısı amacı ile kullanılacak testler ve tedavi seçenekleri olumlu sonuçlar vermemektedir.Bu sebeple yeni tanı yöntemlerine ve tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. KPAS'lı hastaların bir kısmının antibiyotik tedavisine yanıt vermesi nedeni ile seminal plazma hs-crp düzeyi ölçülmesinin antibiyotik tedavisinden fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde, yardımcı olabileceğini gösterdik. KPAS'lı hastalarda, seminal plazma hs-crp düzeyi ölçülmesi yöntemi ile uzun süre gereksiz antibiyotik kullanımı önlenbilir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:116-126.
- 2- Yalçın O, Önal A (ed.). *Algoloji*, Nibel Kitapevi, Ankara, 2004:229-235
- 3- Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282:236-237.
- 4- Drach GW, Fair WR, Meares EM, et al: Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 1978; 120:266.
- 5- Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ: How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998; 159:1224-1228.
- 6- De la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, et al: Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. *Urology* 1993; 41:301-317.
- 7- Wenninger K, Heiman JR, Rothman I et al : Sicknes impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. *J Urol* 1996; 155:965-8.
- 8- Nickel JC: Practical approach to the management of prostatitis. *Tech Urol* 1995; 1:162-167.
- 9- Jang TL, Schaeffer AJ. The role of cytokines in prostatitis. *World J Urol*. 2003; 21:95-9.
- 10- J. Nickel Clinical evaluation of the man with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2002; 60:20-2.
- 11- Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR et al; 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; 168:1048-53.



- 12- Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS at al; 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; 168:593-8.
- 13- Dere F. Anatomi. Adana: Ç.Ü. Basımevi ,1996:683–684.
- 14- McNeal JE. Normal histology of prostate. Am J Surg Pathol 1988; 12:619-633.
- 15- Kuran O. Sistemik Anatomi.3. Baskı, İstanbul: Filiz Kitabevi,1993:506-507.
- 16- Lcarlos J, Carneiro R. O. Kelley. Temel histoloji 8. baskı,İstanbul.Bariş Kitapevi 1998:418-420.
- 17- Arai K, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. Annu Rev Biochem 1990;59:783–836.
- 18- Dinarello CA Proinflammatory cytokines. Chest 2000 118: 503–508
- 19- Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA, at al .Cytokines for surgeons. Am J Surg 2002; 183:268–273
- 20- Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ at al: Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 2002;59:603-8.
- 21- Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, at al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Urology 1998 ; 52:744-9.
- 22- Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. New Engl J Med 1999;340:448-454.
- 23- Alexander RB, Brady F, Ponniah S: Autoimmune prostatitis: Evidence of T celi reactivity with normal prostatic proteins. Urology 1997;50:893-7.

- 24- Maes M, Scharpe S, van Grootel L et al: Higher alpha antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin and lower retinal binding protein plasma levels during depression: further evidence for the existence of an acute phase response. *J Affect Disord* 1992;24:183-192.
- 25- Painter PC, Çöpe JY, Smith JL: Reference Information for the clinical laboratory. in: Burtis CA, Ashwood ER (editors). *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3.baskı Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999:1808 .
- 26- Kushner I: The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982;389:39-48.
- 27- Schaeffer AJ, Datta NS, Fowler JE Jr et al : Overview summary statement. Diagnosis and management of chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome . *Urology* 2002;60:1-4.
- 28- Gilbert DN. Moellering RC Jr, Sande MA: In: *The Sanford Guide to Antimicrobial therapy*. 32nd ed. Hyde Park, VT; Antimicrobial Theray Inc: 2002.
- 29- Gregory SJ, Scott IZ: Confronting Prostatitis: Is your management strategy up-to-date? *Contemp Urol* 2004;9:12-17.
- 30- Kayaalp S.O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji 11.baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık, 2005:233-238.
- 31- Kayaalp S.O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji 11.baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık, 2005:209-213.
- 32- Cheah PY, Liong ML, Yuen KH et al: Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2003;169:592-596.
- 33- De Rose AF, Gallo F, Giglio M et al: Role of meparttricin in category III chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized prospective

- placebo-controlled trial. *Urology* 2004;63:13-16.
- 34- Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L et al: Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br J Urol* 1993;71:433-438.
- 35- Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A et al: Quercetin in men with category III chronic prostatitis a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1999;54:960-963.
- 36- Litwin MS, McNaughlon-Collins M., Fowler FJ Jr et al: The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. *J Urol* 1999;162:69-375.
- 37- Schaeffer AJ: Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome *N Engl J Med.* 2006;355:1690-8.
- 38- Moon TD: Questionnaire survey of urologists and primary care physicians diagnostic and 2 treatment practices for prostatitis. *Urology* 1007;50(4):534-537.
- 39- Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ. et al: Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. *J Urol* 2003;168(6):2467-2471.
- 40- Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, et al. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals followup study cohort. *J Urol* 2002; 167:1363-1366.
- 41- Nickel JC. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech Urol* 1997;3:38-43.
- 42- Nickel JC, Shoskes D, Wang Y et al: How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol.* 2006 Jul;176(1):119-

24.

- 43- Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR at al; 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 ;168:1048-53.
- 44- Mardh PA, Colleen S. Chlamydia in chronic prostatitis. *Scand J Urol Nephrol* 1972 9:8–16.
- 45- Poletti F, Medici MC, Alinovi A, Menozzi MG, Sacchini P, Stagni G, Toni M, Benoldi D: Isolation of Chlamydia trachomatis from the prostatic cells in patients affected by nonacute abacterial prostatitis. *J Urol* 1985 ;134:691–693.
- 46- Batstone GR, Doble A. Chronic prostatitis. *Curr Opin Urol*. 2003 ;13 :23-9.
- 47- Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE: Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34:3120–3128.
- 48- Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ at al: Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann intern Med*. 2004;141:581-9.
- 49- Krieger JN, Egan KJ, Ross SO at al . Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis". *Urology*. 1996; 48:715-21.
- 50- Tanner MA, Shoskes O, Shahed A, et al. Prevalence of corynebacterial 16S rRNA sequences in patients with bacterial and nonbacterial prostatitis. *J Clin Microbiol* 1999;37:1863-1870.
- 51- Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P at al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol* 2004

;45:333-7.

- 52- True LD, Berger RE, Rothman I at al: Prostate histopathology and the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective biopsy study. *J Urol* 1999 ;162:2014-8.
- 53- Stamey TA, Meares EM Jr, Winningham DG: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 1970; 103: 187–194.
- 54- Nickel JC, Moon T. Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma. *Urology* 2005 Jul;66:2-8.
- 55- Yalçın O, Baydınç C, Yeni E at al İ.Bakteriyel prostatit tedavisinde norfloksasinin etkinliği. *Türk Üroloji Dergisi* 1995;3:232-236.
- 56- Drach GW: Problems in diagnosis of bacterial prostatitis: gram-negative, gram-positive and mixed infections. *J Urol* 1974;11: 630–636.
- 57- Chen WM, Yang CR, Ou YC, Ho HC, Su CK, Chiu KY, Cheng CL: Combination regimen in the treatment of chronic prostatitis. *Arch Androl* 2006 ;52:117-21.
- 58- Nickel JC, Downey J, Clark J at al: Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology* 2003 ;62:614-7.
- 59- Goldmeier D, Madden P, McKenna M at al. Treatment of category III A prostatitis with zafirlukast: a randomized controlled feasibility study. *Int J STD AIDS* 2005; 16:196-200.
- 60- Nickel JC, Downey J, Ardern D at al: Failure of a monotherapy strategy for difficult chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004; 172:551-4.
- 61- 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.
- 62- Gül O, Eroğlu M, Özok U. Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. *Int Urol Nephrol* 2001; 32:433-6.
- 63- Leskinen M, Lukkarinen O, Martilla T. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology* 1999; 53:502-5.
- 64- Nickel JC. 5 $\alpha$ -reductase therapy for chronic prostatitis. *Textbook of Prostatitis*. Informa Healthcare, London, 1999:198-225.
- 65- McNaughton Collins M, MacDonald R, Wilt TJ: Diagnosis and treatment of chronic abacterial prostatitis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;133:367-381.
- 66- Yasumoto R, Kawano M, Tsujino T et al: Seminal plasma cytokines in nonbacterial prostatitis: changes following ciprofloxacin treatment. *Hinyokika Kyo* 1995; 41:771-4.
- 67- Ding XG, Li SW, Zheng XM, Hu LQ: IFN-gamma and TGF-beta1, levels in the expressed prostatic secretions of patients with chronic abacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006; 12:982-4.
- 68- Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S et al: Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007; 51:524-33.
- 69- Paulis G, Conti E, Voliani S, Bertozzi MA, Sarteschi ML, Fabris FM: Evaluation of the cytokines in genital secretions of patients with chronic prostatitis. *Arch Ital*

Urol Androl 2003; 75:179-86.

70- Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ et al: Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. J Urol 2002; 167:753-6.

71- Mazzoli S, Cai T, Rupealta V et al: Interleukin 8 and anti-chlamydia trachomatis mucosal IgA as urogenital immunologic markers in patients with C. trachomatis prostatic infection. Eur Urol 2007; 51:1385-93.

72- Campbell IL, Kay TW, Oxbrow L, Harrison LC : Essential role for interferon-gamma and interleukin-6 in autoimmune insulin-dependent diabetes in NOD/Weh mice. J Clin Invest 1999; 103:739-742.

73- Kayser L, Broholm II, Francis D et al: Immunocytochemical localisation of interleukin-1 alpha and interleukin-6 in thyroid tissues from patients with neoplastic or autoimmune thyroid disorders. Autoimmunity 1995; 20:75-82.

74- Hirano T, Matsuda T, Turner M et al: Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. Eur J Immunol 1988; 18:1797-1801.

## **8.ÖZGEÇMİŞ**

1976 yılında K.Maraş'ta doğdum.İlköğrenimimi Kayseri Sarız ilçesi Fatih ilkokulunda , orta öğrenimimi K.Maraş Ortaokulunda, lise eğitimimi K. Maraş Fatih Lisesinde 1993 yılında tamamladım.1994 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım, 2000 yılında mezun oldum. 2000-2002 yılları arasında Sağlık Bakanlığı bünyesinde Tunceli Merkez Geyiksuyu ve Pülümür İlçe Sağlık Ocaklarında görev yaptım.2002 yılı Eylül dönemi TUS sınavını kazanarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

U.Oktay TUYGUN