

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK PROSTATİT / KRONİK PELVİK AĞRI
SENDROMUNDA NİTRİK OKSİTİN ROLÜ VE
GABAPENTİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Oğuz ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Haluk ÖZEN
Doç. Dr. Fazıl Tuncay AKİ

ANKARA
2006

ÖZET

Giriş

Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (KP/KPAS) hayat kalitesini ileri derecede bozan ve etiopatogenezi henüz netleşmemiş klinik bir durumdur. KP/KPAS etiopatogenezinde nitrik oksitin rolünü araştırmak ve Gabapentin'in KP/KPAS hastalarında etkinliğini göstermek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Yaş ortalaması 41.5 (19-59 yaş arası) olan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) kriterlerine göre KP/KPAS Tip 3a ve 3b tanısı alan 61 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi hastalara 50 mg sildenafil almaları ve 0, 30 60 ve 120. dakikada hissettikleri ağrının şiddetini görsel ağrı skalasına (VAS) kaydetmeleri istendi. Otuzdört hasta Sildenafil almayı kabul etti. İzleme uyan 56 hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastalara 900 mg/gün den başlamak üzere 2400 mg/a kadar arttırılarak gabapentin tedavisi verildi. Hastalar tedaviye verdikleri cevaba göre belirgin iyileşme gösterenler ve diğerleri olarak ikiye ayrıldı.

Sonuçlar

Sildenafil verilmesi sonrasında hastaların ağrılarındaki artışta farklılık saptanmadı ($p=0.136$). NIH kriterlerine göre Tip 3a olarak belirlenen hastaların 0. dakika 30. dakika 60 dakika ve 120. dakika VAS değerleri 2.181, 2.909, 3.909 ve 4.272 olarak saptandı. Artış belirgin olmakla birlikte istatistiksel anlam gözlenmedi ($p=0.063$). Tip 3b hastalarında artış daha az belirgindi.

Gabapentin tedavisi sonrası hastaların ortalama NIH-CPSI skoru 22.22 ± 6.85 'ten 11.21 ± 6.95 'e düştü ($p<0.001$). Hastaların değerlendirmelerine göre %71.5 hastada belirgin iyileşme sağlandı. Gabapentin tedavisi sonrası tam iyileşme sağlanan gruplarda NIH CPSI ağrı, işeme ve yaşam kalitesi skorlarının tümünde belirgin iyileşme saptandı.

Tartışma

KP/KPAS hastalarında Sildenafil verilmesi sonrası hastalardaki ağrı yanıtı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tip 3a hastalarındaki ağrı artışı bu hastalarda NO'in etiopatogeneizde bir rolü olabileceğini akla getirirse de bu etki çalışmamızda ispatlanabilmiş değildir.

Gabapentin tedavisi ile hastaların %71.5'inde belirgin iyileşme sağlanmıştır. Bu sonuç KP/KPAS için çalışılan bütün ajanlardan daha iyidir. Gabapentin KP/KPAS hastalarının tedavisinde umut verici bir ajan olarak görülmektedir.

ABSTRACT

Introduction

Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) is a clinical entity with unclear etiopathogenesis that seriously affects the quality of life. This study has been constructed to investigate the role of the nitric oxide in the etiopathogenesis of CP/CPPS and the efficacy of Gabapentin in the treatment of the CP/CPPS.

Patients and Methods

61 men with the mean age of 41.5 years (19-59) having the diagnosis of CP/CPPS Type 3a and 3b according to the National Institute of Health (NIH) criteria, enrolled in the study. Before the administration of gabapentin, patients are asked to take 50 mg of Sildenafil orally and record their sensation of pain at 0th, 30th, 60th and 120th minute to the visual analog scale. Thirty four patients accepted to take the Sildenafil. The results of the 56 patients who followed the treatment modality have been investigated. Gabapentin administered to the patients with increasing doses from 900 mg/day to 2400 mg/day. Patients have been divided according to the response to the treatment as marked improvement group and the others.

Results

After administration of Sildenafil there were no statistical difference in the pain scores ($p=0.136$). According to the NIH criteria Type 3a patients' pain scores at the baseline, 30th, 60th and 120th minute were 2.181, 2.909, 3.909 and 4.272 respectively. There was a marked but not statistically different increase in the pain scores. ($p=0.063$) The increase in the NIH Type3b patients was not marked.

After the gabapentin therapy, patients' mean NIH CPSI score decreased from 22.22 ± 6.85 to 11.21 ± 6.95 ($p<0.001$). According to the patients' self response there was a marked improvement in 71.5% of the patients. In the group with marked improvement there has been a decrease in all subscores of NIH-CPSI consisting of pain, urination and quality of life.

Conclusion

There has been no statistical difference in the pain scores in the patients after administration of Sildenafil. The increase in the pain scores of Type 3a patients assumes the possible role in the pathophysiology of CP/CPPS but this hypothesis could not be justified in our study.

After administration of Gabapentin 71.5% of the patients' symptoms have been markedly improved. This result is superior to the other molecules investigated in the treatment of CP/CPPS. Gabapentin seems to be a promising therapy in the treatment of CP/CPPS.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.1.1 Yaş	3
2.1.2 Risk Faktörleri	4
2.2 Etiyopatogenez	5
2.2.1 Mikroorganizmalar	5
2.2.2 Kronik İdrar Reflüsü	6
2.2.3 Enflamasyon – Otoimmünite	6
2.2.4 Potasyum Kanallarındaki Değişiklikler	7
2.2.5 Psikojenik Sebepler	8
2.3 Klinik Bulgular ve Tanı	9
2.3.1 Ağrı Lokalizasyonları ve Alt Üriner Sistem Semptomları	10
2.3.2 KP/KPAS Hastalarının Medikal Özgeçmişleri	10
2.3.3 KP/KPAS Hastalarında Hayat Kalitesi Parametreleri	11
2.4 Tanım ve Sınıflandırma	11
2.5 Tedavi seçenekleri	13
2.5.1 Antibiyotikler	13
2.5.2 Alfa Blokörler	13
2.5.3 Prostat Masajı	14
2.5.4 Herbal tedaviler	14
2.5.5 5-alfa redüktaz inhibitörleri	14
2.5.6 Nöromodülasyon ve biofeedback tedavileri	14
2.5.7 Allopurinol	15
2.5.8 Pentosan Polisülfat	15
2.5.9 Rofecoxib	15

2.6 KP/KPAS Hastalarındaki Ağrı Mekanizmaları	15
2.6.1 Anatomik ve Nörohümorale Temeller	17
2.6.1.1 Prostat ve Pelvisin Nöroanatomisi	17
2.6.1.2 Prostatın Adrenerjik İnnervasyonu	18
2.6.1.3 Prostatın Kolinerjik İnnervasyonu	18
2.6.1.4 Prostat ve pelvisin nonadrenerjik nonkolinerjik innervasyonu	18
2.6.2 Nitrik Oksit'in Ağrı ve Enflamasyondaki Rolü	19
2.6.3 Nöropatik Ağrı Mekanizmaları	21
2.6.3.1. Sinir Büyüme Faktörü (NGF)	21
2.6.3.2. Capsaicin'e Hassas c Lifler	22
2.7 Gabapentin ve Sildenafil'in Etki Mekanizmaları ve KP/KPAS'undaki Rolü	24
2.7.1 Gabapentin	24
2.7.2 Sildenafil	26
3. AMAÇLAR	29
4. HASTALAR VE YÖNTEM	30
4.1 Hastaların Aldıkları Tedaviler	32
4.1.1 Sildenafil	32
4.1.2 Gabapentin	32
4.2 İstatistik	33
5. BULGULAR	34
5.1 Genel Özellikler	34
5.2 Sildenafil ile Ağrı Persepsiyonu	38
5.3 Gabapentin ile ağrı yanıtı	39
6. TARTIŞMA	45
6.1 Genel Özellikler	45
6.1.1 Yaş	45
6.1.2 Eğitim Düzeyi	45
6.1.3 Ağrı Lokalizasyonları	46
6.1.4 KP/KPAS Hastalarının Medikal Özgeçmişleri	46
6.1.5 Erektile Disfonksiyon	47
6.1.6 PSA	47

6.1.7 IPSS.....	48
6.1.8 NIH-CPSI.....	48
6.2 Sildenafil ile Ağrı Persepsiyonu Değişikliği.....	48
6.3 Nöropatik Temeller ve Gabapentin.....	50
6.3.1 KP/KPAS Etiyopatogenezinde Nöropatinin Rolü	50
6.3.2 KP/KPAS Tedavisinde Gabapentin'in Etkinliği.....	51
6.3.3 Gabapentin Cevabında Dozun Etkisi	52
6.3.4 Gabapentin'in Yan Etki Profili	53
7. SONUÇLAR	54
8. KAYNAKLAR	56
Ek 1. NIH – CPSI Kronik Prostatik Semptom Endeksi.....	72
Ek 2. IPSS Uluslararası Prostat Semptom Endeksi.....	73
Ek 3. IIEF Uluslararası Erektile Fonksiyon Endeksi.....	74
Ek. 4. VAS Visual Analog Scale – Görsel Analog Tanımlama Cetveli	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT	5 Hidroksi Triptofan
ATP	Adenozin Trifosfat
BCG	Bacillus Calmette Guierin
BPH	Selim prostat hiperplazisi
cGMP	Siklik 3-5 guanozin monofosfat
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptid
ChT	Chlamidia Trachomatis
EPS	Prostat masajı sırasında elde edilen prostat sekresyonu
GABA	Gama aminobutirik asit
IEEF	Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi
IL	Interlökin
IPSS	Uluslararası Prostat Semptom İndeksi
KP/KPAS	Kronik prostatit / Kronik Pelvik Ağrı Sendromu
L-NAME	N-L-Nitro-arjinin metil ester Nitrik Oksit sentez inhibitörü
MS	Multipl skleroz
NANC	Nonadrenerjik nonkolinerjik sinir sistemi
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
NIDDK	A.B.D. Ulusal Diyabet Sindirim Sistemi ve Böbrek Enstitüsü
NIH	A.B.D. Ulusal Sağlık Enstitüsü
NIH/CPSI	A.B.D. Ulusal Sağlık Enstitüsü Kronik Prostatit Semptom Endeksi
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
NMDA	N-metil D-aspartat
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
NOS	Nitrik oksit sentetaz
NpY	Nöropeptit Y
NSAID	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PAL	Periferel afferent lifler
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SP	Substance P
SSRI	Selektif serotonin gerialım inhibitörü
SSRI	Selektif serotonin reuptake inhibitörleri
SVO	Serebrovasküler olay
TNF alfa	Tümör Nekroz faktörü alfa
TRPV1	Transient reseptör potential vanilloid subfamily -1
TRPV1	Transient reseptör potential vanilloid subfamily -1
UU	Ureaplasma Urealyticum
VAS	Görsel Ağrı Skalası
VIP	Vasoaktif intestinal peptid

TABLULAR

- Tablo 1.** Çalışmaya Alınan Hastaların Eğitim Durumu
- Tablo 2.** Çalışmaya Alınan Hastaların Aylık Ortalama Gelir Düzeyi
- Tablo 3.** Hastaların Başvuru Öncesinde Aldıkları Tedaviler
- Tablo 4.** Çalışmaya Alınan Hastaların Ağrı Lokalizasyonu
- Tablo 5.** Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri
- Tablo 6.** Sildenafil 0. Dakika ve Sildenafil Sonrası 30. 60. ve 120. Dakika Ağrı Skorları
- Tablo 7.** Tip 3a ve Tip 3b Hastalarının Sildenafil 0. dakika ve Sildenafil Sonrası 30. 60. ve 120. Dakika Ağrı Skorlarının Karşılaştırılması
- Tablo 8.** Gabapentin Tedavisine Değişik Dozlarda Tam Yanıt Veren Hastalar
- Tablo 9.** Gabapentin Tedavisine Tam Yanıt Veren ve Vermeyen Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası NIH-CPSI Skorları ve NIH-CPSI Skorlarındaki Düşüş Miktarları
- Tablo 10.** Hastalar Semptomların Şiddetine Göre Hafif (NIH-CPSI <15), Orta (NIH-CPSI 15 -29 arası) ve Yüksek (NIH-CPSI skoru >30) Şeklinde Gruplara Göre Dağılımı
- Tablo 11.** NIH-CPSI İndeksinin Alt Gruplarına Göre Tam Yanıt Alınan ve Yetersiz Yanıt Alınan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Skorlarının Karşılaştırılması

1. GİRİŞ

Kronik Prostatit / Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (KP/KPAS) her yaştan ve ırktan erkekte sıklıkla görülen, hayat kalitesini ileri derecede bozan, ancak henüz kesin sebebi ve etkin tedavisi bilinmeyen bir sendromdur. KP/KPAS hastalarında hayat kalitesi miyokardiyal enfarktüs geçiren, unstable anjinası olan veya Crohn hastalığı olan hastalar ile karşılaştırılabilir düzeydedir.¹

Kronik prostatitin etiopatogenezinde bakteriyel sebepler, prostata kronik idrar reflüsü, psikosomatik bozukluklar, enflamasyon ve otoimmünite gibi birçok faktör öne sürülmüş ise de bugüne kadar yapılan çalışmalar bu görüşlerin hiçbirini tam olarak desteklememektedir. Yeni yapılan çalışmalarda prostat kaynaklı sebeplerin yanı sıra sistemik, nörohümorale ve reseptör düzeyindeki bozukluklar ön plana çıkmaktadır. Bu bozukluklar içerisinde intraprostatik potasyum kanallarındaki değişiklikler, nitrik oksit yolağındaki regülasyon bozuklukları ve nöropatik sebeple gelişen ağrı gibi birçok sebep öne sürülmektedir.

Nitrik oksit (NO) enflamasyon, vazodilatasyon, sinir iletimi regülasyonu ve enflamatuvar süreçte etkili olan bir serbest radikaldir. Gerek enflamatuvar süreçteki rolü gerekse pelvik bölgede etkili olan nitrejik sinir sisteminin ana mediatörü olması nedeniyle KP/KPAS hastalarında ağrının oluşumunda etkisi olabilir. Literatürde bir nitrik oksit donörü olan Sildenafil'in ağrı üzerine olan etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Sildenafil ve bu molekül üzerinden aktiflenen NO in ağrı üzerine etkisinin ortaya konması hastalığın etiopatogenezini için yol gösterici bilgiler sunabilir.

KP/KPAS prostat odaklı konvansiyonel tedavilere yanıt vermemesi, KP/KPAS hastalarının ağrıları ile beraber sıklıkla işeme şikayetlerinin eşlik etmesi KP/KPAS'nun nörojen kaynaklı bir sendrom olabileceğini akla getirmektedir.²

Gabapentin nöropatik ağrıda sıklıkla kullanılan potent bir nöromodülatördür. Gabapentin'in KP/KPAS hastalarının ağrı üzerindeki etkisinin belirlenmesi sendromun etkin tedavisi için bir yol gösterici olabilir.

Bu çalışmanın amacı KP/KPAS etiyopatogenezinde nitrik oksitin rolünü belirlemek ve tedavisinde nöropatik ağrı için verilen ajanlardan biri olan Gabapentin'in etkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Kronik Prostatit / Kronik Pelvik Ağrı Sendromu Amerika Birleşik Devletlerinde üroloji kliniklerine başvuran 50 yaş altındaki hastalardaki en sık, 50 yaş üstü hastalarda BPH ve Prostat kanserinden sonra üçüncü başvuru şikayetidir.³ Ülkemizde KP/KPAS sıklığını gösteren bir prevelans çalışması yapılmamıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde yayınlanan dört epidemiyolojik çalışmada prevelans %2 ile %16 arasında değişmektedir.⁴⁻⁷ Avrupa merkezli prevelans çalışmalarında ise prevelans %12.8 ile %14.2 arasında saptanmıştır.^{8,9}

2.1.1. Yaş

Kronik prostatit çoğunlukla genç hastalığı olarak anılır. Ancak KP/KPAS, BPH ve prostat kanserinden farklı olarak tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 1990-1994 yılları arasında hekimlere başvuruların tarandığı ulusal tarama sonuçları 36-65 yaş arası erkeklerde 18-35 yaş erkekler göre daha sık olduğunu göstermekte ve cinsel olarak en aktif dönem olan ikinci ve üçüncü dekatta dramatik bir artış gözlenmektedir.³ Finlandiya'da yapılan toplumsal kesitsel bir çalışmada 40-49 yaş arası erkeklerde riskin 20-39 yaş arası erkeklerden 1.7 kat daha fazla, 50-59 yaş arası erkeklerde ise 3.1 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur.⁸

Bazı çalışmalar genç erkeklerde kronik prostatit sıklığını yaşlı erkeklerden daha fazla olarak rapor etmekle beraber yaş ile KP/KPAS sıklığı arasında ilişki gösterilemeyen çalışmalar da mevcuttur.¹⁰ 1990-1996 yılları arası A.B.D Ulusal Ambulatuvar Tıbbi Takip çalışmasında kronik prostatit nedeniyle sağlık merkezlerine başvuran hastalarda 18-49 yaşlar arasındaki KP/KPAS sıklığı (%11.5) ile 50 ve üzeri hastalardaki sıklık (%8.5) arasında bir fark gösterilmemiştir.¹⁰

Prostatit gelişimde yaşın etkisi net olarak gösterilememiştir. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların görülme sıklığının ve çevresel faktörlerin kişiye özel etkisinin de yaş ile bağlantılı olduğu düşünülürse yaşın eşlik edici bir faktör olduğu düşünülebilir.

2.1.2. Risk Faktörleri

KP/KPAS hastalarında ırkın bir risk faktörü olup olmadığına dair çeşitli araştırmalar mevcuttur. A.B.D. ulusal sağlık verilerine göre KP/KPAS'nun siyah ırkta daha fazla olduğunu gösterse de bu fark anlamlı değildir.³ Sağlık çalışanlarının takip çalışmasında ise ırk bir risk faktörü olarak gösterilememiştir.⁵ Karşıt olarak kronik prostatit ortak çalışma grubunun yaptığı araştırmada ise KP/KPAS prevalansı beyaz ırkta siyah ırka göre daha yüksek orandadır.¹¹

Mehik'in yaptığı toplum bazlı çalışma sosyoekonomik düzey ve mesleğin kronik prostatit sıklığı ile bir ilgisi olmadığını göstermekle beraber Ku'nun yaptığı çalışma kronik prostatitin düşük sosyoekonomik düzeydeki grupta daha sık olduğunu göstermiştir.^{8, 12} Bu verilere karşıt olarak epidemiyolojik bir çalışma olmasa da geniş bir seri olan kronik prostatit ortak çalışma grubunun hasta popülasyonu, daha çok iyi eğitimli hasta grubundan oluşmaktadır.¹¹

Collins'in 2002 yılında yaptığı çalışmaya göre cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, stres, vazektomi öyküsü, düşük vücut kitle endeksi ve ailede prostat kanseri varlığı birer risk faktörü olarak görülmektedir.⁵ Bu çalışmada ırk, sigara, alkol ve tekrarlayan travma öyküsü gibi faktörler risk faktörleri olarak anlamlı bulunmamıştır.

Baharatlı ve acılı yiyeceklerin tüketimi bir risk faktörü olarak gösterilememiştir. Ancak alkol tüketiminin KP/KPAS hastalarında ağrı duyusunu arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca kronik prostatit hastalarında üretrit öyküsü, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, hematopoietik ve enfeksiyöz hastalıkların daha sık görüldüğü saptanmıştır.¹³

Cinsel aktivite prostatit gelişimi için sık sorgulanan faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalar cinsel birleşme sıklığındaki azlığın kronik prostatit gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu durumun açıklanması için önceden öne sürülen teori cinsel birleşme sıklığındaki azlığın prostatik konjesyona yol açması ve bu konjesyonun obstrüksiyon yaratarak prostatit benzeri semptomlar oluşturmasıdır.^{14, 15} Ancak Finlandiya’da yapılan toplum bazlı çalışmada evli erkeklerin yaştan bağımsız olarak bekar ve boşanmış erkeklere göre daha sık prostatit yakınmaları olduğunu ortaya koymuştur.⁸

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların kronik prostatit sıklığını etkilediği düşünülmektedir. Collins’in yaptığı çalışmada cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü varlığı prostatit gelişimi için 1.8 kat risk artışına yol açtığını göstermektedir.⁵ Benzer olarak Rothman ın yaptığı bir çalışma KP/KPAS semptomları gösteren erkeklerde üretral veya üriner enfeksiyon hikayesinin daha sık olduğunu göstermiştir.¹⁶

Romatolojik hastalıklar ile kronik prostatit semptomları arasında bir bağlantı görülmemiştir. Çevresel faktörlere bakıldığında kış aylarında hastaların %63’ü semptomların arttığını belirtmişlerdir.⁸

2.2. Etiyopatogenez

Kronik prostatit etiyopatogenezi tam olarak aydınlığa kavuşmuş değildir. Birçok sebep öne sürülmekle beraber KP/KPAS multifaktöryel bir sendrom olarak gözükmektedir.

2.2.1. Mikroorganizmalar

Kronik Prostatit / Kronik Pelvik Ağrı sendromu etiyopatogenezinde üropatojenlerin rolü olduğu öne sürülmüştür. Ancak gerek KP/KPAS hastalarından alınan biyopsi spesimenlerinin kültürlerinin sağlıklı bireylerden farklı olmaması gerekse KP/KPAS hastalarındaki bakteri ve lökosit sayısının semptomlar üzerinde

bir etkisinin görülmemiş olması KP/KPAS etiopatogenezinde bakterilerin rolünün sorgulanır hale gelmesine yol açmıştır.^{17, 18}

2.2.2. Kronik İdrar Reflüsü

Kronik abakteriyel prostatitin öne sürülen sebeplerinden biri de prostat içine idrar reflüsü sonucu oluşan ürik asit kristallerinin yarattığı enflamasyon sonucu oluşan kimyasal prostatit halidir. Persson KP/KPAS hastalarının EPS'nda ürik asit bulunduğunu saptamışlar ve bunun kronik idrar reflüsü sonucu prostatite yol açtığı tezini öne sürmüştür.¹⁹ Ancak yapılan çalışmalar bu yönde bir sonuç göstermekten uzaktır. Kronik ürik asit birikiminin kimyasal prostatite yol açıp açmadığını ve bir ürik asit çözücüsü olan Allopurinolün KP/KPAS semptomları üzerinde etkisini araştıran çalışmada Allopurinol'ün KP/KPAS hastalarının tedavisinde yeri olmadığını göstermiştir.²⁰

2.2.3. Enflamasyon – Otoimmünite

Sinir dokusunda glial hücreler, mikroglial hücreler ve diğer immunokompetan hücreler sitokinlerin ana kaynağıdır. Makrofajlar, T ve B lenfositler ve NK hücreler gibi sitokinler ile enflamasyon yanıtını ortaya çıkaran hücreler dokuda yaygın olarak bulunurlar. Sinir dokusunda gliadan ve mikroglial hücrelerden salınan TNF-alfa, IL-1 beta, glutamat, NO, Prostaglandinler reaktif oksijen radikalleri, ve diğer maddeler nöron sağkalımı, onarımı ve dejenerasyonunda rol oynarlar.

Sitokinler etkilerine göre proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, IFN-gamma, IL-1beta, IL-8, IL-12, ve IL-18) antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13 ve TGF-beta) ve regülatuvar sitokinler (IL-2) olarak sınıflandırılırlar.

KP/KPAS hastalarında sitokinlerin rolü enflmatuvar hücrelerin hastalardan alınan örneklerde sıklıkla görülmesi nedeniyle birçok çalışmada araştırılmıştır.

Alexander ve ark. KP/KPAS hastalarında IL-1 ve TNF alfa düzeylerini normalden yüksek oranda saptamıştır²¹. Ancak başka bir çalışmada bu yükseklik Tip3a ve Tip4 grubu hastalara özel gibi görünmektedir²². Benzer şekilde yine bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8 düzeylerinin de Tip 3a hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve bu yüksekliğin semptomlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır²³.²⁴. Bir çalışmada seminal IL-10 düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır²⁵. Proinflamatuvar IL-8 ve antiinflamatuvar IL-10 birbirinin karşısında çalışan iki sitokindir. Bu nedenle bu sitokinlerden birinin yükselmesi diğerinin düşmesi ile sonuçlanması gerekir. Yazarlar bu beklenmedik sonucu süregelen bir inflamatuvar süreçte başarısız bir downregulation çabası olarak açıklamaktadırlar.

John ve ark'nın yaptığı bir çalışmada non inflamatuvar kronik bakteriyel prostatitli (Tip3b) hastalarda CD8+ T lenfositlerinin ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak IL-1 ve IL-2 düzeylerinde bir yükseklik saptanmamıştır²⁶.

Tüm bu bilgilerin ışığında kronik bakteriyel prostatitli hastalarda, özellikle Tip 3a ve Tip 4 grubu hastalarda immunolojik bir süreç yaşandığı görülmektedir. Ancak bu sürecin hastalığın seyrine etkisi ve bu sürece neden olan predispozan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Enflamatuvar süreç sonucu ortaya çıkan NO, KP/KPAS Tip3a hastalarının ağrılarının sebebi olabilir.

2.2.4. Potasyum Kanallarındaki Değişiklikler

Kadınlardaki interstisyel sistit sebebi bilinmeyen ve etkin tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu kronik pelvik ağrı ile seyreden bir sendromdur. Interstisyel sistiti olan kadınlarda yapılan potasyum sensitivite testi mesane mukozasındaki glikozaminoglikanların yokluğu sebebiyle intravezikal verilen potasyumun ağrı yanıtı yaratmasına dayanır. Kadınlarda kronik pelvik ağrı yaratan bu sendromun erkeklerdeki KP/KPAS hastalığının semptomlarına olan benzerliği nedeniyle araştırmacılar intersitisyel sistitte kullanılan K sensitivite testinin KP/KPAS hastalarına kullanılabilirliği veya K kanallarının ekspresyonunu

araştırmışlardır. KP/KPAS hastalarında artmış potasyum sensitivite testi yanıtı gösteren çalışmalar olduğu gibi^{27, 28} bu tezin tersini gösteren yayınlar da mevcuttur.²⁹ Ayrıca yapılan bir çalışmada Kv1.3 K kanalları prostat epitelinde kronik enflamasyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha az oranda bulunmuştur.³⁰ Bu nedenle epitelyum yüzeyinden etkin bir şekilde potasyumun taşınmaması sonucu biriken bu potasyumun prostatik epitelde disfonksiyone epitel boşluğuna, oradan da stromaya penetre olarak sinir liflerini irrite ettiği, bunun sonucunda ağrı, idrar yaparken yanma, alt abdomen ve perinede rahatsızlık gibi şikayetlere yol açtığı öne sürülmüştür. Interstisiyel sistit tedavisinde kullanılan ve epiteldeki glikozaminoglikan katmanın onarımında etkin olduğu düşünülen pentosan polisülfat tedavisi disfonksiyone epitel nedeniyle olduğu öne sürülen KP/KPAS hastaları için önerilmiştir.³¹ Ancak KP/KPAS'nda pentosan polisülfat'ın etkinliğini göstermek için yapılan çalışmalar placeboya göre anlamlı fark gösterememiştir.³²

2.2.5. Psikojenik Sebepler

KP/KPAS psikolojik veya somatik stres sonucunda ortaya çıkan yollar üzerinden gelişiyor olabilir. Uzun süreli stresin prostatta enflamasyon cevabı yarattığı bir rat modelinde gösterilmiştir. Uzun süre ağırlı uyaran verilen ratların çıkarılan prostatlarının histolojik değerlendirilmesinde enflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmiş ve bu enflamasyon yanıtının benzerinin insanlarda da olabileceği öne sürülmüştür.³³

Prostatı innerve eden otonomik sinir liflerinin varlığı, bu sinirlerin uyarılması sonucunda prostatın sıvı sekresyonunun artması ve prostatta müsküler kontraksiyon gelişmesi ile gösterilmiştir.³⁴ Otonomik sinir sisteminin stres sonucu etkilendiği ve somatik cevap yarattığı mide ülseri ve spastik kolon gibi birçok hastalıkta gösterilmiştir. Benzer şekilde otonomik sinir sisteminin kronik stres ile uyarılması prostatta engorjman ve kontraktıl cevap yaratması ve bu cevabın KP/KPAS semptomlarına yol açması muhtemel gözükmektedir.

Psikolojik yakınmalara bağlı olarak oluşan selüler ve moleküler düzeyde olan değişikliklerin KP/KPAS oluşumunda bir rolü olabilir. Depresyondaki hastalarda periferik kandaki IL-10 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha az olduğu gösterilmiştir.³⁵ IL-10 un antiinflamatuvar sitokinlerden biri olması prostattaki enflamasyon yanıtının sebeplerinden biri olabileceğini düşündürmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda enflamatuvar kronik abakteriyel prostatitli hastaların semen örneklerinde IL-10 düzeyinin yüksek olarak bulunmuş olması depresyonun bu etkisinin KP/KPAS hastalarında etkin olmadığını göstermektedir.

Serotoninerjik yolların bozuklukları non-ülser dispepsiye, spastik kolon hastalığına, kronik yorgunluk sendromuna ve premenstürel sendroma eşlik etmektedir. Nörobiyolojik etmenlerin limbik sistem üzerinden etki etmesi sonucunda ağrının oluştuğunu gösteren yayımlar bulunmaktadır.³⁶ Bu durum tedaviye dirençli ağrı ile duygu durumu, uyku, enerji, libido, davranış ve stres intoleransının birlikteliğini de açıklamaktadır. Bu bulgular KP/KPAS hastalarında psikolojik etmenlerin rolü olabileceği tezini güçlendirmektedir.

2.3. Klinik Bulgular ve Tanı

Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromunun klasik tanımı “standart mikrobiyolojik yöntemler ile üropatojenik bakteri gösterilememesine rağmen mevcut olan genitoüriner ağrı”dır. KP/KPAS hastalarında öne çıkan bulgu perine, skrotum, penis ve suprapubik bölgeye yayılan yanma ve ağrıdır. Birçok hastada ejakülasyon sırasında veya sonrasında ağrı görülmektedir. Sıklık, ani idrar hissi ve azalmış idrar akımı gibi irritatif ve obstrüktif işeme Şikayetleri birçok hastada görülebilmektedir. Semptomların Şiddeti artış ve azalışlar ile seyreder. KP/KPAS hastalarında hayat kalitesi sıklıkla bozulmuştur.

Tanı sıklıkla olası sebeplerin dışlanması ile konur. Enfeksiyon, kanser, taş hastalığı, nörojen mesane, üretral darlıklar ve selim prostat hiperplazisi gibi KP/KPAS semptomlarının bir kısmını yaratabilecek tanılar ekarte edilmelidir. Üç aydan uzun süren perinede, skrotumda, peniste ve suprapubik bölgede ağrısı olan ve

yukarıda sayılan hastalıklardan herhangi biri saptanmayan erkekler KP/KPAS hastasıdır.

2.3.1. Ağrı Lokalizasyonları ve Alt Üriner Sistem Semptomları

KP/KPAS hastalarının başvuru anındaki yakınmaları çeşitlilik gösterir. Bu şikayetler peniste, skrotumda, suprapubik bölgede veya perinede ağrı ve rahatsızlık hissi, işeme ile ilgili şikayetler, cinsel ilişki sonrasında boşalma sırasında ağrı veya rahatsızlık olarak sıralanabilir. Üroloji kliniklerine başvuran kronik prostatit tanısı almış 3000 kişinin şikayetlerinin yeri zamanı ve sıklığının sorgulandığı epidemiyolojik bir çalışmada, ağrı ve rahatsızlık hissi lokalizasyonlarının oranı kasıkta %52.3, perinede %41.4, testislerde %27.5 ve penis ucunda %15.1 olarak saptanmıştır. Ağrı ve rahatsızlık hissini oluş zamanı ve sıklığı ise idrar yaparken %23, cinsel ilişki sırasında veya sonrasında %21.8 oranında bulunmuştur. Bu hastalarda tuvalete sık gitme %65.8, işeme sırasında rahatsızlık ise %74.4 olarak rapor edilmiştir.³⁷

2.3.2. KP/KPAS Hastalarının Medikal Özgeçmişleri

Hastaların tanı öncesinde uygulanan tedaviler incelendiğinde, %95'ine daha önceden antibiyotik, %66'sına anti enflamatuvar, %54'üne herbal tedaviler, %47'sine çinko preparatları, %42'sine alfa blokör tedaviler, %38'ine prostat masajı tedavileri, %21'ine antiderpresan tedaviler, %18'ine anksiyete önleyici tedaviler, %18'ine 5 alfa redüktaz inhibitörleri, %14'üne antikolinergik preparatlar, %3'üne ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol) tedavilerinin verilmiş olduğu görülmüştür.³⁸ Bu hastalar sıklıkla önceki tedavilerden fayda görmediklerinden başvuru anında kaygı ve ümitsizlik içerisinde olabilir.

2.3.3. KP/KPAS Hastalarında Hayat Kalitesi Parametreleri

KP/KPAS hayat kalitesini ileri derece bozan bir hastalıktır. KP/KPAS hastalarının hayat kalitesi üzerindeki etkisi erken dönem miyokardiyal enfarktüs, unstabil angina pectoris ve Crohn Hastalığı gibi hayat kalitesini ileri derece bozan hastalıklar ile benzer bulunmuştur¹. Benzer şekilde KP/KPAS hastalarının mental ve fiziksel sağlıklarını içeren hayat kalitesi değerleri konjestif kalp yetmezliği ve diyabet gibi ağır hastalıklar ile aynı bulunmuştur.³⁹ KP/KPAS hastalarında hayat kalitesini bozan en önemli faktörün ağrı olduğu, işleme bozukluklarının hayat kalitesi üzerine etkilerinin daha az olduğu gösterilmekle beraber üriner şikayetlerin hayat kalitesi üzerine negatif etkisi olduğu gösteren yayınlar da mevcuttur.^{1, 40} Hayat kalitesinin bozulma derecesi, ağrının şiddeti, eğitim seviyesinin düşüklüğü, semptomların süresi, daha genç yaşta ortaya çıkması ve hissedilen stresin büyüklüğü ile doğru orantılıdır.⁴¹

KP/KPAS hastalarındaki kişilik ve duygu durum bozuklukları incelendiğinde depresyon %48 ile %78 arasında, anksiyete ise %40 ile %79 arasında saptanmıştır. Hastaların %5'i intihar düşünceleri olduğunu rapor etmiştir. Seksüel isteğin azalması %15 ile %85 arasında, erektil disfonksiyon ise %15 ile %60 arasında bildirilmiştir⁸.
42-44

2.4. Tanım ve Sınıflandırma

KP/KPAS genital ve pelvik ağrı ile sıklıkla alt üriner sistem yakınmalarının bir arada olduğu süregen ve hayat kalitesini bozan bir klinik durumdur. Ulusal Sağlık Enstitüsüne (National Institute of Health – NIH) bağlı Amerikan Ulusal Diyabet Sindirim Sistemi ve Böbrek Enstitüsü (National Institute of Diabetes, Digestive System and Kidney – NIDDK) 1995 yılında bir toplantı düzenleyerek yeni bir sınıflandırma oluşturmuştur.⁴⁵

Bu sınıflandırmaya göre prostatitler dört gruba ayrılmıştır:

NIH Tip 1: Akut Bakteriyel Prostatit: Prostatın akut bakteriyel enfeksiyonudur. Semptomatik olarak ateş, piyüri ve ani gelişen idrar yapmada zorluk ile tanı konur. Antibiyotikler ile tedavi edilir.

NIH Tip 2: Kronik Bakteriyel Prostatit: Sıklıkla tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları öyküsü olan erkeklerde görülen, akut alevlenmeler ile seyredabilen prostatın kronik bakteriyel enfeksiyonudur. Hastalarda herhangi bir semptom görülmeyebileceği gibi alt üriner sistem semptomları ve idrarda yanma şikayetleri görülebilir. Alınan örneklerde bakteri varlığını gösterilmesi sonucu antibiyotikler ile etkin tedavisi mümkündür.

NIH Tip 3: Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu: Alınan örneklerde bakteriyel üreme gözlenmeksizin pelvik, suprapubik, skrotal veya penil ağrı veya yanma ile beraber alt üriner semptomlarının eşlik ettiği bir sendromdur.

Tip 3a: Enflamatuvar Abakteriyel Prostatit: KP/KPAS semptomları olan hastalarda ilk idrar, orta akım idrarı, prostat masajı sırasında elde edilen prostat sekresyonunda (EPS) , prostat masajı sonrası ilk idrar örneğinde veya semende büyük büyütmede 10 veya üzeri lökosit görülmesi ile tanımlanır.

Tip 3b: Nonenflamatuvar Abakteriyel Prostatit: Yukarıda sayılan örneklerde büyük büyütmede 10'un altında enflamatuvar hücre görülmesidir.

NIH Tip 4: Asemptomatik Enflamatuvar Prostatit: Asemptomatik hastalardan PSA yüksekliği gibi nedenlerle alınan biyopsi spesimenlerinde histopatolojik olarak prostatit bulgusu gözlenmesidir. Klinik önemi tartışmalıdır.

KP/KPAS hastalarının ağrılarının değerlendirilmesi, işeme şikayetlerinin düzeyinin ortaya konması ve hayat kalitesinin değerlendirilebilmesi için kişiye özel farklılıkları ortadan kaldırabilmesi için NIH-CPSI Kronik Prostatit Semptom Endeksi geliştirilmiştir. KP/KPAS tanı ve izleminde değerli, güvenilir ve tekrarlanabilir bir ölçektir.⁴⁶ (Ek-1)

2.5. Tedavi seçenekleri

KP/KPAS nun etiopatogenezin tam olarak anlaşılammış olmasından ötürü etkin tedavisi günümüze kadar bulunabilmiş değildir. Uygun tedavi seçeneğinin bulunabilmesi için günümüze kadar öne sürülmüş tedavi seçeneklerinin bilinmesi önem arz eder.

2.5.1. Antibiyotikler

Antibiyotikler üroloji polikliniklerine başvuran KP/KPAS hastalarının en sık aldıkları tedavidir. Literatürde siprofloksasin ve levofloksasin ile yapılan çalışmalar bu antibiyotiklerin KP/KPAS tedavisinde yeri olmadığını göstermiştir.^{47, 48} Epidemiyolojik çalışmalar KP/KPAS hasta grubunun %95 oranında daha önceden antibiyotik tedavi aldıklarını ve tedaviden yeterli fayda görmediklerini göstermektedir.^{11, 38}

2.5.2. Alfa Blokörler

Üroloji pratiğinde BPH hastalarında kullanılan alfa blokörler KP/KPAS hastalarında eşlik eden alt üriner semptomları göz önüne alındığında sıklıkla uygulanan bir tedavidir. Ancak alfa blokörlerin KP/KPAS hastalarında etkinliği konusunda tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır.

Alfa blokörlerin yararı ağrı skorlarındaki düşüş ile sınırlıdır ve sanılanın aksine işeme şikayetlerinde belirgin değişikliğe yol açmazlar.⁴⁹ Çalışmalar alfa blokörlerin etkilerinin tepe noktasına ulaşması için 6 aya varan sürelerle ihtiyaç olduğunu göstermektedir.^{50, 51} Tamsulosin'in KP/KPAS hastalarında faydasının olmadığı, terazosin ve alfuzosin'in ile KP/KPAS hastalarında kısmi bir yanıt sağlandığı gösterilmiştir.^{47, 52, 53}

2.5.3. Prostat Masajı

Kronik prostatitin tedavisinde zaman içerisinde kullanılan yöntemlerden birisi de tekrarlayan prostat masajı ile tedavidir. Tip 2 ve Tip3a hasta grubunda yapılan bir çalışmada antibiyotikler ve tekrarlayan prostat masajı ile tedavi denenmiş ancak prostat masajının yararı gösterilememiştir.⁵⁴

2.5.4. Herbal tedaviler

Literatürde herbal tedavi seçenekleri olarak chuanshentong, flavoxate ve quercetin ekstraktları araştırılmış ve bu üç preparatın kısmen de olsa yararlı etkileri gösterilmiştir.⁵⁵⁻⁵⁷ Bu yararlı etkilerinin mekanizması tam olarak bilinemekte beraber östrojenik etki, alfa blokör etki ve plasebo etkileri olduğu öne sürülmektedir.

2.5.5. 5-alfa redüktaz inhibitörleri

Literatürdeki bir çalışmada Finasterid'in etkisi değerlendirilmiş ve KP/KPAS hastalarında yararlı bir etkisi bulunmamıştır.⁵⁸

2.5.6. Nöromodülasyon ve biofeedback tedavileri

Elektromagnetik tedavi⁵⁹ ve biofeedback teavileri⁶⁰ henüz deneme aşamasında olan tedavi seçenekleri olup gelecek vaat ediyor gibi gözükmektedir. Cornel'in yaptığı pelvik taban kaslarını güçlendirmeye yönelik bir çalışmada CPSI skorunda 13 puanlık bir düşme gözlemlendiği rapor edilmiştir.⁶¹

2.5.7. Allopurinol

Kronik prostatitin idrar reflüsüne bağılı ürik asit birikimine sekonder olduğu savıyla Allopurinol tedavisi denenmiş ancak herhangi bir tedavi başarısı sağlanamamıştır.²⁰

2.5.8. Pentosan Polisülfat

Interstisiyel sistit tedavisinde üçüncü sıra tedavi olarak kullanılan pentosan polisülfat KP/KPAS hastalarında da denenmiş, ağrı ve üriner semptomlar üzerine yararlı bir etkisi gösterilememiştir. Ancak bu çalışmada hayat kalitesine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.³²

2.5.9. Rofecoxib

Selektif bir antienflamatuvar olan rofekoksib'in etkileri için yapılan bir çalışmada yararlı etkileri gösterilmiştir.⁶² Ancak şu anda bu ilaç kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların sıklığını arttırdığı gerekçesiyle marketten çekilmiştir.

2.6. KP/KPAS Hastalarındaki Ağrı Mekanizmaları

Ağrı genellikle spesifik nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu gelişir. Ancak duyu liflerinin hasarı veya sinir sisteminin kendisinin yaralanması sonucu nöropatik ağrı da denen yolak ile de oluşabilir. Akut ağrı çoğunlukla uyarıcı bir role sahipken kronik ağrı genellikle maladaptiftir. Prostaglandin ve Bradikinin gibi bilinen enflamatuvar mediyatörlerin yanı sıra protonlar, ATP, sitokinler, nörotropinler ve NO gibi moleküllere pronosiseptif etkiler atfedilmiştir.

Periferal afferent lifler (PAL) çapları, yapıları ve iletim hızlarına göre üç gruba ayrılır.

1. a Beta: Myelinli, büyük ve hızlı iletimli lifleridir.
2. a Gamma: Myelinli, orta boyda ve ortalama hızda iletimli liflerdir. Duyu ve nosisepsiyon hissini iletir.
3. c lifleri: Myelinsiz, ince ve yavaş iletimlidir. Duyu ve nosisepsiyon hissini iletir.

C ve a Gamma lifler duyu ve nosisepsiyon hislerinin iletiminde görev alırken A Beta liflerinde nosisepsiyon görevi bulunmaz. A Gamma lifler ağrının ilk fazında keskin ağrı duyusunu oluştururken c lifler ağrının ikinci ve künt kısmını oluşturur.⁶³⁻
⁶⁵ C liflerinin kemospesifik, termospesifik ve barospesifik tipleri bulunmaktadır.

Normalde dokudaki C liflerin %10-20 lik bir kısmı “sessiz” nosiseptörlerdir. Bu lifler normal şartlar altında ağrı duyusuna katılmazken enflamasyon ve doku hasarında aktive olarak ağrı duyusuna katılır. Hasar görmüş periferik sinirler nöroma denin yapılar oluşturarak spontan elektrik aktivitesi yaratarak enflamatuvar mediatörlere, ağrı stimülüsüne ve sempatik aktiviteye daha duyarlı hale gelebilir.⁶⁶

Nosiseptif lifler sinir iletiminde ve nosisepti bilginin modülasyonunda yer alan çeşitli maddeleri sentezlerler. Bunlar glutamat, nöropeptidler, substance P (SP), calstionin genine bağlı peptid (CGRP), ATP, NO, prostaglandinler ve nörotropinlerdir.

C fiberlerinin bir kısmı capsaicin denin vanilloidlerin ve acı biberlerin içinde bulunan capsaicin denin bir madde tarafından aktive edilir. İki major alt popülasyona ayrılır. Birincisi NGF ye bağlı olarak sentezlenir ve Substance P (SP) ve calstionin geni bağlı peptid (CGRP) içerir. İkincisi ise glial hücre kaynaklı sinir büyüme faktörü tarafından aktive edilir ve reseptör substratı olarak ATP’yi kullanır.

KP/KPAS etiyopatogenezinin aydınlatılabilmesi için ağrının ve nöropati mekanizmalarının reseptör düzeyindeki etkileşiminin bilinmesi yazının devamında yer alan bilgilerin entegrasyonu açısından önemlidir.

2.6.1. Anatomik ve Nörohümorale Temeller

KP/KPAS hastalarının ağrı/yanma persepsiyonu penis ucu, skrotum, perine ve suprapubik bölge olmak üzere dört ana bölgede toplanmıştır. Ağrı lokalizasyonlarının yaygınlığı göz önüne alındığında bu ağrının refere edilen ağrı olma olasılığı güçlenmektedir. Ağrı persepsiyonu ve prostatik patolojinin arasındaki ilişkinin ortaya konabilmesi için pelvik ve prostatik nöroanatomisinin bilinmesi gerekmektedir.

2.6.1.1. Prostat ve Pelvisin Nöroanatomisi

Prostat zengin innervasyonu olan bir organdır. Prostatın rektal yüzünden ilerleyen daha sonra süperior ve inferior pedikülleri oluşturacak olan iki nörovasküler dal bulunmaktadır. Bu iki dal prostat kapsülünün iç yüzeyinden ilerleyerek prostat parankimine doğru dallanmaktadır.

Prostat hem otonomik, hem de sempatik innervasyona sahiptir. Otonomik innervasyon hipogastrik ve pelvik sinirler tarafından sağlanırken, sempatik innervasyon periferik hipogastrik ganglion ile gerçekleşir. Bu sinirler prostatın fizyolojik regülasyonu ve prostat büyümesi açısından önemlidir.⁶⁷

Ratlarda yapılan bir çalışma L6-S1 ve L1-L2 segmentlerinde dorsal kök ganglion hücrelerinin periferik uzanımlarının prostat, üretral sfinkter ve pelvik tabana yayılmakta olduğunu göstermiştir.⁶⁸ Prostattaki bir patoloji sonucu oluşan dorsal kök ganglion hücrelerindeki aksonal bir refleks, perine ve pelvik tabanda refere edilen ağrıya neden olabilir.

Ratlarda yapılan çalışmalar prostata giden tüm pelvik ganglion hücrelerinin monopolar ve çoğunlukla kolinerjik olduğunu göstermiştir. Tümü Nöropeptit Y (NpY) veya vasoaktif intestinal peptid (VIP) içermektedir. Kolinerjik aksollar mesane düz kası ve penil erektil doku gibi üreme organlarının epitelinin ana innervasyonunu yapar. Aynı zamanda minör bir komponent olarak prostatın, seminal veziküllerin ve vas deferensin innervasyonunu da sağlarlar.⁶⁹

2.6.1.2. Prostatın Adrenerjik İnnervasyonu

Hipogastrik sinirlerin aktivasyonu ile prostatın adrenerjik stimülasyonu sonucu, prostat sekresyonuna neden olur. Prostata gelen adrenerjik sinirler major pelvik gangliondan gelen büyük adrenerjik nöronlardan köken almaktadır. Prostatik asinilerin dış yüzeyinde de adrenerjik sinirler bulunmaktadır.⁷⁰

2.6.1.3. Prostatın Kolinerjik İnnervasyonu

Hipogastrik ve pelvik sinirlerin uyarılması sonucu prostatın kolinerjik innervasyonu, prostatik sıvının salınması ile sonuçlanır.^{70, 71} Asinileri saran prostatik glandüler epitelinin içinde, uyarıldığında sekresyona yol açan muskarinik reseptörler bulunur. Prostat innervasyonu pelvik plexus içindeki postganglionik nöronlar tarafından yapılmaktadır. Bu ana pelvik ganglionlar içerisinde ince kolinerjik sinirler bulunmaktadır.⁷²

2.6.1.4. Prostat ve Pelvisin Nonadrenerjik Nonkolinerjik İnnervasyonu

Nitrik oksitin primer nörotransmitter olarak rol aldığı nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) sinirler ürogenital sistemde yaygın olarak bulunmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında ureterde⁷³ uretrada⁷⁴, retraktör penis kasında⁷⁵ ve anococcygeous kasında⁷⁶ yaygın nitreerjik sinir sistemi aktivitesi olduğu gösterilmiştir.

Nitreerjik sinir sisteminin ürogenital sistemdeki yaygın yerleşimi göz önüne alındığında nitrik oksit düzeylerindeki patolojik bir artışın tüm ürogenital sistem üzerinde etkisi olacağı öngörülebilir. KP/KPAS hastalarının şikayetleri ile nitreerjik sinir sisteminin etkin olduğu lokalizasyonlar karşılaştırıldığında retraktör penis kası üzerindeki etkisi, penis kökündeki ağrı ile, uretra ve mesane boynu üzerindeki etkisi, işeme şikayetleri ile, insanlarda gelişmiş bir anococcygeal kas olmamasına rağmen

bu kasın lokalizasyonu itibari ile buradaki lokal bir NO artışının perinedeki ağrı şikayetleri ile ilgili olduğu öne sürülebilir.

Pelvik bölgede gerek adrenerjik gerek kolinerjik gerekse nonadrenerjik non kolinerjik sinir pleksusların yaygın dağılımı, enflamasyon, psikosomatik yollar veya otoimmünite gibi patolojilerin yaratacağı uyarılar ile aktive olan sinir uçlarının perine, suprapubik bölge, skrotum ve penis ucunda yansıyan ağrı yaratabileceği gibi işeme şikayetlerine de yol açabileceğini düşündürmektedir.

2.6.2. Nitrik Oksit'in Ağrı ve Enflamasyondaki Rolü

Nitrik oksit L-arginine'in L-citrülin'e dönüşümü sırasında sentezlenen intra ve interselüler etkili, kısa ömürlü bir serbest radikaldir. NO memelilerde sinir hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar gibi değişik dokular tarafından nitrik oksit sentetaz (NOS) ile sentezlenir. Sinir hücrelerinde nöronal (nNOS), endotel hücrelerinde endotelial (eNOS) ve makrofajlarda indüklenebilir (iNOS) nitrik oksit sentetazlar NO sentezlenmesini sağlar.

Nitrik oksit süregen aktiviteye sahiptir. Ancak doku hasarı sonucu sitokinler, nörotropinler veya prostaglandinler tarafından oluşturulan kalsiyum artışı ile indüklenebilir form olan iNOS yüksek miktarlarda NO sentezi yapar, bu da peroksid ile reaksiyona girer ve peroksinitriti oluşturarak doku harabiyetine neden olabilir. Peroksinitrit sitotoksik yolları uyararak lipid peroksidasyonuna ve DNA hasarına neden olabilir.

Nitrik oksit aynı zamanda nöronal fonksiyonu düzenleyici bir habercidir. NO donörlerinin ve NO sentez inhibitörlerinin farmakolojik ajanlar olarak kullanılması sonucunda elde edilen veriler bu serbest radikalın nöron eksitabilitesi, uzun dönem potensiyasyonu, uzun dönem baskılama ve hafıza yollarında yer aldığını göstermiştir. NO aynı zamanda nörotransmitterlerin salınımına etki eder. Santral sinir sistemi ile ilgili çalışmalar NO'in asetil kolin, katekolaminler, eksitator ve inhibitör aminoasitler, serotonin, histamin ve adozin gibi nörotransmitterlerin salınımında

etkisi olduğunu göstermiştir.⁷⁷ Çoğu durumda NO varlığı bu nörotransmitterlerin salınımını artırır ancak bu bir kural değildir çünkü azaltıcı rolü de rapor edilmiştir. cGMP ve glutamat, NO ile nörotransmitter salınımına ulaklık eder. Presinaptik oto ve heteroreseptörlerin düzenlenmesinin yanı sıra nitrejik nöronlardan salınan NO santral sinir sistemi üzerindeki değişik yollarda farklı roller oynamaktadır.⁷⁷ Dorsal kök hücrelerinde kutanöz veya viseral enflamasyon veya PAL hasarı sonucu veya NO donörleri veya inhibitörleri ile NO sentetazın aktive veya inhibe edilebildiğini bunun sonucunda da nosiseptif duyunun aktive veya inhibe edildiği gösterilmiştir. Ayrıca enflamatuvar doku hasarı veya PAL yaralanmasının c lifleri yolu ile dorsal kök hücrelerindeki NO sentetazı indüklediği gösterilmiştir.^{78, 79}

Üretral düz kaslar kolinerjik, adrenerjik ve nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) sinirler tarafından innerve olur. NO salınımı memelilerde üretral relaksasyona yol açar.⁸⁰ Prejunctional alfa-1 adreno-reseptörlerin uyarılması NO salınımını azaltırken alfa-2 adreno-reseptörlerin uyarılması nitrejik sinir sisteminden NO salınımını artırır.⁷⁴

Nitrik oksit periferal sinirlerin fonksiyonunda ve hastalıklarında önemli bir yere sahiptir. Spinal kordun dorsal boynuzunda afferent ağrı iletiminde ve nitrejik innervasyon ile otonomik kontrolde yer alır. NO periferal sinir sisteminin Wallerian dejenerasyonunda, veya rejeneratif olaylarda sentezlenir. Sinirlere olan kan akımındaki (vasa nervorum) etkilerinden dolayı NO hasarı takiben mikrovasküler değişikliklerde ve ayrıca akson ve myelin yıkımında ve rejenerasyon öncesi “temizlikte” yer almaktadır. NO bu süreç içerisinde nöropatik ağrının gelişiminde rol oynar. Enflamasyon sırasında ortaya çıkan aşırı miktardaki NO axonlara ve sinir rejenerasyonu için gerekli gelişme konilerine zarar verebilir. Düşük dereceli kronik artışlar ise diyabette periferal sinir hasarı ve nöropatiye sebep olabilir.⁸¹

Normal prostat dokusunda eNOS ve nNOS gösterilebilmiş iken iNOS varlığı gösterilebilmiş değildir.^{82, 83} Ancak iNOS BPH⁸³ ve prostat kanseri⁸⁴ dokularında mevcuttur.

KP/KPAS hastalarında yapılan bir çalışmada prostatik üretradan alınan örneklerdeki nitrik oksit oranı Tip 3a hastalarda yüksek iken Tip 3b hastalarda daha

düşük olduğu ortaya konmuştur.⁸⁵ Yazarlar bu yüksekliği enflamasyon sürecine bağlamışlardır.

Bir rat çalışmasında deneysel olarak nöropatik ağrı yaratılmış ratlarda verilen sildenafilin hiperaljezi yarattığı gösterilmiştir.⁸⁶ Sildenafil'in potent bir NO donörü olduğu bilinmektedir. Buna göre nöropatik durumlarda artan NO'in ağrının potensiyasyonuna yol açtığı düşünülebilir.

KP/KPAS etiyojisinde myelinsiz c fiberlerde enflamasyon veya nöropati sonucu artan NO'in, nosiseptif etki yaratarak ağrı duyusunu yarattığı düşünülebilir. Tip 3a hastalarında NO'in artmasına yol açan sebep enflamasyon iken Tip3b hastalarında bu sebebin primer nöropati olduğu düşünülebilir. Pelvik bölgedeki yoğun NO aktivitesi bu kanıyı desteklemektedir.

2.6.3. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Nöropatik ağrı tanım olarak sinir sistemindeki primer lezyona ya da bir disfonksiyone sinir iletimine sekonder gelişen ağrıdır. Bu ağrı fizyolojik amaçlı değildir ve fiziksel, sosyal ve psikolojik bozukluklara yol açar, spesifik olarak alevlenmeler ile beraber seyreder.

2.6.3.1. Sinir Büyüme Faktörü (NGF)

KP/KPAS hastalarındaki ağrının nöropatik temelli olduğunu gösteren çeşitli kanıtlar mevcuttur. KP/KPAS hastalarının seminal plazmalarında sinir büyüme faktörü (NGF) yüksek oranda bulunmaktadır. NGF'deki bu yükseklik hastaların ağrı şiddetleri ve IPSS skorlarındaki bozukluk ile doğru orantılıdır². NGF'deki bu yükseklik enflamasyonun veya başka faktörlerin sinir hasarı yaratması ve sinir rejenerasyonunun bir göstergesidir.

Hiperaleji yaratan maddelerden bradikinin, prostaglandinler ve 5-HT uzun süredir bilinmesine rağmen yeni pronosiseptif mediyatörlerden olan protonlar, sitokinler ve nörotropin son dönemde yoğun olarak araştırılmaya başlanmıştır. Doku enflamasyonu sonucu NGF, gen ekspresyonu ve fenotipte değişikliklere yol açarak duyu nöronlarının aktivitesini modifiye ederek uzun süreli major bir rol oynamaktadır.⁸⁷ NGF hızlı bir şekilde nörotransmitter salınımını, sinaptik transmisyonu ve hücrel eksitabiliteyi fosforilasyon ile, iyon kanallarına değişiklikler yaparak ya da kalsiyum seviyelerinde artışa neden olarak modifiye eder. C liflerinin terminallerindeki bu değişiklikler sonucunda NGF hiperalejide hızlı bir indüksiyon yapar.

Hem insanlarda hem de ratlarda NGF'in akut ya da kronik verilmesi mekanik veya termal stimuluslara karşı kutanöz veya viseral duyuda artmış ağrı hissine yol açar. NGF c fiberlerin terminallerinde Vanilloid reseptörler, proton aktive olan iyon kanalları, bir takım sodyum kanalları, SP ve CGRP gibi birçok molekülün sentezinde artmaya yol açar.

Nöropatiye veya enflamasyona sekonder salınan NGF ve NO ağrı duyusunda artma yaratmaktadır. Enflamatuvar tipteki KP/KPAS hastalarında NO in artmış olduğu saptanmıştır. NGF artışının saptandığı çalışmada ise alt tiplendirme yapılmamıştır. Ancak bu çalışmaların ortak sonucu KP/KPAS hastalarında NO ve NGF düzeylerinde artış olması ve bu artışın hastaların şikayetleri ile korelasyon göstermesidir. KP/KPAS etiolojisinde NGF ve NO rolünün ortaya konduğu bu çalışmaların sonucunda bir nitrik oksit donörü ile – en azından enflamatuvar tipteki KP/KPAS hastalarında – ağrının artması beklenir.

2.6.3.2. Capsaicin'e Hassas c Lifler

Transient reseptör potential vanilloid subfamily -1 (TRPV1) acı kırmızı biberlerdeki bir madde olan capsaicin, ısı, protonlar ve anadamide gibi endojen ligandlar tarafından aktive edilebilen iyon kanallarıdır. TRPV1 reseptörleri memelilerin üriner sistemlerinde yaygın olarak eksprese olmaktadır.⁸⁸ Reseptör

ekspresyonu öncelikle duyu liflerinde ve ürotelyal hücrelerde dir. TRPV1'e atfedilen ilk rol ağrı algılanmasıdır. Ancak TRPV1'in mesane refleks kas kontraksiyonlarını düzenlediği, prostat ve ürotelyal tümörlerde bulunmasından yola çıkarak hücre diferansiyasyonunda rol aldığı düşünülmektedir.

Capsaisin'e hassas myelinsiz lifler afferent ve efferent işlevi bir arada yürüten sinir demetleridir. Afferent fonksiyon infantlarda işeme refleksinin kontrolü ve spinal kord yaralanmalarında patolojik durumlarda, ağrı iletiminde ve kardiyovasküler reflekslerin modülasyonunda rol alırlar. Efferent fonksiyon ise nöropeptidlerin duyu fiberlerinin periferik terminal bitim noktalarından salınmasıyla gerçekleşir. Salınan maddeler Substance P, calitonin gen bağlı peptidler ve taşıkininlerdir. Bu salınım sonucunda düz kas kasılması, immün hücre migrasyonu, mast hücresi degranülasyonu, ekstrasvazasyonu, hücre büyümesi ve ölümü gibi etkiler ortaya çıkar. Capsaicin'e hassas bu liflerin ağrı, patolojik işeme refleksleri, enflamatuvar yanıtta rol alan mediatör salınımları üzerindeki rolü KP/KPAS'nun etiopatogenezinde önemli bir rol üstlenebileceğini akla getirmektedir.

İnsan üriner sisteminde capsaicin'e hassas c liflerini tetikleyen TRPV1 aktivasyonu yanma ve ağrı hissine yol açar.⁸⁹ Bu yanma ağrı hissi KP/KPAS hastalarının ifade ettikleri duyum ile benzerdir. Buna ek olarak KPAS hastalarının perineal bölgede artmış sıcaklık hassasiyetine de sahip oldukları gösterilmiştir.⁹⁰ H⁺ TRPV1 reseptörlerinin uyarılarından biridir. Prostatın pH değeri insan vücudundaki diğer dokulardan düşüktür.⁹¹ Bu bilgi prostattaki düşük pH'ın TRPV1 reseptörlerinin uyarılmasının daha kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Alkol de TRPV1 reseptörlerini uyarır. Alkolün⁹² KP/KPAS hastalarında ağrıyı arttırdığı bilinmektedir.⁴⁰ Bu bilgiler KP/KPAS etiolojisinde TRPV1 reseptörlerinin bir rolü olduğu savını güçlendirmektedir.

Capsaisin, intrakaviter tedavi olarak alt üriner semptomların düzenlenmesi, detrüsor hiperaktivitesinin azaltılması, duyu ve ağrı sorunlarının giderilmesi amacıyla intersitisiyel sistitte kullanılmaktadır.^{93, 94} Capsaicin'in bu etkisinin interstisiyel sistit etiopatogenezinde yer alan c liflerinin desensitizasyonu ve reseptörlerin downregülasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca capsaicin

spinal kord lezyonları sonrası oluşan mesane overaktivitesinde yararlı olduğu gösterilmiştir.^{94,95}

Capsaisin in topikal uygulandığında yanma ve ağrı yanıtı yarattığı bilinmektedir. Turini nin yaptığı bir çalışmada KP/KPAS hastalarında capsaicin'e ısı ve yanma cevabı normal kontrollere göre hem daha erken başladığı hem de daha şiddetli olduğu gösterilmiştir.⁹⁶ Aynı çalışmada topikal capsaicin uygulanan hastaların 7 gün sonra şikayetlerinde anlamlı bir düşme gözlenmiştir. Bu düşmenin capsaicin'e hassas c fiberlerde desensitizasyon yaratılması sonucu olduğu öne sürülmüştür.

Bilindiği gibi perineal body pudental sinir üzerinden etkili geniş bir duyu innervasyonuna sahiptir. Bu sinir üzerindeki capsaicine hassas duyu nöronlarının KP/KPAS tedavisinde hedef olabilir. Capsaisin reseptörleri (vanilloid reseptörler) insan prostatında, prostatik üretral mukozada, verumontanum üzerinde, ejakulatuvar kanallar ve periüretral prostatik acinilerde bulunmaktadır. Prostatın periferal veya transizyonel kısımlarında vaniloid reseptör bulunmamaktadır.⁸⁸ Capsaicin reseptörlerindeki bu dağılım KP/KPAS hastalarının şikayetlerinin lokalizasyonları düşünöldüğünde önem kazanmaktadır.

Bu bilgilerin ışığında KP/KPAS etiyojisinde capsaicin'e hassas c fiberlerin önemli bir role sahip olduğu görölmektedir. Myelinsiz c liflerinin aktivasyonunun yarattığı ağrı, yanma hissi ve üriner sistem semptomları bu liflerin deaktivasyonu sonucu bastırılabilir. Bu deaktivasyonun sağlanması KP/KPAS tedavisini mümkün kılabilir.

2.7. Gabapentin ve Sildenafil'in Etki Mekanizmaları ve KP/KPAS'undaki Rolü

2.7.1. Gabapentin

Gabapentin yapısal olarak gama aminobutirik asit (GABA) ile benzerlikler taşır. Etki mekanizması net olmamakla beraber kalsiyum kanallarını modüle ettiği düşünölmektedir. Hayvan modelleri Gabapentin'in voltaj bağımlı kalsiyum

kanallarının alfa-2-gama alt ünitesine bağlandığını ve bu sayede nöropatik ağrı yaratacak allodynia ve mekanik hipersensitivite yollarına engel olduğunu göstermektedir. Bazı yazarlara göre Gabapentin dorsal boynuz nöronlarındaki alfa-2-gamma subunitelerine bağlanarak GABAerjik, glutaminerjik ve monoaminerjik fonksiyonları modüle etmekte ve bu sayede nöropatik ağrıya yol açan nedenleri değişik seviyelerde baskılamaktadır.⁹⁷⁻⁹⁹ Gabapentin'in GABA reseptörlerine bağlandığına veya GABA'nın hücre içine alınmasına ya da yıkımına olan bir etkisi gösterilememiştir.

Gabapentin ilk olarak antiepileptik bir ilaç olarak piyasaya çıkmıştır. Yapısal olarak gama-aminobütirik asit (GABA) ya ve L-leucine aminoasidine benzer. Gabapentin GABA'nın bir analogu olsa da GABA'dan farklı olarak kan beyin bariyerini geçebilir ve bu yolla antikonvülsan etki gösterir. Gabapentin'in etkilerinin hem santral hem de periferel yoldan gerçekleştiği düşünülmektedir. Gabapentinin topikal verilmesi ratlarda ısıya ve formaline bağlı ağrı hissinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁰ Siyatik sinir ligasyonu yolu ile nöropati yaratılan ratlarda Gabapentin kimyasal ve ısı nedenli ağrının azaltılmasında etkilidir.¹⁰¹

Gabapentin farmakokinetik ve farmakodinamik olarak iyi bir güvenlik profiline sahiptir ve 3600 mg'a kadar güvenle kullanılabilir. Gabapentin oral alım sonrasında hızla emilir ancak bu durum biyoyararlanımda kişiler arası ve doz bağımlı değişiklik gösterebilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve böbreklerden metabolize edilmeden atılır. Karaciğer enzimlerinde bir indüklenme ya da inhibisyon yaratmaz.¹⁰² Kardiyovasküler veya solunum sistemi üzerinde bir etkisi gösterilememiştir. Renal yetmezlik erişkinlerde atılımını azaltmaktadır. İlerleyen yaşın atılım üzerine bir etkisi gösterilememiştir.¹⁰³ Gabapentin ile oral kontraseptifler veya antiepileptik ilaçlar arasında bir interaksiyon gösterilememiştir.¹⁰⁴

Gabapentin'in başlama dozu günde 3 eşit dozda 900 mg'dır. İlk gün 300 mg tek doz, ikinci gün 600 mg iki eşit doz ve üçüncü gün 900 mg 3 eşit doz olarak başlanmalı ve üçüncü gün sonrasında üç eşit dozda devam edilmelidir.¹⁰⁵ Gabapentin'in etkili olduğu optimum doz 1800 mg'dır. Gabapentinin yan etkilerinin görülmeye başlaması için günlük 2400 mg'ın üzerine çıkılması gereklidir.¹⁰⁵ Yan

etki temel olarak halsizliktir. Ancak baş dönmesi, uyku düzeninde değişiklikler de bildirilmiştir. Gabapentin'in önerilen maksimum tedavi dozu üç eşit dozda toplam 3600 mg. dır.

KP/KPAS'nun nöropatik ağrı temeli olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır.² Günümüzde nöropatik ağrı tedavisinde antiepileptik ilaçlar, opioid analjezikler, trisiklik antidepressanlar, SSRI lar, N-metilD-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, kolesistokinin reseptör antagonistleri, adeosine, lipoik asit, kannabinoidler, isosorbid dinitrat, dronabinol, capsaicin, protein kinase C inhibitörleri ve aldoz redüktaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Diyabetik nöropati ve postherpetik nöraljide yaygın kullanım alanı bulmuş preparatlar ise Lidocaine içeren yamalar, Duloksetin, Gabapentin ve Pregabalin'dir.¹⁰⁶

Dirks'in gönüllü insan denekler ile yaptığı bir çalışmada Capsaicin ile indüklenen ağrı ve yanma hissi insanlarda Gabapentin ile azaltılabilmektedir.¹⁰⁷

Capsaicin'e hassas c liflerinin aktivasyonu sonucu oluşan etkiler ile KP/KPAS hastalarının şikayetlerinin belirgin örtüşmesi göz önüne alındığında bu yolağın inhibisyonu belirtilen sendromun tedavisinde etkin bir yol olabilir. Gabapentin capsaicin bağımlı c liflerinin yarattığı ağrı hissini engelleyebilmektedir. Bu nedenle Gabapentin KP/KPAS tedavisinde etkin bir ajan olabilir. Ancak bu etkinin doz bağımlı olacağı ve etkenin ortadan kaldırılmasından çok ağrı yolağını engellediğinden tam bir sağaltım sağlamayacağı unutulmamalıdır.

2.7.2. Sildenafil

Sildenafil 1998 de markete girmiş ve erektil disfonksiyonun farmakolojik tedavisinde yeni bir çağ başlatmıştır. Sildenafil oral alındığında hızlı olarak emilir. Tek doz sonrasında 60 dakika içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna erişir. İlacın yarılanma ömrü yaklaşık olarak 4 saattir. Psikojenik kökenli erektil disfonksiyonda cevap oranları %84 olarak saptanmışken, diyabet gibi sistemik hastalıklarda yararı %43-52 arasındadır. Sildenafil etkisi için corpus cavernosum

dokusunun intakt innervasyonunun ve kavernozaal endotelyal dokuların yapısının bozulmamış olmasının gerekliliğini göstermektedir.

Sildenafil fosfodiesteraz tip 5 için selektif inhibitör görevi görür ve bu enzimin spesifik substratı olan siklik GMP'nin selüler etkisini uzatır.^{108, 109} Siklik GMP yolunun penisin endotelyal veya nöral dokularından NO salınımı ile aktive olması nedeniyle sildenafil, NO'in düz kas relaksasyonu etkisini potensiyalize ederek penil ereksiyonu sağlar.^{109, 110} Corpus cavernosum üzerindeki araştırmalar sildenafil'in NO donör ilaçlar veya nitreerjik sinir stimölasyonu sonucu oluşan relaksasyonları arttırdığını göstermiştir.^{108, 111-115}

Sildenafil'in en sık rastlanan yan etkileri baş ağrısı (%25.4), yüzde kızarma (%30.8), dispepsi (%10.5), nazal konjesyon (%18.7) ve mavi görme gibi görme bozukluklarıdır (%5.8). Yan etkiler doz bağımlıdır ve genellikle hafif olarak seyreder.¹¹⁶

Sildenafil'in ratlarda cGMP yolağı üzerinden ağrı persepsiyonunu azaltıcı etkisi gösterilmiştir¹¹⁷. Bu etkinin L-arginin ve sodyum nitropurissid gibi NO donörü olan ajanlarla potensiyalize edilmesi de bu kanıyı desteklemektedir.¹¹⁸ Non-spesifik NO inhibitörü olan L-NAME'nin sildenafil'in ağrı persepsiyonunu azaltıcı etkisini engellemesi, sildenafil'in antinosiseptif etkisinin NO yolağı üzerinden gerçekleştiğinin bir başka kanıtıdır.¹¹⁹ Sildenafil'in ayrıca ratlarda diclofenac'ın ve morfin'in antinosiseptif etkisini arttırdığı gösterilmiştir.^{120, 121}

Sildenafil'in antinosiseptif etkisi ile yukarıda belirtilen sonuçlar ile çelişen çalışmalar da bulunmaktadır. Sildenafil'in antinosiseptif etkisinin sadece geç fazda olduğunu gösteren rat çalışmaları olduğu gibi¹²² spinal düzeyde cGMP eksikliğinin dorsal boynuz nöronlarında eksitatuvar etki ile ağrıyı arttırdığını ve supraspinal düzeyde cGMP artışının eksitatuvar görev üstlendiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.¹²³ Bu çelişkili sonuçlar NO in farklı lokalizasyonlardaki değışken etkisi nedeniyle olabilir.

Sinir ligasyonu yoluyla nöropatik ağrı yaratılan ratlarda verilen sildenafil'in ağrı persepsiyonunu arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.⁸⁶ Bu artış yine NO yolu

iledir. Sildenafil'in kronik sıkışma hasarı ile nöropatik ağrı yaratılan ratlardaki hiperaljezik etkisi ile nöropatik ağrı yaratılmayan ratlardaki antinosiseptif etkisinden farklı olması nöropati sonucu ortaya çıkan patolojik NO düzeyleri ile ilgili olabilir. Tüm bu çalışmaların sonucunda NO düzeyinin normal olduğu durumlardaki sildenafil ile yaratılan NO artışı ağrı eşiğini arttırdığı ancak enflamasyon gibi bazal nitrik oksit düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda artan NO'nun enflamasyon ve nöropatinin etkilerini arttırarak ağrıya artma yarattığı öne sürülebilir.

Sildenafil'in ağrı persepsiyonu üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Ancak ağrı persepsiyonundaki artma ya da azalma şeklindeki her iki etkinin NO – cGMP yolağı üzerinden olduğu gösterilmiştir.

Nitrik oksitin enflamasyon sonucu iNOS'ın da etkisi ile enflamatuvar süreçte daha aktif rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle bir NO donörü olan sildenafil'in alımı sonrası enflamatuvar (Tip 3a) KP/KPAS hastaları üzerinde artmış bir ağrı yanıtı yaratacağı ancak bu etkinin anenflamatuvar tipte olan ve NO düzeyinin artmadığı gösterilen Tip 3b hastalarda gerçekleşmeyeceği düşünülmektedir.

3. AMAÇLAR

Bu çalışmanın amacı etiyojisi ve tedavi seçenekleri belirsizliğini koruyan KP/KPAS'nun etiopatogeneğinde NO'nun rolünü ortaya koymak ve tedavisinde Gabapentin'in etkinliğini göstermektir.

4. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara tedavi protokolleri ve kullanılacak ilaçların yan etkileri anlatılmış ve hastalar bilgilendirildikten sonra onam formu alınmıştır. Mayıs 2004 – Mayıs 2006 tarihleri arasında KP/KPAS tanısı alan toplam 61 hasta çalışmaya dahil edildi. 3 aydan uzun süredir devam eden penis, skrotum, perine bölgesi ve suprapubik bölgede ağrı ya da rahatsızlık hissine sahip olmak, 18 yaşının üzerinde olmak, bilgilendirme ve onam formunu imzalamış olmak çalışmaya alınma kriterleri olarak belirlendi.

Malignite öyküsü olan, intrakaviter kemoterapi veya BCG tedavisi almış, tek taraflı testis ağrısı, üretral darlık hikayesi, hematüri, PSA serum değeri 4 ng/dl nin üzerinde olan, mesaneyi ilgilendirebilecek SVO, MS gibi nörolojik hastalık varlığı, bilgi ve onam formunu okumasına veya anlamasına engel teşkil edecek nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olan, idrar kültüründe veya alınan herhangi bir kültürde üreme olan, son 12 ay içerisinde herpes dahil olmak üzere dokümente cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan, son 6 ay içerisinde epididimit veya orşit öyküsü olan, opioid kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastalara kapsamlı fizik muayene ve inspeksiyon sırasında hastalar muhtemel operasyon skarları, herpetik lezyonlar sifiliz veya üretral akıntı gibi bulgular açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca parmakla rektal inceleme ve bu esnada prostat masajı ile EPS örneği alınıp laboratuara gönderilmiştir.

Tüm hastalara tam kan biyokimyası, tam kan sayımı ve toplam ve serbest PSA bakılmıştır.

Meares Stamey yöntemine göre “dört şişe testi” tüm hastalara uygulanmıştır.¹²⁴ İdrarın ilk 10 cc'lik kısmı (VB1), orta akım idrar örneği (VB2), prostat masajı sırasında üretradan gelen sıvı (EPS), prostat masajı sonrası ilk idrar (VB3) alınarak lökosit sayımı ve kültür örnekleme yapılmıştır.

Yayma sonuçlarına göre 10 ve üzeri lökosit görülen hastalar Tip 3a, 10 dan az lökosit görülen hastalar Tip3b olarak sınıflandırılmıştır.

Tüm hastalardan başlangıçta ve her kontrolde uroflowmetrik çalışma ve ultrasonografi ile post voiding rezidü tayini yapılmıştır. Uroflowmetrik çalışmada işenen idrar hacmi, maksimum akım hızı ve ortalama akım hızı ölçülmüştür.

Hastaların alt üriner sistem semptomları IPSS¹²⁵ (Ek-2) (Uluslararası prostat semptom endeksi) ve cinsel fonksiyonları IIEF¹²⁶ (Ek-3) (Uluslararası erektil fonksiyon endeksi) ile değerlendirilmiştir. Hastaların KP/KPAS'na bağlı ağrı, işeme şikayetlerinin değerlendirilmesi ve bu sendromun hayat kalitesi üzerindeki etkilerini saptamak üzere NIH-CPSI (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Kronik Prostatit Semptom İndeksi) formlarını doldurmaları istenmiştir. IIEF ve IPSS formları çalışmanın başlangıcında, NIH-CPSI formu işe çalışma başlangıcında ve hastalar her kontrole geldiğinde doldurmuştur. Tüm formlar hastalar tarafından doldurulmuştur.

IPSS skorları 0 ile 35 arasında değişmektedir. IPSS skorlarına göre hastalar hafif (IPSS<8), orta (IPSS 8 ile 19 arası) ve ağır (IPSS>20) semptomatik şekilde üç gruba ayrılmıştır.

IIEF testinde hastalar minimum 0 maksimum 75 puan üzerinden değerlendirilir. IIEF'in 25'ten büyük olması erektil disfonksiyon olmaması olarak belirlenmiştir. IIEF skorlarına göre hastalar ağır (IIEF<15), orta (IIEF 16 ile 20 arası) ve hafif (IIEF 21 ile 24 arası) derecede erektil disfonksiyon gruplarına ayrılmıştır.

Hastalar NIH-CPSI testine verdikleri yanıtı göre 0 ile 43 arasında puan alır. NIH-CPSI<15 olan hastalar hafif, NIH-CPSI 15-29 arasında olan hastalar orta, NIH-CPSI>29 olan hastalar ağır semptomatik hastalar olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların tedaviye cevapları belirgin iyileşme, hafif iyileşme, değişiklik olmaması ve kötüleşme seçeneklerinden biri ile belirlenmiştir. Hastalar çalışma grubunun az olması nedeniyle tedaviye tam yanıt alınan (belirgin iyileşme) ve tam yanıt alınamayan (diğer 3 kategori) olmak üzere iki grupta değerlendirilmiştir.

Hastaların Sildenafil alımı sonrası ağrı şiddetlerinin sınıflandırılması ve objektif ağrı değerlendirmesi için VAS- görsel ağrı skalası¹²⁷ verilmiştir. 100 mm uzunluğunda horizontal bir çizgi üzerinde 0 ile 10 arasındaki sayıların olduğu ve 0

sayısının altında “Hiç ağrı yok” ve 10 sayısının altında “tahmin edebileceğiniz en şiddetli ağrı” yazan skala kullanılmıştır. (Ek-4)

4.1. Hastaların Aldıkları Tedaviler

4.1.1. Sildenafil

Hastalara Gabapentin tedavisi başlanmadan önce tek doz Sildenafil 50 mg. oral yoldan almaları söylenmiş ve ağrı persepsiyonlarını VAS’a göre değerlendirmeleri istenmiştir. İlaç almadan hemen önce (0. dakika), ilaç aldıktan 30, 60 ve 120. dakikalarda ağrı duyularını VAS’a işlemeleri söylenmiştir. Bu testin başlangıcında tüm hastalara aynı doktor tarafından ağrılarının azalabileceği, aynı kalabileceği veya artabileceği söylenmiştir. Hastalara ilacın ağrı yanıtı ile ilgili yorum yapılmamıştır.

4.1.2. Gabapentin

Gabapentin tedavisi ilk gün 300 mg. tek doz, ikinci gün toplam 600 mg iki eşit dozda, üçüncü gün ve daha sonraki günler 900 mg/gün 3 eşit dozda verilmiştir¹⁰⁵. Hastalar tedavinin başlangıcından 20 gün sonra kontrole çağrılmış ve dört seçenekten birini seçmeleri istenmiştir.

- a. Şikayetlerinde belirgin iyileşme
- b. Şikayetlerinde hafif iyileşme
- c. Şikayetlerinde değişiklik olmaması
- d. Şikayetlerinde kötüleşme

Hastalar yirmişer gün arayla üç kez kontrole çağrılmıştır. Kontrollerde belirgin iyileşme olduğunu belirten hastaların tedavi dozlarında değişiklik yapılmamış diğer seçeneklerdeki hastalarda ise doz artımına gidilmiştir. Doz artım şeması sırasıyla toplam 900 mg/gün, 1800 mg/gün ve 2400 mg/gün olarak

belirlenmiştir. Hastalara günde 2400 mg'ın üzerinde dozlar uygulanmamıştır. 2400 mg/gün Gabapentin tedavisi almasına rağmen şikayetlerinde azalma gözlenmeyen hastaların tedavileri kesilmiştir.

4.2. İstatistik

Veriler eşit dağılmadığı ve hasta sayıları yeterli olmadığı için nonparametrik testler kullanılmıştır. Bağımsız ikiden çok grup ortancalarını karşılaştırmak için Kruskal Wallis tek yönlü ANOVA testi, iki grup ortancalarını karşılaştırmak için Mann Whitney U testi, ikiden fazla bağımlı değişkenin grup ortalamalarını karşılaştırmak için Friedman testi, ikili karşılaştırmalar için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılmıştır. Hipotezler iki yönlü olarak değerlendirilmiş $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

5.1. Genel Özellikler

Çalışmaya NIH kriterlerine göre Tip 3a ve 3b olan 61 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 42 (19-59) olarak bulunmuştur. Beş hasta kontrollere gelmediği için takip dışı kaldı. Hastaların 7'si (%11.5) 19-29 yaş, 18'i (%29.5) 30-39 yaş, 19'u (%31.1) 40-49 yaş ve 17'si (%27.9) 50 ve üzeri yaşlarda idi. Hastaların %77'si evli, %14'ü bekarı. Hastaların büyük çoğunluğunun aylık gelirinin 400-1200 YTL arasında ve eğitim düzeylerinin üniversite ve üzeri olduğu görüldü. (Tablo 1 ve Tablo 2)

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Eğitim Durumu

Eğitim Durumu	n	%
Okuryazar-İlkokul	2	3.3
Ortaokul	8	13.1
Lise	15	24.6
Üniversite	36	59

Tablo 2. Çalışmaya Alınan Hastaların Aylık Ortalama Gelir Düzeyi

Aylık Ortalama Gelir Düzeyi	n	%
Aylık 400 YTL den az	2	3.2
Aylık 400-800 YTL arası	22	36.1
Aylık 800-1200 YTL arası	20	32.8
Aylık 1200 YTL ve üzeri	17	27.9

Hastaların şikayetlerinin süresi ortalama 46 (3-360) ay olarak bulundu. (Tablo 5) Bu nedenle hastalar daha önceden çok değişik tedaviler almışlardı. Hastalara en çok antibiyotik ve alfa blokör teaviler uygulanmıştı. Hastaların %91.2'si

daha önce antibiyotik tedavisi, %40.9 ise alfa blokör tedavisi aldıklarını belirtti. Hastaların aldıkları diğer tedaviler ise NSAID (%13.1), antikolinerjikler (%8.1), antidepresanlar (%8.1), herbal tedaviler (%4.9), 5-alfa redüktaz inhibitörleri(%1.6) idi. (Tablo 3)

Üretral akıntı öyküsü 13 hastada (%21.3) vardı. Sık idrar yolu enfeksiyonu öyküsü sadece 1 hastada vardı. Hiçbir hastadan alınan kültürlerde üreme saptanmadı.

Tablo 3. Hastaların Başvuru Öncesinde Aldıkları Tedaviler

Tedavi	n	%
Antibiyotik	55	91.2
Alfa Blokör	25	40.9
NSAID	8	13.1
Antikolinerjik	5	8.1
Antidepresan	5	8.1
Herbal Tedaviler	3	4.9
5-alfa redüktaz inhibitörleri	1	1.6

Hastaların 41'i (%67.2) sigara içmezken 5 hasta 20 paket/yıl'dan daha fazla sigara içtiklerini belirtti. Onbeş hasta sigarayı bıraktıklarını ifade etti. Onaltı hasta (%26) ara sıra alkol aldığını, diğer hastalar hiç alkol almadıklarını belirtti. Haftada birden daha sık alkol alım öyküsü olan hasta yoktu.

İki hastada (%3.3) akciğer tüberkülozu öyküsü saptandı. Akciğer filmlerinde aktif enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. İdrarda bakılan tüberküloz parametrelerinin tamamı negatif idi. Romatizmal hastalık öyküsü olan 2 hasta vardı.

Penis ucunda ağrı en sık rapor edilen semptomdu. (%80) Diğer bölgeler ise sırasıyla suprapubik (%48), perine (%33) ve skrotum (%20) olarak rapor edildi. (Tablo 4)

Tablo 4. Çalışmaya Alınan Hastaların Ağrı Lokalizasyonu

Ağrı Lokalizasyonu	n	%
Penis ucu	49	80
Skrotum	12	20
Perine	20	33
Suprapubik	29	48

Yapılan tetkiklerden sonra çalışmaya alınan hastaların 42'si (%69) NIH-Tip 3b, 19'u (%31) NIH-Tip 3a olarak sınıflandırıldı.

Hastaların ortalama IIEF skoru 46 ± 19.56 idi. Buna göre iki hastada (%3.3) ağır (IIEF<15), 9 hastada (%14.8) orta (IIEF 16 ile 20 arası), 6 hastada (%9.8) hafif (IIEF 21 ile 24 arası) erektil disfonksiyon saptanırken 44 hastada (%72.1) erektil disfonksiyon saptanmadı.

Tablo 5. Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri

	Ort±SD	Min-Max
Yaş	42±10	19-59
Şikayetlerin süresi (ay)	46±64	3-360
PSA (ng/dl)	1.25±0.62	0.25-3.32
IIEF Skoru	46±19.56	10-71
IPSS Skoru	14.1±7.44	1-32
IPSS Hayat Kalitesi Skoru	3.2±1.55	0-6
Bazal NIH-CPSI Skoru	22.8±6.86	9-37
Bazal NIH-CPSI Ağrı Skoru	10.3±3.12	4-19
Bazal NIH-CPSI İşeme Skoru	4.5±3.61	0-10
Bazal NIH-CPSI Hayat Kalitesi Skoru	7.9±2.18	3-12
Uroflow Maksimum Akım (ml/sn)	21.81±10.79	6-50
Uroflow Ortalama Akım (ml/sn)	10.78±5.64	3-26
Post Voiding Rezidü (ml)	29.85±39.11	0-185

Hastaların ortalama IPSS skoru 14.1±7.44 olarak saptandı. Buna göre 14 hastada (%23) hafif (IPSS<8), 30 hastada (%49.2) orta (IPSS 8 ile 19 arası), 17 hastada (%27.9) ağır (IPSS 20 ile 35 arası) alt üriner semptomları saptandı. Bu hastalarda klinik olarak alt üriner sistem obstrüksiyonu olmadığı gösterildi. Ayrıca Tip 3a ve Tip 3b hastalarının IPSS skorları arasında fark bulunmamıştır (p=0.785).

Hastaların çalışma öncesi NIH-CPSI skorları 22.8 (9-37) idi. Ortalama ağrı skoru 10.3±3.12, ortalama işeme skoru 4.5±3.61 ve ortalama hayat kalitesi skoru 7.9±2.18 olarak saptandı(Tablo 5). Hastaların 9'unda (%15) hafif (NIH-CPSI<15), 39'unda (%64) orta derecede (NIH-CPSI 15-29 arası) 13'ünde (%21) ağır (NIH-CPSI>29) KP/KPAS semptomları mevcuttu.

Hastaların ortalama PSA düzeyi 1.25 olarak saptandı(Tablo 5). Tip 3a hastalarının toplam PSA değerleri (1.50±0.71), Tip 3b hastalarının toplam PSA değerlerinden (1.13±0.55) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.032).

Hastaların ortalama ürodinamik değerleri, maksimal akım hızı için 21 ± 10 (ml/sn, ortalama akım hızı için 10 ± 5 ml/sn olarak ölçüldü.

NIH-CPSI skorları ile hastalığın süresi ve eğitim düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. ($p>0.05$) Erektile disfonksiyonu olan hastalar (IIEF<25) ile olmayan hastaların NIH-CPSI skorları karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

5.2. Sildenafil ile Ağrı İlişkisi

Ellialtı hastadan 34'ü Sildenafil çalışmasına katılmıştır. Hastalara 50 mg tek doz sildenafil oral yolla verildikten sonra 0. dakika ağrı skorları ile 30. , 60. ve 120. dakika ağrı skorları karşılaştırıldı. Hastaların 0. dakika ortalama ağrı skoru 2.02 ± 1.641 olarak saptanırken, bu değerler 30. dakika, 60. dakika ve 120. dakikada 2.20 ± 1.409 , 2.73 ± 2.233 ve 3.23 ± 2.730 olarak saptandı. Hastaların ağrı skorları zaman içerisinde yükseldiyse de bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşmadı ($p=0.136$, Tablo 6).

Tablo 6. Sildenafil 0. Dakika ve Sildenafil Sonrası 30. 60. ve 120. Dakika Ağrı Skorları

	Ortalama Ağrı Skoru	Minimum	Maksimum	
0. dakika	2.02 ± 1.641	0	6	p=0.136
30. dakika	2.20 ± 1.409	0	6	
60. dakika	2.73 ± 2.233	0	10	
120. dakika	3.23 ± 2.730	0	10	

Tip 3a hastalarının 0. dakika ağrı skoru ortalama 2.181 ± 2.040 iken sildenafil verildikten sonra 30. dakikada bu değer 2.909 ± 1.640 'a, 60. dakikada 3.909 ± 2.736 'ya ulaşmış, daha sonra başlangıçtaki değer iki katına yakın bir değere ulaşmıştır.

(Tablo 7) Başlangıç değerleri ile 30. 60. ve 120. dakika ağrı skorları arasındaki fark belirgin olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.063).

Tip 3b hastalarda ağrı skorunda artış 60. dakikada başlamış olup 120. dakikada en yüksek değere ulaşmıştır ancak bu artış Tip 3a'daki kadar belirgin değildir. Buna karşılık Tip 3a ve Tip3b grupları karşılaştırıldığında her iki grup ağrı skorları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. (Tablo 7)

Bu sonuçlara göre Tip 3a hastalarında Sildenafil verilmesi sonrası ağrıdaki artış istatistiksel bir fark oluşmasa da Tip 3b hastalarındaki artıştan daha belirgindir.

Tablo 7. Tip 3a ve Tip 3b Hastalarının Sildenafil 0. dakika ve Sildenafil Sonrası 30. 60. ve 120. Dakika Ağrı Skorlarının Karşılaştırılması

	NIH Tip3a		NIH Tip3b		P
	Ort±SD	Min-Max	Ort±SD	Min-Max	
0. dk.	2.181±2.040	0-6	1.956±1.460	0-5	0.910
30. dk.	2.909±1.640	0-6	1.869±1.179	0-4	0.053
60. dk.	3.909±2.736	0-10	2.173±1.749	0-6	0.060
120. dk.	4.272±2.935	1-10	2.739±2.544	0-9	0.151

5.3. Gabapentin ile Ağrı Yanıtı

Gabapentin tedavisi verildikten sonra, düzenli olarak kontrollere gelen 55 hastanın sonuçları değerlendirildi. Gabapentin tedavisi sonrası tüm hastaların NIH-CPSI skorlarında düşme gözlenmiştir. Hastaların başlangıçtaki NIH-CPSI skorları 22.22±6.85'ten Gabapentin tedavisi sonrası 8.32±4.30'e düşmüştür (p<0.001).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 40 hasta (%71.5) gabapentin tedavisi sonrası tam iyileşme olduğunu belirtmiştir. Gabapentin dozuna göre tam yanıt veren hastalar değerlendirildiğinde hastaların %25'i (14 hasta) 900 mg/gün, %28.6'sı (16 hasta) 1800 mg/gün, %17.9'u (10 hasta) 2400 mg/gün Gabapentin ile tam iyileşme olduğunu belirtti. Hafif bir iyileşme sağlanan, semptomlarında değişiklik olmayan

ve semptomlarında artma gözlenen hastaların sayısı 16 hasta (%28.6) olarak saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Gabapentin Tedavisine Değişik Dozlarda Tam Yanıt Veren Hastalar

Doz	Tam Yanıt		Diğer	
	N	%	n	%
900 mg/gün	14	25.0	42	75.0
1800 mg/gün	16	28.6	26	46.4
2400 mg/gün	10	17.9	16	28.5
Toplam	40	71.5	16	%28.5

Tüm hastalar değerlendirildiğinde NIH-CPSI başlangıç skoru 22.98 ± 6.87 'den 11.21 ± 6.86 'ya düşmüştür. Ortalama NIH-CPSI skorundaki düşüş 11.76 ± 6.95 olarak bulunmuştur (Tablo 9). Hastalar tam yanıt veren ve diğerleri şeklinde iki gruba ayrılıp ilaç dozlarına göre NIH-CPSI skorlarındaki değişiklik değerlendirildiğinde 900 mg/gün ile tam yanıt alınan hastalarda tedavi başlangıcındaki ortalama NIH-CPSI değeri 16.78 ± 5.46 ortalama NIH-CPSI değerindeki düşüş 10.35 ± 4.76 olarak saptandı (Tablo 9). 1800 mg/gün ile tam yanıt alınan hastalarda tedavi başlangıcındaki ortalama NIH-CPSI değeri 24.56 ± 6.27 , ortalama NIH-CPSI değerindeki düşüş 16.43 ± 6.31 olarak bulundu. Maksimum doz olan 2400 mg/gün ile tam yanıt alınan hastalarda tedavi başlangıcındaki ortalama NIH-CPSI değeri 26.10 ± 4.72 , ortalama NIH-CPSI değerindeki düşüş 14.80 ± 3.88 olarak bulunurken 2400 mg/gün ile dahi tam yanıt alınamayan hastaların tedavi başlangıcındaki ortalama NIH-CPSI değeri 24.87 ± 6.78 ortalama NIH-CPSI değerindeki düşüş 6.43 ± 6.86 olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Gabapentin Tedavisine Tam Yanıt Veren ve Vermeyen Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası NIH-CPSI Skorları ve NIH-CPSI Skorlarındaki Düşüş Miktarları

Doz	Tedavi Öncesi NIH-CPSI ¹		Tedavi Sonrası NIH-CPSI ²		NIH-CPSI ³ Değerlerindeki Düşüş	
	Ort±SD	min-max	Ort±SD	min-max	Ort±SD	Min-max
900 mg/gün*	16.78±5.46	8-27	6.42±3.95	0-14	10.35±4.76	3-19
1800 mg/gün*	24.56±6.27	14-33	8.12±3.20	3-14	16.43±6.31	7-28
2400 mg/gün*	26.10±4.72	19-33	11.30±5.01	4-20	13.80±4.91	11-23
Yetersiz Yanıt**	24.87±6.78	14-37	18.43±6.84	11-36	6.06±7.60	(-4) – 21
Toplam	22.98±6.87	8-37	11.21±6.86	0-36	11.76±6.95	(-4) – 28

* Tam yanıt alınan hastalar

** 2400 mg/gün dozda dahi tam yanıt vermeyen hasta grubu

¹ Gabapentin dozuna göre tam yanıt veren ve vermeyen hastaların tedavi öncesi NIH-CPSI değerleri karşılaştırıldığında $p=0.002$ olarak bulunmuştur.

² Gabapentin dozuna göre tam yanıt veren ve vermeyen hastaların tedavi sonrası NIH-CPSI değerleri karşılaştırıldığında $p<0.001$ olarak bulunmuştur.

³ Gabapentin dozuna göre tam yanıt veren ve vermeyen hastaların NIH-CPSI değerlerindeki değişme karşılaştırıldığında $p<0.001$ olarak bulunmuştur.

İlaç dozlarına göre NIH-CPSI skorlarının tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri ile NIH-CPSI skorlarındaki değişikliğin ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). İstatistik farkın hangi gruplar arasında olduğunu göstermek için ikili karşılaştırma yapılmıştır.

900 mg/gün Gabapentin tedavisine tam yanıt veren hastaların başlangıçtaki NIH-CPSI skorları (16.78±5.46) 1800 mg/gün (24.56±6.27) ve 2400 mg/gün (26.10±4.72) Gabapentin tedavisine tam yanıt veren ve 2400 mg/gün'e rağmen tam

yanıt alınamayan (24.87 ± 6.78) hastaların NIH-CPSI skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$ ve $p=0.005$). Diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tedavi sonrası NIH-CPSI skorları karşılaştırıldığında 2400 mg/gün Gabapentin tedavisine tam yanıt vermeyen hastaların NIH-CPSI skorları tam yanıt alınan hastaların NIH-CPSI skorlarından anlamlı olarak büyük bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 9). Bununla beraber dikkat çeken diğer bir sonuç hastalar tedaviden tam yanıt aldıklarını söylemelerine rağmen 2400 mg/gün ilaç dozuna tam yanıt veren hastaların tedavi sonrası NIH-CPSI skoru 900 mg/gün'e tam yanıt veren hastaların tedavi sonrası NIH-CPSI skorundan istatistiksel anlamlı olarak büyük olmasıdır ($p=0.03$, Tablo 9). Bunun nedeni yüksek dozlarda tedaviye yanıt veren hastaların tedavi öncesi NIH-CPSI skorunun düşük dozlarda yanıt veren hastaların skorlarından yüksek olmasıdır (Tablo 9). Bu nedenle tedavi sonrası NIH-CPSI skorlarındaki düşüş değerlendirildiğinde 900 mg/gün Gabapentin tedavisi ile tam yanıt alınan hastaların skorlarındaki düşüş 1800 mg/gün ve 2400 mg/gün Gabapentin tedavisine tam yanıt alınan hastaların skorlarındaki düşüş arasında anlamlı olarak küçük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.013$, Tablo 9). Benzer şekilde 2400 mg/gün tedaviye rağmen tam yanıt alınamayan hastalardaki NIH-CPSI skorundaki düşüş, 900 mg/gün tedavi ile tam yanıt alınan hastaların skorlarındaki düşüşe yakın olmasına karşılık ($p=0.07$), 1800 mg/gün ve 2400 mg/gün Gabapentin tedavisine tam yanıt alınan hastaların skorlarındaki düşüşten istatistiksel anlamlı olarak az bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.03$, Tablo 9).

Hastalar NIH-CPSI semptomlarına göre hafif orta yüksek şeklinde gruplara ayrıldığında 900 mg/gün Gabapentin tedavisinden tam yarar gören hastaların arasında yüksek semptomlu hastaların olmadığı gözlenmektedir (Tablo 10). Buna karşılık yüksek doz tedavilerden tam yarar gören hastalar ile yarar görmeyen hastalar değerlendirildiğinde bir hasta dışında tüm hastaların orta ve yüksek derecede semptomları olduğu ortaya çıkmaktadır. Gruplar karşılaştırıldığında 900 mg/gün Gabapentin tedavisinden yarar gören hastaların semptomlarının şiddeti diğer hastalardan daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 10). Bu sonuçlara göre Gabapentin'in etkinliği doza bağımlı olarak artmaktadır.

Tablo 10. Hastalar Semptomların Şiddetine Göre Hafif (NIH-CPSI <15), Orta (NIH-CPSI 15 -29 arası) ve Yüksek (NIH-CPSI skoru >30) Şeklinde Gruplara Göre Dağılımı

Doz	Hafif		Orta		Yüksek		Toplam	
	n	%	N	%	n	%	n	%
900 mg/gün*	6	43	8	57	0	0	14	25
1800 mg/gün*	1	6	11	69	4	25	16	28
2400 mg/gün*	0	0	7	70	3	30	10	18
Yanıt Alınamayan**	1	6	10	63	5	31	16	29
Toplam	8	14	36	64	12	22	56	100

* Tam yanıt alınan hastalar

** 2400 mg/gün dozda dahi tam yanıt vermeyen hasta grubu

NIH-CPSI nin alt gruplarına bakıldığında tam yarar gören ve görmeyen hastaların skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmektedir (Tablo 11). Ancak yarar görmeyen hastaların skorlarındaki düşüş hastalara tedaviye tam yanıt aldığını düşündürecek kadar değildir. Gabapentin tedavisine yanıt veren ve vermeyen hastaların tedavi öncesi ağrı, işeme ve yaşam kalitesi NIH-CPSI skorları ile toplam NIH-CPSI skorları arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$, Tablo 11). Tedavi sonrası ise bu skorların hepsi tam yarar gören hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 11).

Hastalar NIH kriterlerine göre Tip 3a ve Tip 3b olarak sınıflandırılıp NIH-CPSI skorları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.205$).

Gabapentin tedavisi alan 61 hasta içerisinde 8 hastada (%13.1) hafif yan etkiler gözlemlendi. Yan etkiler sırasıyla baş dönmesi (3 hasta), uyuşma karıncalanma (2 hasta), sersemlik hissi (1 hasta), gözde batma, burunda kaşıntı (1 hasta) ve geç boşalma (1 hasta) idi. Bu yan etkilerin hiçbirisi tedaviyi kesmeyi gerektirmedi.

Tablo 11. NIH-CPSI İndeksinin Alt Gruplarına Göre Tam Yanıt Alınan ve Yetersiz Yanıt Alınan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Skorlarının Karşılaştırılması

NIH-CPSI Alt Grupları		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p ²
		Ort±SD	p ¹	Ort±SD	p ¹	
NIH-CPSI Ağrı	Tam Yanıt	10.22±2.99	0.44	3.22±1.95	<0.001	<0.001
	Yetersiz Yanıt	11.18±3.63		7.37±3.24		0.05
NIH-CPSI İşeme	Tam Yanıt	4.17±3.67	0.14	2.32±2.59	0.006	<0.001
	Yetersiz Yanıt	5.68±3.41		4.75±2.86		0.167
NIH-CPSI YK*	Tam Yanıt	7.82±2.07	0.79	2.77±1.36	<0.001	<0.001
	Yetersiz Yanıt	8.00±2.44		6.31±2.38		0.015
NIH-CPSI Toplam	Tam Yanıt	22.22±6.85	0.28	8.32±4.30	<0.001	<0.001
	Yetersiz Yanıt	24.87±6.78		18.43±6.84		0.004

* YK= Yaşam Kalitesi Skoru

p¹: Tedaviye tam yanıt veren ve tam yanıt vermeyen grupların skorlarının karşılaştırılması sonucu bulunan p değeri

p²: Değişkenlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin analizi sonucu bulunan p değeri

6. TARTIŞMA

6.1 Genel Özellikler

Kronik Prostatit/ Kronik Pelvik Ağrı Sendromu hayat kalitesini ileri derecede bozan ve sebebi henüz belli olmayan bir klinik durumdur. Ülkemizde henüz bu sendromla ilgili epidemiyolojik bir çalışma yapılmamıştır.

6.1.1. Yaş

KP/KPAS genç erkek hastalığı olarak bilinir. Buna karşılık son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar KP/KPAS hastalığının yaşa göre görülme sıklığı ile ilgili çelişen sonuçlar vermektedir.¹²⁸ Bizim çalışmamızda hastalar yaş gruplarına göre eşit dağılmış gözükmemektedir. Bu çalışma bir epidemiyolojik çalışma olmadığı için toplumu temsil edemez. Sadece KP/KPAS semptomları nedeniyle hastanemize başvuran hastaların yaş gruplarına göre dağılımının benzer olduğu söylenebilir.

6.1.2. Eğitim Düzeyi

Mehik ve ark.'nın yaptığı epidemiyolojik çalışmada sosyoekonomik düzey ve mesleğin kronik prostatit sıklığı ile bir ilgisi olmadığını gösterirken Ku ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada KP/KPAS düşük sosyoekonomik düzeydeki grupta daha sık gözlenmiştir.^{8, 12} Bizim çalışmamızda hastaların 10'u (%16.4) ilk ve orta okul mezunu iken, 51 hasta (%83.6) lise ve yüksek okul mezunudur.

Bu sonuçlar Schaeffer ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerdir.¹¹ Ancak her iki çalışmada kliniklere başvuran hastalar ile yapılmış olup toplumu temsil eden epidemiyolojik çalışmalar değildir.

6.1.3. Ağrı Lokalizasyonları

Kronik Prostatit ağrı, işeme ve seksüel disfonksiyon semptomları ile beraber giden klinik bir durumdur. Liang ve ark.'nın yaptığı epidemiyolojik çalışmada hastalar, kasıkta, perinede, testiste ve glansta sırasıyla %52.3, %41.4, %27.5, %15.1 sıklığında rahatsızlıkları olduğunu rapor etmişlerdir.³⁷ İtalyan popülasyonunda yapılan epidemiyolojik çalışmada, idrar yaparken yanma, ejakulasyon sırasında ağrı ve rahatsızlık, testiküler ağrı ve rahatsızlık veya penil ağrı ve rahatsızlık sırasıyla %81.7, %63.9, %43.9, %55.2 oranında rapor edilmiştir.⁹ Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastalarının büyük çoğunluğunda (%80) penis ucunda ağrı mevcuttu. Bu bölgeyi en çok suprapubik bölge (%48), perine (%33) ve skrotum (%20) izlemektedir.

6.1.4. KP/KPAS Hastalarının Medikal Özgeçmişleri

Hastaların %91.2'si daha önce antibiyotik, %40.9'u alfa blokör, %13.1'i NSAID, %8.1'i antikolinergik, %8.1'i antidepresan, %4.9'u herbal tedaviler ve %1.6'sı 5-alfa redüktaz inhibitörü almış oldukları görüldü. Bu oranlar literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur.³⁸ Bu çalışmalar arasındaki ortak nokta hastaların %90'dan fazlasına daha önce birçok tedavi uygulanmış, ancak hastaların tedavilerden fayda görmemiş olmalarıdır. KP/KPAS hastalarına uygulanan etkisiz tedaviler sonucu hastalar depresyona meyilli hale gelmekte ve hayat kaliteleri belirgin olarak bozulmaktadır.

KP/KPAS hastalarına genellikle başlanan ilk tedavi antibiyotiklerdir. Çalışma grubumuzdaki hastaların %95'i benzer çalışmalardaki hastalar gibi antibiyotik tedavisi almışlardır.^{11, 37} İkinci en sıklıkla kullanılan tedavi alfa blokörlerdir. Literatürde alfa blokörler ile birçok çalışma yapılmış ancak etkin bir sonuç elde edilememiştir.^{47, 49-51} En çok beklenti olan bu iki tedavi yönteminin başarısızlığı KP/KPAS tedavisinin oldukça zor olduğunu ve yeni tedavi yöntemleri gerektirdiğini ortaya koymaktadır.

6.1.5. Eretil Disfonksiyon

Çalışmaya katılan hastaların 2'sinde (%3.3) ağır, 9'unda (%14.8) orta, 6'sında ise (%9.8) hafif olmak üzere toplam 17 hastada (%27.9) erekil disfonksiyon saptanmıştır. Literatürde seksüel isteğin azalması %15 ile %85 arasında, erekil disfonksiyon ise %15 ile %60 arasında bildirilmiştir^{8, 42-44, 129, 130}. Genel olarak KP/KPAS hastalarında erekil disfonksiyonun normal populyasyondan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Eretil disfonksiyon sebepleri arasında kronik ağrının yarattığı depresif durum, anksiyete hali ve ejekülasyon sonrası ağrısı olanlarda bu durumun yarattığı kaygı sıralanabilir.

6.1.6. PSA

Çalışmaya alınan hastaların ortalama PSA düzeyi 1.25 ng/ml olarak saptandı. Tip 3a hastalarının ortalama total PSA değerleri (1.50±0.71 ng/ml) Tip 3b hastalarının ortalama total PSA değerlerinden (1.13±0.55 ng/ml) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.032). Nadler ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama PSA değeri KP/KPAS hastalarında 1.97 ng/ml iken kontrol grubunda 1.72 ng/ml olarak ölçülmüştür. Gruplar arasındaki fark anlamlı olarak saptanmıştır (p = 0.03).¹³¹ Bu çalışmada Tip 3a ve Tip 3b hastaların PSA düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Hu'nun yaptığı sadece Tip 3a hastalarının alındığı bir çalışmada Tip 3a hastalarının PSA düzeyi 2.41 ng/ml iken kontrol grubunun PSA düzeyi 0.93 ng/ml olarak saptanmış ve bu fark anlamlı olarak bulunmuştur.¹³² (p < 0.05)

PSA değeri KP/KPAS hastalarında normal populyasyona göre hafif bir miktar yükselmektedir.^{131, 132} Bu çalışmada Tip 3a hastalarında Tip 3b hastalarından daha yüksek PSA düzeyleri saptanması enflamasyon sonucu seruma kaçan PDA'da artış ile açıklanabilir. ilgili olabilir. Ancak PSA prostat hacmi ve malignansi gibi bir çok faktörden etkilenmektedir. Çalışmamızda hastalara transrektal ultrasonografi yapılmamıştır. Bu nedenle prostat hacminin PSA üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Ayrıca hasta sayısının az olması, iki grup PSA düzeyleri arasındaki farkın az olması ve PSA'nın zaman içinde gösterdiği dalgalanmalar düşünüldüğünde bu konuda daha kesin bir yargıya varmayı engellemektedir.

6.1.7 IPSS

Çalışmamızda hastaların IPSS değeri ortalama 14.1 olarak saptandı. Buna göre 14 hastada (%23) hafif, 30 hastada (%49.2) orta, 17 hastada (%27.9) ağır alt üriner semptomları saptandı. Evliyaoğlu ve ark.'ın yaptığı bir çalışmadaki KP/KPAS hastalarının 1/3 ünde hafif (IPSS<8) , 2/3 ünde orta derece (IPSS 8 ile 19 arası) alt üriner semptomları saptanmıştır.¹³³ Schneider ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise Tip 3a ve Tip 3b hastaları ayrılmış, Tip 3a hastalarında IPSS 9 ± 7 , Tip 3b hastalarında 10 ± 7 olarak saptanmıştır.¹³⁴ Hochreiter'in yaptığı çalışmada IPSS skorları ortalamaları Tip3a hastalar için 16.4 ± 4.1 Tip3b hastalar için 12.2 ± 3.4 olarak saptanmıştır.¹³⁵ Ağrı KP/KPAS için en çok üzerinde durulan semptom olmakla birlikte alt üriner sistem semptomlarının hastaların önemli bir kısmında yüksek olduğu ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği de unutulmamalıdır.

6.1.8 NIH-CPSI

Hastaların çalışma öncesi NIH-CPSI skorları 22.8 (9-37) idi. Hastaların %14.8'inde hafif (NIH-CPSI 0-14 arası), %63.9'inde orta derece (NIH-CPSI 15-29 arası) %21.3'ünde ağır (NIH-CPSI 30 ve üzeri) KP/KPAS semptomları mevcuttu. Nickel'in yaptığı Finasterid'in etkilerini araştıran çalışmada ortalama NIH-CPSI değeri 20.1, Mehik'in Alfuzosin'in KP/KPAS hastalarındaki etkilerini araştıran çalışmasında ortalama NIH-CPSI değeri 26 olarak saptanmıştır. Scahaeffe'ın yaptığı geniş kohort çalışmasında ise ortalama CPSI değeri 22.60 olarak bulunmuştur.¹¹ Hastaların başlangıçtaki CPSI değerleri literatürdeki diğer çalışmalarda çalışmaya alınan diğer hasta gruplarıyla benzerdir.

6.2 Sildenafil ile Ağrı Şiddeti Arasındaki İlişki

Kronik prostatit / kronik pelvik ağrı sendromu etiyopatogenezi henüz kesin olarak ortaya konabilmiş değildir. Etiyopatogeneizde günümüze kadar birçok sebep öne sürülmekle beraber kesin kanıtlar henüz elde edilememiştir.

Sildenafil verilmesi sonrasında hastaların VAS skorlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Alt gruplara bakıldığında NIH kriterlerine göre Tip 3a hastalarında ağrı skorları zaman içerisinde belirgin artış gösterse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Tip 3b hastalarda Sildenafil verilmesi sonrasında VAS skorlarında bir miktar artma gözlenirse de Tip 3a hastalarındaki kadar belirgin değildir. İstatistiksel olarak Tip 3a ve Tip 3b hastaları arasında fark saptanmamıştır.

Değişik düzeydeki kanıtlar NO ve cGMP nin nosisepsiyon prosesinde etkili olduğunu göstermiştir.^{79, 136, 137} Nitrik oksit'in ağrı persepsiyonu üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalarda karşıtlıklar için üç farklı muhtemel sebep ile olduğu düşünülmektedir. Birincisi NO ve cGMP nöronal aktivite ve eksitabilitesinde farklı etkiler göstermektedir. İkincisi NO spinal ve supraspinal düzeyde farklı etkiler göstermektedir.¹²³ Üçüncü olarak da NO ve cGMP farklı konsantrasyonlarda farklı etkiler göstermektedir.^{138, 139}

Literatürde ratlarda sildenafil'in yol açtığı NO salınımının antinosiseptif etki yarattığı gösterilmiştir¹²³. Hatta sildenafil tarafından indüklenen NO salınımı normal ratlarda neostigmin¹¹⁷, diclofenac¹²⁰ ve morfin¹²¹ gibi analjeziklerin yarattığı analjezik etkiyi arttırmaktadır. Ancak nöropati yaratılmış ratlarda sildenafil'in bu etkisi tersine çevrilmekte ve hiperaljezi yaratmaktadır ve bu etki de benzer olarak NO yolağı ile olmaktadır⁸⁶. Bu sonuçlar ışığında enflamasyona sekonder nöropati olan olgularda bazal artmış NO düzeyi Sildenafil ile daha da artırıldığında ağrıyı potensiyalize ederken, enflamasyona sekonder nöropati olmayan ve bazal NO düzeyinin daha düşük olduğu durumlarda sildenafil'in etkisinin ağrıyı değiştirmediği öne sürülebilir. Çalışmamızda Sildenafil verilmesi sonrasında Tip3a hastalarında ağrı Tip 3b hastalarından daha fazla artmıştır. Ancak aradaki fark istatistiksel önem taşımamaktadır.

KP/KPAS NIH tarafından enflamatuvar abakteriyel prostatit (Tip 3a) ve anenflamatuvar abakteriyel prostatit (Tip 3b) olarak iki gruba ayrılmıştır. Hosseini'nin yaptığı çalışmada prostatik üretradan alınan idrardaki nitrik oksit düzeyleri Tip 3a hastalarda Tip 3b hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik hastaların semptom skorları ile de orantılıdır⁸⁵. Buna göre Tip 3a ve Tip 3b hastalarının etiopatogenezinde farklı yollar olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda Tip 3a hastalarında Tip 3b hastalarından daha fazla bir ağrı yanıtı görülmesi ileride yapılacak çalışmalar için bir

fikir verebilir. Sildenafil verilmesi sonrasında prostatik üretradan alınacak örneklerde nitrik oksit bakılması çalışmamızda netlik kazanmamış NO'in NIH-Tip 3a hastalarının ağrı mekanizmalarındaki etkisini ortaya koyabilir.

Sildenafil'in prostatitli hastalardaki etkisi Yang ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiş¹⁴⁰ ve 280 hasta iki gruba ayrılarak bir gruba sildenafil verilmiş diğer gruba kinolon tedavisi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda sildenafil verilen grupta CPSI değerlerinde azalma saptanmıştır.¹⁴⁰ Bu çalışmada sildenafil verilmesi sonrasındaki ilk saatler içerisindeki ağrı skorlarına değil de sildenafil tedavisi tamamlandıktan sonra CPSI skorlarına bakılmıştır. NIH-CPSI değerlerindeki azalma anksiyetelerindeki azalma ile beraber seyretmiştir. Sildenafil'in erken dönemde yarattığı ağrının sorgulanmamış olması bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki bağı azaltmaktadır. Ancak NIH-CPSI değerlerindeki bu düşüş araştırma grubundaki hastaların ED'lerinin düzelmesi ile anksiyetelerinin ve hayat kalitesi skorlarının düşmesi nedeniyle gerçekleşmiş olabilir.

Çalışmamızda sildenafil tek doz 50 mg verilmiştir. Daha yüksek dozlarda ve tekrarlayan uygulamalarda ağrı yanıtı farklı olabilir. Bu konuda yapılacak placebo kontrollü geniş serilere ihtiyaç vardır.

6.3 Nöropatik Temeller ve Gabapentin

6.3.1 KP/KPAS Etiyopatogenezinde Nöropatinin Rolü

KP/KPAS nun sebebi günümüze kadar yapılan çalışmalarda belirlenebilmiş değildir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda mikrobik, immünite bazlı ve mesane çıkım obstrüksiyonu KP/KPAS etiyopatogenezinde rol aldığı öne sürülmüş ancak bu sebeplerin hiçbirisi net olarak gösterilememiştir. Günümüzde yapılan çalışmalar nöropatik temelli etiyojenik faktörleri ön plana çıkartmaktadır.

Pudental sinirdeki travmatik darlık veya hasarların yarattığı nöropatinin KP/KPAS hastalarının şikayetlerine benzer şikayetler yarattığı gösterilmiştir.¹⁴¹ Buna göre iskiyal tuberositedeki yer değişikliğine bağlı pudental sinir sıkışmasının peniste, skrotumda, kadınlarda labialarda, perinede ve anorektal bölgede ağrı ve yanma hissi yaptığı ve bu

şikayetlerin oturmakla arttığı gösterilmiştir. Kronik sinir sıkışmasına bağlı nöropati gelişen hastalarda KP/KPAS'na benzer şikayetler olması pelvik bölgedeki nöropatinin KP/KPAS etiyojisinde rolü olabileceğini düşündürmesi açısından önemlidir.

Capsaicin'e hassas lifleri uyaran TRPV 1 reseptörleri insan prostatında, prostatik üretral mukozada, verumontanum üzerinde, ejakulatuvar kanallar ve periüretral prostatik acinilerde yaygın olarak bulunur ve afferent fonksiyonu yanma ile beraber ağrı hissi yapar.⁸⁸ Ayrıca capsaicin'e hassas lifler spinal kord yaralanması gibi nöropatik durumlarda patolojik işeme refleksine yol açar.¹⁴² KP/KPAS hastalarında artmış capsaicin sensitizasyonu Turini nin yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir⁹⁶. Alkol KP/KPAS hastalarında ağrıyı arttırmaktadır⁴⁰: Alkol bir TRPV1 agonistidir.

Tüm bu bilgiler KP/KPAS'nun etiopatogenzinde nöropatinin yeri olduğunu düşündürmektedir. Nöropatinin sebebi multifaktöryel olsa da yukarıdaki bilgiler ışığında KP/KPAS patofizyolojisinin capsaicin'e hassas lifler üzerinden olduğu düşünülebilir.

6.3.2 KP/KPAS Tedavisinde Gabapentin'in Etkinliği

İnsanlar üzerinde yapılan klinik bir çalışmada capsaicin ile yaratılan kutanöz hiperaljezinin Gabapentin ile bastırılabilirdiğini ortaya koymuştur.¹⁰⁷ Gabapentin'in kutanöz hiperaljezi etkinliğindeki başarısı ve KP/KPAS'nun nöropatik ağrı kökenli olduğunu gösteren çalışmalar² ışığında KP/KPAS tedavisinde gabapentin'in TRPV1 reseptörleri üzerinden aktiflenen capsaicin'e hassas c-fiberlerin ağrı duyusunu azalttığı ve KP/KPAS hastalarındaki etkinliğinin bu yol üzerinden geliştiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda gabapentin tedavisi sonrası hastaların başlangıçtaki NIH-CPSI skorları 22.22 ± 6.85 ten tedavi sonunda 11.76 puan düşerek 11.21 ± 6.95 olmuştur. ($p < 0.001$) Bu sonuçlar KP/KPAS tedavisinde gabapentin'in literatürdeki diğer çalışmalardaki ajanlardan daha etkin olduğunu göstermektedir. Turini ve ark.'nın yaptığı çalışmada capsaicin'in topikal uygulanması sonrasında desensitizasyon ile gelişen CPSI skorundaki düşüş 27 den 16'ya 9 puan, Nickel ve ark.'nın yaptığı Finasterid çalışmasında CPSI skoru 20 den 17'ye 3 puan, Mehik ve ark.'nın yaptığı Alfuzosin çalışmasında 26 dan 15.5'a 9.5

puan, Nickel ve ark.'nın yaptığı Pentosan polisülfat çalışmasında 14.5 ten 9.2'ye 5.3 puan düşmüştür. Çalışmamızdaki CPSI skorlarındaki düşme literatürdeki tüm çalışmalardan daha yüksektir.^{96, 143}

Tam yanıt alınan hastaların CPSI skorları incelendiğinde ağrı skoru ortalama 10.22 den 3.22'ye düşmüşken işeme skoru ortalama 4.17'den 2.32 ye düştüğü gözlenmektedir. Bununla beraber yaşam kalitesi skoru ortalama 7.82'den 2.77'ye düşmüştür. Gabapentin KP/KPAS'nun işeme, ağrı ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisini belirgin olarak düşürmektedir.

Hastaların %71.5'i Gabapentin tedavisi sonrası belirgin iyileşme olduğunu belirtmiştir. Hafif bir iyileşme sağlanan, semptomlarında değişiklik olmayan ve semptomlarında artma gözlenen hastaların oranı %28.5 olarak saptanmıştır. Yüzde 28.5'lik yetersiz yanıt grubunda parsiyel yanıt veren olgular da mevcuttur.

6.3.3 Gabapentin Cevabında Dozun Etkisi

Gabapentin tedavisi sonrasında CPSI skorlarındaki düşüş doza bağımlı olup düşük dozlarda düşük skorlu hastalar yanıt verirken yüksek dozlarda NIH-CPSI skoru daha yüksek olan hastalar yarar görmektedir. (Bkz. Tablo 9 ve 10) Çalışmaya alınan hastaların %25'inde 900 mg/gün Gabapentin ile, %28.6'sında 1800 mg/gün Gabapentin ile, %17.9'unda 2400 mg/gün Gabapentin ile belirgin iyileşme sağlanmıştır. 900 mg/gün Gabapentin tedavisi ile tam yanıt alınan hastaların başlangıçtaki ortalama CPSI değeri 16.78 olarak saptanmıştır. Bu değer diğer gruplardan anlamlı olarak düşüktür (p=0.002). 900 mg/gün'e tam yanıt veren hastaların çoğu CPSI skorlarına göre semptomlarının hafif oldukları görülmüştür. Bu sonuçlar ışığında hafif semptom skorlu olan hastalarda 900 mg/gün tedavi başlanmalıdır. NIH-CPSI skorlarına göre KP/KPAS semptomları orta derece ve ileri derece olan hastalarda Gabapentin tedavisi önce 1800mg/gün başlanıp yanıt alınamaz ise 2400 mg/gün e çıkılabilir.

6.3.4. Gabapentin'in Yan Etki Profili

Gabapentin farmakokinetik ve farmakodinamik olarak iyi bir güvenlik profiline sahiptir ve 3600 mg'a kadar güvenle kullanılabilir. Gabapentin oral alım sonrasında hızla emilir ancak bu durum biyoyararlanımda kişiler arası ve doz bağımlı değişiklik gösterebilir. Çalışmamızda gabapentin tedavisi alan 61 hasta içerisinde sadece 8 hastada (%13.1) hafif yan etkiler gözlemlendi. Yan etkiler sırasıyla baş dönmesi (3 hasta), uyuşma karıncalanma (2 hasta), sersemlik hissi (1 hasta), gözde batma, burunda kaşıntı (1 hasta) ve geç boşalma (1 hasta) idi. Bu yan etkilerin hiçbirisi tedaviyi kesmeyi gerektirmedi.

Bu sonuçlar Gabapentin'in KP/KPAS hastalarında yüksek dozlarda güvenle kullanılabilceğini göstermektedir.

7. SONUÇLAR

1. Araştırmaya katılan hastaların %84 gibi önemli bir kısmı lise ve yüksek okul mezunudur. Ancak çalışma epidemiyolojik bir çalışma olmadığı için eğitim düzeyi ile KP/KPAS sıklığı arasında bir ilişki kurmak mümkün olmamıştır.
2. Hastaların %90'dan fazlası başvuru öncesinde başta antibiyotik ve alfa blokörler olmak üzere pek çok tedavi almışlardır. Bu sonuç KP/KPAS hastalığının günümüzde etkin bir tedavisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca hastalık kişinin yaşamını tehdit etmemekle birlikte yaşam kalitesini etkilemekte ve çok uzun süre devam etmektedir. Bu nedenle yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır.
3. Hastaların %80'i literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak penis ucunda ağrı yakınması ile başvurmuştur.
4. Serum PSA değeri Tip 3a hastalarda Tip3b hastalara oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak bu sonuç tamamen rastlantısal olabileceği gibi enflamasyona bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Bu konuda PSA değerini etkileyebilecek prostat büyüklüğü gibi diğer nedenler incelenerek daha fazla hasta sayısı ile yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. Hastaların 1/3'ünde IIEF skoruna göre hafif- ağır şiddette erektil disfonksiyon gözlenmiştir. Bu sonuç erektil disfonksiyonun KP/KPAS hastalarında daha sık olduğunu göstermektedir. KP/KPAS semptomları ile başvuran hastalarda erektil fonksiyon mutlaka sorgulanmalıdır.
6. Hastaların %77.1'inde IPSS'e göre orta ve ağır semptomlar olduğu saptanmıştır. Genellikle ağrının ön planda olduğu KP/KPAS sendromunda alt üriner sistem semptomlarının da önemli bir oranda hastanın yaşam kalitesini etkileyebileceği unutulmamalıdır.
7. Sildenafil ile ağrı arasında net bir ilişki ortaya konamamıştır. Her ne kadar Tip 3a'da ortalama ağrı skoru 120. dakiakaya kadar yavaş yavaş artıyor gibi gözükse de istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bu sonuç nitrik oksit'in KP/KPAS sendromundaki yeri hakkında açıklayıcı değildir. Nitrik oksit'in

KP/KPAS’nda ağrı üzerindeki yerini ortaya koymak için daha yüksek dozlarda tekrarlanabilir veya prostatik üretra NO düzeyleri bakılabilir.

8. Gabapentin hastaların 2/3’ünden fazlasında belirgin iyileşme sağlamaktadır. Bu sonuç KP/KPAS sendromunun tedavisinde elde edilmiş en iyi sonuçtur. Bu nedenle Gabapentin KP/KPAS için umut vaat eden bir ajan olarak görünmektedir.
9. Gabapentin NIH-CPSI skorlarının ağrı, işeme ve yaşam kalitesi olarak üzere tüm alt gruplarında belirgin bir iyileşme sağlamaktadır.
10. Gabapentin’in etkinliği doza bağımlıdır. İlaç geniş bir güvenlik aralığına sahip olup yüksek dozlarda güvenle kullanılabilir.
11. Gabapentin’in etkisi semptomatik tedavi olup etiyolojiye yönelik değildir. Ayrıca uzun süreli kullanıldığında etkisinin kalıcı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle uzun süreli izlem çalışmaları yapılmalıdır. Bununla birlikte ilacın kesilmesinin semptomlar üzerindeki etkisi bilinmediği için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
12. Oldukça yaygın bir hastalık olan KP/KPAS’nun ülkemizdeki sıklığı bilinmemektedir. Bu amaca yönelik epidemiyolojik çalışmalar yapılmalı, hastalığın prevalansı belirlenmeli, risk faktörleri ve ekonomiye getirdiği yük değerlendirilmelidir.

8. KAYNAKLAR

1. Wenninger, K., Heiman, J. R., Rothman, I. et al.: Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. *J Urol*, **155**: 965, 1996
2. Miller, L. J., Fischer, K. A., Goralnick, S. J. et al.: Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, **59**: 603, 2002
3. Collins, M. M., Stafford, R. S., O'Leary, M. P. et al.: How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol*, **159**: 1224, 1998
4. Moon, T. D.: Questionnaire survey of urologists and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis. *Urology*, **50**: 543, 1997
5. Collins, M. M., Meigs, J. B., Barry, M. J. et al.: Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol*, **167**: 1363, 2002
6. Roberts, R. O., Lieber, M. M., Rhodes, T. et al.: Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology*, **51**: 578, 1998
7. Roberts, R. O., Jacobson, D. J., Girman, C. J. et al.: Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. *J Urol*, **168**: 2467, 2002
8. Mehik, A., Hellstrom, P., Lukkarinen, O. et al.: Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. *BJU Int*, **86**: 443, 2000
9. Rizzo, M., Marchetti, F., Travaglini, F. et al.: Prevalence, diagnosis and treatment of prostatitis in Italy: a prospective urology outpatient practice study. *BJU Int*, **92**: 955, 2003

10. Nickel, J. C., Downey, J., Hunter, D. et al.: Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol*, **165**: 842, 2001
11. Schaeffer, A. J., Landis, J. R., Knauss, J. S. et al.: Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study. *J Urol*, **168**: 593, 2002
12. Ku, J. H., Kim, M. E., Lee, N. K. et al.: Influence of environmental factors on chronic prostatitis-like symptoms in young men: results of a community-based survey. *Urology*, **58**: 853, 2001
13. Pontari, M. A., McNaughton-Collins, M., O'Leary M, P. et al.: A case-control study of risk factors in men with chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int*, **96**: 559, 2005
14. Roberts, R. O., Jacobsen, S. J.: Epidemiology of prostatitis. *Curr Urol Rep*, **1**: 135, 2000
15. Berger, R. E., Krieger, J. N., Kessler, D. et al.: Case-control study of men with suspected chronic idiopathic prostatitis. *J Urol*, **141**: 328, 1989
16. Rothman, I., Stanford, J. L., Kuniyuki, A. et al.: Self-report of prostatitis and its risk factors in a random sample of middle-aged men. *Urology*, **64**: 876, 2004
17. Lee, J. C., Muller, C. H., Rothman, I. et al.: Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. *J Urol*, **169**: 584, 2003
18. Nickel, J. C., Alexander, R. B., Schaeffer, A. J. et al.: Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol*, **170**: 818, 2003

19. Persson, B. E., Ronquist, G.: Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol*, **155**: 958, 1996
20. Ziaee, A. M., Akhavizadegan, H., Karbakhsh, M.: Effect of allopurinol in chronic nonbacterial prostatitis: a double blind randomized clinical trial. *Int Braz J Urol*, **32**: 181, 2006
21. Alexander, R. B., Ponniah, S., Hasday, J. et al.: Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, **52**: 744, 1998
22. Nadler, R. B., Koch, A. E., Calhoun, E. A. et al.: IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol*, **164**: 214, 2000
23. Hochreiter, W. W., Nadler, R. B., Koch, A. E. et al.: Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. *Urology*, **56**: 1025, 2000
24. Khadra, A., Fletcher, P., Luzzi, G. et al.: Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis. *BJU Int*, **97**: 1043, 2006
25. Miller, L. J., Fischer, K. A., Goralnick, S. J. et al.: Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, **167**: 753, 2002
26. John, H., Maake, C., Barghorn, A. et al.: Immunological alterations in the ejaculate of chronic prostatitis patients: clues for autoimmunity. *Andrologia*, **35**: 294, 2003

27. Parsons, C. L., Rosenberg, M. T., Sassani, P. et al.: Quantifying symptoms in men with interstitial cystitis/prostatitis, and its correlation with potassium-sensitivity testing. *BJU Int*, **95**: 86, 2005
28. Parsons, C. L., Albo, M.: Intravesical potassium sensitivity in patients with prostatitis. *J Urol*, **168**: 1054, 2002
29. Yilmaz, U., Liu, Y. W., Rothman, I. et al.: Intravesical potassium chloride sensitivity test in men with chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, **172**: 548, 2004
30. Liang, C. Z., Guo, Q. K., Hao, Z. Y. et al.: K channel expression in prostate epithelium and its implications in men with chronic prostatitis. *BJU Int*, **97**: 190, 2006
31. Parsons, C. L.: Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling. *Urology*, **62**: 976, 2003
32. Nickel, J. C., Forrest, J. B., Tomera, K. et al.: Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study. *J Urol*, **173**: 1252, 2005
33. Gatenbeck, L., Aronsson, A., Dahlgren, S. et al.: Stress stimuli-induced histopathological changes in the prostate: an experimental study in the rat. *Prostate*, **11**: 69, 1987
34. Vaalasti, A., Hervonen, A.: Autonomic innervation of the human prostate. *Invest Urol*, **17**: 293, 1980
35. Borish, L., Schmaling, K., DiClementi, J. D. et al.: Chronic fatigue syndrome: identification of distinct subgroups on the basis of allergy and psychologic variables. *J Allergy Clin Immunol*, **102**: 222, 1998

36. Rome, H. P., Jr., Rome, J. D.: Limbically augmented pain syndrome (LAPS): kindling, corticolimbic sensitization, and the convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain disorders. *Pain Med*, **1**: 7, 2000
37. Liang, C. Z., Zhang, X. J., Hao, Z. Y. et al.: An epidemiological study of patients with chronic prostatitis. *BJU Int*, **94**: 568, 2004
38. Schaeffer, A. J.: Epidemiology and demographics of prostatitis. *Andrologia*, **35**: 252, 2003
39. McNaughton Collins, M., Pontari, M. A., O'Leary, M. P. et al.: Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen Intern Med*, **16**: 656, 2001
40. Litwin, M. S., McNaughton-Collins, M., Fowler, F. J., Jr. et al.: The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol*, **162**: 369, 1999
41. Turner, J. A., Hauge, S., Von Korff, M. et al.: Primary care and urology patients with the male pelvic pain syndrome: symptoms and quality of life. *J Urol*, **167**: 1768, 2002
42. Keltikangas-Jarvinen, L., Mueller, K., Lehtonen, T.: Illness behavior and personality changes in patients with chronic prostatitis during a two-year follow-up period. *Eur Urol*, **16**: 181, 1989
43. Keltikangas-Jarvinen, L., Jarvinen, H., Lehtonen, T.: Psychic disturbances in patients with chronic prostatitis. *Ann Clin Res*, **13**: 45, 1981
44. Keltikangas-Jarvinen, L., Ruokolainen, J., Lehtonen, T.: Personality pathology underlying chronic prostatitis. *Psychother Psychosom*, **37**: 87, 1982

45. Krieger, J. N., Nyberg, L., Jr., Nickel, J. C.: NIH consensus definition and classification of prostatitis. *Jama*, **282**: 236, 1999
46. Turner, J. A., Ciol, M. A., Von Korff, M. et al.: Validity and responsiveness of the national institutes of health chronic prostatitis symptom index. *J Urol*, **169**: 580, 2003
47. Alexander, R. B., Propert, K. J., Schaeffer, A. J. et al.: Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med*, **141**: 581, 2004
48. Nickel, J. C., Downey, J., Clark, J. et al.: Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology*, **62**: 614, 2003
49. Mehik, A., Alas, P., Nickel, J. C. et al.: Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology*, **62**: 425, 2003
50. Cheah, P. Y., Liong, M. L., Yuen, K. H. et al.: Initial, long-term, and durable responses to terazosin, placebo, or other therapies for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, **64**: 881, 2004
51. Nickel, J. C., Narayan, P., McKay, J. et al.: Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol*, **171**: 1594, 2004
52. Cheah, P. Y., Liong, M. L., Yuen, K. H. et al.: Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol*, **169**: 592, 2003

53. Nickel, J. C., Elhilali, M., Emberton, M. et al.: The beneficial effect of alfuzosin 10 mg once daily in 'real-life' practice on lower urinary tract symptoms (LUTS), quality of life and sexual dysfunction in men with LUTS and painful ejaculation. *BJU Int*, **97**: 1242, 2006
54. Ateya, A., Fayed, A., Hani, R. et al.: Evaluation of prostatic massage in treatment of chronic prostatitis. *Urology*, **67**: 674, 2006
55. Wang, W., He, H., Hu, W. et al.: [Efficacy and safety of intraprostatic injection of chuanshentong for chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, **10**: 182, 2004
56. Lu, M., Zhao, S. T., Wang, S. M. et al.: [Alpha-blockers and bioflavonoids in men with chronic nonbacterial prostatitis (NIH-IIIa): a prospective, placebo-controlled trial]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, **25**: 169, 2004
57. Shoskes, D. A., Zeitlin, S. I., Shahed, A. et al.: Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*, **54**: 960, 1999
58. Nickel, J. C., Downey, J., Pontari, M. A. et al.: A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). *BJU Int*, **93**: 991, 2004
59. Rowe, E., Smith, C., Laverick, L. et al.: A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of pelvic electromagnetic therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome with 1 year of followup. *J Urol*, **173**: 2044, 2005
60. Brookoff, D., Bennett, D. S.: Neuromodulation in intractable interstitial cystitis and related pelvic pain syndromes. *Pain Med*, **7 Suppl 1**: S166, 2006

61. Cornel, E. B., van Haarst, E. P., Schaarsberg, R. W. et al.: The effect of biofeedback physical therapy in men with Chronic Pelvic Pain Syndrome Type III. *Eur Urol*, **47**: 607, 2005
62. Nickel, J. C., Pontari, M., Moon, T. et al.: A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol*, **169**: 1401, 2003
63. Handwerker, H. O., Forster, C., Kirchhoff, C.: Discharge patterns of human C-fibers induced by itching and burning stimuli. *J Neurophysiol*, **66**: 307, 1991
64. Meyer, R. A., Campbell, J. N.: Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. *Science*, **213**: 1527, 1981
65. Treede, R. D.: Transduction and transmission properties of primary nociceptive afferents. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, **85**: 205, 1999
66. Cervero, F., Meyer, R. A., Campbell, J. N.: A psychophysical study of secondary hyperalgesia: evidence for increased pain to input from nociceptors. *Pain*, **58**: 21, 1994
67. Powell, M. S., Li, R., Dai, H. et al.: Neuroanatomy of the normal prostate. *Prostate*, **65**: 52, 2005
68. Chen, Y., Song, B., Jin, X. Y. et al.: Possible mechanism of referred pain in the perineum and pelvis associated with the prostate in rats. *J Urol*, **174**: 2405, 2005
69. Wanigasekara, Y., Kepper, M. E., Keast, J. R.: Immunohistochemical characterisation of pelvic autonomic ganglia in male mice. *Cell Tissue Res*, **311**: 175, 2003
70. McVary, K. T., McKenna, K. E., Lee, C.: Prostate innervation. *Prostate Suppl*, **8**: 2, 1998

71. Pennefather, J. N., Lau, W. A., Mitchelson, F. et al.: The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland: a review of pharmacological and histological studies. *J Auton Pharmacol*, **20**: 193, 2000
72. Nadelhaft, I.: Cholinergic axons in the rat prostate and neurons in the pelvic ganglion. *Brain Res*, **989**: 52, 2003
73. Mirabella, N., Germano, G., Langella, M. et al.: The distribution and colocalisation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced-diaphorase (NADPH-d)-/nitric oxide synthase (NOS)-containing neurons in the innervation of the duck ureter. *Anat Embryol (Berl)*, **202**: 291, 2000
74. Seshita, H., Yoshida, M., Takahashi, W. et al.: Prejunctional alpha-adrenoceptors regulate nitrenergic neurotransmission in the rabbit urethra. *Eur J Pharmacol*, **400**: 271, 2000
75. Cheah, L. S., Gwee, M. C., Nirthanan, S.: Characterization of the rat isolated retractor penis muscle as a model for the study of nitrenergic transmission. *J Pharmacol Toxicol Methods*, **47**: 79, 2002
76. Dehpour, A. R., Seyyedi, A., Rastegar, H. et al.: The nonadrenergic noncholinergic relaxation of anococcygeus muscles of bile duct-ligated rats. *Eur J Pharmacol*, **445**: 31, 2002
77. Prast, H., Philippu, A.: Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol*, **64**: 51, 2001
78. Meller, S. T., Pechman, P. S., Gebhart, G. F. et al.: Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. *Neuroscience*, **50**: 7, 1992
79. Meller, S. T., Gebhart, G. F.: Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain*, **52**: 127, 1993

80. Andersson, K. E., Garcia Pascual, A., Forman, A. et al.: Non-adrenergic, non-cholinergic nerve-mediated relaxation of rabbit urethra is caused by nitric oxide. *Acta Physiol Scand*, **141**: 133, 1991
81. Zochodne, D. W., Levy, D.: Nitric oxide in damage, disease and repair of the peripheral nervous system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, **51**: 255, 2005
82. Ehren, I., Adolfsson, J., Wiklund, N. P.: Nitric oxide synthase activity in the human urogenital tract. *Urol Res*, **22**: 287, 1994
83. Gradini, R., Realacci, M., Ginepri, A. et al.: Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology. *J Pathol*, **189**: 224, 1999
84. Wang, J., Torbenson, M., Wang, Q. et al.: Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen. *Urol Oncol*, **21**: 117, 2003
85. Hosseini, A., Herulf, M., Ehren, I.: Measurement of nitric oxide may differentiate between inflammatory and non-inflammatory prostatitis. *Scand J Urol Nephrol*, **40**: 125, 2006
86. Patil, C. S., Padi, S. V., Singh, V. P. et al.: Sildenafil induces hyperalgesia via activation of the NO-cGMP pathway in the rat neuropathic pain model. *Inflammopharmacology*, **14**: 22, 2006
87. Bennett, D. L., Michael, G. J., Ramachandran, N. et al.: A distinct subgroup of small DRG cells express GDNF receptor components and GDNF is protective for these neurons after nerve injury. *J Neurosci*, **18**: 3059, 1998
88. Dinis, P., Charrua, A., Avelino, A. et al.: The distribution of sensory fibers immunoreactive for the TRPV1 (capsaicin) receptor in the human prostate. *Eur Urol*, **48**: 162, 2005

89. Maggi, C. A., Barbanti, G., Santicioli, P. et al.: Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol*, **142**: 150, 1989
90. Yang, C. C., Lee, J. C., Kromm, B. G. et al.: Pain sensitization in male chronic pelvic pain syndrome: why are symptoms so difficult to treat? *J Urol*, **170**: 823, 2003
91. White, M. A.: Change in pH of expressed prostatic secretion during the course of prostatitis. *Proc R Soc Med*, **68**: 511, 1975
92. Trevisani, M., Smart, D., Gunthorpe, M. J. et al.: Ethanol elicits and potentiates nociceptor responses via the vanilloid receptor-1. *Nat Neurosci*, **5**: 546, 2002
93. Barbanti, G., Maggi, C. A., Beneforti, P. et al.: Relief of pain following intravesical capsaicin in patients with hypersensitive disorders of the lower urinary tract. *Br J Urol*, **71**: 686, 1993
94. Cruz, F., Guimaraes, M., Silva, C. et al.: Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin has long lasting clinical and urodynamic effects in patients with hyperactive or hypersensitive bladder dysfunction. *J Urol*, **157**: 585, 1997
95. De Ridder, D., Chandiramani, V., Dasgupta, P. et al.: Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term followup. *J Urol*, **158**: 2087, 1997
96. Turini, D., Beneforti, P., Spinelli, M. et al.: Heat/burning sensation induced by topical application of capsaicin on perineal cutaneous area: new approach in diagnosis and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *Urology*, **67**: 910, 2006
97. Gee, N. S., Brown, J. P., Dissanayake, V. U. et al.: The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem*, **271**: 5768, 1996

98. Taylor, C. P., Gee, N. S., Su, T. Z. et al.: A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res*, **29**: 233, 1998
99. Nicholson, B.: Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand*, **101**: 359, 2000
100. Dixit, R., Bhargava, V. K., Kaur, N.: Antinociceptive effect of gabapentin in the formalin test. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, **21**: 481, 1999
101. Gustafsson, H., Flood, K., Berge, O. G. et al.: Gabapentin reverses mechanical allodynia induced by sciatic nerve ischemia and formalin-induced nociception in mice. *Exp Neurol*, **182**: 427, 2003
102. Goa, K. L., Sorkin, E. M.: Gabapentin. A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs*, **46**: 409, 1993
103. Boyd, R. A., Turck, D., Abel, R. B. et al.: Effects of age and gender on single-dose pharmacokinetics of gabapentin. *Epilepsia*, **40**: 474, 1999
104. Bourgeois, B. F.: Pharmacokinetic properties of current antiepileptic drugs: what improvements are needed? *Neurology*, **55**: S11, 2000
105. Backonja, M., Glanzman, R. L.: Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*, **25**: 81, 2003
106. Gidal, B. E.: New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care*, **12**: S269, 2006
107. Dirks, J., Petersen, K. L., Rowbotham, M. C. et al.: Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. *Anesthesiology*, **97**: 102, 2002
108. Jeremy, J. Y., Ballard, S. A., Naylor, A. M. et al.: Effects of sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, and papaverine on cyclic GMP and cyclic AMP levels in the rabbit corpus cavernosum in vitro. *Br J Urol*, **79**: 958, 1997

109. Naylor, A. M.: Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol*, **81**: 424, 1998
110. Lecomte, F., Grise, G., Morel, A. et al.: [Urinary tract infections in general medical practice. A study of clinical findings, of the distribution of causative microbial species and their sensitivity to 16 antibiotics]. *Pathol Biol (Paris)*, **34**: 483, 1986
111. Carter, A. J., Ballard, S. A., Naylor, A. M.: Effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil on erectile dysfunction in the anesthetized dog. *J Urol*, **160**: 242, 1998
112. Ballard, S. A., Gingell, C. J., Tang, K. et al.: Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol*, **159**: 2164, 1998
113. Chuang, A. T., Strauss, J. D., Murphy, R. A. et al.: Sildenafil, a type-5 CGMP phosphodiesterase inhibitor, specifically amplifies endogenous cGMP-dependent relaxation in rabbit corpus cavernosum smooth muscle in vitro. *J Urol*, **160**: 257, 1998
114. Moreland, R. B., Goldstein, I., Traish, A.: Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Life Sci*, **62**: PL 309, 1998
115. Stief, C. G., Uckert, S., Becker, A. J. et al.: The effect of the specific phosphodiesterase (PDE) inhibitors on human and rabbit cavernous tissue in vitro and in vivo. *J Urol*, **159**: 1390, 1998
116. Moreira, S. G., Jr., Brannigan, R. E., Spitz, A. et al.: Side-effect profile of sildenafil citrate (Viagra) in clinical practice. *Urology*, **56**: 474, 2000
117. Patil, C. S., Jain, N. K., Singh, V. P. et al.: Cholinergic-NO-cGMP mediation of sildenafil-induced antinociception. *Indian J Exp Biol*, **42**: 361, 2004

118. Jain, N. K., Patil, C. S., Singh, A. et al.: Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Brain Res*, **909**: 170, 2001
119. Patil, C. S., Singh, V. P., Singh, S. et al.: Modulatory effect of the PDE-5 inhibitor sildenafil in diabetic neuropathy. *Pharmacology*, **72**: 190, 2004
120. Asomoza-Espinosa, R., Alonso-Lopez, R., Mixcoatl-Zecuatl, T. et al.: Sildenafil increases diclofenac antinociception in the formalin test. *Eur J Pharmacol*, **418**: 195, 2001
121. Mixcoatl-Zecuatl, T., Aguirre-Banuelos, P., Granados-Soto, V.: Sildenafil produces antinociception and increases morphine antinociception in the formalin test. *Eur J Pharmacol*, **400**: 81, 2000
122. Patil, C. S., Singh, V. P., Kulkarni, S. K.: Peripheral and central activation of nitric oxide-cyclic GMP pathway by sildenafil. *Inflammopharmacology*, **13**: 467, 2005
123. Hoheisel, U., Unger, T., Mense, S.: The possible role of the NO-cGMP pathway in nociception: different spinal and supraspinal action of enzyme blockers on rat dorsal horn neurones. *Pain*, **117**: 358, 2005
124. Meares, E. M., Stamey, T. A.: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*, **5**: 492, 1968
125. Barry, M. J., Fowler, F. J., Jr., O'Leary, M. P. et al.: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*, **148**: 1549, 1992
126. Rosen, R. C., Riley, A., Wagner, G. et al.: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, **49**: 822, 1997

127. Gallagher, E. J., Bijur, P. E., Latimer, C. et al.: Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *Am J Emerg Med*, **20**: 287, 2002
128. Ku, J. H., Kim, S. W., Paick, J. S.: Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. *Int J Androl*, **28**: 317, 2005
129. Liang, C. Z., Zhang, X. J., Hao, Z. Y. et al.: Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int*, **93**: 568, 2004
130. Mehik, A., Hellstrom, P., Sarpola, A. et al.: Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. *BJU Int*, **88**: 35, 2001
131. Nadler, R. B., Collins, M. M., Propert, K. J. et al.: Prostate-specific antigen test in diagnostic evaluation of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, **67**: 337, 2006
132. Hu, Y., Shang, X., Li, H. et al.: [Effect of inflammatory chronic pelvic pain syndrome on the levels of prostatic specific antigen]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, **10**: 907, 2004
133. Evliyaoglu, Y., Burgut, R.: Lower urinary tract symptoms, pain and quality of life assessment in chronic non-bacterial prostatitis patients treated with alpha-blocking agent doxazosin; versus placebo. *Int Urol Nephrol*, **34**: 351, 2002
134. Schneider, H., Ludwig, M., Weidner, W. et al.: Experience with different questionnaires in the management of patients with CP/CPPS: GPSS, IPSS and NIH-CPSI. *World J Urol*, **21**: 116, 2003
135. Hochreiter, W. W., Hruz, P., Danuser, H. et al.: [Evaluation of symptoms in men with chronic pelvic pain]. *Urologe A*, **42**: 38, 2003
136. Duarte, I. D., Ferreira, S. H.: L-NAME causes antinociception by stimulation of the arginine-NO-cGMP pathway. *Mediators Inflamm*, **9**: 25, 2000

137. Semos, M. L., Headley, P. M.: The role of nitric oxide in spinal nociceptive reflexes in rats with neurogenic and non-neurogenic peripheral inflammation. *Neuropharmacology*, **33**: 1487, 1994
138. Sousa, A. M., Prado, W. A.: The dual effect of a nitric oxide donor in nociception. *Brain Res*, **897**: 9, 2001
139. Tegeder, I., Schmidtko, A., Niederberger, E. et al.: Dual effects of spinally delivered 8-bromo-cyclic guanosine mono-phosphate (8-bromo-cGMP) in formalin-induced nociception in rats. *Neurosci Lett*, **332**: 146, 2002
140. Yang, S., Liu, Y., Kong, C. et al.: [Investigation of sildenafil in the treatment of prostatitis-related sexual dysfunction]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, **10**: 451, 2004
141. Antolak, S. J., Jr., Hough, D. M., Pawlina, W. et al.: Anatomical basis of chronic pelvic pain syndrome: the ischial spine and pudendal nerve entrapment. *Med Hypotheses*, **59**: 349, 2002
142. de Groat, W. C.: A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*, **50**: 36, 1997
143. Dimitrakov, J. D., Kaplan, S. A., Kroenke, K. et al.: Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: an evidence-based approach. *Urology*, **67**: 881, 2006

Ek 1. NIH – CPSI Kronik Prostatik Semptom Endeksi

Ağrı ve Rahatsızlık

1. Son 1 hafta içerisinde vücudunuzun aşağıda belirttiğiniz bölgelerden birinde ağrı veya rahatsızlık hissettiniz mi?
 - a. Makat ve yumurtalıklar arasında (apışarısında) 1
 - b. Yumurtalıklarda 1
 - c. Kamışın ucunda (İşeme ile ilgisi olmayan) 1
 - d. Pubik bölgede ve göbek altında idrar torbanızın üzerinde 1
2. Son 1 hafta içerisinde
 - a. İşeme esnasında ağrı ya da rahatsızlık hissettiniz mi? 1
 - b. Meni gelmesi sırasında veya sonrasında ağrı ya da rahatsızlık hissettiniz mi? 1
3. Son 1 hafta boyunca yukarıda belirtilen bölgelerde ne sıklıkla ağrı veya rahatsızlık hissettiniz?
 - a. Hiçbir zaman 0
 - b. Nadiren 1
 - c. Bazen 2
 - d. Sıklıkla 3
 - e. Neredeyse her zaman 4
 - f. Her zaman 5
4. Son 1 hafta boyunca hissettiğiniz ortalama ağrı veya rahatsızlığı aşağıdaki sayılardan hangisi temsil etmektedir?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ağrı yok Düşünebileceğiniz en şiddetli ağrı

İşeme

5. Son 1 hafta boyunca işedikten sonra idrar torbanızı tam olarak boşaltamadığınızı ne sıklıkla hissettiniz?
 - a. Hiçbirinde 0
 - b. 5 seferden birinden az 1
 - c. Yarısından az 2
 - d. Yaklaşık yarısında 3
 - e. Yarısından daha sık 4
 - f. Neredeyse her zaman 5
6. Son bir hafta boyunca işeme bittikten sonra 2 saat içerisinde ne sıklıkla yeniden işemeniz gerektiği?
 - a. Hiçbirinde 0
 - b. 5 seferden birinden az 1
 - c. Yarısından az 2
 - d. Yaklaşık yarısında 3
 - e. Yarısından daha sık 4
 - f. Neredeyse her zaman 5
7. Son bir hafta boyunca bu şikayetleriniz sürekli yaptığımız işleri yapmaktan sizi ne kadar alıyordu?
 - a. Hiç 0
 - b. Çok az 1
 - c. Biraz 2
 - d. Çok 3
8. Son 1 hafta boyunca bu şikayetlerinizi ne kadar düşündünüz?
 - a. Hiç 0
 - b. Çok az 1
 - c. Biraz 2
 - d. Çok 3
9. Yaşamınızın geri kalanını son bir haftadaki durumunuz gibi geçirirseniz kendinizi nasıl hissederdiniz?
 - a. Mutlu olurum 0
 - b. Memnun olurum 1
 - c. İyi 2
 - d. Kararsız (Bazen iyi bazen kötü) 3
 - e. Çoğunlukla kötü 4
 - f. Mutsuz olurum 5
 - g. Berbat 6

Ek 2 IPSS Uluslararası Prostat Semptom Endeksi

	Son 1 ay içinde yapılan tüm idrarların						
	Hiçbirinde	5 defada 1'den az	Yarısından az (ara sıra)	Hemen hemen yarısı	Yarısından fazla (sıklıkla)	Hemen hepsinde	Sizin Skorunuz
1. Son aylarda idrar yaptıktan sonra, idrar torbanızın boşalmadığı hissine kaç kez kapıldınız?	0	1	2	3	4	5	
2. Son aylarda idrar yaptıktan sonra, 2 saatten daha az bir sürede kaç kere tekrar işeme ihtiyacı duydunuz?	0	1	2	3	4	5	
3. Son aylarda kaç kere işeme esnasında birkaç kez durup tekrar başladınız?	0	1	2	3	4	5	
4. Son aylarda idrarınızı tutmakta kaç kere güçlük çektiniz?	0	1	2	3	4	5	
5. Son aylarda kaç kere idrar akışında zayıflama hissettiniz?	0	1	2	3	4	5	
6. Son aylarda idrar yapmaya başlamak için kaç kere zorlandınız ya da ıkındınız?	0	1	2	3	4	5	
	Hiç	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	5 veya daha fazla	
7. Son aylarda bir gecede kaç kere idrar yapmak üzere							
ÜRİNER SEMPTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ							
	Mutlu olurum	Memnun olurum	Çoğunlukla iyi	Kararsız (bazen iyi bazen kötü)	Çoğunlukla kötü	Mutsuz olurum	Çok Kötü
1. Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar şikayetleriniz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz?	0	1	2	3	4	5	6

Ek 3. IIEF Uluslararası Erektıl Fonksiyon Endeksi

EREKSİYON İŞLEVİ ULUSLARARASI SORU FORMU

Aşağıdaki sorular, ereksiyon (sertleşme) sorununuzun cinsel hayatınıza son 4 hafta içindeki etkilerini sorgulamaktadır. Sorulara, durumunuzu en net açıklayan şekilde cevap vermeniz, size yardım şansınızı artıracaktır. Her soruyu şıklardan birinin yanındaki kutuyu işaretleyerek cevaplayın. Hangi cevabı seçeceğinizi konusunda kararsız kalırsanız, size en uygun gelen cevabı işaretleyin. Bu ankete verilen cevaplar yalnızca doktorunuz tarafından değerlendirilecektir.

Bu sorularda yer alan bazı terimler aşağıdaki anlamlarda kullanılmıştır:

Cinsel ilişki: Eşin haznasine giriş (duhul)

Cinsel faaliyet: Cinsel ilişki, sevişme ve kendi kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler

Boşalma: Meninin boşalması ya da boşalma hissi

Cinsel uyarılma: Sevişme, açık saçık resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar

1. Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz sırasında peniste sertleşme ne sıklıkta oldu? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz

Cinsel faaliyet olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

2. Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel uyarılma olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

3,4 ve 5. sorular cinsel ilişki esnasındaki sertleşmeyle ilgilidir.

3. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki girişimlerinde haznaya giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

4. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

5 Aşırı zorlandım

4 Çok zorlandım

3 Zorlandım

2 Biraz zorlandım

1 Hiç zorlanmadım

6. Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki girişiminde buldunuz? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Hiç girişimde bulunmadım

5 1-2

4 3-4

3 5-6

2 7-10

1 10'dan fazla

7. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden ne kadar zevk aldınız? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel ilişki olmadı

5 Son derece zevk aldım

4 Çok zevk aldım

3 Az derecede zevk aldım

2 Pek zevk almadım

1 Hiç zevk almadım

9. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla boşaldınız? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

10. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla orgazm (doyum) hissi yaşadınız?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

11. ve 12. sorular cinsel istekle ilgilidir. Cinsel istek, herhangi bir cinsel uyarılma karşısında veya bu olmaksızın cinsel ilişki veya elle doyum isteği uyanmasıdır.

11. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duydunuz? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

5 Her zaman

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

12. Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

5 Çok fazla

4 Fazla

3 Orta

2 Orta

1 Az

Çok az veya hiç yok

13. Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

5 Çok tatminkardı

4 Orta derecede tatminkardı

3 Ne tatminkardı, ne de değildi

2 Pek tatminkar değildi

1 Hiç tatminkar değildi

14. Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz ne kadar tatminkardı? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

5 Çok tatminkardı

4 Orta derecede tatminkardı

3 Ne tatminkardı, ne de değildi

2 Pek tatminkar değildi

1 Hiç tatminkar değildi

15. Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

5 Tam

4 Tama yakın

3 Orta derecede

2 Az

1 Çok az

Ek. 4. VAS Visual Analog Scale – Görsel Analog Tanımlama Cetveli

