

KRONİK PELVİK AĞRI SENDROMUNDA TEKLİ VE ÜÇLÜ TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE EFFICIENCY OF MONO AND TRIPLE THERAPY IN CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME

Volkan TUĞCU*, Ali İhsan TAŞCI*, Adem FAZLIOĞLU**, Alper ÖDÜNÇTEMUR***, Emin ÖZBEK***, Mete ÇEK**

* Bakarköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

** Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

*** Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: We compared the efficiency of monotherapy with α -blocker and combination therapy (α -blocker, muscle relaxant and antiinflammatory) using National Institute of Health- Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) in chronic pelvic pain syndrome (CPPS).

Materials and Methods: 45 patients (median age 34.1 ± 8.3 year) who presented with lower urinary tract symptoms suggestive of prostatitis were evaluated for bacterial infection by Meares-Stamey criteria. The patients with diagnosis of category IIIB CPPS were randomized into 2 groups. Group 1; 23 patients were treated with combination therapy α -blocker (terazosin 5mg/day), muscle relaxant (thiocolchicoside 120mg/day) and antiinflammatory (ibuprofen 1200mg/day), group 2; 22 patients were treated with monotherapy (α -blocker, terazosin 5mg/day) for six months. Six patients were excluded from the study because of side effects of the drugs (gastric complaints in three patients, hypotension in three patients). Both of the groups were evaluated by NIH-CPSI before, after treatment and 6 months after completion of treatment. SPSS 11.0 was used for statistical analysis. Pre- and post-treatment scores were compared by Wilcoxon test.

Results: Pre-treatment NIH-CPSI scores in group 1 were 8.80, 7.00 and 6.05 for pain, urinary symptoms and quality of life, respectively. Post treatment NIH-CPSI scores were 3.45, 3.40 and 2.45, respectively. In group 2, pre-treatment NIH-CPSI scores were 9.89, 5.21 and 8.21 and post treatment scores were 4.74, 2.32 and 4.00, respectively. The decrease in pain, urinary symptoms and quality of life scores were statistically significant for both groups. There was no statistically significant difference between two groups with respect to efficiency of treatment. NIH-CPSI pain, urinary symptoms and quality of life scores 6 months after completion of treatment were 4.64, 4.22 and 3.62 in group 1 and 5.92, 3.22 and 5.40 in group 2. Although the symptoms were increased after completion of treatment, it was insignificant.

Conclusion: We found that α -blocker monotherapy was as effective and safe as combination therapy in the treatment of CPPS. Also, it was more economic than combination therapy.

Key words: Chronic prostatitis, Chronic pelvic pain syndrome, α -blocker

ÖZET

Kategori IIIB kronik pelvik ağrı sendromunda (KPAS) α -bloker monoterapisi ile kombinasyon tedavisinin (α -bloker, kas gevşetici, antiinflamatuvar) etkinliğini *National Institute of Health- Kronik Prostatit Semptom İndeksi* (NIH-KPSI) kullanarak karşılaştırdık.

Prostatit düşündüren alt üriner sistem semptomlarıyla başvuran 45 hasta (ortalama yaş 34.1 ± 8.3) Meares-Stamey kriterlerine göre bakteriyel enfeksiyon açısından değerlendirildi. Kategori IIIB KPAS tanısı konulan hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1; 23 hastaya kombinasyon terapisi α -bloker (terazosin, 5 mg/gün), kas gevşetici (thiocolchicoside 120 mg/gün) ve antiinflamatuvar (ibuprofen 1200 mg/gün), Grup 2; 22 hastaya monoterapi (α -bloker, terazosin 5 mg/gün) 6 ay süreyle verildi. Altı hasta ilacın yen etkileri nedeniyle çalışmadan çıkarıldı (hipotansiyon 3 hasta, gastrik şikayetler 3 hasta). İki gruptaki hastalar tedavi öncesi, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 6 ay sonra NIH-KPSI ile değerlendirildi. İstatistik analiz olarak SPSS 11.0 kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası skorlar Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı.

Tedavi öncesi grup 1'de NIH-KPSI ağrı, üriner belirti ve yaşam kalitesi skorları sırasıyla 8.80, 7.00 ve 6.05 ve tedavi sonrası sırasıyla 3.45, 3.40 ve 2.45 idi. Grup 2'de, NIH-KPSI skorları sırasıyla tedavi öncesi 9.89, 5.21 ve 8.21 ve tedavi sonrası 4.74, 2.32 ve 4.00 idi. İki grupta da ağrı, üriner semptom ve yaşam kalitesi skorları istatistiksel olarak anlamlı azaldı. İki grup arasında tedavi etkinliği bakımından istatistiksel farklılık yoktu. Tedavi bitiminden 6 ay sonraki NIH-KPSI ağrı, üriner belirti ve yaşam kalitesi skorları sırasıyla grup 1'de 4.64, 4.22 ve 3.62, grup 2'de 5.92, 3.22 ve 5.40 idi. Tedavi kesildikten sonra belirtiler artmakla beraber, bu artış anlamlı değildi.

Dergiye Geliş Tarihi: 16.05.2006

Yayına Kabul Tarihi: 23.09.2006 (Düzeltilmiş hali ile)

Alfa bloker monoterapisi kategori IIIB KPAS tedavisinde güvenli ve etkilidir. Kombinasyon tedavisinden daha ekonomiktir.

Anahtar kelimeler: Kronik prostatit, Kronik pelvik ağrı sendromu, Alfa bloker

GİRİŞ

Prostatit üroloji pratiğinde sık karşılaşılan hastalıklardan biridir. Prostatitin batı toplumlarındaki yaygınlığı %9 dolayında bildirilmektedir¹. 50 yaş altındakilerde prevalans %11.5, 50 yaş üstündekilerde ise %8.5 olarak bulunmuştur². Prostatit şikayetleri nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde hekimlere yılda 2 milyondan fazla başvuru olduğu bildirilmiştir. Bu sayı üroloji uzmanlarına olan toplam başvuruların %8'ini, birinci basamak hekimlere başvuruların %1'ini oluşturmaktadır^{1,4}. Prostatit yaşam kalitesinde bozulmaya⁵ ve büyük ekonomik kayba neden olur⁶.

National Institutes of Health (NIH) tarafından geliştirilen sınıflandırma sisteminde prostatitler 4 gruba ayrılmıştır⁷. NIH sınıflamasının en sık görülen şekli olan kategori IIIB kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS) tanısı üropatojenik bakterilerin kültürde üretilmemesi ve prostatik sekresyonların mikroskopik incelemesi ya da prostat masajı sonrası alınan idrar örneği sedimentinde anlamlı lökositozun olmaması ile konulur. Belirgin belirti çoğunlukla perine, suprapubik bölge ve peniste olan ağrıdır. Acil işeme hissi, pollakiüri, ıkınarak ve kesik kesik idrar yapma gibi depolama ve boşaltma belirtileri çoğu hastada bu sendromla birliktedir. Ejakülasyon sırasında ya da sonrasında ağrı hastaların çoğunda saptanan bir bulgudur. Tanım olarak sendrom 3 aylık bir süreden sonra kronik olmaktadır⁷.

Kronik prostatit etiyolojisi hakkında birçok teori öne sürülmüştür. Etiyolojide en çok üzerinde durulan; mikrobiyolojik etkenler; disfonksiyonel işeme, intraprostatik duktal reflü, nöral disregülasyon ve pelvik taban yapısı anormallikleridir⁸⁻¹².

Kronik prostatit tedavisinde birçok ilaç ve yöntem denenmiştir. Bunlardan bazıları α -blokerler, antibiyotikler, siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, pentosan polisülfat, allopurinol, finasterid, kuersetin, haftada 3 ejakülasyon, transüretral prostat rezeksiyonu, balon dilatasyon, hipertermi, transüretral iğne ablasyon tedavisi ve radikal prostatektomidir¹³. Bazı araştırmacılar ilaçları kombine olarak kullanarak tedavi başarısını arttırmayı düşünmüşler¹⁴⁻¹⁶.

Biz bu çalışmamızda kategori IIIB KPAS tedavisinde en sık kullanılan tedavilerden biri olan α -bloker tedavisini, α -bloker, antiinflamatuvar ve kas gevşetici kombinasyon tedavisi ile karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2003-Şubat 2004 tarihleri arasında 3 merkezde (Bakırköy Eğitim Araştırma Hastanesi, Taksim İlk Yardım Eğitim Araştırma Hastanesi ve Vakıf Gureba Eğitim Araştırma Hastanesi) gerçekleştirildi. Prostatit düşündüren alt üriner sistem belirtileri ile başvuran ortalama yaşları 34.1±8.3 olan 45 hasta çalışmaya alındı. Bütün hastalara ayrıntılı hikaye ve fizik muayene, Meares-Stamey'in tanımladığı 4 kadeh testi¹⁴, standart mikrobiyolojik incelemeler yapıldı. NIH sınıflamasına göre kategori IIIB KPAS tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı.

National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)'de 1 ve 2. maddedeki skorların 1 veya daha fazla olması ve 9. maddedeki skorun 4 veya daha fazla olması çalışmaya alınma kriteri olarak belirlendi. Belirtilerin 3 aydan daha uzun zamandır olması şartı arandı. Alt üriner sistem lokalizasyon testine göre kronik bakteriyel prostatit tanısı konulan¹⁷, son 1 yıl içinde üriner trakt infeksiyonu geçiren, önemli medikal problemi olan veya NIH konsensus dışlama kriterlerinden herhangi biri olan⁷ ve daha önce α -bloker tedavisi almış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan bütün hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1'deki 23 hastaya kombinasyon terapisi α -bloker (terazosin 5 mg/gün), kas gevşetici (thiocolchicoside 120 mg/gün) ve antiinflamatuvar (ibuprofen 1200 mg/gün) ve Grup 2'deki 22 hastaya α -bloker (terazosin 5 mg/gün) 6 ay süreyle verildi. Bütün hastalara NIH KPSİ tedavi başlangıcında, tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 6. ayda dolduruldu.

İstatistik analiz olarak SPSS 11.0 kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası skorlar Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Tedavi öncesi grup 1'de NIH-KPSİ ağrı, üriner belirti ve yaşam kalitesi skorları sırasıyla 8.80, 7.00 ve 6.05 ve tedavi sonrası sırasıyla 3.45, 3.40 ve 2.45 idi. Grup 2'de, NIH-KPSİ skorları sırasıyla tedavi öncesi 9.89, 5.21 ve 8.21 ve tedavi sonrası 4.74, 2.32 ve 4.00 idi. İki grupta da ağrı, üriner belirti ve yaşam kalitesi skorları istatistiksel olarak anlamlı azaldı ($p<0.01$). İki grup arasında tedavi etkinliği bakımından istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$). Tedavi bitiminden 6 ay sonraki NIH-KPSİ ağrı, üriner belirti ve yaşam kalitesi skorları sırasıyla grup 1'de 4.64, 4.22 ve 3.62, grup 2'de 5.92, 3.22 ve 5.40 idi. Tedavi kesildikten sonra belirtiler artmakla beraber, bu artış anlamlı değildi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Kronik prostatit, geniş bir yaş grubundaki erkekleri etkileyen kronik bir hastalıktır. Fakat hastaların çoğunda etioloji aydınlatılamamakta ve yine genel olarak tanı ölçütleri zayıf kalmaktadır. Etiyolojide en çok üzerinde durulan konu mikrobiyolojik etkenler olmasına karşın olguların ancak %5-10 kadarında tabloya eşlik eden mikroorganizma izole edilebilmektedir. Hastaların yaklaşık %90'ında etioloji bilinmemektedir⁸. Kronik prostatitli hastalardan düşük oranda bakteri izole edilmesi ve antimikrobiyal tedaviye karşı yanıt oranlarının çok değişken olması, bu tablonun görüldüğü hastaların önemli bir bölümünde bakterilerin dışında da etkenlerin olabileceğini düşündürmektedir¹⁸.

KPAS'li hastalarda belirgin alt üriner sistem belirtileri vardır ve bunlar işeme sırasında mesane boynunun yetersiz relaksasyonu ile ilgili gözük-mektedir^{9,10}. Bunu ardından oluşan türbülanslı disfonksiyonel işeme paterni idrarın intraprostatik kanallara reflüsüne sebep olabilir ve bu durumda da intraprostatik inflamasyonu takiben ağrı oluşmaktadır¹¹. Mesane boynu ve prostat α reseptörlerden zengindir ve bunların blokajının benin prostat hiperplazili hastalarda olduğu gibi çıkım obstrüksiyonunu düzelterek semptomları iyileştirebileceği iddia edilmiştir¹⁹.

Osborn ve ark. fenoksibenzamini plaseboyla kıyasladıklarında, bu nonselektif α -blokerle anlamlı semptomatik iyileşme olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte bu nonselektif α -blokerden kaynaklandığı düşünülen kabul edilemeyecek sıklıkta

yan etkiler oluşmuştur²⁰. De la Rosette ve ark. Selektif α_1 -bloker alfuzosinle plaseboyu karşılaştırdığında, tedavi alan hastalarda plaseboya kıyasla maksimum idrar akım hızında belirgin, belirti skorlarında ise daha az oranda düzelme saptamışlardır. Bu tedavinin yan etki sıklığı düşüktü fakat etki zamanla ortadan kalkmaktaydı²¹. Neal ve Moon nonbakteriyel prostatitli ya da prostatodinili 25 hastaya terazosin vermişler ve 2-10 mg/gün dozda 1 aylık tedavi ile %76 hastada semptomatik iyileşme tespit etmişlerdir. İki ay sonra tedaviye cevap verenlerin %58'i ilaç kesilmesine karşın asemptomatik kalmışlar ancak %42 hastada belirtilerin nüks etmesi nedeni ile tedavi başlatılması gerekmiştir²². Cheah ve ark terazosin ile plaseboyu karşılaştırmışlar. Terazosin grubunda NIH KPSİ toplam skor, yaşam kalitesi, ağrı skorları ve IPSS, plasebo grubuna göre anlamlı olarak düzelmiştir²³. Bu hastalarda terazosinin başlangıç, uzun dönem ve devam eden tedavi başarısı plasebodan daha etkili bulunmuştur²⁴.

Gül ve ark. 3 aylık terazosin tedavisi ile hastalarda plaseboya kıyasla daha efektif düzelme gözlemişler. Tedaviye cevabın yetersiz olduğu hastalarda 3 ay daha terazosin verilmesinin başarıyı arttığını bulmuşlardır²⁵.

Antienflamatuar ilaçların prostattaki inflamatuvar ölçütleri düzeltebileceği ve bunların belirtilerde hafiflemeye yol açabileceği düşünülmüştür. Antiinflamatuvar tedavinin bazı hastalarda rahatlama sağladığı bildirilmiştir^{26,27}.

Bazı araştırmacılar KPPS'nin perineum ya da pelvik tabandaki düz ve çizgili kaslarda oluşan nöromusküler disregülatuar fenomenin bir sonucu olduğunu düşünmektedir^{28,29}. Özellikle kategori IIIB pelvik ağrı sendromunda diazepam ve baklofenin yararlı olduğu bildirilmişse de bu konuda yeterli çalışma yoktur.

Bazı araştırmacılar KPAS tedavisinde kullanılan ilaçları kombine ederek daha güçlü etki elde etmeyi düşünmüşlerdir. Ruggieri ve ark. pelvik ağrı sendromu gibi işeme bozukluğu olan hastalara alfa bloker ve antimuskarinik kombinasyon tedavisi vermişler. Kombinasyon tedavisinin ilaçların tek başına verilmesine göre daha etkili olduğunu bulmuşlar¹⁴.

Nickel KPPS tedavisinde dört haftalık antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastalarda üçlü

tedavinin (yüksek doz α -bloker, narkotik analjezik ve kas gevşetici) kullanılabileceğini bildirmiştir. Bu tedavi ile kür elde edilebilmesine karşın, hastaların yaşam kalitesinin bozulması ve hastanede kalış gerektirmesi olumsuzluklarıdır¹⁵.

Shoskes ve arkadaşları; uzun süreli KPAS'li erkeklerde antibiyotikler, antiinflamatuvarlar ve nöromusküler ajanlar kullanarak tedavide basamaklı bir yaklaşımın %80 oranında etkili olduğunu ve iyileşmenin 1 yılın üzerindeki medyan süre için devam ettiğini gözlemişlerdir. Tekli tedavi protokollerinin, hastalığın heterojenitesi nedeniyle başarısız olabileceğini söylemişlerdir. Bu hastalıkta tedaviye yanıt tahmin etmek için belirteçler geliştirme ihtiyacımız olduğunu vurgulamışlar¹⁶.

Bizim çalışmamızda kombinasyon terapisi ve terazosin verilen hastalarda anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. Tedavi bitiminde iki grubun belirti skorlarındaki düzelme arasında anlamlı fark yoktu.

SONUÇ

Alfa bloker monoterapisi KPAS tedavisinde güvenli ve etkilidir. Kombinasyon tedavisi kadar başarılı ve daha ekonomiktir. Tedavi bırakıldıktan 6 ay sonra hasta belirtilerinde anlamlı artış olmamaktadır. Fakat hastaların semptomatik iyileşmesinin kalıcılığını anlayabilmek için daha uzun süreli takiplerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Roberts RO, Lieber MM, 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: 578-584, 1998.
- 2- Nickel JC: Prevalence of Prostatitis Like Syndromes in a Population Based Study Using the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *J Urol*, 165: 842-845, 2001.
- 3- Krieger JN: Prostatitis, epididimitis and orchitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1243-50, 2000.
- 4- Nickel JC: Chronic prostatitis: Current concepts and antimicrobial therapy. *Infect Urol*, 13: 22-28, 2000.
- 5- Weninger K, Heiman JR, Rothman I, et al: Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. *J Urol* 155: 965-967, 1996.
- 6- Calhoun EA, McNaughton-Collins M, Pontari MD, et al: The economic impact of chronic prostatitis. *Arch Intern Med*, 164: 1231-1236, 2004.
- 7- Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC: NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*, 282: 236-237, 1999.
- 8- De la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, Stolk-Engelaar MV, Debruyne FM: Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. *Urology*, 41: 301-307, 1993.
- 9- Hellstrom WJG, Schmidt RA, Lue TF, et al: Neuromuscular dysfunction in nonbacterial prostatitis. *Urology* 30: 183-188, 1987.
- 10- Barbalias GA, Meares EM Jr and Sant GR: Prostatodynia: Clinical and urodynamic characteristics. *J Urol* 130: 514-517, 1983.
- 11- Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, et al: Intra-prostatic urinary reflux: An aetiological factor in abacterial prostatitis. *BJU Int* 54: 729-731, 1982.
- 12- Nadler RB: Bladder training biofeedback and pelvic floor myalgia. *Urology*, 60: 42-44, 2002.
- 13- Nickel JC, Nyberg LM and Hennenfent M: Research guidelines for chronic prostatitis: Consensus report from the First National Institutes of Health Prostatitis Collaborative Network. *Urology*, 54: 229, 1999.
- 14- Ruggieri MR Sr, Braverman AS, Pontari MA: Combined use of alpha-adrenergic and muscarinic antagonists for the treatment of voiding dysfunction. *J Urol*, 174: 1743-8, 2005.
- 15- Nickel JC: Prostatitis: Evolving management strategies. In: *Infections in Urologic Clinics of North America*, 26: 737-751, 1999.
- 16- Shoskes DA, Hakim L, Ghoniem G, Jackson CL: Long-term results of multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, 169: 1406-10, 2003.
- 17- Meares EM Jr, Stamey TA: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*, 5: 492-518, 1968.
- 18- Lobel B: Chronic Prostatitis: What we know, what we do not know and what we should do? In: *ESU Course Handout*, 149-161, İstanbul, 2005.
- 19- Roehrborn CG: Alfuzosin: Overview of pharmacokinetics, safety, and efficacy of a clinically uroselective α -blocker. *Urology*, 58: 55-64, 2001.
- 20- Osborn DE, George NJR, Rao PN: Prostodynia-Physiological characteristics and rational management with muscle relaxant. *Br J Urol*, 156: 621-623, 1981.
- 21- De La Rosette JJ, Karthaus HF, van Kerrebroeck PE, et al: Research in 'prostatitis syndromes': The use of alfuzosin (a new alpha 1 receptor blocking agent) in patients mainly presenting with micturition complaints of an irritative nature and confirmed urodynamic abnormalities. *Eur Urol*, 22: 222-227, 1992.
- 22- Neal DE Jr, Moon TD: Use of terazosin in prostodynia and validation of symptom score questionnaire. *Urology*, 43: 460-465, 1994.
- 23- Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, et al: Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized, placebo controlled trial. *J Urol*, 169: 592-596, 2003.
- 24- Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, et al: Initial, long term, and durable responses to terazosin, placebo, or other therapies for chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 64: 881-886, 2004.
- 25- Gül O, Eroglu M, Ozok U: Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. *Int Urol Nephrol*, 32: 433-6, 2001.

KRONİK PELVİK AĞRI SENDROMUNDA TEKLİ VE ÜÇLÜ TEDAVİ
(*Mono and Triple in Chronic Pelvic Pain Syndrome*)

- 26- **Canale D, Scaribarozi I, Giorgi P:** Use of a novel non-steroid antiinflammatory drug, nimesulide, in the treatment of abacterial prostatitis-vesiculitis. *Andrologia*, 25: 163-166, 1993.
- 27- **Nickel JC, Gittleman M, Malek G, et al:** Effects of rofecoxib in patients with chronic nonbacterial prostatitis: A placebo controlled pilot study. *J Urol*, 165: 27, 2001.
- 28- **Osborn DE, George NJR, Rao PN:** Prostodynia-Physiological characteristics and rational management with muscle relaxant. *Br J Urol*, 156: 621-623, 1981.
- 29- **Zermann DH, Schmidt RA:** Neurophysiology of the pelvic floor: Its role in prostate and pelvic pain. In Nickel JC (ed): *Textbook of Prostatitis*. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 95-105, 1999.