The Effect of Rofecoxib/Doxazosin Treatment for Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men

Erkek Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromunda Rofekoksib/Doksazosin Tedavi Etkinliği

Kronik Prostatit'de COX-II İnhibitörleri ve Alfa Blokerler / COX-II Inhibitors and Alpha Blockers at Chronic Prostatitis

Mutlu Ates[1], Mustafa Karalar[1], Bünyamin Yıldırım[1], Fatih Pektaş[1], Cemil Ay[1], Mehmet Baykara[2], Tibet Erdoğru[2]
[1]Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D., Afyonkarahisar,
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D., Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Kronik prostatit/Kronik pelvik ağrı sendromu (KP/KPAS) üriner hassasiyet ve pelvik, genito-perineal ağrı ile karakterize, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik bir hastalıktır. Literatürde şu ana kadar etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir tedavi seçeneği gösterilememiştir. Çalışmamızda selektif siklooksijenaz II (COX-II) inhibitörü (rofekoksib), α-1 bloker (doxazosin) ve kombinasyon tedavisinin etkinliği değerlendirildi. Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 68 hasta (ortalama yaş: 40.3±8.2 yıl; aralık: 22–54) değerlendirildi. Yirmi dört, 21 ve 23 hastaya sırasıyla rofekoksib (50 mg/gün), doxazosin (4 mg/gün) ve kombinasyon tedavisi verildi. Tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için, tedavi öncesi ve sonrası hastaların National Institutes of Health–Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) semptom skor indeksleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada ayrıca toplam skorda % 25 den fazla düzelme olan hasta sayıları da değerlendirildi. Bulgular: Rofekoksib, doksazosin'e göre NIH-CPSI semptom skorunda daha anlamlı düzelme sağlarken (14.3±5.3 vs. 9.5±5.8, p:0.0249), rofekoksib tedavisine doksazosin eklenmesi ek bir yarar sağlamadı (13.6±5.8 vs. 14.3±5.3, p:0.9856). Tedavi guruplarında NIH-CPSI skorlarında % 25 den fazla düzelmenin rofekoksib ve kombinasyon grubunda, doksazosin grubuna göre daha fazla olduğu gösterildi (p<0.05). Sonuç: KP/KPAS tedavisinde rofekoksib etkin bulunmuş olup, tedaviye doksazosin eklemenin ek bir katkısı olmadığı görüldü. Ancak siklooksijenaz-II (COX-II) inhibitörleri 2004 yılından itibaren kardiovaskuler yan etkiler nedeniyle kullanımdan çekilmişlerdir. Bizim rofekoksib gibi etkin anti-enflamatuar ilaçlara ihtiyacımız vardır. Birçok tedaviden sonuç alamamış KP/KPAS'u olan ve kardiovaskuler yan etki açısından düşük risk altında olan hastalarda COX-II inhibitörleri kullanılabilinir. KP/KPAS'da etkin tedaviyi belirlemek için daha büyük hasta popülasyonlarında daha uzun süreli araştırmanın yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler

Kronik Pelvik Ağrı Sendromu; Kronik Prostatit; Rofekoksib; Siklooksijenaz; Alfa Bloker; Doxazosin

Abstract

Aim: Chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) is a chronic disease with an unknown etiology and characterize with urinary sensibility, pelvic and genitoperineal pain. No effective treatment regime is described in the literature. In this present study, the efficacy of selective cyclooxygenase type-II (COX-II) inhibitor (rofecoxib), α-1 blocker (doxazosin) and their combination treatments were evaluated. Material and Method: Sixty-eight patients (mean age:40.3±8.2 years; range:22–54), were enrolled to the study. Twenty-four, 21 and 23 patients were treated with rofecoxib (50 mg/day), doxazosin (4 mg/day), and their combinations, respectively. The efficacies of these regimens were evaluated by comparing pre and post-treatment National Institutes of Health–Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) scores as well as number of patients whose total scores decreased 25%. Results: There was significant improvement in total NIH-CPSI scores with rofecoxib treatment than doxazosin (14.3±5.3 vs. 9.5±5.8, p:0.0249). Addition of doxazosin,, to rofecoxib treatment couldn't provide an additional benefit to rofecoxib treatment alone (13.6±5.8 vs. 14.3±5.3, p:0.9856). More than 25% improvement in total symptom score was significantly more in rofecoxib and rofecoxib+doxazosin combination than doxazosin alone (p<0.05). Discussion: Treatment with rofecoxib at CP/CPPS is effective. Addition of doxazosine to rofecoxib didn't improve symptoms. Since 2004, COX-II inhibitors aren't in use cause of cardiovascular side effects. We need anti-inflammatory drugs as effective as COX-II inhibitors. They can be used at patients with low cardiovascular risk, who couldn't be treated with other several treatments. To investigate the optimal therapy for CP/CPPS further long term researches with large populations should be performed.

Keywords

Chronic Pelvic Pain Syndrome; Chronic Prostatitis; Rofecoxib; A-1 Blocker; Cyclooxygenase; Doxazosin

DOI: 10.4328/JCAM.680 Received: 20.04.2011 Accepted: 04.05.2011 Printed: 01.07.2012 J Clin Anal Med 2012;3(3): 275-278
Corresponding Author: Mutlu Ateş, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D., Ali Çetinkaya Kampüsü, Afyon-İzmir Karayolu 03200 Afyonkarahisar, Türkiye. T.: +90 2722463333/2073 F.: +90 2722463300 GSM: +905327942150 E-Mail: drmutluates@gmail.com

Giriş

"Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu" (KP/KPAS); genital bölgede ağrı, hassasiyet, acil ve sık işeme isteği, zayıf idrar akımı, ateş, azalmış libido ve erektil disfonksiyon gibi heterojen semptomlarla karakterize bir hastalıktır[1]. Semptomlar fizyolojik, immunolojik, nörolojik ve endokrinolojik faktörlerle ilişkilidir[2]. Bu heterojen semptomatolojiden dolayı KP/KPAS'nun tanı ve tedavisinde tartışmalar ve belirsizlikler vardır[3]. KP/KPAS semptomlarının tedavisinde anti-inflamatuvar ajanlar, α-blokerler, antibiyotikler, fitoterapötikler ve diğer bazı medikal ajanlar denenmektedir; ancak kesin tedavisi yoktur[4-7].

Prostaglandinler (PG), siklooksijenaz tarafından katalizlenen araşidonik asit metabolizmasının ürünleridir. Siklooksijenaz enziminin siklooksijenaz I (COX-I) ve siklooksijenaz II (COX-II) isimli 2 izoenzimi bulunmaktadır. COX-II'nin inflamatuvar büyüme faktörleri, oksidatif stres ve tümör promoterleri tarafından indüklenebilen proinflamatuvar bir enzim olduğu düşünülmektedir(Şekil 1)[8]. COX-II inhibitörleri, anti-inflamatuvar ve analjezik etkilerinden dolayı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. COX-II inhibitörleri, PG seviyesini düşürerek KP/KPAS'nda ağrının giderilmesi ve irritatif alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde etkili olabilir.

İşeme disfonksiyonunun KP/KPAS'da semptomlara neden olabileceği hipotezinin 1980'lerde ortaya atılmasından itibaren alfa-blokerler, KP/KPAS tedavisinde kullanılmaktadır[9]. Bu teori günümüzde güncelliğini sürdürmektedir[10]. Alfa-1 adrenoseptör antagonistlerinin kullanılmasıyla adrenerjik aşırı aktivitenin azalması, sürecin ilerlemesini tersine çeviren mantıklı bir yaklaşım olarak görülmektedir[11].

Çalışmamızda selektif COX-II inhibitörü "rofekoksib", α-1 bloker "doxazosin" ve bunların kombinasyon tedavilerinin erkek KP/KPAS hastalarında ağrı, alt üriner sistem (LUT) irritabilitesi ve yaşama kalitesi (QoL) üzerine etkileri araştırılmış ve sonuçları karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 2003-2004 yılları arasında kliniğimize başvurmuş, 22 ile 54 yaş arası (ortalama yaş 40±8) 68 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar irritatif alt üriner sistem yakınmaları, ağrı, alt üriner sistem ve dış genital bölgede rahatsızlık gibi subjektif yakınmalarla başvurdu. Tüm hastalarda aktif üriner sistem enfeksiyonu yok iken en az 6 aydır devam eden kronik pelvik ağrı vardı. Çalışmaya dahil edilecek hastalarda klamidya, mikoplazma ve üreoplazma kültürlerinin ve idrar kültürünün steril olması, bakteriüri üretrit şüphesi ve bakteriyel prostatit olmaması arandı. Çalışmaya dahil etmediğimiz hastalar Nickel ve ark.'ın çalışmasındaki kriterlere göre belirlendi (Ek-1)[12]. Tüm hastaların anamnezi alındı, fizik muayenesi yapıldı ve National Institutes of Health–Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) skoru belirlendi. Tüm hastalara Meares ve Stamey'in tanımladığı klasik 4-kap testi yapıldı[13]. Hastalardan üretral yıkantı örneği olarak ilk 10 ml idrarı (VB1) ve orta akım idrarı olarak daha sonraki 10 ml idrarı (VB2) biriktirmeleri istendi. VB2'den 10-20 dk. sonra prostat masajı yapılarak prostatik salgı elde edildi (EPS). Salgı mikrobiyoloji analiz için lam üzerine alındı. Daha sonra hastalardan 10 ml daha örnek vermesi (VB3) istendi. VB1, VB2, VB3'ten 3 ml örnek, 100gr/5 dk santrifüj edildikten sonra analiz edildi. Mikroskopik inceleme, x400 büyütmede ayrı ayrı 5 alandaki hücreler değerlendirilerek yapıldı. EPS ve VB3'te negatif idrar kültürü ile birlikte her alanda 10'dan fazla beyaz küre (WBC) görülen hastalar, Tip-IIIa KP/KPAS; 10'dan az WBC görülen hastalar, Tip-IIIb KP/KPAS olarak değerlendirildi. VB1 ve VB2'de her alanda 2'den fazla WBC olan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Bunların dışında, gerektiği durumda hastalara serbest/total PSA, videoürodinami ve transrektal ultrasonografi testleri de yapıldı.

Rastlantısal olarak belirlenen 24 hasta, "rofecoxib" (Vioxx® 50 mg/gün); 21 hasta, "doxazosin" (Cardura® 4 mg/gün) ve 23 hasta, "kombinasyon" ile tedavi edildi. Tedavilerin etkinlikleri NIH-CPSI toplam skoru (Ağrı + LUTS irritabilitesi + QoL), toplam skordaki değişiklik (tedavi öncesi skordan tedavi sonrası skorun çıkarılması) ve NIH-CPSI toplam skorunda % 25'ten fazla düzelme gözlenen hasta sayısı ile değerlendirildi[14].

İstatistiksel analiz için one-way ANOVA, Kruskal-Wallis test, Newman-Keuls test ve Mann-Whitney U (GraphPad, SanDiego, CA, USA) testleri kullanıldı.

Bulgular

Kültür sonucu ve WBC sayısına dayanarak 27'si, kategori IIIa; 41'i, kategori IIIb olan toplam 68 hasta KP/KPAS olarak değerlendirdi. Tablo I; demografik ölçümleri, karakteristik özellikleri, NIH-CPSI toplam ve alt skor ortalamalarını gösteriyor (ağrı, LUT irritabilitesi ve QoL). 24 hasta, ortalama 15.1 hafta "rofecoxib" ile; 21 hasta, ortalama 18.9 hafta "doxazosin" ile ve 23 hasta da ortalama 20.8 hafta "doxazosin" ve rofekoksib kombinasyonu ile tedavi edildi. Bütün hastalar tedavi kürlerini tolere edebildiler. Hastaların hiçbirinde miyokard infaktüsü ve



Şekil 1. Araşidonik asit metabolizması

Ek 1: Çalışma dışı tutulan hastalar;

1.	Son ay içinde idrar kültürü pozitif sistit hikayesi olan hastalar
2.	Son 1 ayda antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan hastalar
3.	Prostat,mesane veya üretral kanser hikayesi olan hastalar
4.	Pelvic radyasyon ya da kemoterapi hikayesi olan hastalar
5.	Intravesikal kemoterapi yada BCG tedavisi hikayesi olan hastalar
6.	Pelvik semptomları olmayıp tek taraflı testis ağrısı olan hastalar
7.	Aktif üretral striktürü olan hastalar
8.	Alt üriner sistemi etkileyen nörolojik hastalıkları olan hastalar
9.	Transüretral prostat yada mesane cerrahisi geçiren hastalar
10.	Çalışma boyunca ciddi medical problem olan hastalar
11.	Böbrek fonksiyon bozuklugu olan hastalar (kreatinin ≥ 2)
12.	Hemostaz bozukluğu olan hastalar
13.	Tip 1 veya tip 2 diyabeti olan hastalar
14.	Mesane taşı olan hastalar
15.	Kronik üriner retansiyonu olan hastalar
16.	Protokole uyum sağlayamayan ve onam veremeyen nörolojik kusuru veya psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalar

Tablo 1. Tedavi verilen hastalarda tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında NIH-CPSS skorları ve p değerleri

		COX-II inhibitörü (n:24)	α-1 bloker (n:21)	Kombine tedavi* (n:23)	p**
Tip IIIa KP/KPAS (n:27)		10	8	9	
Tip IIIb KP/KPAS (n:41)		14	13	14	
Tedavi süresi (hafta)		15.1±6.0	18.9±7.1	20.8±5.6	0.1259
Yaş		41.0±6.5	39.4±9.2	40.7±8.9	0.8793
Tedavi öncesi NIH-CPSI skoru		23.0±5.1	21.8±3.9	21.7±5.5	0.8260
Tedavi öncesi	Ağrı skoru	11.7±2.9	9.5±2.5	9.4±3.6	0.1043
	LUT irritabilite skoru	3.2±2.3	5.3±3.6	4.4±3.2	0.2024
	QoL skoru	8.0±2.2	7.0±2.5	7.5±2.8	0.5817
Tedavi sonrası NIH-CPSI skoru		8.6±7.4	13.6±6.6	8.0±4.3	0.0309
Tedavi sonrası	Ağrı skoru	4.8±4.2	6.2±3.6	2.8±2.1	0.0486
	LUT irritabilite skoru	0.7±1.1	3.1±2.9	1.7±1.6	0.0291
	QoL skoru	3.1±3.0	4.3±3.2	3.2±2.2	0.3320
NIH-CPSI skordaki azalma		14.3±5.3	9.5±5.8	13.6±5.8	0.0473
NIH-CPSI skorlarında % 25 den fazla düzelme olan hasta sayısı (%)		20 (% 83),	14 (% 66)	19 (% 82)	0.0382

LUT: Alt üriner sistem, QoL: Yaşam kalitesi.

*Kombinasyon: α-1 bloker (Doxazosin) + Selektif COX-II inhibitörü (Rofecoxib) **p<0,05

tromboemboli hikayesi yoktu ve tedavi sırasında da herhangi bir kardiyovaskuler yan etki görünmedi. Sadece 2 tanesi ilave tedavi gerektirmeyen önemsiz gastrointestinal dispeptik semptomlar yaşadı. Tablo l; tedavi sonrası ağrı, LUT irritabilitesi ve QoL NIH-CPSI skorlarını ve tedavi öncesi ve sonrası skorlar arasındaki farkları da göstermektedir.

"Rofekoksip", "doxazosin" ve kombinasyon tedavisi alan hasta gruplarında tedavi sonrası NIH-CPSI skorları arasında fark anlamlı iken (sırasıyla 8.6±7.4, 13.6±6.6 ve 8.0±4.3, p:0.0309), bu anlamlılığın QoL skorlamasından çok (p:0.3320) ağrı (p:0.0486) ve alt üriner sistem semptomlarındaki iyileşmeden (p:0.0291) kaynaklandığı saptandı (Tablo 1). Tedavi sonrası total semptom skorları arasında anlamlı bir fark olmasının yanında, tedavi ile NIH-CPSI semptom skorlarındaki azalma miktarları arasındaki farklar da anlamlıydı (14.3±5.3, 9.5±5.8 ve 13.6±5.8, p:0.0473). Tedavi grupları kendi aralarında ikili olarak karşılaştırıldığında; "rofecoxib" tedavisi alanların tedavi sonrası NIH-CPSI skorlarındaki azalma, "doxazosin" tedavisi alan hastaların skorlarından anlamlı derecede yüksekti (14.3±5.3 vs. 9.5±5.8, p:0.0249). Bu azalma tek başına COX-II inhibitörünün kullanıldığı grup ile bir α-1 bloker olan "doxazosin"in ilave olarak kullanıldığı grup arasında benzerdi (13.6±5.8 vs. 14.3±5.3, p:0.9856).

Tedavi gruplarında NIH-CPSI skorlarında % 25'ten fazla düzelme olan hastaların sayıları, sırasıyla 20 (%83), 14 (%66) ve 19 (%82) idi. Tedavi grupları kendi aralarında ikili olarak karşılaştırıldığında; "rofekoksib" ve "kombinasyon" grubunda bu iyileşmenin "doxazosin" grubuna göre daha fazla olduğu gösterilirken (p<0.05), "rofekoksib" ve kombinasyon grupları arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı saptandı.

Tartışma

Prostoglandinler siklooksijenaz enzimi ile katalize olan araşidonik asit metabolizmasının ürünleri olup ağrı algısında ve inflamasyonda proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini artırarak etki ederler. KP/KPAS'da prostoglandinlerin etkisi bilinmekte ve anormal proinflamatuvar sitokinlerin rolü üzerinde de durulmaktadır. KP/KPAS ile birlikte olan hastaların seminal plazmasında IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa gibi yüksek seviyede proinflamatuvar sitokinler bulunmuştur. Bu prostat veya seminal kanaldaki inflamatuvar yanıtları işaret etmektedir[15]. Benzeri çalışmalarda sağlıklı erkeklere kıyasla, Tip-IIIa KP/KPAS'lu erkeklerin prostat salgıları ve semeninde IL-1 , IL-8, tümör nekroz faktörü-α gibi daha yüksek düzeylerde inflamatuvar sitokinler tespit edilmiştir[16-18]. Bu mediatörlerin çoğu damar endoteli, beyaz kan hücreleri ve diğer bazı hücre tiplerinden üretilen sitokinler ve mitojenlerdir. İnflamatuvar büyüme faktörleri, oksidatif stres ve tümör bileşenleri COX-II'i uyarır[8]. COX-II sözü edilen bu proinflamatuar uyarıyı, sitokinleri ve mitojenleri indükler. Bu da yüksek düzeyde prostaglandin salınımına sebep olup COX-II gen ekspresyonunu sağlayarak prostanoid reseptörleri üzerinden C lifleri alımına neden olabilir. KP/KPAS hastalarda COX-II gen ekspresyonu artmıştır[19]. Sonuç olarak ağrı artar ve daha ileri inflamatuvar olaylar gelişir [20]. Bu bulgular KP/KPAS patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin rolünü göstermektedir. KP/KPAS semptomları, COX-II inhibitörleri kullanılarak azalmış prostoglandin senteziyle düşürülebilir.

Shahed ve arkadaşları; siklooksijenaz yolunun oksidatif stres ile uyarılması ile prostatik WBC tespit edilmemiş olsa bile beta-endorfin salınım inhibisyonunu ve yaklaşık 4-6 kat daha yüksek PGE2 üretilmesiyle oluşan ağrıyı göstermişlerdir. Hipofiz hücre kültürlerinde beta-endorfin salınımının PGE2 ilavesi ile inhibe olduğu ve spesifik COX-II inhibitörleri ile arttığı vurgulanmaktadır[19].

COX-I'in inhibe olmadığı dozda bir selektif COX-II inhibitörü ile yapılan tedavi, mukozal PG sentezinde belirgin azalmaya neden olabilir[8]. İki selektif COX-II inhibitörü, "celecoksib" ve "rofekoksib" erişkinlerde, 1999 yılında osteoartrit ve romatoid artrit bulgu ve belirtilerini azalttığı için ruhsatlandı. Ancak, dünyada erkeklerde yaygın bir sorun olmasına rağmen, erkek KP/KPAS olgularında selektif COX-II inhibitörlerinin etkisinin araştırıldığı sınırlı çalışma olmuştur.

Barbalias ve ark. kronik prostatitte adrenerjik aşırı aktivite sebebiyle prostatik üretra hipertonisine ve bunun da artmış maksimum üretral kapanma basıncına neden olduğunu; sonuçta idrarın retrograd uretroprostatic reflüye uğradığını vurgulamışlardır. Bu olay bir intraprostatik inflamatuar süreci tetikleyebilir. α-1 bloker kullanımıyla adrenerjik aşırı aktivitenin azaltılması kronik pelvik ağrı sendromu/Tip-III kronik prostatitte olası yararlı bir etki ile bu süreci tersine çevirmek için mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Sonuçta kronik prostatit tedavisinde α-1 bloker kullanımının doğru bir yaklaşım olduğu kanaatine varılmıştır[11].

Çalışmamızda COX-II inhibitörü ve α-1 adrenoreseptör antagonistinin prospektif olarak tip IIIA ve tip IIIB KP/KPAS'lu hastalarda NIH-CPSI skoru üzerine etkisini değerlendirdik. Çıkan sonuçlarda hem "rofekoksib" hem de "doxazosin" tedavi grubumuzda, NIH-CPSI skorunda düzelme vardı (rofecoxip için sırasıyla 23.0±5.1 ve 8.6±7.4, doxazosin için sırasıyla 21.8±3.9 ve 13.6±6.6). Bu semptom skorundaki düzelme "rofekoksib" tedavi grubumuzda, "doxazosin" grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla iken (14.3±5.3 vs. 9.5±5.8, p:0.0249), "rofekoksib" grubuna α-1 adrenoreseptör antagonisti olarak "doxazosin" eklenmesi semptom skorunda ek bir düzelme sağlamadı (14.3±5.3 vs 13.6±5.8, p:0.9856). Bunun ötesinde semptom skorlarında % 25'ten fazla düzelme olan hasta sayıları değerlendirilip, tedavi grupları kendi aralarında ikili olarak karşılaştırıldığında hasta sayıları "rofekoksib" ve kombinasyon grubunda, "doxazosin"e göre daha fazlaydı (sırasıyla p=0.009 ve p=0.01). Çalışma grubumuzda, hem tedavi ile semptom skorundaki düzelme hem de semptom skorunda % 25'ten fazla düzelme olan hasta sayılarındaki farklar COX-II in-

hibitörlerinin etkinliğini ortaya koyarken bu tedaviye alfa blokerlerin eklenmesinin bir yarar sağlamayacağını göstermiştir.

Literatürde KP/KPAS tedavisinde "rofekoksib"in placebo ile karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu nadir çalışmalardan birinde Nickel ve ark. kategori IIIA ve IIIB KP/KPAS tanılı hastalarda 25 mg "rofekoksib" ve 50 mg plasebo tedavi gruplarını karşılaştırmış ve semptom skorlarında düzelme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır. Ancak toplam semptom skorunda % 25'ten fazla azalma olan hasta sayısılarının yüzdesi karşılaştırıldığında, bu oranın 50 mg "rofekoksib" grubunda plaseboya göre daha fazla olduğu saptamışlardır (sırasıyla 62.5% ve 39.7%, p=0.034)[21]. Bu oranın bizim çalışmamızda Nickel ve ark. çalışmasına kıyasla daha yüksek olmasını (% 83) çalışmamızdaki tedavi süresinin daha uzun olmasına bağlayabiliriz. Ancak bizim çalışmamızda tedavi süreleri açısından...gruplar arasında anlamlı bir fark yok idi (Tablo 1).

Tip IIIA ve tip IIIB KP/KPAS'lu hastalarda temel karakteristik özellik artmış alfa adrenerjik aktiviteye bağlı artmış üretral kapanma basıncıdır. Özellikle tip IIIB'de artmış alfa adrenerjik basınca bağlı olarak üretral içeriğin prostata reflüsü söz konusudur[11]. Proksimal üretral basınçta azalma sağlayarak α-1 blokerlerin klinik düzelmenin yanı sıra nüksleri de önlediği düşünülmektedir. KP/KPAS tedavisinde α-1 blokerlerin etkinliği ile ilgili çelişkili çalışmalar vardır[11]. Bu etkinliği daha iyi değerlendirebilmek için çalışmamızda sadece "rofekoksib" yada "doxazosin" değil bunların kombinasyon tedavisi de kullanılarak KP/KPAS hastalarında klinik düzelme değerlendirildi. Çünkü literatürde kombinasyon tedavilerinin, tekli tedavilere kıyasla daha iyi sonuçlar verdiğini bildiren yayınlar vardır [22].

Çalışmamızda ayrıca KP/KPAS'a bağlı şikayetlerden, özellikle ağrı ve LUT irritasyonuna bağlı şikayetlerde düzelmeler oldu. Bu alt skorlamalardaki düzelmeler, selektif COX-II inhibitörlerinin α-1 blokörlere olan avantajı PG sentezinde ve C-fiber irritasyonunda yarattığı azalmaya[23] ve artmış endorfin seviyesine [19] bağlı olabilir. Alfa bloker kullanılarak mesane boynu ve proksimal üretra düz kaslarında oluşturulan bu gevşeme, COX-II inhibitörlerinin bu bölgede yaratmış olduğu antiinflamatuar etkiye oluşturdukları klinik düzelmeye ek bir katkıda bulunmamış olabilir. Daha önce yapılmış bazı çalışmalar da bizim bu sonuçlarımızı desteklemektedir [21]. Bu da bize COX-II inhibitörlerinin yarattığı anti-inflamatuvar etkinin bu bölgedeki düz kaslarda oluşmuş olan hiperkontraktibiliteyi de düzelttiğini düşündürebilir.

EPS ve VB3 örneklerinde WBC sayısının semptom indeks skorunun şiddetine etkisinin olmadığı gösterildiğinden[23] çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası inflamatuvar ve non inflamatuvar düzelme değerlendirilmedi.

COX-II inhibitörlerinin anti-inflamatuar etkilerine benzer etkiler non-selektif COX inhibitörlerinde de görülür. Non-selektif COX inhibitörlerinin COX-II inhibisyonu yanında COX-I inhibisyonu ile oluşturdukları gastrointestinal, renal ve sistemik yan etkiler kronik prostatit hastalarında COX-II inhibitörlerinin daha tercih edilebilir olabileceğini düşündürmektedir. Ancak COX-II inhibitörlerinin kullanımı 2004 yılından itibaren ülkemizde yasaklanmıştır. Bizim çalışmamızda kullandığımız "Vioxx® 50 mg" bazı kardiyovaskuler yan etkilerinden dolayı tüm dünyada yasaklanmışken diğer bir selektif COX-II inhibitörü olan "celecoksib" (Celebrex®) olası yan etkileri ile birlikte birçok ülkede kullanılmaktadır[24]. Bazı güncel çalışmalarda "celecoksib"in KP/KPAS tedavisinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmişdir[25]. Ülkemizde pazarlanma koşulu Sağlık Bakanlığı tarafından ilaç kutusu üzerinde olası kardiyovaskuler yan etkilerin belirtilmesi şartına bağlanmış olduğundan ilgili firma tarafından ülkemizde piyasaya sürülememektedir. KP/KPAS tanısı koyulup şu an aktif şikayetleri birçok tedaviye rağmen düzelmeyen, özellikle genç hasta grubunda COX-II inhibitörü olarak "celecoksib" kullanılabilinir. Bu hasta popülasyonunun çoğu kardiyovaskuler açıdan daha düşük risk taşıyan genç hastalardır. Bu kullanım sırasında hastalar, olası kardiyovaskuler yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca, COX-II inhibitörleri ile daha büyük KP/KPAS hasta popülasyonunda plasebo kontrollü çalışmalar yapılarak etkinlik araştırması yapılmalıdır.

Sonuç olarak: erkek KP/KPAS hastalarında selektif COX-II inhibitörü tedavisi özellikle ağrı ve alt üriner sistem semptomlarında düzelme sağlamaktadır. Selektif COX-II inhibitörü tedavisine alfa bloker eklenmesi ek bir tedavi etkinliği getirmemektedir. Birçok ülkede kullanılan selektif COX-II inhibitörleri, farklı tedaviler denenip sonuç alınamamış erkek KP/KPAS hastalarında olası yan etkiler konusunda hastalar bilgilendirilerek ülkemizde de kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler Jr FJ, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, et al. The National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index: development and validation of a new outcome measure. J Urol 1999; 162(2):369–375.
2. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol. 2008; 179(5): 61–7.
3. Murphy AB, Macejko A, Taylor A, Nadler RB. Chronic prostatitis: management strategies. Drugs. 2009; 69(1): 71–84.
4. Cornel EB, van Haarst EP, Schaarsberg RW, Geels J. The effect of biofeedback physical therapy in men with Chronic Pelvic Pain Syndrome Type III. Eur Urol 2005; 47(5): 607–611.
5. Elist J. Effects of pollen extract preparation Prostat/Poltiton lower urinary tract symptoms in patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Urology 2006; 67(4): 60–63.
6. Ziaee AM, Akhavizadegan H, Karbakhsh M. Effect of allopurinol in chronic nonbacterial prostatitis: a double blind randomized clinical trial. Int Braz J Urol 2006; 32(2): 181–186.
7. Ateya A, Fayez A, Hani R, Zohdy W, Gabbar MA, Shamloul R. Evaluation of prostatic massage in treatment of chronic prostatitis. Urology 2006; 67(4): 674–678.
8. Gilroy DW, Colville-Nash PR. New insights into the role of COX–2 in inflammation. J Mol Med 2000; 78(3): 121–129.
9. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intraprostaticurinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. Br J Urol 1982; 54(6): 729–731.
10. Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med 2006; 355(16):1690–1698.
11. Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. α-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. J Urol 1998; 159(3): 883–887.
12. Nickel JC, Downey J, Johnston B, Clark J and the Canadian Prostatitis Research Group. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. J Urol 2001; 165(5): 1539–1544.
13. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968; 5(5): 492–518.
14. Propert KJ, Litwin MS, Wang Y, Alexander RB, Calhoun E, Nickel JC et al. Responsiveness of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). Qual Life Res 2006; 15:299–305.
15. Orhan I, Onur R, Ilhan N, Ardicoglu A. Seminal plasma Effect of celecoxib in chronic prostatitis Int J Urol 2001; 8(9): 495–499.
16. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 1998; 52(5): 744–749
17. Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE, Campbell PL, Kudwing M, Weiner W, et al. Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicator f inflammation in prostatic secretion. Urology 2000; 56(6): 1025–1029.
18. Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, Campbell PL, Pruden DL, Bennett CL, Yarnold PR, Schaeffer AJ. IL-1 and TNF-α in prostatic secretions are indicators in the elevation of men with chronic prostatitis. J Urol 2000; 164: 214-218.
19. Shahed AR, Shoskes DA. Correlation of β-endorphin and prostaglandin E2 levels in prostatic fluid of patients with chronic prostatitis with diagnosis and treatment response. J Urol 2001; 166(5): 1738–1741.
20. Lee JC, Yang CC, Kromm BG, Berger RE. Neurophysiologic testing in chronic pelvic pain syndrome: a pilot study. Urology 2001; 58(2): 246–250.
21. Nickel JC, Krieger JN, McNaughton-Collins M, Anderson RU, Pontari M, Shoskes DA, et al. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med. 2008; 359(25): 2663–73.
22. Erdemir F, Fırat F, Atılgan D, Uluocak N, Parlaktaş BS, Yaşar A Tip 3 kronik prostatit (kronik pelvik ağrı sendromu) üzerine 3 farklı tedavi protokolünün etkinliğinin karşılaştırılması. J.Clin. Anal. Med. 2010;1(2):26-30.
23. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, Propert KJ, Alexander RB, Litwin MS, et al. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. J Urol 2002; 168(3): 1048–1053.
24. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS , Bello AE, et al. Celecoxib vs naproxen and diclofenac in OA patients. The Successive Celecoxib Efficacy and Safety Study–1 Am J Med. 2006; 119(3): 255–26.
25. Zhao WP, Zhang ZG, Li XD, Yu D, Rui XF, Li GH, et al. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome(Category IIIA). Braz J Med 2009; 42(10): 963–967.