



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

**SIÇANLARDA BAKTERİYEL LİPOPOLİSAKKARİT
VE/VEYA ESCHERİCHİA COLİ İLE
OLUŞTURULAN PROSTATİT ÜZERİNE
MELATONİNİN ETKİSİ**

**Dr. Bahtiyar HÜSEYNOV
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İ . Atilla ARIDOĞAN**

ADANA – 2011



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

**SIÇANLARDA BAKTERİYEL LİPOPOLİSAKKARİT
VE/VEYA ESCHERİCHİA COLİ İLE
OLUŞTURULAN PROSTATİT ÜZERİNE
MELATONİNİN ETKİSİ**

**Dr. Bahtiyar HÜSEYNOV
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İ . Atilla ARIDOĞAN**

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu TF2009LTP35 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ADANA – 2011

TEŞEKKÜR

Hayatımın geri kalan kısmında mesleğim olarak devam ettireceğim Üroloji bilimini, hem nazari hemde tatbiki açıdan tüm incelikleri ile öğretmek hususundaki şevk ve heyecanında yaklaşık beş yıl süren uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım:

Prof. Dr. Reha ÖZKEÇELİ, Prof. Dr. Uğur ERKEN, Prof. Dr. Şaban DORAN, Prof. Dr. Zühtü TANSUĞ, Prof. Dr. Nihat SATAR, Prof. Dr. Bülent SOYUPAK, Prof. Dr. Yıldırım BAYAZIT ve Doç. Dr. Erkan DEMİR'e,

Tez çalışmamın her aşamasında beni yalnız bırakmayan ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen ve aynı zamanda, her sahada kendini her geçen gün biraz daha şiddetli hissettiren bir yozlaşma döneminde eşine az rastlanır bir insan örneği teşkil etmesi nedeniyle, tez hocam sayın Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN'a,

Tez çalışmamın her aşamasında beni yalnız bırakmayan Farmakoloji A. D. öğretim üyesi saygıdeğer hocam Prof. Dr. Cemil GÖÇMEN'e,

Tez çalışmasının her aşamasında bana yardımcı olan Farmakoloji A. D. Yüksek lisans öğrencisi Nadire ESER'e,

Bu tezin deneysel kısımlarını çalıştığım Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında bana her türlü destek veren diğer Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Patolojik incelemelerini gerçekleştiren Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Şeyda ERDOĞAN'a,

Escherichia coli üretiminde ve idrar kültürü incelemelerinde yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih KÖKSAL'a,

Çalışmaya alınan deney hayvanlarının bakımı ve deneklere uygulanan medikal ve cerrahi girişimler sırasındaki yardımları için TIBDAM Müdürü Kenan Dağlıoğlu ve ekibine,

Asistanlığım boyunca sorumluluğu ve pek çok bilgiyi paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, çalışma ortamını dostlukları ile aile ortamına çeviren, servis ve ameliyathanede bir ekip oluşturduğumuz hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlara en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan ve her konuda olduğu gibi ihtisas eğitimimin tüm gerekenlerini karşılayabilmem konusunda anlayış ve desteğini eksik etmeyen aileme (Babam Orucali HÜSEYNOV, Annem Minare HÜSEYNOVA, erkek kardeşim İhtiyar HÜSEYNOV, kız kardeşim Leyla VELİYEVA) ve desteğini her zaman hissettiğim değerli eşim Samire MEHTİYEVA'ya, moral kaynağım oğullarım Cemil'e ve Caner'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bahtiyar HÜSEYNOV

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Prostat Bezi	4
2.1.1. Embriyoloji	4
2.1.2. Anatomi-Komşulukları	4
2.1.3. İç Yapı.....	5
2.1.4. Vasküler Dolaşım	7
2.1.5. İnervasyon.....	7
2.1.6. Histoloji	9
2.1.7. Fizyoloji	10
2.2. Prostatitler	11
2.2.1. Tanım	11
2.2.2. Epidemiyoloji, Prevalans, İnsidans ve Demografik Faktörler	11
2.2.3. Tarihçe	12
2.2.4. Etiyoloji ve Patogenezi	13
2.3. Klinik Bulgular	15
2.4. Histopatoloji.....	16
2.5. Sınıflandırma	16
2.6. Alt Üriner Sistem Lokalizasyon Testleri	17
2.7. Kronik Prostatitli Hastaların Değerlendirilmesi	19
2.8. Semptom Skoru.....	21
2.9. Tedavi	22
2.9.1. Antibiyotikler.....	22
2.9.2. Antibiyotikler ve α -Bloker Kombinasyonu	26
2.9.3. Alfa Redüktaz İnhibisyonu	27
2.9.4. Prostat Masajı	27
2.9.5. Anti-inflamatuvar Tedavi	27
2.10. Cerrahi Uygulamalar.....	28
2.11. Pratik Bir Tedavi Planı	28
2.12. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	31
2.13. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	33
2.14. Üriner Sistemde Antioksidanların Kullanımı	37
3. GEREÇLER ve YÖNTEM	40
3.1. <i>İn vivo</i> Deneyler.....	40

3.2. Kontrol Grubu Deneyleri	40
3.2.1. LPS ile Muamele Edilmiş Gruplar	41
3.2.2. <i>In vitro</i> Çalışmalar	41
3.2.3. Dokuların Patolojik İncelenmesi	43
3.2.4. İdrar Örneklerinin Mikrobiyolojik İncelenmesi	44
3.2.5. Kullanılan İlaçlar ve Solüsyon Hazırlanması	44
3.3. İstatistiksel İnceleme	44
4. BULGULAR	45
4.1. Kontrol Grubu Deneylerinin Bulguları	45
4.2. LPS ve/veya İntraüretral <i>E. coli</i> Uygulanan Deneylerin Bulguları	47
4.4. İdrar Kültürü Sonuçları	60
4.5. Patolojik İnceleme Bulguları	60
4.5.1. Kontrol Grubu Deneylerinin Histopatolojik İnceleme Bulguları	60
4.5.2. 24 Saatlik LPS + İntraüretral <i>E. coli</i> Grubu Deneylerinin Histopatolojik İnceleme Bulguları	62
4.5.3. 72 Saatlik LPS + İntraüretral <i>E. coli</i> Grubu Deneylerinin Histopatolojik İnceleme Bulguları	63
4.5.4. 4 Haftalık LPS + İntraüretral <i>E. coli</i> Grubu Deneylerinin Histopatolojik İnceleme Bulguları	65
4.5.5. 72 Saatlik LPS + İntraüretral <i>E. coli</i> + Melatonin Grubu Deneylerinin Histopatolojik İnceleme Bulguları	66
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ ve ÖNERİ	72
7. KAYNAKLAR	73
8. ÖZGEÇMİŞ	87

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Tarihsel akış sırası	13
Tablo 2. NIH'in prostatit sınıflandırılması.....	17
Tablo 3. Dört lam testi (Meares-Stamey) ile iki lamli masaj öncesi ve sonrası testin (PPMT) yorumlanması.....	19
Tablo 4. Kronik prostatit sendromlu hastalarda tavsiye edilen değerlendirme.....	21
Tablo 5. Kronik bakteriyel prostatitte antibiyotikler.....	26
Tablo 6. Melatoninin radikaller üzerine etkisi	35
Tablo 7. 24 saatlik grupta LPS uygulanan hayvanlarda ESS ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri.....	48
Tablo 8. 24 saatlik grupta LPS uygulanan hayvanlarda fenilefrin ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri.....	49
Tablo 9. 24 saatlik grupta LPS uygulanan hayvanlarda karbokol ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri.....	51
Tablo 10. LPS + intraüretral <i>E. coli</i> + 100 mg/kg aminoguanidin uygulanan deneylerde ESS ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri.....	51
Tablo 11. LPS + intraüretral <i>E. coli</i> + melatonin uygulanan deneylerde ESS ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri	52
Tablo 12. LPS + intraüretral <i>E. coli</i> + melatonin uygulanan deneylerde ESS ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri	53
Tablo 13. 72 saatte LPS + <i>E. coli</i> + melatonin enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları	54
Tablo 14. 72 saatte LPS + <i>E. coli</i> + aminoguanidin enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları	55
Tablo 15. 72 saatte LPS + <i>E. coli</i> + melatonin enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları	56
Tablo 16. 4 haftalık LPS + intraüretral <i>E. coli</i> enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki ESS ile oluşturulan kasılma cevapları.....	58
Tablo 17. 4 haftalık LPS + intraüretral <i>E. coli</i> enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları	59
Tablo 18. 4 haftalık LPS + intraüretral <i>E. coli</i> enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları	60

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Prostatın bölgesel anatomisi	6
Şekil 2. Prostat inervasyonu.....	9
Şekil 3. Prostatın nörovasküler anatomisi	9
Şekil 4. Meares Stamey dört bardak testi ve Pre/Post masaj testi (PPMT)	19
Şekil 5. NIH Kronik prostatit semptom indeksi	22
Şekil 6. Serbest radikal	32
Şekil 7. Kararlı molekül	32
Şekil 8. Melatoninin kimyasal yapısı	35
Şekil 9. Gram(-) inflamasyon modeli.....	38
Şekil 10. a. Mesane, b. Prostat, c. Semen kesesi	42
Şekil 11. a. Mesane, b. Prostat, c. Semen kesesi, d. Üretra, e. Testis, f. Epididim, g. Vaz deferens	42
Şekil 12. Kontrol grubu sıçanlardan izole edilen prostat dokusunda elektriksel saha stimülasyonu (1, 2, 4, 8, 16 ve 32 Hz, 50 V, 0,5 milisaniye, her impuls 15 saniye verildi) ile oluşturulan kasılma cevapları	45
Şekil 13. Kontrol grubu sıçanlardan izole edilen prostat dokusunda fenilefrin (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 µM) ile oluşturulan kasılma cevapları.....	46
Şekil 14. Kontrol grubu sıçanlardan izole edilen prostat dokusunda karbokol (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 µM) ile oluşturulan kasılma cevapları.....	47
Şekil 15. Elektriksel saha stimülasyonu ile oluşturulan kasılma cevapları.....	48
Şekil 16. Fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları.....	49
Şekil 17. Karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları.....	50
Şekil 18. Elektriksel saha stimülasyonu ile oluşturulan kasılma cevapları.....	52
Şekil 19. Fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları.....	54
Şekil 20. Karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları.....	56
Şekil 21. Elektriksel saha stimülasyonu ile oluşturulan kasılma cevapları.....	57
Şekil 22. Fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları.....	58
Şekil 23. Karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları.....	59
Şekil 24. Normal prostat dokusu (hematoksilen-eozinx100)	61
Şekil 25. Normal prostat dokusu (hematoksilen-eozinx200)	61
Şekil 26. Prostat asinilerin de ve stromada seyrek iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödem (hematoksilen-eozinx200)	62
Şekil 26. Stromada seyrek polimorf nüveli lökosit içeren iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödem (hematoksilen-eozinx100).....	63
Şekil 27. Asini ve duktuslarının lümenlerini dolduran yoğun polimorf nüveli lökositleri de içeren, akut iltihabi hücre infiltrasyonu (hematoksilen-eozinx100).....	64
Şekil 28. Asini ve duktus lümenlerinde iltihabi eksuda stromada molimorf nüveli lökosit ve ödem (hematoksilen-eozinx200)	64
Şekil 29. Prostat asinilerinin etrafında lenfoid plazma hücreleri içeren lenfoid foliküller oluşturan kronik iltihap (hematoksilen-eozinx100)	65
Şekil 30. Stromada ve asini etrafında yoğunlaşan kronik iltihabi hücre infiltrasyonu (hematoksilen-eozinx200).....	66
Şekil 31. Yer yer atrofik, yer yer normal asiniler içeren prostat dokusunda iltihabi hücre infiltrasyonu yok. Stromada fibrozis (hematoksilen-eozinx100)	67
Şekil 32. Prostat asinileri ve stromada fibrozis (hematoksilen-eozinx200)	67

KISALTMA LİSTESİ

AFS	: Anterior fibromusküler stroma
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
DHT	: Dihidrotestosteron
KPAS	: Kronik pelvik ağrı sendromu
NO	: Nitroz oksit
PAF	: Prostatik asit fosfataz
PSA	: Prostat spesifik antijen
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
VİP	: Vazoaktif intestinal peptit

ÖZET

Sıçanlarda Bakteriyel Lipopolisakkarit ve/veya *Escherichia Coli* İle Oluşturulan Prostatit Üzerine Melatoninin Etkisi

Amaç: Bu çalışmada sıçanlarda intraperitoneal bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu ile prostatit oluşturularak inflamasyonlu sıçanların prostat dokuları üzerindeki tonus değişikliklerini farmakolojik yöntemlerle değerlendirmeyi ve güçlü bir antioksidan olan melatonin'in bu inflamasyona bağlı değişiklikler üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Deneylerde Wistar Kyoto cinsi (200-300 g) erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar kontrol ve bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) (10 mg/kg) uygulanan diye ana gruba ayrıldı. LPS uygulanan gruplar 5 alt gruba ayrıldı; (I) 24 saatlik LPS çalışma grubu, (II) 72 saatlik LPS + intraüretral *E. coli* çalışma grubu, (III) 72 saatlik LPS + intraüretral *E. coli* + aminoguanidin çalışma grubu, (IV) 72 saatlik LPS + intraüretral *E. coli* + melatonin çalışma grubu, (V) 4 haftalık kronik LPS + intraüretral *E. coli* çalışma grubu. LPS uygulamasından 24 saat, 72 saat veya 4 hafta sonrasında sıçanlar isofloran anestezi altında öldürülerek prostat dokuları alındı. Her sıçanın prostatının bir lobu patolojik inceleme için ayrıldı diğer lobu izole edilerek 37°C Krebs solüsyonu içeren ve %95O₂-%5CO₂ karışımıyla oksijenlendirilen (pH: 7,4) organ banyoları içerisine 1g tansiyon altında yerleştirildi. Preparattaki tonus değişiklikleri bir data veri toplama sistemi aracılığı ile bilgisayara kaydedildi. Dokulara elektriksel saha stimülasyonu verilerek nörojenik kasılmalar, alfa-1 adrenerjik reseptör agonisti fenilefrin verilerek adrenerjik kasılmalar ve kolinerjik agonist olan karbokol verilerek kolinerjik kasılma cevaplarına bakıldı. Gruplar arası karşılaştırma Student *t* testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bakteriyel LPS veya LPS+intraüretral LPS uygulanan gruplarda nörojenik, adrenerjik ve kolinerjik kasılma cevapları anlamlı olarak azaldı. Bu azalma 72 saatlik grupta daha belirgin olarak ortaya çıktı. 24 saatlik ve 4 haftalık gruplarda ki azalmalar birbirine yakındı ve daha çok küçük frekans/düşük dozlarda belirgindi. Patolojik incelemelerde 24 saat ve 72 saatlik gruplarda bir akut prostatit olayının geliştiğini teyid etti. 4 haftalık gruplarda ise enfeksiyonun kronikleştiği görüldü. 72 saatlik gruplara uygulanan melatonin ve bir İNOS inhibitörü olan aminoguanidin kasılma cevaplarındaki bu azalmayı kısmen geri çevirdi.

Sonuç: Bakteriyel LPS uygulaması sıçan prostat dokusunda anlamlı olarak adrenerjik, nörojenik ve kolinerjik kasılma cevaplarını azaltmaktadır. Dokunun bu kasılma cevaplarındaki azalmanın başlıca nedeni oksidatif aktivitenin aşırı artması ve dokudaki inflamasyona bağlı patoloji olabilir. Melatonin bu oksidatif hasara bağlı kontraktilite bozukluğunu anlamlı olarak düzeltmektedir. Melatoninin İNOS inhibitör ve antioksidan etkileri ile prostat inflamasyonuna bağlı kontraktilite bozukluğunu ve patolojiyi düzeltebilmesi antioksidan maddelerin bu tür patolojik durumlarda endike olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Bakteriyel lipopolisakkarit, sıçan prostat, melatonin

ABSTRACT

Effects of Melatonin on the Prostatitis Induced by Bacterial Lipopolysaccharide and/or *Escherichia Coli* in Rats

Purpose: In this study, we created a prostatitis with intraperitoneal bacterial lipopolysaccharide (LPS) injection in the rats and aimed to assess the tonus changes on the prostatic tissues of rats with inflammation through pharmacologic methods and to investigate the effect of melatonin which is a strong antioxidant on the changes due to inflammation.

Materials and method: Male Wistar Kyoto rats (200-300 g) were used in the experiments. The rats were categorized into two main groups as the control and the group which bacterial lipopolysaccharide (LPS) (10 mg/kg) was applied. The group which LPS was applied were divided into 5 sub-groups; (I) 24-hour LPS study group, (II) 72-hour LPS + intraurethral *E.coli* study group, (III) 72-hour LPS + intraurethral *E.coli* + aminoguanidin study group, (IV) 72-hour LPS + intraurethral *E.coli* + melatonin study group, (V) 4-week chronic LPS + intraurethral *E.coli* study group. The rats were killed under isoflurane anesthesia and their prostatic tissues were taken out 24 hours, 72 hours and 4 weeks after the LPS implementation. One lobe of each rat's prostate was reserved for pathological examination, and the other lobe was isolated and placed into organ baths under 1 g tension which contained 37°C Krebs solution and was oxygenated with the mixture of 95% O₂- 5% CO₂ (pH:7.4). The tonus changes in the preparations were recorded into a computer through a data collection system. The responses to neurogenic spasms were recorded by giving electrical domain stimulation to the tissues, the responses to adrenergic spasms were recorded by administering fenilefrin which is an alpha-1 adrenergic receptor agonist and the responses to the cholinergic spasms were recorded by giving carbocol which is a cholinergic agonist. The comparison of the groups was assessed statistically by student *t* test.

Findings: The responses to the neurogenic, adrenergic and cholinergic spasms in the groups to which bacterial LPS or LPS + intraurethral LPS were implemented meaningfully decreased. This decrease was more significant in the 72-hour group. The decreases in the 24-hour and 4-week groups were close to each other and they were prominent mostly in smaller frequencies and lower doses. The pathological examinations also confirmed that an acute prostatitis was developed in the 24-hour and 72-hour groups. It was seen that the infection became chronic in the 4-week groups. Melatonin and aminoguanidin, an INOS inhibitor, which were implemented to the 72-hour groups partially reversed the decrease in the responses of spasms.

Results: Bacterial LPS implementation in the rat prostate tissues decreases the responses of adrenergic, neurogenic, and cholinergic spasms meaningfully. The main reason of this decrease in the responses of the spasms of the tissue might be the extreme increase of the oxidative activity and the pathology related with the inflammation in the tissue. Melatonin significantly improves the contractility defect due to oxidative damage.

Since the INOS inhibitor and antioxidant effect of melatonin improves the histopathology and the contractility defect due to prostatic inflammation it can be concluded that antioxidants might be used in prostatic inflammations.

Key Words: Bacterial Lipopolysaccharide, rats prostate, melatonin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostatit, erkeklerde aile hekimi ya da ürologlara başvuruların büyük kısmını oluşturan bir durumdur. Prostatit iyileşmesi zor olan semptomlarla veya genitoüriner ağrı ile karakterizedir ve tüm yaş ve etnik orijindeki erkeklerin %10-14'ünü etkiler.^{1,2} Erkeklerin %25'den fazlası yaşamlarının bir bölümünde prostatit atağı geçirmektedir ve %2-6'sın da herhangi bir dönemde en azından hafif ile orta derecede prostatit benzeri semptomlar bulunmaktadır.^{3,4} Prostatit, 50 yaşın altındaki erkeklerde en yaygın ürolojik tanıdır.⁵ Elli yaşın üstündekilerde ise en sık konulan üçüncü ürolojik tanıdır [benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanserinden sonra].⁵ Bu hastalık tüm ürolojik başvurularının %8'ini oluşturur.^{6,7} Sendrom Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerin %2-6'nı etkiler ki bu da yaklaşık 2 milyon hastaya yakındır.^{6,7} Prostatit, temel bir sosyo ekonomik yükü temsil etmektedir. Prostatit tedavisinin maliyeti iki milyon kliniğin ortak durum muhasebesine göre 84 milyon dolardır.⁸ Kuzey Amerikalı ürologlar yılda 100-150 prostatit hastası görmektedir. Hekimler ampirik tedavinin yararsız olduğunu ve genellikle etkisiz olmadığını kabul etmektedirler. Ürologlar, prostatiti tedavi ettikleri en zor ve hayal kırıklığı yaratan hastalıklardan biri olarak değerlendirmişlerdir.^{4,9,10} Prostatit tedavisi, geleneksel olarak ampirik olup 'kanıta dayalı' olmamıştır. Bu genel görüşün tek istisnası, nadir akut ve kronik bakteriyel prostatit olgularındaki çeşitli antibiyotiklerin etkinliğinin bir dereceye kadar değerlendirildiği klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar olmuştur. Onlarca yıldır kabul edilen tek sonuç parametresi, bakterilerin eradikasyonu olmuştur ve bu nedenle de prostatit araştırmalarının büyük bölümünün antimikrobiyal farmasötik çalışmaları ile yürütülmüş olması anlaşılabilir. Ne yazık ki prostatit sendromu ile başvuran hastaların %5'inden azında geleneksel bir üropatojenin neden olduğu bir enfeksiyonun bulunduğu ortaya konmuştur.⁴ Son birkaç yıl içinde hekimlerin prostatit tedavisi için 'en iyi kanıta dayalı' yaklaşımı uygulamalarına olanak sağlayan ilginç pilot çalışmaları ile iyi tasarlanmış randomize plasebo kontrollü çalışmalar yürütülmüş ve bildirilmiştir. Akut bakteriyel prostatit, genellikle bakteriyemi ve bazen de septisemi ile birlikte olan akut sistitin eşlik ettiği prostat bezinin yaygın bir enfeksiyonudur. Tedavinin amaçları basittir. Kronik prostatitin etiyopatogenezi açık değildir. Tedavi sonuçları da yeterli değildir.

Kronik prostatit, hastalar için moral bozucu, hekimler içinde yönetilmesi zor bir problem olmaktadır.¹¹ Kategori 2 kronik prostatit hastaları, tekrarlayıcı idrar yolu enfeksiyonları ya da kategori 3 kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu hastalarından ayırt edilemeyen kronik prostatit ve alt üriner sistem semptomları ile başvururlar. Tedavide antibiyotikler (trimetoprim-sulfametoksazol ve florokinolonlar), prostat masajı, alfa blokerler ve cerrahi girişimler göz ardı edilmemelidir. Kliniğe başvuran hastaların çoğu kronik prostatit dönemindedir. Bu hastalarda uzun dönem antibiyotik tedavisine rağmen sık idrara çıkma idrar sonrası yeniden idrar yapma hissi, rahat idrar yapamama gibi alt üriner sistem semptomlarına ek olarak pelvik ağrı, ejakülasyon sonrası ağrı gibi prostatik inflamasyona sekonder yakınmalar da mevcuttur.¹² Sıklıkla bakteri kökenli olmakla birlikte, çoğu zaman etken izole edilememektedir.¹³ Diğer taraftan prostatı ve vaz deferensi tutan enfeksiyonlarda, mekanizması her ne olursa olsun; infertilite, en azından sperm kalitesinde bozulma veya miktarında azalma söz konusudur.¹² Fertilite üzerine olan bu etkinin multifaktöryel bir zeminde geliştiği muhakkaktır.¹²

Bir diğer bilinmesi gereken faktör de prostat düz kası kasılma/gevşeme mekanizmasının gelişen enfeksiyondan ne kadar etkilendiğidir. Muhtemel faktörlerden birisi de prostat düz kasının kontraktıl mekanizması gelişen inflamasyondan ne kadar etkilenmesidir.

Deneysel çalışmalarda *E. coli* (bakteriyel LPS veya direkt *E. coli*) ile inflamasyon oluşturma modelleri sıklıkla kullanılmaktadır. Geçtiğimiz yıl yayınlanmış bir makalede *E. coli* uygulaması ile 24 ve 72 saat içinde sıçan prostat dokusunda inflamasyon bulgularının olduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir.¹⁴ Benzer bulgular bu patojenlerin kullanıldığı daha önceki çalışmalarda da elde edilmiştir.^{15,16,17} Daha önce yapılan bir çalışmada da *E. coli* uygulaması ile sıçanlarda 4 hafta sonra kronik prostatit olduğu yine histopatolojik olarak gösterilmiştir.¹⁸

Literatür taramalarımızda şimdiye kadar *E. coli* oluşturulan inflamasyonun prostat kontraktilitesine etkisi konusunda yapılmış gerek klinik gerekse deneysel herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada sıçanlarda inflamasyon oluşturmak için intraperitoneal bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) kullanarak 24 saat, 72 saat ve 4 hafta sonrası oluşması

muhtemel prostatit olgularını histopatolojik ve mikrobiyolojik idrar kültürleri ile prostat dokusunda muhtemel kontraktilite değişikliklerini farmakolojik yöntemlerle değerlendirmeyi planladık. Daha önce yapılan bir çalışmada¹⁸ intraüretral *E. coli* uygulaması ile kronik prostatit oluşturulması nedeniyle deneylerin bir kısmında intraperitoneal bakteriyel LPS ile birlikte intrüretral *E. coli* vererek prostatit oluşturma başarı yüzdesini artırmayı düşündük.

Çalışmamızda kullandığımız lipopolisakkarid (LPS); gram negatif bakterilerden elde edilmiş bir endotoksindir ve birçok organa spesifik inflamatuvar hastalık modellerinin geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^{19,20-25} LPS uygulaması, süperoksit anyon ve hidroksi radikal gibi serbest radikalleri içeren reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine neden olmaktadır.^{26,27} Daha önce yapılan deneysel hayvan çalışmalarında LPS uygulamasının belirgin prostat inflamasyonuna neden olduğu gösterilmiştir.²⁸⁻³⁰ Antioksidanların LPS gibi değişik serbest radikal üreten ajanlar ile oluşturulan oksidatif doku veya organ hasarının başlangıç ve ileri safhalarında koruyucu bir rol üstlendiği ileri sürülmektedir.^{27,31,32} Daha önce yapılan bir çalışmada sıçanlarda oluşturulan prostatit üzerinde polyfenol içeren antioksidanların önleyici etkileri gösterilmiştir.¹⁸ Bizim çalışmamızda güçlü bir antioksidan olan melatonin'in sıçanlarda LPS muamelesi sonucu oluşturulan prostat inflamasyonunda koruyucu rolünün olup olmadığını göstermeyi de ayrıca amaçladık. Böylece elde edilen sonuçlarla antioksidanların akut ve kronik prostatit olgularının tedavisine olan katkısı değerlendirilecektir.

Buradan yola çıkarak sıçanlarda bakteriyel LPS ve/veya intraüretral *E. coli* ile prostat inflamasyonu oluşturup melatoninin bu inflamasyona olan etkisini histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak göstermeyi aynı zamanda prostat dokusundaki inflamasyon ve muhtemel bir düzelmenin kontraktiliteye olan etkisini nörojenik, adrenerjik ve kolinerjik uyarılar verilerek oluşturulan kasılmaları farmakolojik yöntemlerle değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi

2.1.1. Embriyoloji

Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitelyum tomurcuklarından köken alır. Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada (embriyonun 12 mm büyüklüğe eriştiği evre) gelişme tamamlanır. Bu süreçte ortaya çıkan oluşumlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur.³³

Beş grup epitel tomurcuğundan en sonunda anterior, posterior, median ve iki lateral lob olmak üzere 5 lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirlerinden oldukça ayırık olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşirler.

Anterior lobun tübülleri diğer lobların tübülleri ile aynı anda gelişmeye başlarlar. Erken evrelerde anterior lob tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermesine karşın yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda lümenleri gözükmeyip, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lob daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan median ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar.³³

2.1.2. Anatomi-Komşulukları

Prostat pelvis boşluğunda simfizis pubis'in arkasında, rektum'un önünde, diafragma urogenitale'nin üstünde ve mesanenin hemen alt bölümünde bulunan fibromusküler ve glandüler yapıda bir organdır. Normal prostat 18 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda 4 cm genişliğinde 2 cm kalınlığında olup içerisinden üretra geçer. Ovoid bir yapı göstermesine rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yüzeylere sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve

üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir. Kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Bu kapsülün posterior ve lateralde ortalama kalınlığı 0,5 mm olup bu noktalarda normal glandlar tarafından parsiyel olarak işgal edilir. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasya ile karışır. Puboprostatik ligamanlar apekse doğru prostatı pubik kemiğe asmak üzere anteriora doğru uzanırlar. Prostat lateralde, levator ani'nin pubokoksik kısmı ile komşu olup levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile doğrudan ilişkilidir. Paryetal ve visseral endopelvik fasyanın birleştiği yerin altında (pelvik arkus tendinöz fasya) pelvik fasya ve prostat kapsülü birbirinden ayrılır, arada oluşan boşluğu, yağlı areolar doku ve dorsal ven kompleksinin lateral bölümü doldurur.³⁴

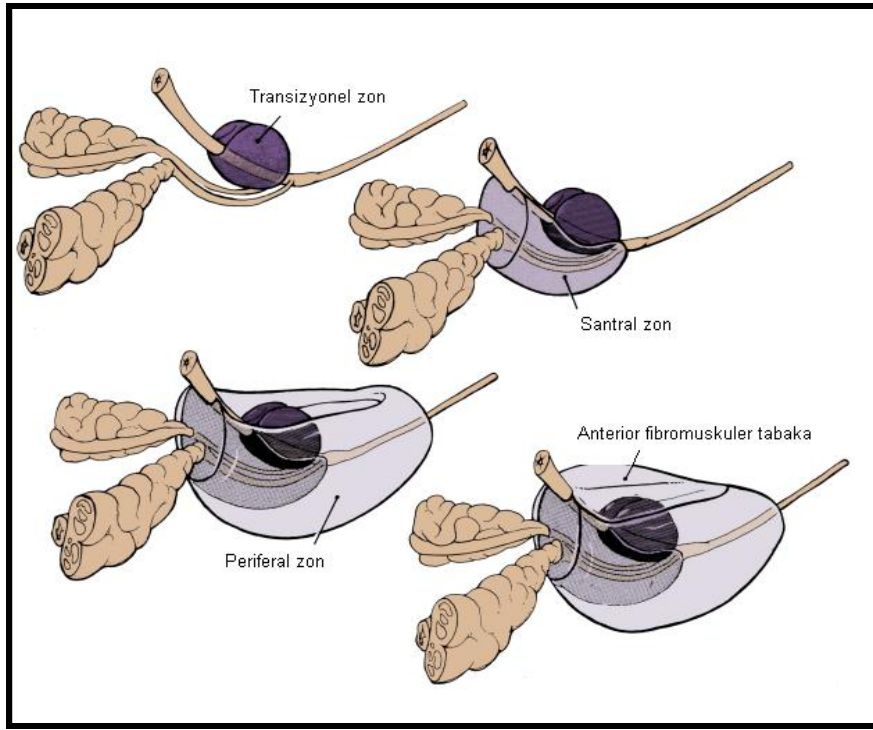
Prostatın apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Histolojik olarak normal prostat bezlerinin fibromusküler stroma ya da kapsüle karışmaksızın çizgili kaslara uzandığı görülebilir. Prostatın tabanında detrüsörün dış longitudinal lifleri birbirine kaynaşır ve kapsülün fibromusküler dokusu ile harmanlanır. Orta sirküler ve iç longitudinal kaslar prostatik üretradan aşağı doğru preprostatik sfinkter olarak uzanırlar. Apekte olduğu gibi gerçek kapsül prostatı mesaneden ayırmaz. Cerrahi olarak rezeke edilmiş prostat kanserlerinde bu özel anatomik oluşum, bu sınırların zor yorumlanmasına yol açar. Bazı patologlar bu nedenle prostatın gerçek bir kapsülü olmadığına inanırlar.³⁴

2.1.3. İç Yapı

Prostat %70 glandüler elamanlardan ve %30 fibromusküler stromadan oluşmuştur. Stroma kapsülle devam edip kollajen ve yoğun düz kastan oluşur. Stroma, prostat sekresyonunu üretraya atmak için kontrakte olur. Sekretuar hücreler arasına saçılmış fonksiyonu bilinmeyen nöroendokrin hücreler mevcuttur. Her asinüste epitelyal hücrelerin altında bazal hücreler yer alır.

Prostat histolojik yapısına göre ve farklı embriyolojik orijinleri ile farklı zonlara ayrılmıştır. Bu zonlar TRUS'de açıkça görülebilir. Prostatın zonal anatomisi ilk olarak 1968'de Mc Neal ve daha sonra 1977'de Blacklock ve Boushill tarafından tanımlanmıştır. Bu sınıflama halen günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat periferik zon, transisyonel zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterik

zondan oluşmaktadır (Şekil 1).^{35,36} Preprostatik ve prostatik üretrayı birbirinden ayıran açıdan transizyonel zonun kanalları köken alır ve preprostatik sfinkterin altından geçerek onun lateral ve posterior yüzlerinde seyreder. Normalde transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur. Farklı bir fibromusküler bant dokusu transizyonel zon ile geri kalan glandüler kompartımanları birbirinden ayırır. Bu ayırım TRUS ile rahatlıkla görülür. Yaklaşık olarak prostat adenokarsinomun %20'si bu zondan köken alır. Şekil 1'de prostatın bölgesel anatomisi görülmektedir.



Şekil 1. Prostatın bölgesel anatomisi

Prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturan santral zonun kanalları ejakulatuar açılma bölgesinin çevresinden çepeçevre olarak köken alır. Bu zondaki glandlar, yapısal ve histokimyasal olarak geri kalan prostat glandlarından farklıdırlar ve bu glandların Wolf kanallarından kaynaklandıkları düşünülmektedir. Adenokarsinomaların %1-5 arasında bu zondan kaynaklandıkları düşünülmekte ise de komşu zonlardaki kanserler tarafından infiltre edilebilir. Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge bu alanda

belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeniyle anatomik olarak zayıf bir bölge oluşturmaktadır.³⁷

Periferal zon, prostatik glandüler dokunun çoğunu (%70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanır, ayrıca bu zon kronik prostatitte en sık etkilenen zondur.³⁴

Anterior fibromusküler stroma genellikle glandüler elemanlardan yoksun olan, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Preprostatik sfinkter verumontanumun superiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşan ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır.^{36,38,39}

2.1.4. Vasküler Dolaşım

Prostatın arteriyel dolaşımı genellikle inferior vezikal arterden köken alır ve bu arterler beze yaklaştıkça, üretral ve kapsüler olmak üzere iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeyi posterolateralinden penetre eder ve üretraya paralel olarak içe doğru seyrederek. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşır son olarak üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonun beslemek için üretraya paralel olarak kaudale döner.

Prostatik arterin ikinci ana dalı olan kapsüler arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernoöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyrederek ve pelvik diyaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik açıyla deler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip eder. Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğundur.³⁴

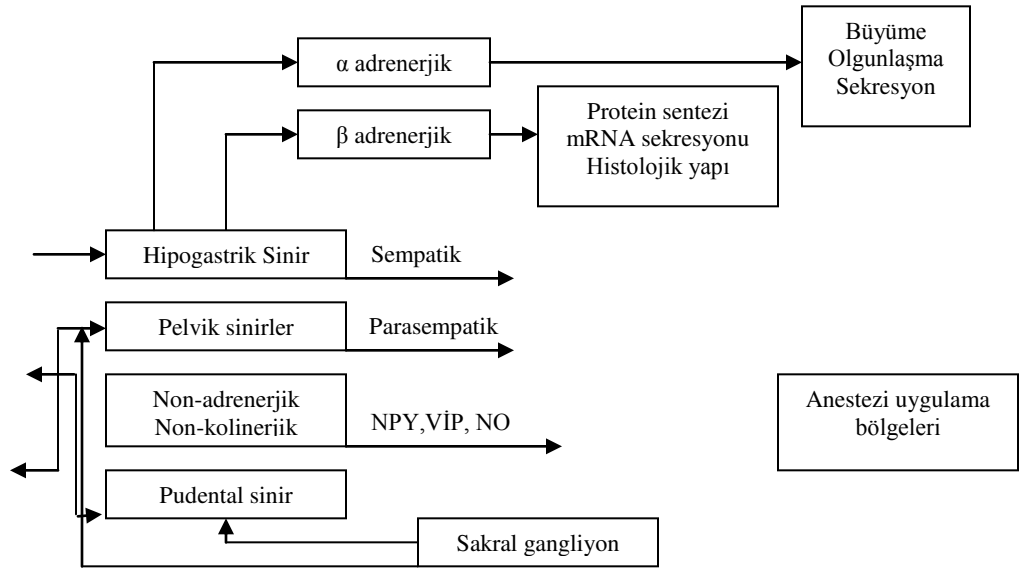
2.1.5. İnervasyon

Pelvik organların otonomik sinirler tarafından inervasyonu adrenerjik, kolinerjik ve adreno-kolinerjik olmayan peptiderjik sinir lifleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Prostatı pelvik (parasempatik) ve hipogastrik (sempatik) sinirlerden oluşan pelvik ganglion dalları inerve eder.⁴⁰ Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanır ve sekresyonu uyarır. Sempatik

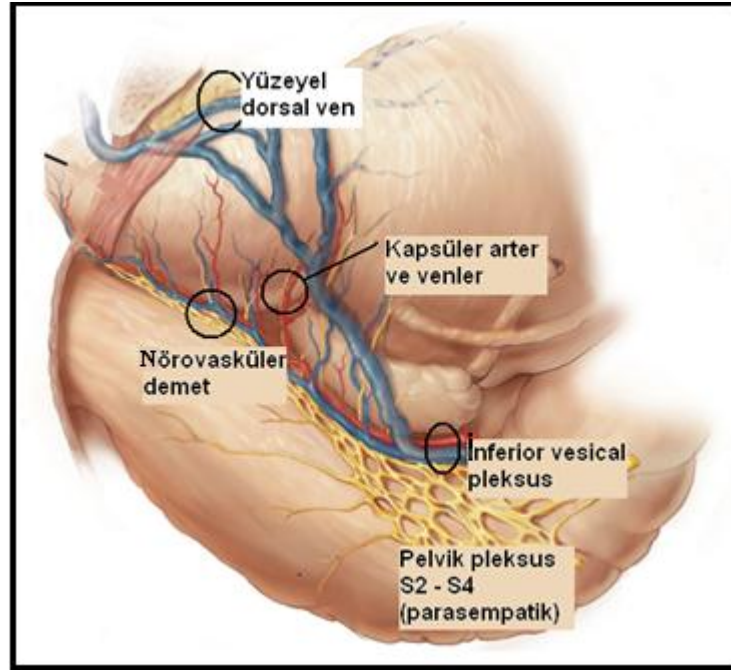
lifler kapsül ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonunu sağlar. Prostatik inervasyon ejakülasyon ve işemenin kontrolünü idare eder.⁴¹ Prostat intramural ganglialar gibi tek tek ayrımı zor olan birçok siniri içeren zengin bir sinir dağılımına sahiptir. Sempatik lifler; spinal kordun son 3 torasik (T10-12) ve ilk 2 lomber (L1-2) segmentlerin gri cevherlerinin lateral sütunlarından oluşur. Lomber sempatik paravertebral zincirden geçer ve süperior hipogastrik plexus ve sempatik trunkusun pelvik uzantıları aracılığıyla pelvik plexusa ulaşır. Süperior hipogastrik plexus; çöliak plexus ve iki hipogastrik sinire ayrılan ilk 4 lomber splanik sinir tarafından oluşturulur.^{40,42-46} Prostat diğer kromafin organlardan 5-6 kat daha fazla sempatik sinir dağılımına sahiptir.⁴⁷

Parasempatik lifler; S2-4 sakral spinal sinirlerin intermediolateral sütunlarından köken alır. Pelvik splanik sinir olarak ortaya çıkarlar, hipogastrik sinirle ve sakral sempatik gangliyonlardan gelen dallarla pelvik (inferior hipogastrik) plexusu oluşturmak için birleşirler.^{34,48}

Pelvik plexus; kaudal kısmı, prostatı inerve eder ve kavernoza sinirleri oluşturur.⁴⁹ Seminal veziküllerin uçlarından geçtikten sonra, bu sinirler lateral endopelvik fasya ile Denonvillier fasyasıyla birleşim noktasına kadar uzanırlar.⁴⁵ Prostatın posterolateral sınırında rektum önünde ve prostatik kapsül damarların lateralinde seyrederler.^{41,50} Bu yapı nörovasküler demet olarak adlandırılır. Prostatik cerrahi sırasında, özellikle saat 5 ve 7 lokalizasyonunda olmak üzere apekte bu sinirler yaralanmaya açıktır. Bu demetten çıkan bazı sinir lifleri prostat kapsülünü perfore ederek sonlanırlar. Pelvik plexusun anterior dallarından gelen diğer lifler mesane boynunun ön yüzü ile birleşmek için prostatın lateral yüzeyinden dolanırlar.⁴⁸ Şekil 2’de prostat inervasyonu, Şekil 3’de ise prostatın nörovasküler anatomisi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2. Prostat inervasyonu⁵¹



Şekil 3. Prostatın nörovasküler anatomisi³⁴

2.1.6. Histoloji

Prostat dokusu bağ ve kas dokusundan oluşan fibromusküler stroma ve bu yapı ile içiçe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Tubuloalveolar yapıdaki bez

dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Bez epitelyumu esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Bez içinde çoğu yerde epitelyumden lümene doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromüsküler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla verumontanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar.⁵²

Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır:

1. Prostatik sekretuar hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluşturur. Prostatik asit fosfataz ve prostat spesifik antijenin sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinilerinde değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Bu hücreler granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz, uzun kolumnar hücrelerdir. Keratin 8 ve 18'e karşı pozitif antikör yanıtı verirler. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir.

2. Bazal hücreler: Bazal membranda bulunurlar. Sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücreler gibi PAF ve PSA için boyanma göstermezler. Keratin 5 ve 15 içerirler. Bu hücrelerin androjen reseptörü yoktur. Bazal hücrelerin sekretuar hücreler ve ayrıca skuamöz transizyonel ve müsinöz epitelyuma dönüşme yetenekleri vardır.

3. Transizyonel epitel: Ekskretuar kanallarda ve üretrada bulunur.

4. Endokrin-parakrin hücreler: Normal prostatta az sayıdadır. Serotonin, kalsitonin ve somatostatin gibi çok sayıda peptidin yapılmasından sorumludur.

2.1.7. Fizyoloji

Prostat bezi içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazalar içeren ince, sütsü, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensdeki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteristatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak

bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olup molekül ağırlığı 29 kilodaltondur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir markerdir.

Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar.⁵³

2.2. Prostatitler

2.2.1. Tanım

Prostatit, prostatın inflamasyonu demektir.⁴² Prostatit geleneksel olarak, hem infektif bir kökene sahip olduğu kabul edilen akut ve kronik bakteriyel prostatiti hem de hiçbir infektif etkenin saptanmadığı, kökeni birçok faktöre dayanan (multifaktöriyel) ve çoğu olguda da belirsiz olan 'prostatit sendromu' terimini, ya da daha güncel deyimle, KPAS'yi kapsayagelmiştir.⁵⁴ Prostatit ve KPAS, prostatta lokalize inflamasyon ve infeksiyon semptom ve bulgularıyla teşhis edilir.⁵⁴ Prostatit sendromu, semptomlara ek olarak prostata özgün sekresyonların kültürü, mikroskopisi ve segmental idrar örnekleri ile tanımlanan ve sınıflanan bir sendromdur.⁵⁵

2.2.2. Epidemiyoloji, Prevalans, İnsidans ve Demografik Faktörler

Hekimlerin prostatit teşhisinin toplam prevalansı 1992-1996 yılları arasında %11 bulunmuştur.⁵⁶ Kanada'da 5000 pratisyen hekim ve 545 üroloğun katıldığı bir çalışma da toplam prevalans %9,7 olarak bulunmuştur.² Kuzey Finlandiya'da yapılan epidemiyolojik

bir çalışmada toplam prevalans %14,2 olarak bulunmuş olup bunların %27'sinin en az bir yıl önce prostatit atağı geçirdiği ve %16 oranında süregelen semptomları olduğu bildirilmiştir.¹ Prostatitle ilgili yapılan demografik bir çalışmada ortalama yaş 42, semptom süresi ortalama 6,9 yıl bulunmuştur ve 36-65 yaş arası tanı konan hastalar, 18-35 yaş grubundan belirgin olarak fazladır. Yaşa spesifik insidans oranları akut prostatit için 2. ve 5. dekad arasında en yüksek, kronik prostatit içinse 5. dekadın ortasına kadar düşük bulunmuştur. Ayrıca beyazlarla siyahlar arasında prostatit sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Düşük gelir ve düşük eğitim düzeyi daha şiddetli semptom indeksi ile ilişkili bulunmuştur. Yaş, ırk ve yaşam statüsü toplam semptom skoruyla ilişkili bulunmamıştır.⁵⁷ Dünya üzerinde prostatit ile ilişkili yılda yaklaşık 8 milyon poliklinik hastasının başvurduğu bildirilmektedir.⁵ Erkeklerin yaklaşık %8,2'si hayatlarının bir noktasında prostatit geçirir. Toplum tabanlı çalışmalarda tahmini aralık %2,2 ile %16 arasındadır.^{2,6,7,58-61} Prostat CA ve BPH yaşlı erkekleri etkilerken prostatit tüm yaşlarda erişkin erkekleri etkiler.^{6,58} Prostatit 50 yaşın altındaki erkeklerin %11,5 ve 50 yaşın üstündeki erkeklerin %8,5'de görülür.² Prostatit ve cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi olanlar aynı zamanda yaşa bağlı artmış rekürren episod riski taşırlar.^{6,61,62} Artan fiziksel ve cinsel aktivite sıklığının Afrika kökenli Amerikalılarda koruyucu olduğu görülmüştür.^{6,62}

Prostat tedavisinin maliyeti iki milyon kliniğin ortak durum muhasebesine göre 84 milyon dolardır. Her hasta için yıllık gider \$ 6500 olarak gösterilmiştir.⁶³ Prostatit hakkında rapor edilen oranlar Kuzey Amerika'da, Avrupa'da ve Asya'da benzerdir.⁶⁴ Şikayetlere ek olarak prostatit sendromu finansal gider, ciddi fiziksel ve duygusal stresten kaynaklanır.⁶⁴

2.2.3. Tarihçe

Tıp profesyonellerinin prostatit tanısı ve tedavisi ile uğraşmaları yeni değildir. 1800'lerin sonunda prostatit semptomlarının gelişiminin tekrarlayıcı perineal travma (ata binmek ya da at arabasına kötü bir şekilde yerleştirilmiş sert koltuklar üzerinde sürücülük yapmak) ve aşırı ya da anormal cinsel oyunlar ile ilişkili olduğuna inanılmakta idi. Mikrobiyoloji'de Pasteur öncesi ve antibiyotiklerin ortaya çıkması öncesindeki dönemde prostat enfeksiyonu, potansiyel olarak temel bir fatal tıbbi problem idi. Antibiyotik tedavisinin ortaya çıkmasından sonra prostat abseleri, aynı şekilde meydana gelmekle

birlikte daha az sıklıkta görülmüş ve akut bakteriyel prostatit ile ilişkili olup kronik prostatit sendromları ile birlikte görülmemişlerdir. Binlerce hasta üzerinde 1920 ve 1930’lu yıllarda gerçekleştirilen büyük boyutlu ve özenli bakteriyel lokalizasyon çalışmaları sunulmuş ve yayınlanmıştır. Bu alandaki araştırmacılar tarafından tüm prostatit semptomlarının daha ziyade Gram pozitif organizmalar olmak üzere bakteriyel patojenlere ikincil olduğu sonucuna varılmıştır. Daha sonra 1950’ler ve 1960’larda ise kültürde üretilen bakterilerin gerçekten semptomlara neden olup olmadığı soruları ortaya çıkmıştır. Ed Meares ve Thomas Stamey, 1968’de erkek alt idrar yolunda bakterilerin segmental lokalizasyon yöntemi olarak kendi 4 lam yöntemlerini ortaya koydular. Son 5 yıl içinde yapılan çalışmalarda prostatit tedavisinde radikal değişiklikler yapılmıştır (Tablo 1’de prostatitin tarihsel akış sırası gösterilmiştir.).^{4,65}

Tablo 1. Tarihsel akış sırası

350 M.Ö.	prostat bezi ilk olarak tanımlandı
1815	Prostat inflamasyonu tanımlandı
1838	Prostatit patolojisi tanımlandı
1893	Klinik bir antite olarak prostatit
1906	EPS mikroskopisi
1913	EPS kültürü
1926	Bakterilerin rolü ortaya kondu
1927	Bakteriyel lokalizasyon çalışmaları
1928	İntraprostatik reflü tanımlandı
1936	Örnek elde edilmesi için prostat masajı
1938	Alt idrar yolu obstrüksiyonunun rolü
1957	İnflamasyon, bakteriyel bir süreç olmayabilir
1961	10-15 WBC/HPF – EPS inflamasyonu için altın standart
1967	Semptomlar, histoloji, WBC sayım ve EPS kültürü arasındaki ilişkinin kötü olduğu tespit edildi
1968	Meares ve Stamey 4-bardak testi
1978	Geleneksel sınıflama sistemi
1995	NIH sınıflama sistemi
1999	NIH kronik prostatit semptom indeksi

2.2.4. Etiyoloji ve Patogenezi

Üretral inflamasyona neden olan organizmaların potansiyel olarak prostat bezi içine reflüye neden olabilmekte ve şartların uygun olması durumunda ise prostat kanalları ve asinusların içi ve çevresindeki inflamasyon senaryosundan sorumlu olabilmektedir.

Prostat enfeksiyonunun bulaşma yolları: 1) Üretradan asendan yol, 2) Bakterilerin rektumdan doğrudan veya lenfojen yolla yayılımı, 3) Posterior üretraya boşalan prostat

kanalları içine infekte idrarın reflüsü ve 4) Hematojen yol. En sık yayılım yolu asendan enfeksiyon ve enfekte idrarın prostat kanallarına reflüsüdür.⁶⁶

Bakteri prostatitinde en sık etkenler saptanan aerobik Gram-negatif basillerdir.⁶⁴ Üropatojenik bakteriler (*E. coli*, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas* türleri, diğer Enterobakteriler),^{67,68} büyük olasılığı olan prostat patojenleri (Gram- pozitif enterokoklar ve *staphylococcus aureus*),^{67,69} muhtemel prostat patojenleri (*Chlamydia* türleri,⁷⁰ *Mycoplasma* türleri,⁷¹ anaerobik bakteriler,⁷² *Corynebacterium* türleri⁷³). Potansiyel prostat patojenleri (Biofilm oluşturan bakteriler,⁷⁴ Virüsler (herpes simplex tip 1 ve 2, cytomegalovirüs),⁷⁵ diğer kriptik kültürü yapılmayan mikro organizmalardır.⁴

E. coli' nin bakteriyel prostatta görülen en yaygın patojen olduğuna ve onun hemen arkasından gelen türün ise enterokok türleri olduğuna inanılır.⁷⁶

Vakaların %50 ile %80'inde *E. coli* ve %10 ile %30'dan *Klebsiella* ve *Proteus* sorumlu mikro organizmadır.⁶⁴ Enterokok türleri vakaların %5 ile %10'u ve *Pseudomonas* türleri ise vakaların %5'inden daha azını içermektedir.⁶⁴ Prostat bezi antibakteriyel kaynakların üretimini ve prostatik üretranın idrara çıkma boşalma yoluyla mekanik boşaltımını da içeren birkaç doğal savunmaya sahiptir. Fakat, sekresyonların periferik kanallardan yeterli derecede süzülmemesi veya intraprostatik duktal reflü iltihaplanmaya, fibroze veya taşlara yol açabilir.⁶⁴ Prostatitin başlamasında ve ilerlemesinde iki ana anatomik anormalliğin bir rol oynayabileceğine inanılmaktadır: obstrüksiyon ve reflü. Mesane boynu hiperplazisi, benign prostat hiperplazisi, eksternal sfinkter dissinerjisi, üretral darlık, meatal stenoz ya da fimozisin neden olduğu alt idrar yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak yüksek basınçlı disfonksiyonel idrar yapma meydana gelebilmektedir. Böyle bir obstrüksiyonun neden olduğu yüksek basınçlı türbülans, üretra içindeki idrarın akım karakteristiklerinde değişikliğe neden olmakta, bakterilerin distal üretradan prostatik üretra alanı içine doğru uygun bir şekilde sürüklenmesine neden olabilecek akımlar ve ters girdaplar oluşturmaktadır.⁴ Hastanın kişisel prostat anatomisinde prostat kanalının prostat üretrası içine daha az kesin bir şekilde temas etmesi durumunda intra prostatik reflü için potansiyel bir senaryo mevcut hale gelmektedir. Potansiyel olarak zararlı toksik içeriği olan (potasyum, immünojenik proteinler gibi) veya prostat üretrası içine sürüklenen yada geçen

mikro organizmaların olduğu idrar, prostat kanalları içine ve hatta asinuslar içine reflü olabilir.⁷⁷⁻⁷⁹

Kronik prostatitli hastaların çoğunda belirgin klinik bulgular olmasına karşın prostatta bakteriyel kolonizasyon ya da infeksiyon kanıtına rastlanmaz.⁸⁰ Bu hastalara uygulanan antibiyoterapi çoğu zaman geçici fayda sağlar.⁸¹ Bu hastalar seksüel aktivite ile şikâyetlerin başladığını ifade ederler ve sıklıkla bir üretrit epizodu geçirmişlerdir. Bu organizmalar kültürde üretilmediklerinden dolayı yol açtıkları prostatit sendromu ‘Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (CP/CPPS)’ olarak tanımlanır.⁸¹ Tekrarlayıcı perineal travmanın kronik perineal veya pelvik ağrıya yol açtığı bilinmektedir. Bu durum tıbbi literatürde ilk olarak ata binmek, daha yakın bir dönemde ise uzun süre bisiklete binenlerde tanımlanmıştır ve klinisyenler genellikle bu sendromun birçok kamyon, traktör, ve ağır vasıta şoföründe ortaya çıktığını bilmektedirler.⁴ Bağışıklık sistemi, büyük olasılıkla prostat inflamasyonuna ve buna bağlı semptomlara neden olan olayların başlatıcısı olmamakla birlikte inflamasyon patogenezinde ve ilerlemesinde belirgin bir role sahiptir.⁴ Birçok araştırmacı prostatitte nöromüsküler bir etiyolojiyi öne sürmektedir.^{82,83} Bu görüş ileri düzeyde araştırma gerektirmektedir.⁸⁴

2.3. Klinik Bulgular

Akut bakteriyel prostatit ürolojik acil müdahale gerektirir.⁷⁶ Akut bakteriyel prostatit hastalarında genellikle şiddetli perineal ve suprapubik ağrı, dizüri ile ilişkili irrite edici ve obstrüktif idrar yapma semptomları ve olguların büyük bölümündeki ateş ile jeneralize ağrılar ve sızılar gibi akut lokal ve sistemik semptomlar bulunmaktadır.⁶ Akut prostatitte, prostatın şişmiş ve hassas olduğu, parmakla (dijital) rektal muayenede (DRM) anlaşılabılır.⁸⁵ Prostat masajı bakteriyemi riskinden dolayı kontrendikedir.^{6,64,85} Palpasyonda prostat çoğunlukla normaldir.⁸⁵ Laboratuvar bulgusu olarak hemogramda lökositöz ve sola kayma gözlenir.⁵³ İdrarda pyuri, bakteriüri, mikroskopik ya da makroskopik hematüri görülebilir. Tanı klinik bulgular, fizik muayene, tam idrar tahlili ve orta akım idrar kültürü ile konur.⁸⁶ Akut idrar retansiyonu, prostat absesi gelişimi ve bunların üretra, rektum ya da perineye açılması, sistit, pyelonefrit, epididimo orşit gelişebilir. En tehlikeli komplikasyon ise septik şoktur.⁸⁷

Kronik bakteriyel prostatit: klasik olarak genellikle aynı mikro-organizma ile tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile ortaya çıkar.⁷⁶ Bu hastaların çoğu, antimikrobiyal terapi sonrası yeni prostatit atağına kadar asemptomatik kalmaktadır. Bu hastaların hasta görünümüleri yoktur, fakat rahatsız edici boşaltma semptomları ile testis, alt sırt veya perineal rahatsızlıktan şikayet edebilirler.⁷⁶ Kronik prostatit ile ilgili ağrı çoğunlukla perineal ve derin pelvik lokalizasyondadır. Muayenede, prostata dokunulduğunda normal gibi gelebilir fakat aynı zamanda sezilebilir panik veya hastalık yaşaya bilirler.⁷⁶ Muayenede büyük prostat taşları mevcut ise krepitasyon alınabilir. İşeme semptomları genelde BPH'ne benzer şekilde sıkışma hissi, pollakiüri, noktüri, dizüri, yavaş idrar akışı, idrarı boşaltmada zorlanma, mesanenin yetersiz boşaltımı şeklindedir. Bazı hastalarda anal sfinkter spazmı vardır.⁸⁶

2.4. Histopatoloji

Patologlarca prostatit, prostat parenkimi içerisinde inflamatuvar hücre sayısının artması şeklinde tanımlanır.⁸⁸ Kronik prostatitte histolojik bulgular nonspesifiktir. En sık gözlenen inflamasyon paterni prostat asinilerinin hemen komşuluğundaki stromada gözlenen lenfositik infiltrasyondur.^{89,90} İnflamatuvar yapının yoğunluğu; dağınık lenfositik görünümünden yoğun lenfoid nodüllerine kadar değişkenlik gösterebilir. Stromal lenfositik infiltrasyonlar sıklıkla periglandüler inflamasyonla birlikte dir. Yaygın, küme şeklinde ve daha az sıklıkta lenfositik nodüller ile dağınık şekildeki plazmositler, fibromusküler stromada duktuslar ve asinilere aşık ar bir ilişki olmaksızın gözlenirler. Granülo matöz prostatit; bol miktarda histiyosit, lenfosit ve plazmosit içeren lobüler, mikst İnflamatuvar infiltrasyonlarla karakterize histolojik paterni olan non spesifik bir yapıya sahiptir.

2.5. Sınıflandırma

Prostatitler geleneksel olarak: 1) Akut bakteriyel prostatit, 2) Kronik bakteriyel prostatit, 3) Kronik abakteriyel prostatit ve 4) Prostatodini olarak sınıflandırılmışlardır.⁹¹ Bu sınıflama kullanışlı, ancak yanıltıcıdır. Bu nedenle Uluslararası Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health-NIH) ve Uluslararası Böbrek, Sindirim ve Diabet Hastalıkları

Enstitüsü (National Insitute of Diabetes and Digestive Kidney Disease-NIDDK) Aralık 1995'te, Bethesta, Maryland'de toplanmış ve alt üriner sistem lokalizasyon testi sonuçları temel alınarak yeni sınıflandırma oluşturulmuştur (Tablo 2).⁹²

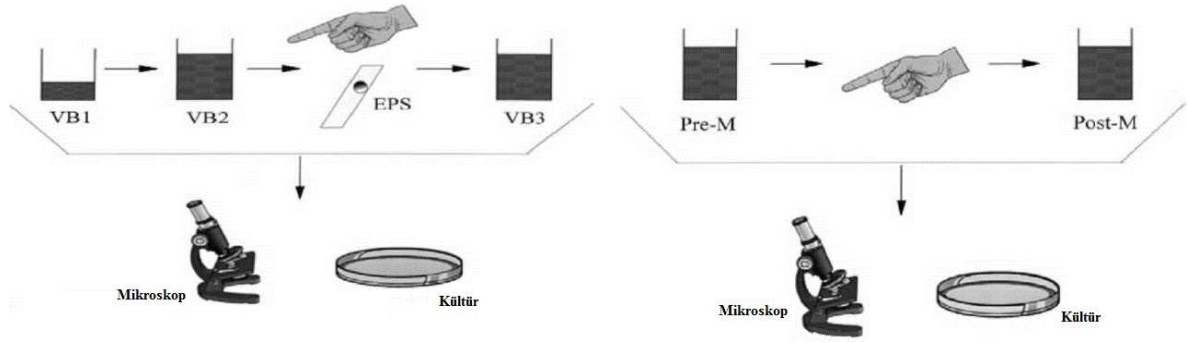
Tablo 2. NIH'in prostatit sınıflandırılması⁶

KATEGORİ-1	Akut bakteriyel prostatit	Prostat glandının akut enfeksiyonu
KATEGORİ-2	Kronik bakteriyel prostatit	Prostat glandının kronik enfeksiyonu. Yineleyen üriner enfeksiyon
KATEGORİ-3	Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS)	En az 3 aydır süren genito-üriner ağrı ile birlikte değişken işeme semptomları ve cinsel semptomlar. Prostata lokalize üropatojen gösterilemiyor
KATEGORİ-3A	İnflamatuvar KPAS	Semen, EPS' de veya VB3'te anlamlı sayıda lökosit var
KATEGORİ-3B	İnflamatuvar olmayan KPAS	Semen, EPS' de veya VB3'te anlamlı sayıda lökosit yok
KATEGORİ-4	Asemptomatik İnflamatuvar Prostatit-AEP	Biyopsi, semen, EPS VB3'te inflamasyon bulguları; semptom yok
EPS= expressed prostatic secretion; masajla elde edilen prostat sıvısı; VB3= voiding bladder 3; masaj sonrası üçüncü ilk idrar örneği		

2.6. Alt Üriner Sistem Lokalizasyon Testleri

Meares ve Stamey 1968'de prostatitli hastalarda üretral, mesane ve prostat enfeksiyonlarının ayırt edilmesinde dört bardak idrar toplama tekniğini tanımlamış ve dört dekattır bu teknik alt üriner sistem sendromunun değerlendirilmesinde 'altın standart' olarak kabul edilmiştir (Şekil 4).⁹³ Dört lam testi, klinik hassasiyet oluşturur. Test sırasında sünnetsiz hastalarda prepisyum retrakte edilmeli ve glans cildi temizlenmelidir. İlk alınan idrar örneği (VB 1) üretral spesimeni temsil eden ilk 10 ml'lik idrardır ve bakteri ya da lökositin bulunması üretriti gösterir. Orta akım idrar örneğindeki (VB 2) mesanedeki idrarı temsil eder ve üropatojenik bakteriler ise hastada primer ya da eşlik eden sistit olduğunu gösterecektir. Prostat salgısı ya da prostat masajı sonrası idrar örneğinde (VB 3) üropatojenik bakterilerin gösterilmesi, aynı bakterilerin VB 1 ve VB 2 örneklerinde bulunmaması durumunda bakteriyel prostatit tanısı konulmasına yol açacaktır. Herhangi bir üropatojenik bakterinin kültüre edilmediği hastalarda alınan prostat salgılarında (EPS) ya da prostat masajı sonrası idrar sedimentinde (VB 3) beyaz kan hücrelerinin bulunması, hastada prostat inflamasyonu olduğu anlamına gelecektir. Örneklerin tümü kültüre gönderilir. Elde edilen bu materyaller ayrı ayrı Mc Conkey besiyeri ve kanlı agara ekilerek

24-48 saatlik inkübasyon sonrası oluşan kolonilerin sayısı değerlendirilir. Ayrıca santrifüje edilmiş VB1, VB2, VB3 ve EPS, mikroskopla 40'lık büyütme altında incelenir. Kültürde üretral örneğin bakteri sayımı, prostatik örneklerdeki sayımı anlamlı derecede (en az 10 katı) aşarsa organizmalar üretrada lokalizedir. Aksi doğru ise enfeksiyon prostatta lokalizedir. Mikroskopta büyük büyütme alanında 10 veya 10'dan daha fazla lökositin görülmesi anlamlıdır. VB1'de yoğun İnflamatuvar hücre bulunması durumunda üretrit, VB2'de inflamasyon durumunda sistit, EPS ve/veya VB3'te inflamasyon bulunması halinde prostat kaynaklı inflamasyon düşünülür. Ayrıca lipid yüklü makrofajların görülmesi prostatik inflamasyonun varlığıyla iyi bir korelasyon gösterir.⁵³ Halen altın standart olarak kabul edilmesine rağmen çok az ürolog rutinde bu testi kullanmaktadır.⁹⁴ Bir çok çalışmada klinisyenlerin az ya da çok oranda bu zaman alıcı ve pahalı testi kullanmadıklarını doğrulanmıştır.^{95,96,97} Bu test yerine basit, pratik ve klinikte yararlı bir yöntem önerilmektedir.⁹⁸ Pre ve post masaj testi (PPMT)'de; (Şekil 4) prostat masajından önce orta idrar örneği alınır (pre-M). Kuvvetli bir prostat masajının hemen ardından ilk idrar örneği alınır (post-M). Her iki örneğin bir bölümü kültür için gönderilir. Bir bölümüyle de santrifüjle elde edilen sediment lökosit açısından incelenir. Masaj öncesi idrar örneğine göre masaj sonrası idrar örneğinde üropatojen bakteri sayısının önemli ölçüde arttığı hastalarda kategori 2 prostatitten kuşkulunılır. Tanıyı doğrulamak için bu hastalara klasik bir 4 bardak testi yapılır. Ya da basit ilk idrar ya da üretral sürüntü kültürü yapılarak üretral kontaminasyon ile prostat kolonizasyonu ayırt edilir. Doğrulama gerektiren hasta oranının %5'ten az olduğu sanılmaktadır.⁵³ Pre ve post masaj testi (PPMT) Tablo 3'de yorumlanmaktadır.⁹⁹



Şekil 4. Meares Stamey dört bardak testi ve Pre/Post masaj testi (PPMT)⁵³

Tablo 3. Dört lam testi (Meares-Stamey) ile iki lamli masaj öncesi ve sonrası testin (PPMT) yorumlanması

TEST		MEARES-STAMEY				PPMT	
ÖRNEK		VB1	VB2	EPS	VB3	Pre-M	Post-M
KAT 2	WBC	-	+/-*	+	+	+/-*	+
	KÜLTÜR	-	+/-*	+	+	+/-*	+
KAT 3 A	WBC	-	-	+	+	-	+
	KÜLTÜR	-	-	-	-	-	-
KAT 3 B	WBC	-	-	-	-	-	-
	KÜLTÜR	-	-	-	-	-	-

2.7. Kronik Prostatitli Hastaların Değerlendirilmesi

Akut ve kronik bakteriyel prostatitin tanısı klinik bulgular ve lokalizasyon testleri ile kolaylıkla konurken, kategori 3 kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunun tanısı altta yatan olası nedenler dışlanarak konulabilir.¹⁰⁰ Bu yüzden 3 aşamalı bir değerlendirme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 4).¹⁰⁰ Tüm hastalara yapılması gereken basit testler; anamnez ve rektal muayeneyi de içeren fizik muayene ve tam idrar tahlilidir.

İleri değerlendirme tedavinin uygulanması ve tanımı için önerilir, ancak zorunlu değildir. Semptom indeksi, alt üriner sistem lokalizasyon testi, idrar akım hızı ölçümü ve rezidü idrar ölçümünü içerir.⁵³

Bazı değerlendirmeler seçilmiş hastalarda yapılmalıdır. İdrar sitolojisi makroskopik veya belirgin mikroskopik hematürisi olanlarla, irritatif işeme semptomları ve/veya idrarda yanma şikayeti olanlarda endikedir.¹⁰¹ Semen, açık bir şekilde bazı prostatik ve seminal

veziküler sıvılar içermektedir, ancak elde edilen prostat salgısı (EPS) mikroskopisi ile kültüre yönelik semen analizi ile kültürün karşılaştırıldığı çalışmalarda güçlü bir korelasyon ortaya konmamıştır.¹⁰²

Üretral sürüntü üretral akıntı, dizüri ya da üretra/penis ağrısı veya ‘kaşıntısı’ yakınmaları olan herhangi bir hastada gonore ve aynı zamanda *chlamydia* gibi bakterilere yönelik yapılır.¹⁰²

Akut bakteriyel prostatit, PSA düzeyinde anlamlı artışlara neden olabilmekte ve bazı hastalarda ise 50-100 ng/ml gibi yüksek bir oranda artışlara yol açabilmektedir. Kronik prostatit sendromu olan hastalardaki PSA yükselmeleri ile ilişkili veriler çok daha karmaşıktır.⁶⁵

Sistoskopi, irritatif ve obstrüktif işeme semptomları veya anormal ürodinamik bulguları olan ve özellikle hematürili hastalara yapılmalıdır.¹⁰³

Transrektal ultrason prostat abselerinin tanısında yararlı sayılan iyi testlerden biridir. Bununla birlikte, kronik prostatit sendromlarında ise genellikle tanıda çok yardımcı değildir.¹⁰³

Prostat, seminal veziküller, duktus ejakulatoryuslarda patoloji düşünülen hastalara pelvik US, CT veya MR istenilebilir.¹⁰³

Ürodinami testleri, kronik prostatit hastalarının büyük bölümünde genellikle yardımcı olmamakla birlikte üroflovmetre ile işeme sonrası kalan idrar, tespitinin basit ve etkili tarama testler olduğu tespit edilmiştir. Maksimum akım hızı düşük ultrason ile (< 20 ml/s), rezidüel, idrarı yüksek olan (> 50-100 ml) ya da obstrüktif idrar yapmanın baskın semptom olduğu ve uygun tedaviye (alfa bloker tedavisi gibi) yanıtın alınmadığı hastaların alt idrar yolu ürodinamik değerlendirmesine tabi tutulması gerekir. Mesane boynunun incelenmesinde ve idrar yapma parametrelerinin değerlendirilmesinde basınç-akım çalışmaları ile birlikte videoürodinami testlerinin yapılması yardımcı olabilir. Mesane boynundaki açıklığı kötü olan (mesane boynu hiperplazisi olan) ve yüksek idrar yapma basıncı olan hastalar, mesane boynunda yapılan transüretral rezeksiyona yanıt verebilirler.

Tablo 4. Kronik prostatit sendromlu hastalarda tavsiye edilen değerlendirme

Basit Testler (Zorunlu) Öykü, Parmakla rektal muayeneyi de içeren fizik muayene Alt idrar yolu lokalizasyon testi (4 lam yada 2 lam testi)
İleri Testler (Tavsiye edilen) NIH-KPSI semptom indeksi İdrar akım hızı Rezidü idrar miktarı tayini İdrar sitolojisi
Seçilmiş Hastalar (Opsiyonel) Klinik Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) Laboratuvar Üretral değerlendirme-VBI veya kültür için sürüntü materyali, Semen analizi ve kültürü, Prostat spesifik antijen (PSA) İnvaziv çalışmalar, Ürodinamik değerlendirme Basınç akım çalışmaları Videoürodinami (akım ve EMG'yi de içeren), Sistoskopi Görüntüleme TRUS Abdominal/Pelvik Ultrason CT MRI

2.8. Semptom Skoru

Kronik prostatitteki pratik, geçerli kılınmış ve güvenilir bir semptom değerlendirme aracına yönelik gereksinimin anlaşılması üzerine Ulusal Sağlık Enstitüleri Kronik Prostatit işbirliği Araştırma Ağı tarafından geniş kapsamlı bir çalışma yürütülerek NIH/KPSI geliştirilmiştir. Dokuz sorudan oluşan bu indekste hastalıkla ilgili 3 alan araştırılmaktadır: (Tablo 5) Ağrı, (lokalizasyonu, sıklık ve şiddeti) işeme semptomları (irritatif ve obstruktif) ve semptomların hayat kalitesine etkisi. Bu alanların her biri ayrı ayrı hesaplanır. Ağrı için skor 0-21 arasında, işeme semptomları için 0-10 arasında, hayat kalitesi için 0-12 arasında hesaplanır. Üç ölçüm toplanarak bulunan total skor 0-43 arasında değişir. Kolayca uygulanabilen bu indeks, hasta ile hekim ilişkisini basitleştirip yönlendirerek, gerek klinik uygulamada, gerekse araştırma koşullarında klinisyenlerin hastalarını değerlendirip izlemeleri için son derece yararlı bir araç olabilir. Başlangıç değerlendirmesi ve tedaviye cevabın ölçülmesi açısından önerilmektedir.¹⁰⁴

NIH Kronik Prostatit Sempotom İndeksi
NIDDK fonuyla Kronik Prostatit Ortak Araştırma Ağı (Chronic Prostatitis Collaborative Research Network) tarafından geliştirilmiştir.

Ağrı ya da rahatsızlık hissi

1. Son hafta içinde şu bölgelerden herhangi birinde ağrı ya da rahatsızlık hissettiniz mi?

	Evet	Hayır
a. Rektum ile testisler arasındaki bölge (perine)	1	0
b. Testisler	1	0
c. Penisin ucu (idrar yapmayla ilişkili değil)	1	0
d. Bel altında, pubis ya da mesane bölgesinde	1	0

2. Son hafta içinde şunları hissettiniz mi?

a. İdrar yapma sırasında ağrı ya da yanma?	1	0
b. Cinsel doruk (boşalma) sırasında ya da sonrasında ağrı ya da rahatsızlık hissi?	1	0

3. Son bir hafta içinde şu bölgelerden herhangi birinde hangi sıklıkla ağrı ya da rahatsızlık hissettiniz?

0 Asla	1 Çok seyrek	2 Bazen	3 Sık sık	4 Çoğu zaman	5 Her zaman
--------	--------------	---------	-----------	--------------	-------------

4. Son bir hafta içinde hissettiğiniz ORTALAMA ağrı ya da rahatsızlığı en iyi tanımlayan sayı hangisidir?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ağrı yok										Hayal edebileceğini en şiddetli ağrı

İdrar yapma

5. Son bir hafta içinde idrarınızı yaptıktan sonra mesanenizin tam olarak boşalmadığı duygusunu hangi sıklıkla yaşadınız?

0 Hiçbir zaman	1 Beş kereden birinde	2 Yarisından azında	3 Yaklaşık yarisında	4 Yarisından çoğunda	5 Hemen her zaman
----------------	-----------------------	---------------------	----------------------	----------------------	-------------------

6. Son bir hafta içinde idrara çıktıktan sonraki 2 saat içinde yeniden idrar yapma ihtiyacını hangi sıklıkla duydunuz?

0 Hiçbir zaman	1 Beş kereden birinde	2 Yarisından azında	3 Yaklaşık yarisında	4 Yarisından çoğunda	5 Hemen her zaman
----------------	-----------------------	---------------------	----------------------	----------------------	-------------------

Semptomların etkisi

7. Son bir hafta içinde bu belirtiler normalde yaptığınız şeyleri yapmanızı ne ölçüde önledi?

0 Hiç	1 Çok az	2 Biraz	3 Çok
-------	----------	---------	-------

8. Son bir hafta içinde bu belirtiler aklınıza ne kadar takıldı?

0 Hiç	1 Çok az	2 Biraz	3 Çok
-------	----------	---------	-------

Yaşam kalitesi

9. Yaşamınızın kalan bölümünü aynen son bir haftadaki gibi bu belirtilerle yaşasanız, ne hissederdiniz?

0 Mutlu olurdum	1 Memnun olurdum	2 Çoğunlukla hoşnut olurdum	3 İkisi de (aynı ölçüde hoşnut olurdum ve hoşnut olmazdım)	4 Çoğu zaman hoşnut olmazdım	5 Mutsuz olurdum	6 Korkunç
-----------------	------------------	-----------------------------	--	------------------------------	------------------	-----------

Semptom indeks alanlarının puanlanması

Ağrı: 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 ve 4'ün toplamı = _____

Üriner semptomlar: 5 ve 6'nın toplamı = _____

Yaşam kalitesi üzerindeki etki: 7, 8 ve 9'un toplamı = _____

1. Üç ayrı puanı (ağrı, üriner semptomlar ve yaşam kalitesi) hesaplayın ve kaydedin

2. "Semptom ölçeği puanı" adı altında ağrı ve üriner puanı birlikte hesaplayın ve kaydedin.

Hafif = 0-9, orta derece = 10-18, şiddetli = 19-31

3. "Toplam puan" adı altında bir toplam puan hesaplayın ve kaydedin (yayımlı aralığı 0-43).

Hastaları başlangıçta değerlendirin ve zaman içinde her hastayı kendi kontrolü olarak kabul ederek izleyin. Bu puanları kullanarak hastalarınızı yerleşik "normlarla" da karşılaştırabilirsiniz.

Şekil 5. NIH Kronik prostatit semptom indeksi

2.9. Tedavi

2.9.1. Antibiyotikler

Antibiyotikler, akut bakteriyel prostatitte hayat kurtarıcıdır, kronik bakteriyel prostatitte tavsiye edilir ve inflamatuvar KPAS'de denenebilir.¹⁰⁵

Bakteriyel prostatin tedavisi aktif bir antibiyotik taşınma mekanizmasının olmaması ve çoğu antibiyotiğin enfekte olmuş prostat dokusuna veya sıvısına zayıf bir şekilde nüfuz etmesi nedeniyle kolay değildir. Antibiyotiklerin çoğu biyolojik sıvılarda iyonize olan zayıf asitler veya bazlardır ve prostatik epitelyuma geçişin inhibisyonuna neden olur.⁶⁴ Sadece serbest, proteine bağlı olmayan antibiyotik molekülleri dokulara girebilir. Normalde, 1000'den küçük moleküler ağırlığa sahip maddeler kılcal damarlara ait endotel hücreleri arasındaki açıklıklardan (fenestrae) geçer, ancak prostat kılcal damarları gözeneksizdir. Bir ilacın prostatik kılcal damar endotelinden ve prostatik epitelyumundan geçişi yüksek konsantrasyon gradyanına, yüksek lipid çözünürlüğüne, düşük iyonizasyon derecesine, yüksek çözünme katsayısına (pKa; iyonize olmayan bileşenlerin prostatın içerisine yayılmasına imkân veren), düşük protein bağlayıcılığına ve küçük moleküler boyuta bağlı olarak artar.⁶⁴ Bir pH gradyanı elektriksel olarak nötr moleküllerin membranlardan geçişine, iyonize olmasına ve yakalanmasına izin verir. İyon yakalanmasının prostatik ilaç konsantrasyonunu arttırabilmesine rağmen yüklenmiş fraksiyon çok açık olmayan bir antimikrobiyel role sahiptir. Florokinolonlar, prostattaki konsantrasyonların serumdaki konsantrasyonların %10'u ile %50'si olmasına imkân tanıyan, asit ve alkali ortamda farklı bir pKa'ya sahip olan zwitteriyonlardır.¹⁰⁶

Normal İnsan prostatik sıvısının yaklaşık olarak 7,3'sı pH'dür; kronik bakteriyel prostatitli bireylerde prostatik sıvı belirgin şekilde alkali hale dönüşebilir (ortalama pH, 8,34).¹⁰⁷ Prostatik antibiyotik nüfuzu ile ilgili yapılan çoğu eski çalışma genellikle asit prostatik sıvıya sahip olan köpekleri kullanmıştır. İnsanlarla yapılan çalışmalar da çoğunlukla kesip çıkarılmış prostat adenom dokusunu kullanılmıştır. Bu farklı pH değerlere sahip karışık doku ve sıvıların enfekte olmamış numuneleri genelde plasmadaki antibiyotik konsantrasyonu aşan konsantrasyona sahiptir. İnsanlarda, alkali ilaçlar (örneğin; trimetoprim ve klindamisin) yüksek prostatik konsantrasyonlara yol açan iyon tuzağından geçerler. Beta-laktamlar gibi asitli ilaçlar daha düşük seviyelere ulaşabilirler, fakat daha fazla sayıda ilaç aktif iyonlanmamış durumdadır.⁶⁴

Florokinolonlar, bakteriyel prostatiti tedavi etmek için tercih edilen antibiyotikler olarak ortaya çıkmışlardır ve %65 iyileştirme oranına sahiptir ve birkaçı bu endikasyon için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır.^{6,64}

Plazmada bulunan konsantrasyonlarla karşılaştırıldığında, ilaç seviyeleri genelde idrarda, seminal sıvıda ve prostatik dokuda olana benzer bir şekilde daha yüksektir ve prostatik sıvıda daha düşüktür (tedavi edici olsa da).^{106,107} Aynı zamanda yüksek PSA seviyeleri ile seyreden kronik bakteriyel prostat vakalarında (kronik bakteriyel prostata sahip hastaların %20'sinde), kinolonların PSA seviyelerini düşürdüğü ve bu düşüşün semptomatik çözünme ve antimikrobiyotiklerin başarısının olumlu bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.⁷⁶ Çoğu araştırmacı, florokinolonları kronik bakteriyel prostatın tedavisinde ilk sıradaki antimikrobiyotikler olmasını tavsiye ederler.⁷⁶ Bu ajanlarla ilgili bir sorun genellikle artmakta olan ve üçüncü nesil bir sefalosparin (seftazidim veya seftriakson) veya bir karbapenem (örneğin imipenem veya ertapenem) ile yapılacak tedaviyi gerektirecek florokinolon direncidir.¹⁰⁸ Farmakodinamik verilere, olgu raporlarına veya UTI'lerin tedavisi için FDA onaylarına istinaden bakteriyel prostatın tedavisi için yararlı olabilecek diğer antibiyotikler hakkında bilgi sağlamaktadır.

Penisilin G'nin zayıf prostatik konsantrasyonları başarabilmesine rağmen, piperasilin iyi derecelere sahiptir ve kronik bakteriyel prostatit tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Düşük lipid çözünürlüğe sahip zayıf asitler olmalarına rağmen sefalosporinler prostatik sıvıda veya dokuda tedavi edici seviyelere ulaşabilir.⁶⁴ Aztreonam, imipenem ve bazı aminoglikozitler, prostatik dokuda çoğu Enterobacteriaceae'nin minimum inhibitör konsantrasyonlarını aşan seviyelere ulaşabilir. Minosiklin ve doksisisiklinin prostatik konsantrasyonları denk gelen serum konsantrasyonlarının en azından %40'ı seviyesindedir. Eritromisin ve muhtemelen aynı zamanda diğer makrolitler, yüksek prostat konsantrasyonları geliştirebilirler.⁶⁴ Klindamisin ve trimetoprim kolayca prostatik sıvıya girerler ve bu ilaçların prostatik sıvıdaki seviyeleri plazmadaki seviyelerini geçebilir. Sulfametaksazol'un prostatik konsantrasyonu, trimetoprim ile sinerji gösterdiğine dair şüpheleri artıran şekilde çok daha düşüktür.⁶⁴

Akut bakteriyel prostatit, ateşin, şiddetli lokal ağrının ve genel semptomların eşlik ettiği ciddi bir infeksiyon olabilir.¹⁰⁵ Geniş spektrumlu bir penisilin, üçüncü kuşak bir sefalosporin ya da bir florokinolon gibi bakterisit antibiyotiklerin yüksek dozları paranteral yolla uygulanabilir. İlk tedavi için, bu rejimler bir aminoglikozidle kombine edilebilir. Ateş düştükten ve infeksiyon parametreleri normale döndükten sonra oral terapi uygulanmaya

başlanabilir ve toplam olarak yaklaşık 2-4 hafta sürdürülebilir.¹⁰⁵ Daha hafif olan olgularda, bir fluorokinolon oral yolla 10 gün verilebilir.¹⁰⁵ Bu kategorideki hastalarda inflamasyonun neden olduğu prostat ödemi nedeniyle obstrüktif idrar semptomları olabilir. Hasta idrarını yapamazsa ince kalibreli bir kateter yardımıyla rahatlatılmalıdır.¹⁰⁹

36-48 saat içerisinde ateş düşmezse, prostat apsesi akla gelmelidir.¹⁰⁹ Prostat muayenesinde fluktan bir kitle tespit edilmesi, antibiyotik tedavisine rağmen ateşin düşmemesi ve kliniğin gerilememesi nedeniyle olası prostat absesi tanısı için transrektal ultrasonografi gerekli olabilir. Prostat absesi varlığında tedaviye anaerobik etki gösteren antibiyotik eklenmeli ve drenaj yapılmalıdır. Drenaj transüretal, transperineal veya transrektal yolla yapılabilir. Transperineal drenaj, absenin prostat kapsülünü geçtiği yada levator kasına penetre olduğu durumlarda tercih edilmelidir.

Akut bakteriyel prostatitin tanısı basit olup tedavi genellikle başarılıdır. Bu hastaların çok az bir kısmında süreç kronikleşebilir.

Kronik bakteriyel prostatitin tedavisi kültür ve hassasiyet sonuçları elde edilinceye kadar genellikle geciktirilebilir. Kinolon (norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin, prulifloksasin ve gatifloksasin) tedavisinin sonuçları daha iyi görünmekle beraber uzun dönemde rekürens oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir.^{110,111-113} Kinolonlarla bakteriyel eradikasyon %80-90, semptomatik iyileşme oranı %50-60 civarındadır. Kinolonlar oral olarak 4-6 hafta süre ile kullanılmalıdır.¹⁰⁹ Florokinolonlar prostat ve seminal sıvıya en iyi penetre olan antibiyotiklerdir. Trimetoprim-sulfametaksazol tercih edilebilecek diğer bir antibiyotiktir.¹⁰⁹ Prostatitte bu antibiyotiğin etkinliği sulfametaksazolden ziyade trimetoprime bağlıdır. Güncel yayınlarda tedavi süresinin 12 hafta olduğu bildirilmektedir.¹⁰⁹

Aminoglikozidler ve β -laktam antibiyotikler, kronik prostatit tedavisinde kullanılmazlar. Tetrasiklin veya eritromisin, intraseplüler bir bakteri saptanırsa verilebilir.¹¹⁴

Kronik bakteriyel prostatitte ve inflamatuvar KPAS'de (NIH tip 3 A) önerilen antibiyotikler, Tablo 6'da avantajlarıyla ve dezavantajlarıyla listelenmiştir.

İntraprostatik antibiyotik enjeksiyonu kontrollü denemelerde değerlendirilmemiştir ve ancak, oral tedaviyle infeksiyonu ortadan kaldırmakta başarısız olunursa düşünülmelidir.¹⁰⁵

Tablo 5. Kronik bakteriyel prostatitte antibiyotikler

Antibiyotik	Avantajları	Dezavantajları	Öneriler
Florokinolonlar	Farmakokinetiği uygun, prostata mükemmel penetrasyon, biyoyararlanımı iyi, oral ve parenteral farmakokinetiği eşdeğer, tipik ve atipik patojenlere ve <i>Pseudomonas</i> 'a karşı iyi aktivite İyi güvenlik profili.	Materyale bağımlı olarak: İlaç etkileşimleri, Fototoksiste, santral sinir sisteminde oluşan yan etkiler	Önerilir
Trimetoprim	Prostata iyi penetrasyon Oral ve parenteral formu mevcut, göreceli olarak ucuz, monitorizasyon gereksiz, sık rastlanan patojenlere karşı aktif	<i>Pseudomonas</i> , bazı enterokoklar, bazı enterobakterilere karşı aktivitesi yok	Göz önünde tutulmalı
Tetrasiklinler	Ucuz, oral ve parenteral formu mevcut, <i>Chlamydia</i> ve <i>Mycoplasma</i> 'ya karşı iyi aktivite	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> karşı aktif değil. <i>Staphylococcus</i> , <i>E. coli</i> , diğer enterobakteriler ve enterokoklara karşı güvenilir aktivite, böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kontrendike, cilt hassasiyeti riski	Özel endikasyonlar için saklanmalı
Makrolidler	Gram-pozitif bakterilere karşı makul aktivite, <i>Chlamydia</i> 'ya karşı aktif, prostata iyi penetrasyon, göreceli olarak toksik değil	Destekleyici klinik çalışma bilgisi az, gram-negatif bakterilere karşı güvenilir aktivite	Özel endikasyonlar için saklanmalı

2.9.2. Antibiyotikler ve α -Bloker Kombinasyonu

Yapılan ürodinami çalışmaları, kronik prostatitli hastalarda üretral kapanma basıncının arttığını göstermiştir.¹⁰⁵ İnflamatuvar KPAS'de (Tip 3A+ B), α – blokerleri ve antibiyotikler ile yapılan kombinasyon tedavisinin, tek başına uygulanan antibiyotik tedavisinden daha yüksek bir iyileşme oranı sağladığı bildirilmiştir. Bu birçok üroloji uzmanının desteklediği bir tedavi seçeneğidir.¹⁰⁵

2.9.3. Alfa Redüktaz İnhibisyonu

Finasterid, KP/KPAS’de yarar sağlamak için küçük, zayıf kontrollü denemelerde gösterilmiştir. Yapılan sınırlı sayıdaki kontrollü çalışmalarda finasteridin kategori 3A ile ilgili inflamasyon, ağrı ve işeme zorluklarına olumlu etkisi olduğunu desteklemektedir.^{115,116}

2.9.4. Prostat Masajı

Uzun yıllardır prostat masajı prostatit tedavisinde kullanılmıştır. Teorik olarak prostat masajı obstrükte olan prostat kanallarını drene etmekte, prostat asiner ve duktal prostat sekresyonu drenajını iyileştirmekte ve belkide lokal prostat kan akımında geçici iyileşme sağlamaktadır. Bu bulgular halen anektodal olarak kalmakla birlikte hastanın prostat masajı ile semptomlarında iyileşme bildirmesi durumunda tekrarlayıcı prostat masajı tedavisi düşünülmelidir.

2.9.5. Anti-inflamatuvar Tedavi

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunun tedavisinde sıklıkla önerilmektedir. Siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin yapımını azaltırlar. Tedavi edici dozda semende ve idrarda prostaglandin miktarı azalır. Prostaglandin E1 ve E2’nin ödem yaptığı bilinse de vasküler geçirgenliği ve lökosit migrasyonunu artırdıkları şüphelidir. Nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek siklooksijenaz dışındaki enzimleri de bloke ederler. Prostaglandinler ağrı reseptörlerini duyarlılaştırırlar. Bunların inhibisyonu ağrıyı azaltır.⁵³

Allopürinolün nonbakteriyel prostatitte iyileştirici etkisi rapor edilmiştir.¹¹⁷ Prostatik duktuslara idrar reflüsünün inflamasyon ve ağrıya neden olduğu hipotezine dayandırılmıştır. Allopürinol, idrar ve EPS’de ürat konsantrasyonunu plaseboya göre anlamlı şekilde düşürmektedir. Ancak, bu çalışmada iki grup arasında lökosit sayısı arasında anlamlı fark bulunamamıştır.¹¹⁸

Birkaç çalışmada sitokinlerin rolü araştırılmıştır.¹¹⁹ IL-1P ve TNF-a, EPS ve semende kategori 3A hastalarda, kategori 3B hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Fakat sitokinler

ve lökosit sayıları arasında korelasyon bulunmamıştır.¹¹⁹ Pro-inflamatuvar sitokinler olan IL-8 ve ENA-78, lökosit miktarı 10'un üzerinde olan hastalarda yüksek oranda bulunmuştur.¹²⁰ Bu bilgiler sitokinlerin teşhis için yeni bir klinik parametre olabileceğini göstermektedir.⁵³

2.10. Cerrahi Uygulamalar

Akut prostatit bulunan bazı hastalar, tercihen bir suprapubik kateter yardımıyla mesane drenajına ihtiyaç gösterebilirler. Şiddetli rahatsızlık hisseden hastalarda, transüretral prostat rezeksiyonunun (TUR P) ve transüretral iğne ablasyonunun (TUNA) olumlu etkileri gözlenmiştir. Genel olarak, prostatit hastalarının tedavisinde, prostat abselerinin drenajı hariç, cerrahi girişimden kaçınılmalıdır.¹⁰⁵

2.11. Pratik Bir Tedavi Planı

Kategori 1- Akut Bakteriyel Prostatit

Kategori 1 prostatit olguları en kolay tanı konan, ancak akut özelliği nedeniyle son derece ciddi sonuçları olabilen ve tedavisi nispeten en kolay grubu oluşturur. Ciddi obstrüksiyon bulguları varsa ya da rezidü idrar tespit edilmişse travmatize etmeden bir Foley kateter takılarak drenaj sağlanır. Hastanın rahatsız olması durumunda suprapubik sistostomi takılmalıdır. 24-36 saat sonra kateter çıkarılır. Derhal, enterokok ve stafilokok gibi Gram-pozitif bakterileri ve akut prostatitin en sık nedeni olan Gram-negatif bakterileri de içine alan geniş spektrumlu parenteral antibiyotiklere başlanır. Ampisilin ve gentamisin bu amaçla tavsiye edilmiştir. Ancak, diğer rejimler de kullanılabilir.⁵³

Çoğu olguda 36-48 saat içerisinde ateş düşer. Düşmeyen ateş olgularında prostat absesinden şüphelenilmelidir. Antibiyotik tedavisine yanıt alınmaması ve prostatta flüktuan bir kitlenin hissedilmesi, bunun da transrektal ultrasonografi ile teyid edilmesi abse tanısını akla getirmelidir. Eğer abse tanısı konursa anaerobik etkili antibiyotikler eklenmeli ve derhal abse drene edilmelidir. Transuretral yolla drene etmek daha etkili görülmektedir. Ancak, çoğu olguda abse gelişmez ve ateş düşerek hasta oral antibiyotikler verilerek taburcu edilir. Kullanılan antibiyotikler kültür antibiyograma göre düzenlenmelidir.

Florokinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin vb.) veya trimetoprim-sulfametoksazol 4 hafta süreyle yazılmalıdır. Akut bakteriyel prostatit olguları fazladan tedavi edilebilir, ancak kesinlikle tedavi yetersiz kalmamalıdır.⁵³

Kategori 2- Kronik Bakteriyel Prostatit

Bu kategorideki hastaların prostat sekresyonlarında (EPS, VB3 veya Post-M, ya da ejakulatta) bol patojen bakteri ve kan sayımlarında lökositöz bulunur. Uzun süreli ve tam doz antibiyotik tedavisi gerekir. Tercih edilen antibiyotikler Florokinolonlar (siprofloksasin, ofloxacin v.b) veya trimetoprim-sulfametoksazol'dur. Tedavi süresi olarak 4-12 hafta arasında değişik bildiriler olmuşsa da, çoğu hastada optimum süre olarak 12 hafta önerilmektedir. Eğer semptomlar düzelmezse, antibiyotiğe devam etmek ve ilave olarak prostat masajları yapmak, orta derecede başarılı bir uygulama olarak önerilmiştir. Antibiyotik tedavisine rağmen semptomlar artarak devam ederse, uzun süreli supresif doz antibiyotik tedavisine başlanır. Rekürrens gelişenlerde ise profilaktik amaçlı düşük doz antibiyotik verilir.⁵³

Cerrahi tedavi sadece mesane boynu problemi ya da üretra darlığı olanlarda önerilmelidir. TURP ve radikal prostatektomi için en uygun hastalar prostat sekresyonunda hep aynı bakterinin ürettiği hastalardır. Bakterinin gerçekten prostattan ürettiğini ortaya çıkarmak için prostat biyopsisi yapılmalıdır. Kronik ve persisten bakteri bulunan prostat taşlarında da radikal TUR-P veya total prostatektomi düşünülebilir. Ancak, hastaya bu girişimlerin olası morbiditeleri (inkontinans ve empotans gibi) ile semptomların iyileşememesi durumları ayrıntılı olarak izah edilmelidir.⁵³

Kategori 3A- İnflamatuvar Kronik Pelvik Ağrı Sendromu

Bu kategorideki hastaların prostat araştırmasında (EPS, VB3, Post-M ve ejakulat incelemeleriyle) bir üropatojen ya da patojen bakteri ürememiştir ama Pre-M örneğe göre belirgin lökositöz bulunmaktadır. Ancak, tanımlanmamış etyolojisi ve olası bir patojene ya da kriptik kültüre edilemeyen bir mikro-organizmaya bağlı olma olasılığı göz önüne alınarak, antibiyotik tedavisi gerekir. Altı haftalık bir deneme idealdir. Eğer tedaviye yanıt alınırsa bir 6 hafta daha uzatılmalıdır. *Chlamidya* ve *Ureaplasma*'yı da kapsayacak şekilde,

kategori 2 için verilen antibiyotikler uygulanabilir. Tedaviye yanıt alınamaması durumunda, obstrüktif semptomları olanlarda alfa-blokerler, anti-inflamatuvarlar ve tekrarlayan prostat masajları ile devam edilmelidir. Masaj yapılacak olgularda kriptik bakterilerin ortama çıkma olasılığına karşı antibiyotik profilaksisi mutlaka eklenmelidir. Finasterid, fitoterapi, pentosanpolysulfate ve yaşam tarzında düzenlemelerden de bazı hastalar fayda görebilirler. Cerrahi girişimlerin faydası olmadığı gibi, morbiditeye ve ağrının devam etmesine yol açabilirler. Morbiditesi ve bir faydası olamayabileceği anlatılan olgularda son çare olarak transüretral yolla termoterapi tedavisi de uygulanabilir.⁵³

Kategori 3B- Non-inflamatuvar Kronik Pelvik Ağrı Sendromu

Bu hastaların toplanan örneklerinde prostata ait ne patojen mikro-organizma ne de lökosit bulunmamaktadır. Her ne kadar bu grupta mikrobiyolojik bir etken büyük bir olasılıkla söz konusu değilse de, 4 haftalık bir antibiyotik kullanılması denenebilir. Yanıt alınamaması durumunda, prostat glandı ile ilgili olmayan nonbakteriyel nedenlere yönelik tedaviler verilmelidir. Kategori 3B prostatiti bulunan hastalara üçlü tedavi yaklaşımı tavsiye edilmektedir. Bu tedavilerin bir arada uygulanması gerekir. Üçlü tedavi yüksek doz alfa blokerler (prostata selektivitesi daha az olanlar), analjezikler (kullanım süresi sınırlandırılmış narkotik analjezikler) ve miyorelaksanlardan (diazepam gibi) oluşur. Hastanın hospitalize edilmesi gerekmez ama 2 hafta süreyle evde istirahat etmesi önerilir. Semptomların hafiflemesini takiben narkotik analjeziklerin yerine nonsteroid antiinflamatuvar analjeziklere (kodein ve ibuprofen/acetaminophen kombinasyonu gibi) geçilir ve diazepam dozu azaltılarak birkaç hafta sonra kesilir. Alfa blokerlere ise 3 ay ya da daha uzun süre devam edilir. Eğer düzelme sağlanamazsa, biofeedback, relaksasyon egzersizleri, psikoterapi ve yaşam tarzında düzenlemeler (diyet, sportif faaliyetlerin düzenlenmesi, yumuşak yastıkta oturma gibi) şeklinde konservatif destekleyici tedavi başlanmalıdır. Hasta ve hekim bilmelidirler ki, kategori 3B prostatit olgularında tedaviden öte semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme hedeflenmektedir.⁵³

Kategori 4- Aseptomatik İnflamatuvar Prostatit

Klinik olarak prostatit semptomları olmayan bu erkeklerden alınan prostata ait örneklerde (ejakulat, biyopsi ya da ameliyat materyallerinde) sıklıkla inflamasyon bulunmaktadır. Aseptomatik olguların çoğunda tedavi gerekmez. PSA yüksekliği nedeni ile biyopsi yapıp biyopsi materyalinde inflamasyon gözlenen bazı olgularda biyopsiyi tekrarlamadan önce bir dönem antimikrobiyal tedavi verilmesi gerekebilir. BPH veya prostat kanserli erkeklerde prostat inflamasyonu gösterilmiş ise de endoskopik yöntemler ya da cerrahi uygulamadan önce profilaktik antibiyotik verilmesi konusu tartışılabilir.

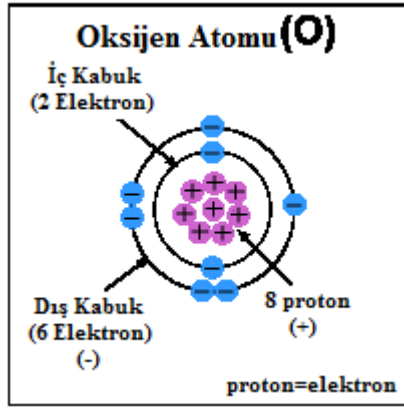
Aseptomatik olup semende inflamasyon saptanan infertil erkeklerde bir dönem antibiyotik kullanılması önerilmektedir.⁵³

2.12. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

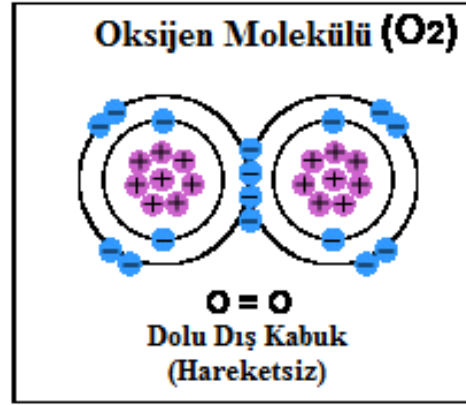
Serbest Radikal Oluşumu

Biyolojik sistemlerde çok sayıda serbest radikal reaksiyonu gerçekleşir. Bütün biyolojik sistemlerde enerji oluşturmak için karbohidrat ve yağların yanması (oksitlenmesi) gerekir. Enerjisiz hayat olmayacağına göre oksidasyonsuz hayat da olmaz.

Bir yörüngesinde paylaşılmamış bir elektron taşıyan bileşiğe **serbest radikal** denir (Şekil 6). Paylaşılmamış elektrona sahip moleküller manyetik bir alan yaratabilirler. Bu özelliğe sahip moleküller, paylaşılmış elektronlara sahip moleküllerle etkileşerek onlardan bir elektron alırlar ya da kendi tek elektronlarını onlara verirler ve kararlı hale gelirler (Şekil 7). Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikaller oldukça reaktif moleküllerdir.¹²¹



Şekil 6. Serbest radikal



Şekil 7. Kararlı molekül

Gerek endojen gerek ekzojen radikaller **antioksidanlar** ile nötralize edilmelidirler. Son derece aktif bileşikler olan serbest radikaller, denetim altına alınmazlarsa hücrenin yapısal ve fonksiyonel unsurları (membranlar, lipoproteinler, proteinler, LDL, karbohidratlar, DNA, RNA vb) ile reaksiyona girerek onları tahrip ederler. Serbest radikal oluşumunda kaynakları iki grupta toplayabiliriz ve birkaçını aşağıdaki gibi örnekleyebiliriz;

- **Fizyolojik (endojen);** Normal metabolizma sonucu oluşan serbest radikaller
- **Patolojik (egzojen);** Radyasyon, hava kirliliği, sigara, su ve yiyeceklerdeki toksinler, ilaçlar, enfeksiyonlar, vb.

Normal metabolizma sonucu oluşan radikal kaynaklara daha ayrıntılı göz atacak olursak;

Oksijen (en önemli kaynak), tüm tepkimelerde geçerli olan elektron transport sistemi, enfeksiyöz hadiseler varlığında veya normal metabolizma dahilinde gerçekleşen fagositik ve endotelial hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar, Nitrik oksit (NO) gibi sayılamayacak kadar fazla sistem ve mekanizmada görevli birçok metabolit; serbest radikal kaynağıdır. Moleküler bazda değerlendirildiğinde; Peroksisom (oksidazlar), Endoplazmik Retikulum (sitokrom p450, sitokrom b5), Plazma Membranı (lipooksijenaz, siklooksijenaz) gibi hücresel elemanlar da serbest radikal kaynağıdır.¹²²

Bu derece olumsuz etkileri olan serbest radikallerin organizmadaki yarar-zarar dengesi nasıl korunabilmektedir, kısaca bunu özetleyelim;

serbest radikaller hücrenin birçok faaliyetine katılırlar. Yani normal hayatın bir parçasıdır. Örneğin, mitokondriler glükoz ve yağ asitlerini oksitlerken serbest radikaller

ortaya çıkar. Benzer şekilde lökositler, bakteri ve virüsleri tahrip ederken (fagositoz) serbest radikalleri kullanırlar. Karaciğerdeki detoksifikasyon işlemi sırasında da serbest radikallerin bulunması koşuldur. Bu hadiselerin organizmaya zarar vermesini sağlayan sisteme antioksidan savunma sistemi denilmektedir.

Antioksidan savunma sistemi; hasar öncesi, serbest radikal oluşumunu önler (nonenzimatik), oluşmuş oksidatif hasarı onarır, hasara uğramış molekülleri temizler ve gelişebilecek genetik mutasyonları önler.

2.13. Antioksidanların Sınıflandırılması

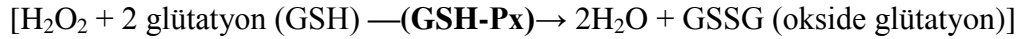
- Hücre içi antioksidanlar
- Membranda bulunan antioksidanlar
- Hücre dışı antioksidanlar

a. Hücre içi antioksidanlar

- **Süperoksid dismutaz (SOD)**. **Cu-Zn** ve **Mn** içeren iki ayrı izoenzimi vardır



- **Glütatyon peroksidaz (GSH-Px)**. **Selenyuma** bağımlı ve bağımsız iki ayrı izoenzimi vardır.



Glütatyon, hücre içindeki en önemli antioksidandır. Üç amino asitten oluşur (sistein, glisin, glutamik asit). Glütatyon peroksidazın parçasıdır. Karaciğerde bulunan en önemli antioksidandır. N-asetil sistein glütatyonun ön maddesidir. Oksidasyona uğrayan glutatyon redüktaz yardımıyla redükte edilir.



- **Katalaz** da, kontrolünde olan reaksiyondan dolayı önemli bir intrasellüler antioksidandır.



- **Sitokrom oksidaz** enzim sistemi de diğerk bir hücre içi antioksidan mekanizmadır. Görüldüğü üzere, birçok antioksidan enzimin kofaktörü mikrominerallerdir. [Glütatyon peroksidaz: selenyum ve Süperoksid dismütaz (SOD): Bakır, çinko, mangan örneğı gibi].

b. Membranda bulunan antioksidanlar

E vitamini (alfa-tokoferol); Yağda eriyen en güçlü antioksidan vitamindir. Radikal reaksiyonları sırasında zincir kırıcı etkiye sahiptir. Glütatyon ve askorbik asit ile antioksidan etkisi artar.¹²³

Membran lipidleri; Membranın kolesterolden ve doymuş yağlardan zengin oluşu oksidasyonu azaltır. Membranda lipid peroksidasyon hasarını belirleyen faktörler; Membran lipid/ protein oranı, fosfolipid miktarı, yağ asitlerinin bileşimi, yağ asitlerinin doymamışlık derecesidir.

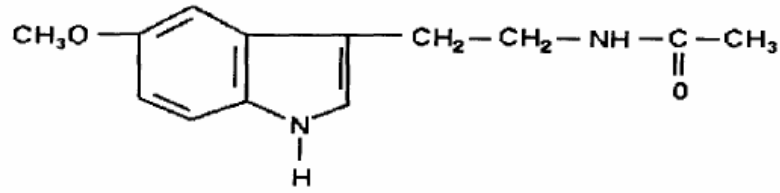
Beta-karoten de bir diğerk membran kaynaklı antioksidandır.

c. Hücre dışı (plazmadaki) antioksidanlar

Melatonin, bir endojen hormon olan melatonin, pinmeal bezden salgılanarak retina, tükrük bezleri, karaciğerk ve bağırsaklarda sentezlenir ve dolaşıma salınır. Salınımında en patognomonik özelliğı, sirkadian bir ritimde olması ve karanlık fazda serum düzeyinin gün içi konsantrasyonundan 5 ya da 10 kat daha fazla olmasıdır.

Bir indolamin olan melatonin, tüm subsellüler kompartmanlara ve hücre nükleuslarına geçiş gösterir ve çok büyük bir alanda oluşabilecek bir oksidatif hasarı önlemede etkili olabilir. Melatonin ortamdaki hidroksil radikallerini ortadan kaldırmada diğerk iki antioksidan ajan olan glutatyon ve mannitolden daha etkilidir.

Melatonin Sentezi: Melatonin sentezinde ışık en önemli belirleyicidir. Karanlıkta uyarılan süperior servikal gangliondan gelen beta adrejenerjik postganglionik sempatik sinir sistemi lifleri ile melatonin sentezi uyarılmış olur. Melatonin sentezinin ışık varlığında azaldığı bildirilmiştir.



Melatonin= N-Asetil-5-metoksitriptamin

Şekil 8. Melatoninin kimyasal yapısı

Melatonin sentezinde substrat olarak Triptofan kullanılır. Bu aminoasit, triptofan hidroksilaz enzimi katalizörlüğünde 5-hidroksitriptofana hidroksillenir. Daha sonraki basamakta ise 5-hidroksitriptofan, aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi ile 5-hidroksitriptamine (Serotonin) dekarboksile olur. N-Asetiltransferaz enzimi Seratonini N-asetilSeratonine ve daha sonra da hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi ile melatonine dönüşüm gerçekleştirilir.¹²⁴

Melatonin ve antioksidan özellikler; yüksek oranda lipofilik özellikte olan melatonin rahatlıkla tüm dokulara geçiş gösterebildiğinden hücre içi organelleri serbest oksijen radikallerinin oluşturacağı zararlı etkilerden korumada, bilinen en güçlü antioksidanlardan biridir.

Deneysel olarak SOR artışı sağlanan sıçanlarda melatonin uygulaması ile hepatik hücrelerde DNA hasarının engellendiği dolayısıyla melatoninin dokuların yüksek serbest oksijen radikallerine maruz kaldıkları durumda oldukça koruyucu bir yol oynadığı bildirilmiştir. Melatonin in vivo ve in vitro diğer antioksidanları da aktive eder, bu özelliği ile de güçlü bir antioksidan olarak bilinmektedir.

Tüm aerobik organizmalarda var olduğu düşünülen melatoninin oksijen kaynaklı radikallerin ürtildiği her dokuya geçebileceği bildirilmiştir. Ayrıca bu molekülün yüksek dozlarda dahi bilinen bir yan etkisi yoktur. Çünkü, endojen olarak salgılanmasından dolayı aşırı konsantrasyondaki melatonin organizma tarafından ortadan kaldırılmaktadır. İnsanlarda, melatonin 5 yıl boyunca 300 mg/gün dozunda herhangi bir yan etkiye yol açmamıştır.¹²⁴

Melatonin direk radikal temizleyici bir ajandır. Toksik oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek detoksik maddeler oluşturur. Melatonin ve bazı serbest oksijen radikallerinin reaksiyonu sonucunda oluşan nontoksik maddeler Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Melatoninin radikaller üzerine etkisi¹²⁴

Etkilenen Molekül	Melatoninin Etkisi
Hidroksil Radikali (OH ⁻)	Siklik 3-hidroksi melatonin
Singlet oksijen (O ₂)	N-asetil-N-formil-5-metoksikinuramin
Süperoksit Anyon Radikali (O ⁻)	N-asetil-N-formil-5-metoksikinuramin
Hidrojen Peroksit (HO ⁻)	N-asetil-N-formil-5-metoksikinuramin
Hipoklorik Asit (HOCl)	5-hidroksimelatonin
Nitrik oksit (NO ⁻)	N-nitrosomelatonin

Askorbik asit (C vitamini), flavonoidler, bilirubin, mukus, transferin (serbest demir oluşumunu engeller), **laktoferrin** (bağırsakta serbest demiri bağlar), **haptoglobulin ve hemopeksin** (serbest hemoglobin oluşumunu engeller), **serüloplazmin** (serbest bakırı bağlar), ve **ürik asit** (lipid radikalleri dışında bütün serbest radikalleri temizler. C vitamini oksidasyonunu engeller) başlıca plazma antioksidanlarıdır.

C vitamini: C vitamini suda eriyen en önemli antioksidandır. C vitamini süperoksit, hidroperoksit, peroksit, singlet oksijen, ozon, peroksinitrit, nitrojen dioksit, nitroksit ve hipoklorik asit gibi reaktif oksijen ve nitrojen radikallerini derhal nötralize ederek dokuları oksidatif hasardan korur. Antiproteazların (alfa-1-antitripsin gibi) oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller.¹²⁵

C ve E vitaminlerinin antioksidan etkisi; E vitamini (tokoferol) serbest oksijen radikallerini temizlerken, oksidan nitelikteki tokoferoksit radikalleri oluşur. C vitamini bu radikalleri tekrar tokoferole dönüştürür. Böylece E vitamininin oksidan etkisi ortadan kalktığı gibi antioksidan etkisini tekrar kazanır.^{126,127}

Flavonoidler; Flavonoidler (proantosiyanidinler) çeşitli sebze, meyve ve otlarda bulunan **polifenol** grubu doğal kimyasallardır (fitokimyasal). Doğada dört binin üzerinde flavonoid vardır. Flavonoller (Kuersetin, kaemferol, mirisetin, isorhamnetin), Flavonlar (Luteolin, apigenin), Flavanonlar (Hesperetin, naringenin, eriodiktiol), Flavan-3-ol’ler (Kateşinler, gallokateşinler, epikateşinler, epigallokateşinler, teaflavinler, tearubiginler),

Antosiyanidin'ler (Siyanidin, delfinidin, malvidin, pelargonidin, peonidin, petunidin) olmak üzere 5 grupta sınıflandırılır. Antioksidan etki mekanizması yönünden C vitamini, dolayısıyla E vitaminiyle ilişkilidir. Etkilerini özetle gözden geçirecek olursak; serbest oksijen radikallerini temizlemede C vitaminine yardımcı olmak, belleği ve konsantrasyon kapasitesini artırmak, kan akımını sağlayan nitrik oksidi düzenlemek ve hipertansiyonu önlemek, antikoagülan etkinlik, bağışıklık işlevi üzerine (antibakteriyel, antiviral) etkileri bilinmektedir. Antioksidan tedavi veya beslenme protokollerini içeren literatürde “in vivo” ve “in vitro” insan ve hayvan deneklerin kullanıldığı birçok çalışma vardır.^{121,123,127-139}

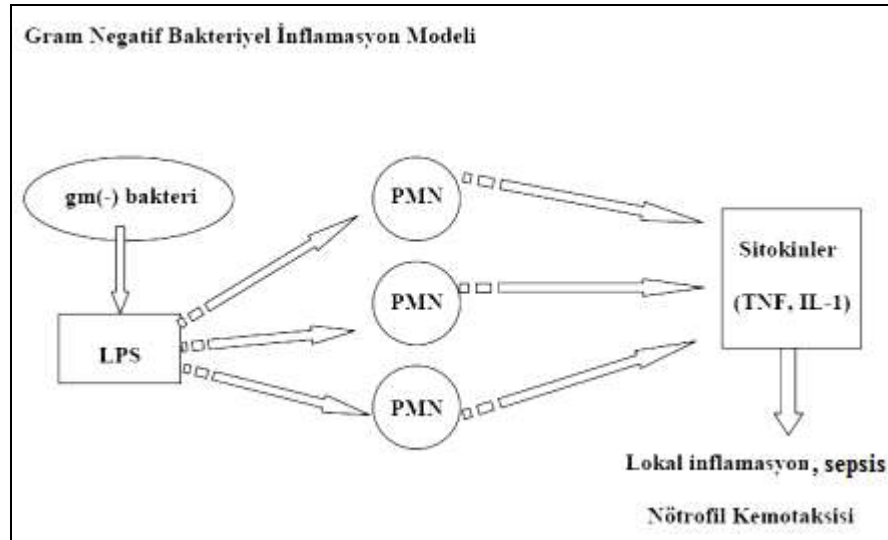
C vitamini, E vitamini ve flavonoidleri içeren kurutulmuş bazı sebze-meyve ekstresi 15 hastaya 4 hafta süre ile verilmiştir. Plazma **lipid peroksid** konsantrasyonu bir hafta içinde 16,85'den 3,13 $\mu\text{mol/L}$ 'e inmiş ve üç hafta süre ile bu düzeyde kalmıştır.¹²⁸

2.14. Üriner Sistemde Antioksidanların Kullanımı

İnflamasyon biyolojik sistemlerde humoral ve hücrel immünite uyarısı ile sonuçlanır.¹⁴⁰ Sistemik inflamasyona sekonder gelişen şok tablosundaki vasküler yetmezliğin patogeneğinde “inducible nitrik oksit sentaz” (iNOS) aracılığıyla oluşan “Nitrik oksit” (NO) önemli bir mediyatördür.^{141,142} Sistemik İnflamatuvar yanıtın önemli bir parçası da serbest radikal oluşumudur.¹⁴³ Oluşan oksidatif stresin, nöropati ve anjiyopati gelişimindeki önemi çok büyüktür.^{144,145} Endotoksine bağlı şok tablosunda oluşan tipik değişiklik, düz kas aktivite kaybı ve endotel bağımlı kontraktilite cevabındaki kayıptır. Prostat inflamasyonu ve prostatit enfektif bir süreçten kaynaklanır. Bu klinik tablo bakteriyel kaynaklı olabilir. Etken bakteri her zaman tespit edilmeyebilir.¹⁴⁶ Sorumlu etken, tespit edilebilse veya edilemesin, prostatite sekonder gelişen morbiditenin efektif bir şekilde yönetimi zordur. Prostatitin fertilité üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir.¹⁴¹ Prostatin bakteriyel enfeksiyonuyla gelişen sistemik antijen-antikor cevabı ve lokal antijen –sekretuar Ig A antikor cevabı gösterilmiştir. Bakteriyel prostatitte sorumlu mikroorganizma sıklıkla bir gram (-) bakteridir. Gram (-) bakterilerin hücre duvarındaki lipopolisakkarit (LPS) komponenti lokal hücrel immün yanıt için ciddi bir uyarıcıdır.^{19,145}

Literatürde birçok hayvan organ modellerine spesifik inflamasyon geliştirmede LPS intraperitoneal, subcutan veya ayak tabanından enjeksiyon yapılmak suretiyle

kullanılmıştır.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ LPS, gram (-) bakteri hücre duvarında bulunan bir endotoksinidir. Yerel hücrel immün cevap için ciddi bir uyarıcıdır.^{19,145} LPS enjeksiyonu sonrası gelişmiş; nötrofil kemotaksisi, kompleman sisteminin aktivasyonu, interlökin ve interferon gibi mediyatörlerin açığa çıkışı literatürde tanımlanmıştır.¹⁵¹ Basitçe LPS ile indüklenmiş inflamasyon, şekil 9'da özetlenmiştir.¹⁵¹ İmmünolojik bilgilerimizden bilmekteyiz ki bu hadise basit bir inflamasyondan öte ciddi bir inflamatuvar kaskat reaksiyonun başlangıcıdır.¹⁵² Daha öncesinden yapılmış çalışmalar LPS'nin iNOS ekspresyonuna dolayısıyla serbest radikal ve veya lipid peroksidasyonuna sebep olduğunu desteklemektedir. Sonuç olarak bir çok doku ve sistemlerde oksidatif hasar gelişir.^{148,151,153-162} Dokularda gelişen bu oksidatif hasarın antioksidan sistemlerce restore edildiği rapor edilmiştir.^{154,163,164} LPS, diyabet veya herhangi bir nedenle oluşan oksidatif strese ikincil gelişen sinir ve endotel işlev bozulması üzerine; E vitamini, selenyum, α lipoik asit, Co enzim Q, melatonin gibi antioksidanların düzeltici etkileri rapor edilmiştir.^{155,156,164,165}



Şekil 9. Gram(-) inflamasyon modeli

Literatürdeki alt ürener sistemle ilişkili oksidatif stres ve antioksidan kullanımı daha yakından incelenecek olursa; diyabet oluşturulmuş fare grupları üzerindeki antioksidan çalışmalar dikkati çekmektedir. Diyabet oluşturulmuş fare gruplarında, bir ay sonunda diyabetin neden olduğu oksidatif stres gelişimi rapor edilmiştir.^{164,164,167} Bu hayvan

gruplarında oksidatif stres sekonder serbest radikal oluşumunun multifaktöryel olduğu gösterilmiştir.^{153,166,168} Diyabetik fare gruplarında sinir ve damar dokularında gelişen oksidatif stres üzerine E vitamini, selenyum, α lipoik asit, Co enzim Q, Melatonin gibi antioksidanların düzeltici etkileri rapor edilmiştir.^{154,166,169-171} Keegan ve arkadaşları 1999'da;¹⁶⁵ diyabetik fare modellerinde, korpus kavernozum (CC) dokusunda oksidatif strese sekonder gelişmiş nitrik oksit bağımlı nitretrjik relaksasyon hasarı üzerine α -lipoik asitin koruyucu etkisi rapor edilmiştir. Göçmen ve arkadaşları 2000'de;^{172,173} E vitamini ve selenyumun diyabetik fare CC dokusu üzerine restoratif etkisini göstermişlerdir. Göçmen ve arkadaşları 2000'de; Cadmium toksisitesine sekonder fare CC dokusunda gelişen oksidatif hasarın, çinko ve selenyum ile düzeltilebildiğini rapor etmiştir. Yine Göçmen ve arkadaşları 2004'de;¹⁷⁴ İntraperitoneal LPS enjeksiyonu yapılmak suretiyle inflamasyon oluşturulmuş, fare CC dokusunda bir antioksidan olan melatoninin restoratif etkisini göstermiştir.

Tıbbın birçok dalında özellikle nöroloji ve kardiyolojide antioksidanlar rutin kullanıma girme yolundadır. Literatürde özellikle kardiyovasküler sistem bozukluğu olan hastalarda, Alzheimer hastalarında, Parkinson hasta gruplarında antioksidan tedavi ile ilgili, yapılmış çalışmalar mevcuttur.^{127-136,175-178} Antioksidan kullanımı ürolojik açıdan, infertilitede kullandığımız E vitamini dışında rutin kullanımda göze çarpmamaktadır. Literatür taramalarında prostat inflamasyonunu değerlendirerek antioksidanların bu inflamasyon üzerine yapabileceği etkilere ilişkin klinik veya deneysel herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

3. GEREÇLER ve YÖNTEM

3.1. *İn vivo* Deneyler

Deneylerde Wistar Kyato cinsi ağırlığı 200-300g arasında değişen (ortalama ağırlıkları 250gr) 3-4 aylık 76 adet erkek sıçan kullanıldı. Bu çalışmada uygulanan deney yöntemleri Çukurova Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Deney hayvanları, Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde (TIBDAM) kontrollü ortamdaki (12 saat gündüz/12 saat gece ayarı ile klimatize edilmiş odalarda) standart sıçan kafesleri içinde her kafeste altı sıçan olacak şekilde barındırıldı. Sıçanlar özel hazır pelet yem ve su ile beslendi. Hayvan atıklarının uzaklaştırılması, kafes temizliği, su ve yem sağlanması deneyimli personel tarafından yapıldı.

Çalışmamızda kullandığımız sıçanlar rastgele seçimle 2 ana çalışma grubuna ayrıldı: **Kontrol grubu** ve **LPS ile muamele edilmiş gruplar** (10 mg/kg, intraperitoneal enjeksiyonla ve serum fizyolojik içinde çözünmüş olarak).

3.2. Kontrol Grubu Deneyleri

Kontrol grubundaki sıçanlara, kullanılan ilaçların çözündüğü hacimde olacak şekilde intraperitoneal serum fizyolojik (0.1/100 g) enjeksiyonu yapıldı. Tüm deney gruplarında intraperitoneal uygulamalar için, “ucu çıkabilir 1cc’lik insülin enjektörleri” kullanıldı. İnjektasyonlar sırasında intestinal dokulara girilmediğinden emin olabilmek için, girişi takiben rutin aspirasyon yapıldı. İntestinal içerik veya kan gelmesi halinde enjeksiyon aynı şekilde yeni bir lokalizasyondan denendi. İnjektasyondan 24 saat (n=8), 72 saat (n=8) ve 4 hafta (n=4) sonra sıçanlar servikal dislokasyon suretiyle öldürülerek prostat dokuları eksize edildi. Sadece serum fizyolojik enjekte edilen kontrol gruplarında toplam 24 sıçan kullanıldı. Aynı bir ek gruba (n=4) sadece melatonin (10 mg/kg) 6 gün boyunca intraperitoneal yoldan enjekte edilerek hayvanlar 7. gün çalışmaya alındı. Diğer bir ek gruba aminoguanidin (100 mg/kg) intraperitoneal yoldan enjekte edilerek 72 saat sonra hayvanlar

çalışmaya alındı. Çalışma öncesi uygun doz ve inkübasyon süresi tesbiti için yapılan denemelerde 10 sıçan kullanıldı.

3.2.1. LPS ile Muamele Edilmiş Gruplar

LPS ile enfeksiyon oluşturulan gruplar kendi içinde 5 alt gruba ayrıldı. Bu gruplarda toplam 38 adet sıçan kullanıldı.

(I) Birinci gruba (**24 saatlik LPS çalışma grubu**) LPS (10 mg/kg) verilerek 24 saat sonra çalışmaya alındı. Bu grupta 12 hayvan kullanıldı.

(II) İkinci gruba (**72 saatlik LPS + intraüretal *E. coli* çalışma grubu**) LPS (10 mg/kg) enjeksiyonu ile birlikte üretradan bir polietilen kanül ile (Clay Adams, PE 10) ortalama 5 cm girilerek *E. coli* içeren solüsyondan (9×10^8 cfu/ml) 0,2 ml verildi ve hayvanlar 72 saat sonra çalışmaya alındı. Bu grupta 8 hayvan kullanıldı

(III) Üçüncü gruba (**72 saatlik LPS + intraüretal *E. coli* + aminoguanidin çalışma grubu**) LPS (10 mg/kg) enjeksiyonu ile birlikte üretradan *E. coli* içeren solüsyondan (9×10^8 cfu/ml) 0,2 ml verildi. Aynı anda her hayvana intraperitoneal yoldan aminoguanidin (100 mg/kg) enjeksiyonu yapıldı ve hayvanlar 72 saat sonra çalışmaya alındı. Bu grupta 4 hayvan kullanıldı.

(IV) Dördüncü gruba (**72 saatlik LPS + intraüretal *E. coli* + melatonin çalışma grubu**) melatonin (10 mg/kg) günde 1 kez 24 saat arayla 6 gün uygulandı. Melatonin verilen bu gruba ayrıca 4. gün LPS (10 mg/kg) ve üretradan *E. coli* (9×10^8 cfu/ml) verilerek 72 saat sonra (7. gün) hayvanlar çalışmaya alındı. Bu grupta 6 hayvan kullanıldı.

(V) Beşinci gruba (**4 haftalık kronik LPS + intraüretal *E. coli* çalışma grubu**) LPS enjeksiyonu ile birlikte üretradan *E. coli* içeren solüsyondan (9×10^8 cfu/ml) 0,2 ml verildi ve hayvanlar TIBDAM'da post operatif odalarda muhafaza edilerek 4 hafta sonra çalışmaya alındı. Bu grupta 8 hayvan kullanıldı.

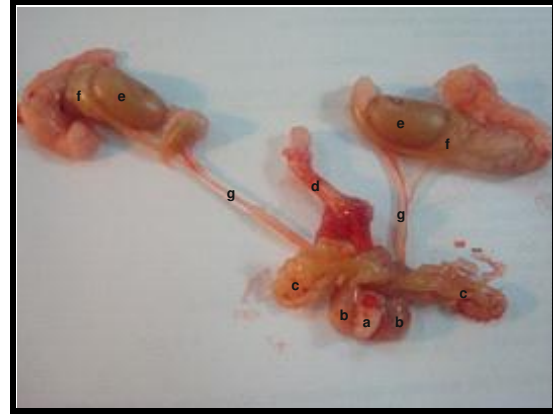
3.2.2. *In vitro* Çalışmalar

İsofloran anestezisi altında bayıltılan sıçanlar daha sonra servikal dislokasyon suretiyle öldürülerek, operasyon masasına supin pozisyonunda yatırıldı. Karın alt kısmına yapılan yaklaşık 4 cm'lik median insizyonla cilt, cilt altı, fasya ve periton açıldı. Pelvik

bölge prepare edildi (Şekil 10). Her iki ön prostat dokusu tek parça olarak penset makas yardımıyla çevre dokulardan (3 ± 1 dakikada) serbestlenerek eksize edildi (Şekil 11).



Şekil 10. a. Mesane, b. Prostat, c. Semen kesesi



Şekil 11. a. Mesane, b. Prostat, c. Semen kesesi, d. Üretra, e. Testis, f. Epididim, g. Vaz deferens

Eksize edilen dokular, içerisinde Krebs solüsyonu (mM: NaCl 119, KCl 4,6, CaCl₂ 1,5, MgCl₂ 1,2, NaHCO₃ 15, NaHPO₄ 1,2, glukoz 11) olan ve bir kanül yardımıyla %95'lik O₂ ile devamlı oksijenlendirilen petri kutusuna konuldu. Prostat dokusu çevre konnektif ve yağ dokularından dissekte edildi. Her bir sıçandan sağ ve sol olmak üzere iki ayrı prostat lobu izole edildi. Loblardan biri mikroskopik patolojisi değerlendirilmek üzere %10'luk formol solüsyonuna alındı. Diğer lob ise, 5 ml'lik dıştan ısıtmalı 37°C Krebs solüsyonu içeren ve ince bir kanül yardımıyla %95 O₂ and %5 CO₂ karışımıyla oksijenlendirilen (pH=7,4) organ banyoları içerisine 1g tansiyon altında yerleştirildi. Üst ucu bir ip aracılığıyla izometrik çevirece (MAY COM, FDT 10-A) bağlandı. Preparattaki tonus değişiklikleri (BIOPAC MP36 Systems, Inc.) aracılığı ile bilgisayara kaydedildi. Başlangıçta 1 g tonus uygulanan dokular 15 dakikalık aralıklarla taze Krebs solüsyonuyla yıkanarak 1 saatlik inkübasyona tabi tutuldu. Inkübasyon süresi sonunda; dokulara 15 saniye boyunca (1, 2, 4, 8, 16 veya 32 Hz, 50 V, 0,5 ms -) uygulandı. ESS için "Grass S88 stimulator" kullanıldı. Dokulara birer dakikalık aralarla 15'er saniye suresince 5 farklı frekans uygulandı. ESS ile kasılma cevapları oluşturulduktan sonra dokular taze Krebs solüsyonu ile yıkandı. 30 dakika beklemenin ardından fenilefrin (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve

100 µM) organ banyosu içerisinde kümülatif olarak ilave edildi. Feliferin ile oluşturulan kasılmalar kaydedildi. Ardından yeniden taze Krebs solüsyonu ile yıkanan doku toparlanması amacıyla 30 dakika inkübasyona bırakıldı. 30 dakika beklemin ardından karbakol (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 µM) organ banyosu içerisinde kümülatif olarak ilave edildi. Karbakol ile oluşturulan kasılmalar kaydedildi. Her deneyin sonunda doku, KCL (100 mM) ile kıştırıldı ve kasılmalar kaydedildi.

3.2.3. Dokuların Patolojik İncelenmesi

Histopatolojik inceleme için, patoloji anabilim dalında; %10'luk formolde tespit edilmiş prostat dokusundan, 0,3 cm'lik kesitler alınarak kasetlere konuldu.

Kasetler, formol-alkol-ksilol-parafin setinden geçirildikten sonra bloklama işlemi yapıldı ve 5 mikron kalınlığında kesildi. Parafin kesitler, lam üzerine konulup etüvde 60-70°C'de parafini eriyene kadar tutuldu. Daha sonra, önceden hazırlanmış olan xylol içerisinde yavaş bir şekilde geçirildi. Takiben farklı %'lerdeki alkol (%99,9-70) solüsyonlarından geçirildi.

Sonra distile suda iyice yıkanarak parafinden tamamen temizlendi (Deparafinizasyon). Lamalar, Mayer Hematoksilen içerisinde 45 saniye ile 1,5 dakika arasında bir süre bekletilerek boyandı. Çeşme suyu ile yıkandıktan sonra %70'lik alkolde hazırlanan; %0,5'lik HCl solüsyonuna batırıldı. Çeşme suyu ile yıkanan lam üzerindeki dokular, %1'lik NH₃'den geçirildi. Ardından %50'lik alkol solüsyonundan geçirilen dokular, eozin içerisinde 5-15 saniye arasında bir zaman bekletilerek boyandı. Dokular boyanma gerçekleştirdikten sonra yeniden çeşme suyunda yıkandı. Ardından %70-99,9 arasında değişen alkol solüsyonlarından sırasıyla geçirildi (Dehidrasyon). Son olarak ksilol'de en az 10 dakika bekletilip üzerine lamel kapatılan dokular, mikroskop altında incelenmeye hazır hale getirildi.

Eksize edilen prostat dokularından hazırlanan histopatolojik kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Prostat, duktus, asiniler gözden geçirilip, stromada iltihabi hücre infiltrasyonu, fibroz ve ödem gibi patolojik bulgular değerlendirildi.

3.2.4. İdrar Örneklerinin Mikrobiyolojik İncelenmesi

E. coli olarak tanımlanan suşa %5-7'lik kanlı besiyerine pasajlama yapılarak bir gece 37°C'de inkübasyona bırakıldı ve 24 saat sonra serum fizyolojik ile McFarland 4 bulanıklık düzeyine ayarlanarak kültür değerlendirildi.

3.2.5. Kullanılan İlaçlar ve Solüsyon Hazırlanması

Bu çalışmada kullanılan fenilefrin, karbokol ve KCl'ün stok solusyonları distile su içinde hazırlandı. LPS (*E. coli*, serotype 0127-BB), aminoguanidin ve melatonin steril serum fizyolojik solüsyonu içinde çözülerek hazırlandı. Bu tez projesinde kullanılan tüm ilaçlar "SIGMA Chemical" firmasından satın alındı. Çalışmada kullanılan *E. coli* (9×10^8 cfu/ml) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında üretilmiş ve enjeksiyona uygun solüsyon içinde (3 Mc Farland parlaklığında) hazırlanmıştır.

3.3. İstatistiksel İnceleme

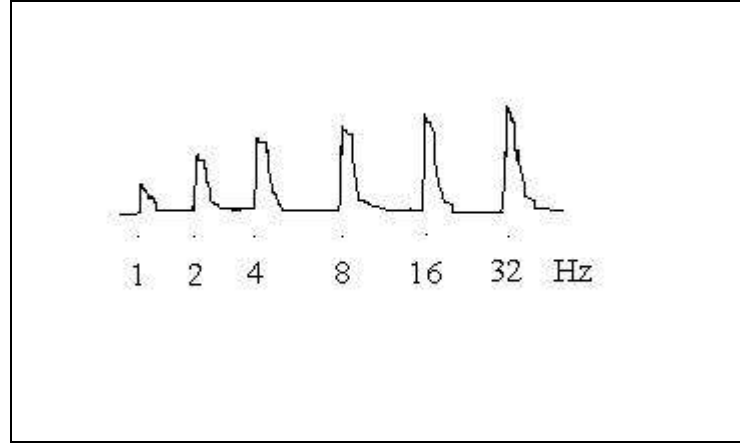
Elektriksel saha stimülasyonu, fenilefrin ve karbakol ile meydana gelen tonus değişiklikleri, 100 mM KCl ile oluşturulan maksimum kasılma cevabının yüzdesi olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırma Student *t* testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Kontrol Grubu Deneylerinin Bulguları

I. Elektriksel saha stimölasyonu ile oluşturulan kasılma cevapları

Serum fizyolojik injeksiyonu yapılmış sıçanların 24 saat, 72 saat veya 4 hafta sonra öldürölüp alınan prostat dokularına uygulanan ESS (1, 2, 4, 8, 16 ve 32 Hz; 50 V; 0,5 ms) frekansa bağlı olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturuldu (şekil 12). Bu kasılma cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde değerleri olarak hesaplandı ve şekil 15, 18 ve 21’de gösterildi. Melatonin (10 mg/kg) veya aminoguanidin (100 mg) injeksiyonu yapılmış olan sıçanların prostat dokularındaki ESS ile elde edilen kasılma cevapları kontrol cevaplarına benzerdi. Aralarında herhangi bir istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (bulgular gösterilmemiştir).

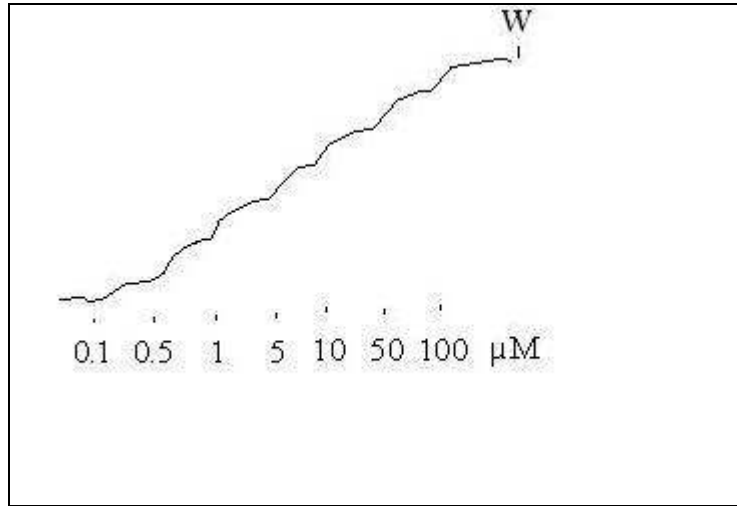


şekil 12. Kontrol grubu sıçanlardan izole edilen prostat dokusunda elektriksel saha stimölasyonu (1, 2, 4, 8, 16 ve 32 Hz, 50 V, 0,5 milisaniye, her impuls 15 saniye verildi) ile oluşturulan kasılma cevapları

II. Fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları

Serum fizyolojik injeksiyonu yapılmış sıçanların 24 saat, 72 saat veya 4 hafta sonra öldürölüp alınan prostat dokularına uygulanan fenilefrin (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 μ M) konsantrasyona bağlı olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturdu (şekil 13). Bu kasılma cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde

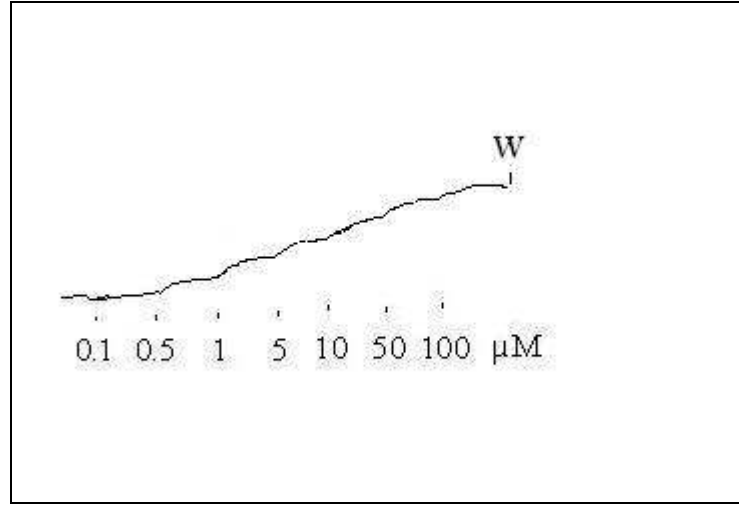
değerleri olarak hesaplandı ve Şekil 16, 19 ve 22’de gösterildi. Melatonin (10 mg/kg) ve aminoguanidin (100 mg) injeksiyonu yapılmış olan sıçanların prostat dokularındaki fenilefrin ile elde edilen kasılma cevapları kontrol cevaplarına benzerdi. Aralarında herhangi bir istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (bulgular gösterilmemiştir).



Şekil 13. Kontrol grubu sıçanlardan izole edilen prostat dokusunda fenilefrin (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 µM) ile oluşturulan kasılma cevapları

III. Karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları

Serum fizyolojik injeksiyonu yapılmış sıçanların 24 saat, 72 saat ve 4 hafta sonra öldürülüp alınan prostat dokularına uygulanan karbokol (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 µM) konsantrasyona bağlı olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturdu (Şekil 14). Bu kasılma cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde değerleri olarak hesaplandı ve Şekil 17, 20 ve 23’de gösterildi. Melatonin (10 mg/kg) ve aminoguanidin (100 mg) injeksiyonu yapılmış olan sıçanların prostat dokularındaki karbokol ile elde edilen kasılma cevapları kontrol cevaplarına benzerdi. Aralarında herhangi bir istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (bulgular gösterilmemiştir).



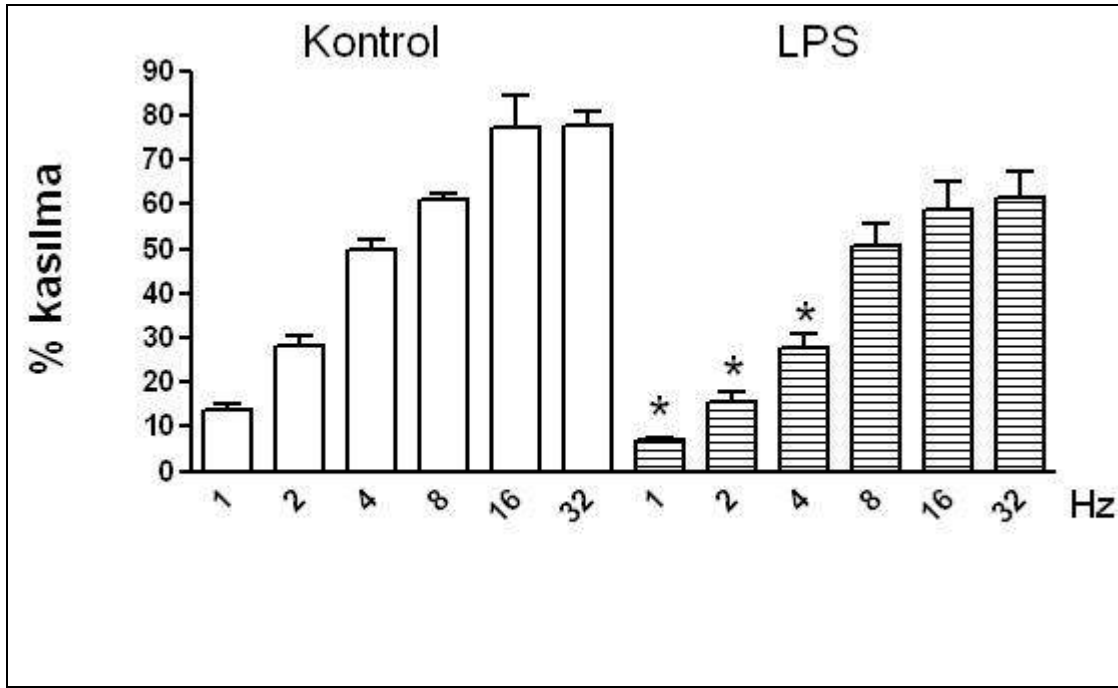
Şekil 14. Kontrol grubu sıçanlardan izole edilen prostat dokusunda karbokol (0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50 ve 100 μ M) ile oluşturulan kasılma cevapları

4.2. LPS ve/veya İntraüretral *E. coli* Uygulanan Deneylerin Bulguları

24 saatlik LPS Grubu Deneylerinin Bulguları

I. Elektriksel saha stimülasyonu ile oluşturulan kasılma cevapları

LPS (10 mg/kg) enjeksiyonu yapılan sıçanların 24 saat sonra alınan izole prostat dokularında uygulanan ESS (1, 2, 4, 8, 16 ve 32 Hz; 50 V; 0,5 ms) kontrol grubunda olduğu gibi frekansa bağlı olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturdu. Bu kasılma cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde değerleri olarak Şekil 15’de gösterildi. Elde edilen bulgular tüm frekanslarda kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğunu gösterse de bu azalmalar sadece küçük frekanslarda 1, 2 ve 4 Hz’de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 15).



Şekil 15. Elektriksel saha stimülasyonu ile oluşturulan kasılma cevapları

Kontrol (içi boş sütunlar) ve LPS (10 mg/kg, intraperitoneal, taralı sütunlar) uygulanan sıçanlardan 24 saat sonra izole edilen prostat dokusunda elektriksel saha stimülasyonu (1, 2, 4, 8, 16 ve 32 Hz, 50 V, 0,5 milisaniye, her impuls 15 saniye verildi) ile oluşturulan kasılma cevapları. Sonuçlar 100 mM KCl ile oluşturulan maksimum kasılma cevabının yüzdesi olarak ifade edildi (ortalama $\pm$ S.E). (*) kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$). Bulguların sayısal değerleri aşağıda Tablo 7’de gösterilmiştir.

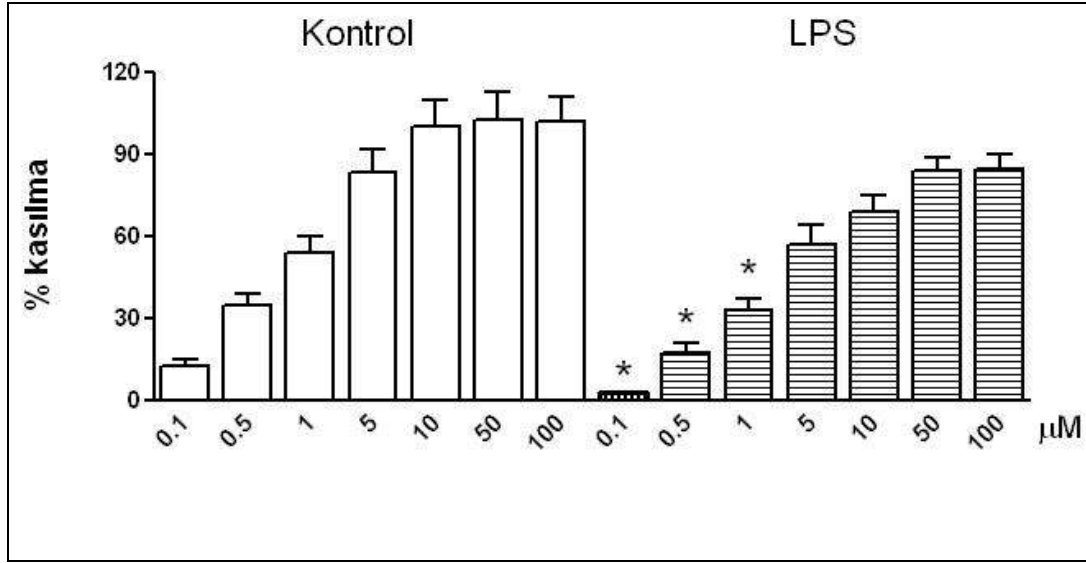
Tablo 7. 24 saatlik grupta LPS uygulanan hayvanlarda ESS ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri

	1 Hz	2 Hz	4 Hz	6 Hz	16 Hz	32 Hz
Kontrol	14 $\pm$ 1,2	28,3 $\pm$ 2,2	49,7 $\pm$ 2,49	61 $\pm$ 1,53	77,3 $\pm$ 7,1	77,8 $\pm$ 3,22
LPS+E. coli	7,17 $\pm$ 0,4	15,7 $\pm$ 2,1	27,7 $\pm$ 3,2	50,8 $\pm$ 6,09	58,8 $\pm$ 6,09	61,5 $\pm$ 5,6

II. Fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları

LPS (10 mg/kg) injeksiyonu yapılan sıçanların 24 saat sonra alınan izole prostat dokularında uygulanan fenilefrin (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 μ M) konsantrasyona bağlı

olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturdu. Bu kasılma cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde değerleri olarak Şekil 16'da gösterildi. Elde edilen bulgular tüm konstrasyonlarda kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğunu gösterse de bu azalmalar sadece küçük konsantrasyonlarda 0,1, 0,5 ve 1 μ M'de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 16).



Şekil 16. Fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları

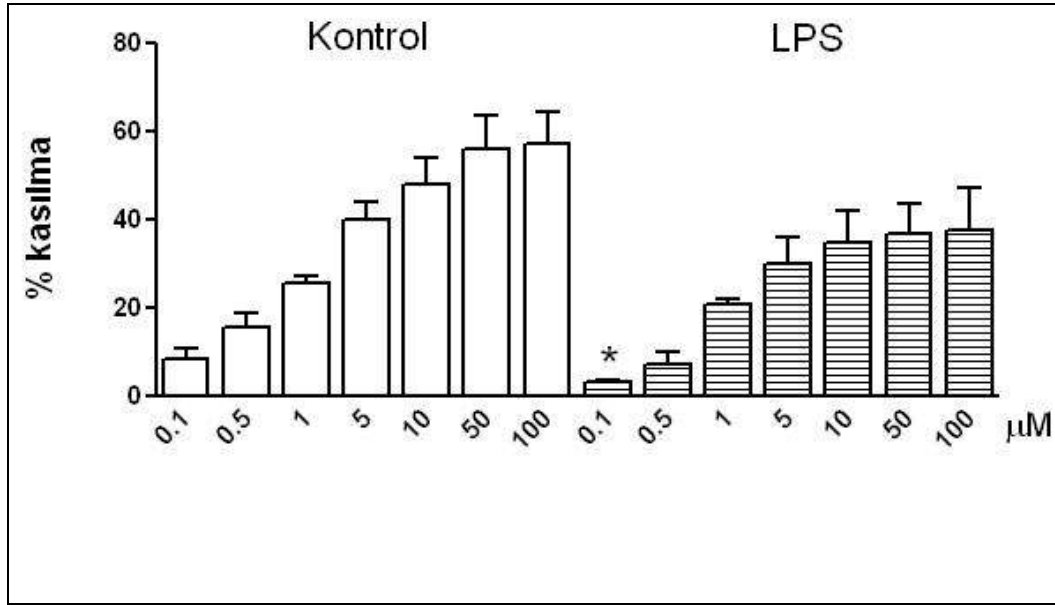
Kontrol (içi boş sütunlar) ve LPS (10 mg/kg, intraperitoneal, taralı sütunlar) uygulanan sıçanlardan 24 saat sonra izole edilen prostat dokusunda fenilefrin (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 μ M) ile oluşturulan kasılma cevapları. Sonuçlar 100 mM KCl ile oluşturulan maksimum kasılma cevabının yüzdesi olarak ifade edildi (ortalama $\pm$ S.E). (*) kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$). Bulguların sayısal değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. 24 saatlik grupta LPS uygulanan hayvanlarda fenilefrin ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri

	0.1 μ M	0.5 μ M	1 μ M	5 μ M	10 μ M	50 μ M	100 μ M
Kontrol	12,87 $\pm$ 2,078	34,89 $\pm$ 4,26	54,13 $\pm$ 6,24	83,7 $\pm$ 7,97	100,1 $\pm$ 9,96	102,8 $\pm$ 10,18	102,3 $\pm$ 8,83
LPS+E. coli	2,97 $\pm$ 0,388	17,7 $\pm$ 3,39	33,35 $\pm$ 3,8	57,1 $\pm$ 6,97	69,2 $\pm$ 5,68	84,1 $\pm$ 4,5	84,9 $\pm$ 5,2

III. Karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları

LPS (10 mg/kg) injeksiyonu yapılan sıçanların 24 saat sonra alınan izole prostat dokularında uygulanan karbokol (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 μ M) konsantrasyona bağlı olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturdu. Bu kasılma cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde değerleri olarak Şekil 17’de gösterildi. Elde edilen bulgular tüm konstrasyonlarda kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğunu gösterse de bu azalmalar sadece en küçük konsantrasyonda 0,1 μ M’de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 17).



Şekil 17. Karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları

Kontrol (içi boş sütunlar) ve LPS (10 mg/kg, intraperitoneal, taralı sütunlar) uygulanan sıçanlardan 24 saat sonra izole edilen prostat dokusunda karbokol (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 μ M) ile oluşturulan kasılma cevapları. Sonuçlar 100 mM KCl ile oluşturulan maksimum kasılma cevabının yüzdesi olarak ifade edildi (ortalama $\pm$ S.E). (*) kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$). Bulguların sayısal değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. 24 saatlik grupta LPS uygulanan hayvanlarda karbokol ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri

	0.1 μ M	0.5 μ M	1 μ M	5 μ M	10 μ M	50 μ M	100 μ M
Kontrol	8,32 $\pm$ 2,37	15,8 $\pm$ 2,9	25,5 $\pm$ 1,83	40 $\pm$ 4,1	48,1 $\pm$ 6,04	55,95 $\pm$ 7,65	57,38 $\pm$ 6,95
LPS+E. coli	3,2 $\pm$ 0,6	7,3 $\pm$ 2,7	20,7 $\pm$ 1,3	29,9 $\pm$ 6,1	34,8 $\pm$ 7,2	36,89 $\pm$ 6,849	37,57 $\pm$ 9,77

72 saatlik LPS + intraüretral *E. coli* Grubu Deneylerinin Bulguları

I. Elektriksel saha stimülasyonu ile oluşturulan kasılma cevapları

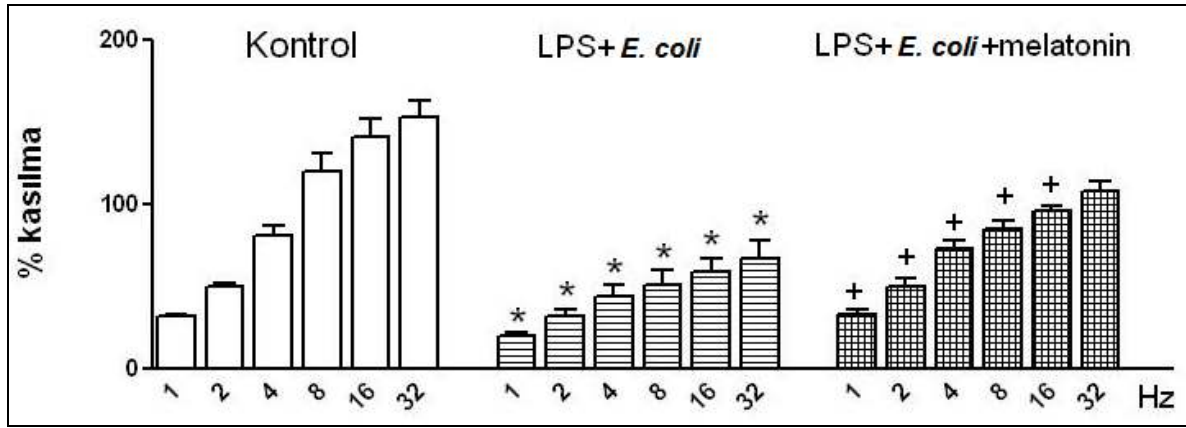
LPS (10 mg/kg) + intraüretral *E. coli* enjeksiyonu yapılan sıçanların 72 saat sonra alınan izole prostat dokularında uygulanan ESS (1, 2, 4, 8, 16 ve 32 Hz; 50 V; 0,5 ms) kontrol grubunda olduğu gibi frekansa bağlı olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturdu. Bu kasılma cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde değerleri olarak Şekil 18’de gösterildi. Elde edilen bulgular tüm frekanslarda kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğunu gösterdi. Bu azalmalar tüm frekanslarda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 18).

LPS + intraüretral *E. coli* + 100 mg/kg aminoguanidin uygulaması yapılan grupta kontrol grubuna göre tüm frekanslarda belirgin azalmanın devam ettiği görülmesine karşın aminoguanidin’in sadece LPS+İntraüretral *E. coli* uygulanması ile elde edilen sonuçlar dikkate alındığında tüm frekanslarda kasılma cevaplarındaki azalmayı istatistiksel açıdan anlamlı olarak düzelttiği görüldü (Tablo 10).

Aynı şekilde LPS + intraüretral *E. coli* + 10 mg/kg melatonin uygulamasında da kontrol grubuna göre tüm frekanslarda belirgin azalmanın devam ettiği görülmesine karşın melatonin’in sadece LPS + intraüretral *E. coli* uygulanması ile elde edilen sonuçlar dikkate alındığında tüm frekanslarda kasılma cevaplarındaki azalmayı istatistiksel açıdan anlamlı olarak düzelttiği görüldü (Şekil 18).

Tablo 10. LPS + intraüretral *E. coli* + 100 mg/kg aminoguanidin uygulanan deneylerde ESS ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri

	1 Hz	2 Hz	4 Hz	6 Hz	16 Hz	32 Hz
Kontrol	31,80 $\pm$ 1,562	50,20 $\pm$ 2,354	81,00 $\pm$ 5,774	120,5 $\pm$ 10,96	141,1 $\pm$ 11,50	153,0 $\pm$ 10,40
LPS+E. coli	19,8 $\pm$ 2,5	32,6 $\pm$ 3,3	44,4 $\pm$ 6,6	51,4 $\pm$ 8,5	59,2 $\pm$ 8,1	67,6 $\pm$ 10,4
LPS+E. coli+ aminoguanidin	29,50 $\pm$ 3,5	46,7 $\pm$ 7,3	71,20 $\pm$ 6,95	93,5 $\pm$ 7,6	116,50 $\pm$ 11,4	122,7 $\pm$ 12,1



Şekil 18. Elektriksel saha stimülasyonu ile oluşturulan kasılma cevapları

Kontrol (içi boş sütunlar), LPS (10 mg/kg, intraperitoneal) + intraüretral *E. coli* (9×10^8 cfu/ml) (taralı sütunlar), LPS (10 mg/kg, intraperitoneal) + intraüretral *E. coli* (9×10^8 cfu/ml) + melatonin (10 mg/kg, intraperitoneal) (kareli taralı sütunlar) uygulanan sıçanlardan 72 saat sonra izole edilen prostat dokusunda elektriksel saha stimülasyonu (1, 2, 4, 8, 16 ve 32 Hz, 50 V, 0,5 milisaniye, her impuls 15 saniye verildi) ile oluşturulan kasılma cevapları. Sonuçlar 100 mM KCl ile oluşturulan maksimum kasılma cevabının yüzdesi olarak ifade edildi (ortalama $\pm$ S. E). (*) kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$). (+) LPS + *E. coli* grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$). Bulguların sayısal değerleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. LPS + intraüretral *E. coli* + melatonin uygulanan deneylerde ESS ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri

	1 Hz	2 Hz	4 Hz	6 Hz	16 Hz	32 Hz
Kontrol	31,8 $\pm$ 1,56	50,2 $\pm$ 2,35	81 $\pm$ 5,77	120,5 $\pm$ 10,96	141,1 $\pm$ 11,5	153 $\pm$ 10,4
LPS+E. coli	19,8 $\pm$ 2,5	32,6 $\pm$ 3,3	44,4 $\pm$ 6,6	51,4 $\pm$ 8,5	59,2 $\pm$ 8,1	67,6 $\pm$ 10,4
LPS+E. coli+melatonin	33,5 $\pm$ 2,33	50 $\pm$ 5,07	73,5 $\pm$ 4,98	85,5 $\pm$ 4,63	96,5 $\pm$ 2,5	108,7 $\pm$ 5,93

II. Fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları

LPS (10 mg/kg) + intraüretral *E. coli* enjeksiyonu yapılan sıçanların 72 saat sonra alınan izole prostat dokularında uygulanan fenilefrin (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 μ M) konsantrasyona bağlı olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturdu. Bu kasılma cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde değerleri

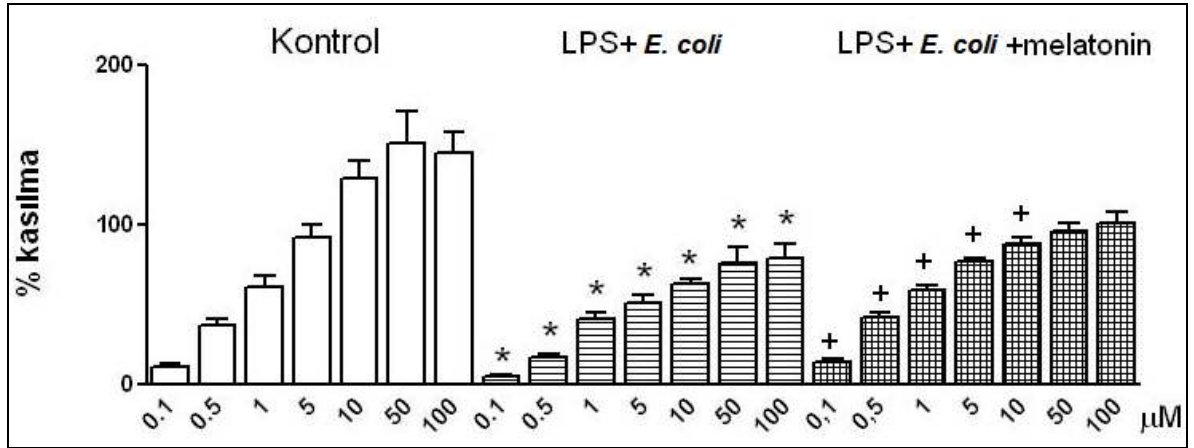
olarak Şekil 19’de gösterildi. Elde edilen bulgular tüm konsantrasyonlarda kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğunu gösterdi. Bu azalmalar kontrole göre tüm konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 19).

LPS + intraüretal *E. coli* + 100 mg/kg aminoguanidin uygulaması yapılan gruplarda kontrol grubuna göre tüm konsantrasyonlarda belirgin azalmanın devam ettiği görülmesine karşın aminoguanidin’in yalnızca LPS+intraüretal *E. coli* uygulanması ile elde edilen sonuçlar dikkate alındığında tüm konsantrasyonlarda kasılma cevaplarındaki azalmayı istatistiksel açıdan anlamlı olarak düzelttiği görüldü (Tablo 12).

Aynı şekilde LPS+intraüretal *E. coli* + 10 mg/kg melatonin uygulamasında da kontrol grubuna göre tüm konsantrasyonlarda belirgin azalmanın devam ettiği görülmesine karşın melatoninin sadece LPS+intraüretal *E. coli* uygulanması ile elde edilen sonuçlar dikkate alındığında tüm konsantrasyonlarda kasılma cevaplarındaki azalmayı istatistiksel açıdan anlamlı olarak düzelttiği görüldü (Şekil 19).

Tablo 12. LPS + intraüretal *E. coli* + melatonin uygulanan deneylerde ESS ile oluşturulan kasılmaların sayısal değerleri

	0,1 µM	0,5 µM	1 µM	5 µM	10 µM	50 µM	100 µM
Kontrol	10,83±1,952	37,17±4,396	61,48±6,613	91,82±8,646	129,3±10,98	150,8±20,18	144,7±13,73
LPS+E. coli	5,6±0,8	16,9±2,6	41,1±3,7	50,7±5,9	62,8±2,99	76,5±9,6	78,8±9,2
LPS+E. coli+amino guanidin	9,3±2,3	33,7±3,5	54,9±4,3	81,4±6,7	85,2±5,9	99,3±7,3	111,2±9,2



Şekil 19. Fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları

Kontrol (**içi boş sütunlar**), LPS (10 mg/kg, intraperitoneal) + intraüretral *E. coli* (9×10^8 cfu/ml) (**taralı sütunlar**), LPS (10 mg/kg, intraperitoneal) + intraüretral *E. coli* (9×10^8 cfu/ml) + melatonin (10 mg/kg, intraperitoneal) (**kareli taralı sütunlar**) uygulanan sıçanlardan 72 saat sonra izole edilen prostat dokusunda fenilefrin (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 µM) ile oluşturulan kasılma cevapları. Sonuçlar 100 mM KCl ile oluşturulan maksimum kasılma cevabının yüzdesi olarak ifade edildi (ortalama $\pm$ S.E.). (*) kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$). (+) LPS + *E. coli* grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$). Bulguların sayısal değerleri Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. 72 saatte LPS + *E. coli* + melatonin enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları

	0.1 µM	0.5 µM	1 µM	5 µM	10 µM	50 µM	100 µM
Kontrol	10,83±1,95	37,17±4,39	61,48±6,61	91,82±8,64	129,3±10,98	150,8±20,18	144,7±13,73
LPS+ <i>E. coli</i>	5,6±0,8	16,9±2,6	41,1±3,7	50,7±5,9	62,8±2,99	76,5±9,6	78,8±9,2
LPS+ <i>E. coli</i> + melatonin	14,3±1,8	41,8±3,2	59±3,3	77,3±2,3	88,3±3,9	95,8±5,9	101±7,1

III. Karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları

LPS (10 mg/kg) + intraüretral *E. coli* enjeksiyonu yapılan sıçanların 72 saat sonra alınan izole prostat dokularında uygulanan karbokol (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 µM) konsantrasyona bağlı olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturdu. Bu kasılma

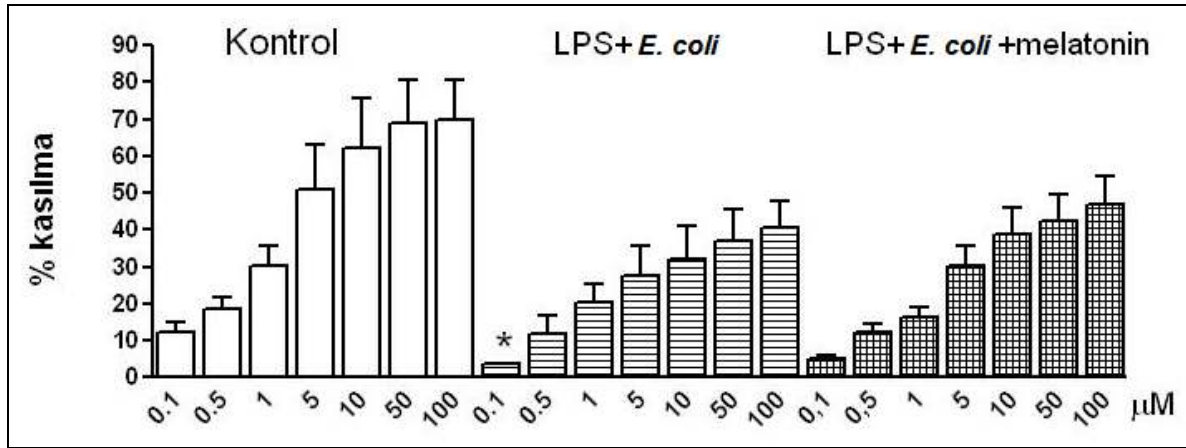
cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde değerleri olarak Şekil 20’de gösterildi. Elde edilen bulgular tüm konsantrasyonlarda kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğunu gösterse de bu azalmalar sadece en küçük konsantrasyonda 0,1 μ M’de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 20).

LPS + intraüretal *E. coli* + 100 mg/kg aminoguanidin uygulaması yapılan gruplarda kontrol grubuna göre tüm konsantrasyonlarda belirgin azalmanın devam ettiği görülmesine karşın aminoguanidin’in sadece LPS + İntraüretal *E. coli* uygulanması ile elde edilen sonuçlar dikkate alındığında tüm konsantrasyonlarda kasılma cevaplarındaki azalmayı istatistiksel açıdan anlamlı olarak düzelttiği görüldü (Tablo 14).

Aynı şekilde LPS + intraüretal *E. coli* + 10 mg/kg melatonin uygulamasında da kontrol grubuna göre tüm konsantrasyonlarda belirgin azalmanın devam ettiği görülmesine karşın melatonin’in sadece LPS + intraüretal *E. coli* uygulanması ile elde edilen sonuçlar dikkate alındığında tüm konsantrasyonlarda kasılma cevaplarındaki azalmayı istatistiksel açıdan anlamlı olarak düzelttiği görüldü (Şekil 20).

Tablo 14. 72 saatte LPS + *E. coli* + aminoguanidin enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları

	0,1 μ M	0,5 μ M	1 μ M	5 μ M	10 μ M	50 μ M	100 μ M
Kontrol	12,02 $\pm$ 2,952	18,42 $\pm$ 3,455	30,03 $\pm$ 5,610	50,80 $\pm$ 12,36	62,23 $\pm$ 13,42	68,80 $\pm$ 11,84	69,73 $\pm$ 10,96
LPS+<i>E. coli</i>	3,6 $\pm$ 1,6	11,87 $\pm$ 4,7	20,33 $\pm$ 5,1	27,40 $\pm$ 8,343	32,13 $\pm$ 8,994	36,90 $\pm$ 8,598	40,50 $\pm$ 7,242
LPS+<i>E. coli</i>+ aminoguanidin	7,0 $\pm$ 1,7	14,2 $\pm$ 3,3	24,3 $\pm$ 4,2	41,0 $\pm$ 6,4	48,8 $\pm$ 8,3	57,5 $\pm$ 7,9	61,8 $\pm$ 8,7



Şekil 20. Karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları

Kontrol (**içi boş sütunlar**), LPS (10 mg/kg, intraperitoneal) + intraüretral *E. coli* (9×10^8 cfu/ml) (**taralı sütunlar**), LPS (10 mg/kg, intraperitoneal) + intraüretral *E. coli* (9×10^8 cfu/ml) + melatonin (10 mg/kg, intraperitoneal) (**kareli taralı sütunlar**) uygulanan sıçanlardan 72 saat sonra izole edilen prostat dokusunda karbokol (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 µM) ile oluşturulan kasılma cevapları. Sonuçlar 100 mM KCl ile oluşturulan maksimum kasılma cevabının yüzdesi olarak ifade edildi (ortalama $\pm$ S.E). (*) kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$). (+) LPS + *E. coli* grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$). Bulguların sayısal değerleri Tablo 15’de gösterilmiştir.

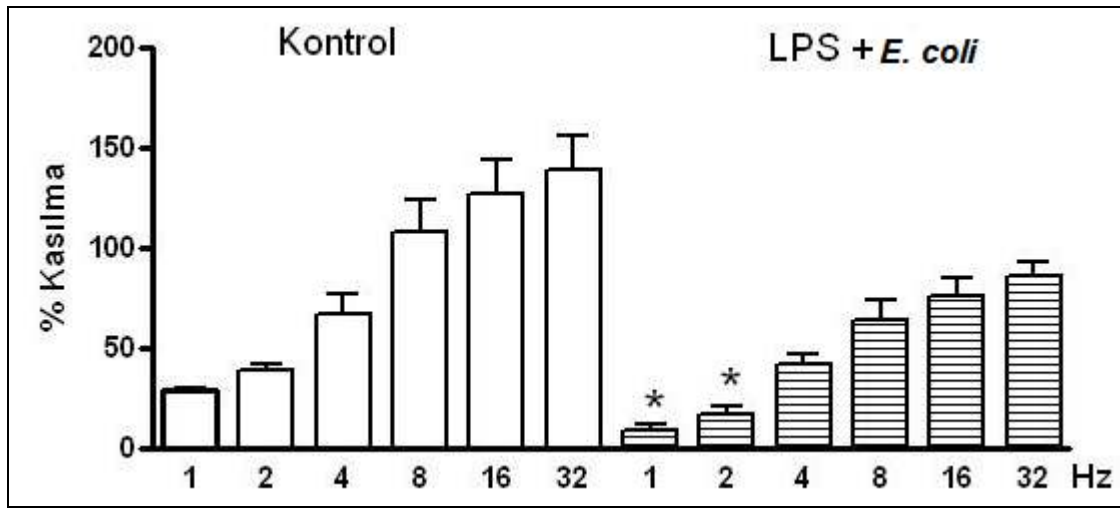
Tablo 15. 72 saatte LPS + *E. coli* + melatonin enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları

	0,1 µM	0,5 µM	1 µM	5 µM	10 µM	50 µM	100 µM
Kontrol	12,02±2,95	18,42±3,45	30,03±5,61	50,8±12,36	62,23±13,42	68,8±11,84	69,73±10,96
LPS+E. coli	3,6±1,6	11,87±4,7	20,3±5,1	27,4±8,34	32,13±8,99	36,9±8,59	40,50±7,24
LPS+E. coli+ melatonin	5,0±0,7	12,3±2,3	16,3±2,9	30,0±5,6	38,8±7,3	42,5±7,3	46,8±7,9

4 Haftalık LPS + intraüretral *E. coli* Grubu Deneylerinin Bulguları

I. Elektriksel saha stimülasyonu ile oluşturulan kasılma cevapları

LPS (10 mg/kg) + intraüretral *E. coli* injeksiyonu yapılan sıçanların 4 hafta sonra alınan izole prostat dokularında uygulanan ESS (1, 2, 4, 8, 16 ve 32 Hz; 50 V; 0,5 ms) kontrol grubunda olduğu gibi frekansa bağlı olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturdu. Bu kasılma cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde değerleri olarak Şekil 21’de gösterildi. Elde edilen bulgular tüm frekanslarda kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğunu gösterdi. Bu azalmalar sadece düşük frekanslarda (1 ve 2 Hz) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 21).



Şekil 21. Elektriksel saha stimülasyonu ile oluşturulan kasılma cevapları

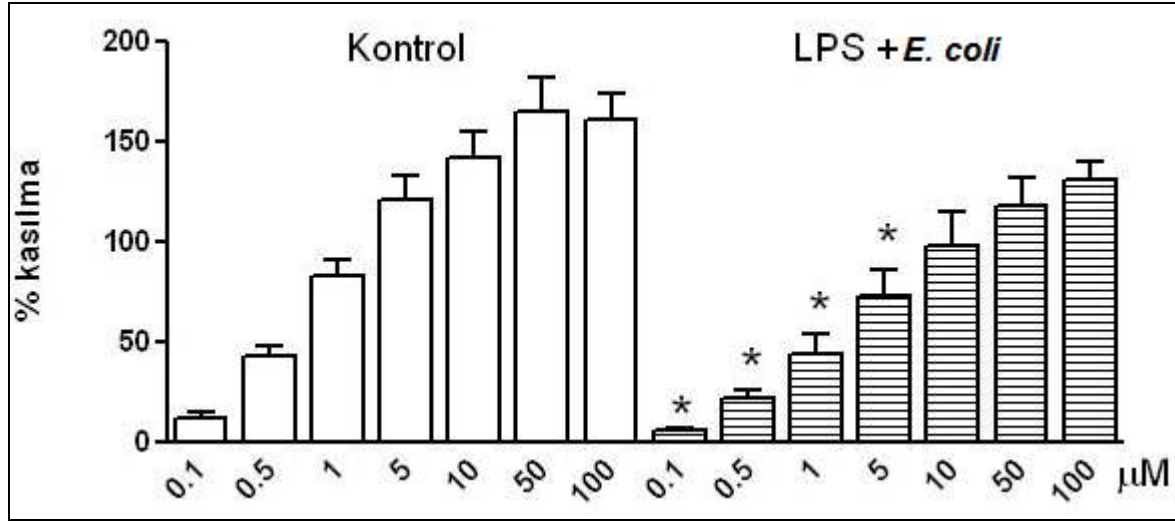
Kontrol (içi boş sütunlar) ve LPS (10 mg/kg, intraperitoneal) + intraüretral *E. coli* (9×10^8 cfu/ml) (taralı sütunlar) uygulanan sıçanlardan 4 hafta sonra izole edilen prostat dokusunda elektriksel saha stimülasyonu (1, 2, 4, 8, 16 ve 32 Hz, 50 V, 0,5 milisaniye, her impuls 15 saniye verildi) ile oluşturulan kasılma cevapları. Sonuçlar 100 mM KCl ile oluşturulan maksimum kasılma cevabının yüzdesi olarak ifade edildi (ortalama $\pm$ S.E). (*) kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$). Bulguların sayısal değerleri Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. 4 haftalık LPS + intraüretral *E. coli* enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki ESS ile oluşturulan kasılma cevapları

	1 Hz	2 Hz	4 Hz	6 Hz	16 Hz	32 Hz
Kontrol	28,80±1,594	39,0±3,64	67,56±9,385	108,0±15,80	127,2±17,21	139,6±16,27
LPS+ <i>E. coli</i>	9,25±2,96	17,2±4,33	41,67±5,24	64,3±9,6	76,4±8,45	86,5±6,36

II. Fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları

LPS (10 mg/kg) + intraüretral *E. coli* enjeksiyonu yapılan sıçanların 4 hafta sonra alınan izole prostat dokularında uygulanan fenilefrin (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 μ M) konsantrasyona bağlı olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturdu. Bu kasılma cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde değerleri olarak Şekil 22’de gösterildi. Elde edilen bulgular tüm konstrasyonlarda kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğunu gösterdi. Bu azalmalar sadece düşük konsantrasyonlarda (0,1, 0,5, 1 ve 5 μ M) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 22).



Şekil 22. Fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları

Kontrol (**İç boş sütunlar**) ve LPS (10 mg/kg, intraperitoneal) + intraüretral *E. coli* (9×10^8 cfu/ml) (**taralı sütunlar**) uygulanan sıçanlardan 4 hafta sonra izole edilen prostat dokusunda fenilefrin (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 μ M) ile oluşturulan kasılma cevapları. Sonuçlar 100 mM KCl ile oluşturulan maksimum kasılma cevabının yüzdesi olarak ifade

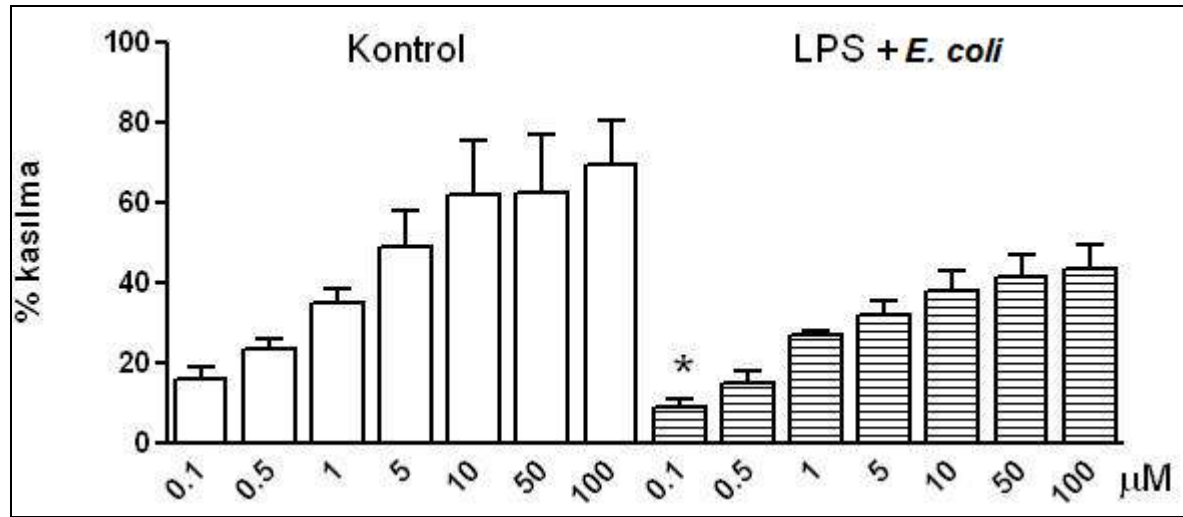
edildi (ortalama $\pm$ S.E). (*) kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p<0,05$). Bulguların sayısal değerleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. 4 haftalık LPS + intraüretral *E. coli* enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları

	0.1 μ M	0.5 μ M	1 μ M	5 μ M	10 μ M	50 μ M	100 μ M
Kontrol	12,20 $\pm$ 2,521	42,77 $\pm$ 5,681	82,71 $\pm$ 8,866	121,6 $\pm$ 11,71	142,4 $\pm$ 13,22	165,1 $\pm$ 17,24	161,6 $\pm$ 12,68
LPS+ <i>E. coli</i>	6,400 $\pm$ 0,70	22,62 $\pm$ 3,522	44,28 $\pm$ 9,883	73,23 $\pm$ 13,25	97,88 $\pm$ 17,15	118,3 $\pm$ 13,82	131,1 $\pm$ 8,986

III. Karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları

LPS (10 mg/kg) + intraüretral *E. coli* enjeksiyonu yapılan sıçanların 4 hafta sonra alınan izole prostat dokularında uygulanan karbokol (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 μ M) konsantrasyona bağlı olarak giderek artan kasılma cevapları oluşturdu. Bu kasılma cevapları aynı dokuda uygulanan 100 mM KCl ile oluşturulan kasılmanın yüzde değerleri olarak Şekil 23’de gösterildi. Elde edilen bulgular tüm konstrasyonlarda kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğunu gösterse de bu azalmalar sadece en küçük konsantrasyonda 0,1 μ M’de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 23).



Şekil 23. Karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları

Kontrol (**içi boş sütunlar**) ve LPS (10 mg/kg, intraperitoneal) + intraüretral *E. coli* (9×10^8 cfu/ml) (**taralı sütunlar**) uygulanan sıçanlardan 4 hafta sonra izole edilen prostat

dokusunda karbokol (0,1, 0,5, 1, 5, 10, 50 ve 100 μM) ile oluşturulan kasılma cevapları. Sonuçlar 100 mM KCl ile oluşturulan maksimum kasılma cevabının yüzdesi olarak ifade edildi (ortalama $\pm$ S.E). (*) kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı göstermektedir ($p<0,05$). Bulguların sayısal değerleri Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. 4 haftalık LPS + intraüretral *E. coli* enjeksiyonu yapılan sıçan prostat dokusundaki karbokol ile oluşturulan kasılma cevapları

	0.1 μM	0.5 μM	1 μM	5 μM	10 μM	50 μM	100 μM
Kontrol	16,2 $\pm$ 2,8	23.5 $\pm$ 2.7	34.9 $\pm$ 3.8	49.0 $\pm$ 9.1	62.2 $\pm$ 13.4	62.8 $\pm$ 14.4	69.7 $\pm$ 11.0
LPS+ <i>E. coli</i>	8,9 $\pm$ 2,3	15.2 $\pm$ 2.7	26.9 $\pm$ 1.1	32.2 $\pm$ 3.6	38.3 $\pm$ 4.8	41.7 $\pm$ 5.2	43.6 $\pm$ 5.9

4.4. İdrar Kültürü Sonuçları

24 saatlik LPS grubunda idrar kültüründe herhangi bir üreme olmamıştır. 72 saatlik LPS + intraüretral *E. coli* grubunda alınan idrar örneklerinde *E. coli* üremesi pozitif bulunurken bu gruba melatonin eklendiğinde alınan idrar örneklerinde herhangi bir üreme olmamıştır. 4 Haftalık LPS + intraüretral *E. coli* grubundan alınan idrar örneklerinin bazılarında (n=2) *E. coli* üremesi pozitif bulunmuştur

4.5. Patolojik İnceleme Bulguları

4.5.1. Kontrol Grubu Deneylerinin Histopatolojik İnceleme Bulguları

Prostat dokusunda akut ve kronik iltihap bulguları değerlendirildi. Kontrol grubunda histopatolojik değişiklik saptanmadı.



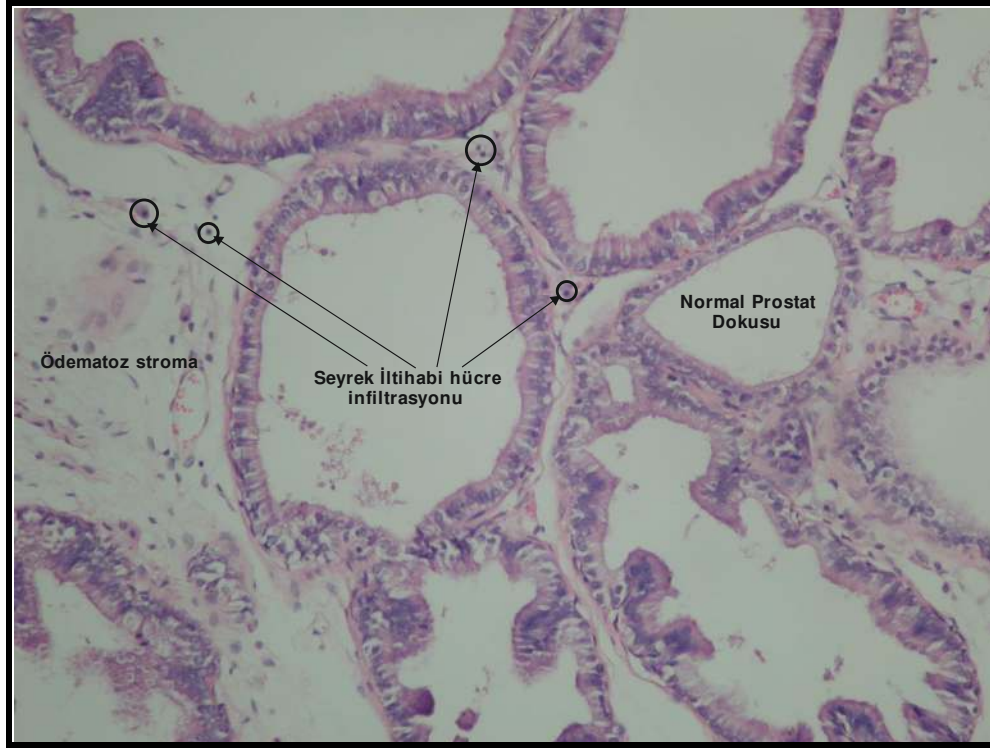
Şekil 24. Normal prostat dokusu (hematoksilen-eozinx100)



Şekil 25. Normal prostat dokusu (hematoksilen-eozinx200)

4.5.2. 24 Saatlik LPS + İntraüretral *E. coli* Grubu Deneylerinin Histopatolojik İnceleme Bulguları

24 saatlik grupta LPS enjeksiyonu sonrası alınan prostat dokularının patolojik incelemelerinde prostat asinilerin ve stromasında seyrek polimorf nüveli lökosit içeren iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödem görülmüştür. Bu bulgular yeni gelişmekte olan bir akut inflamasyonu göstermektedir.



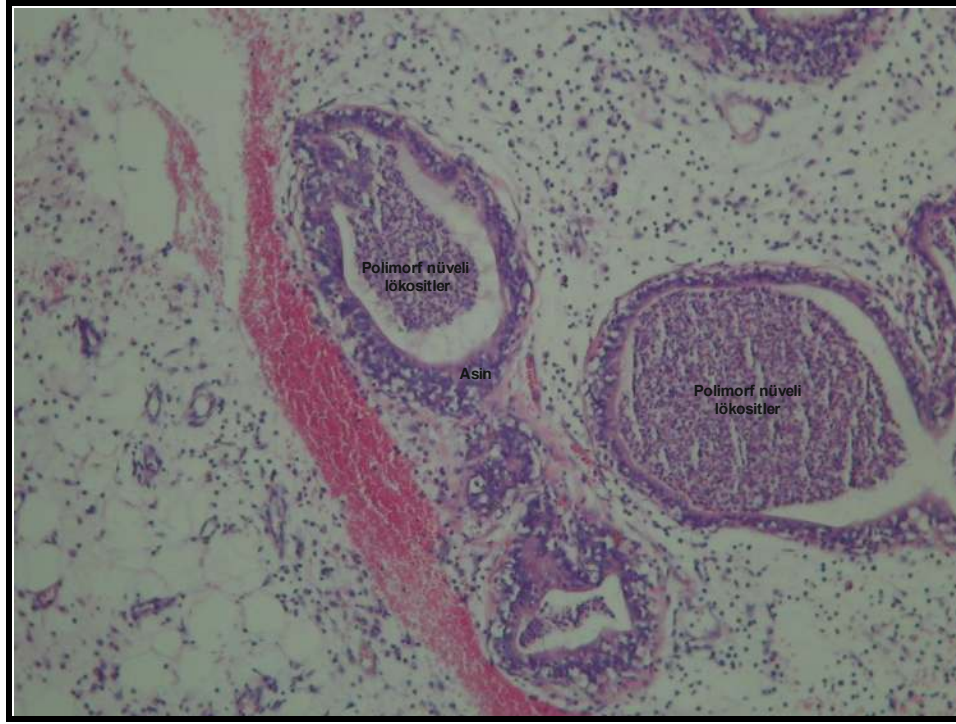
Şekil 26. Prostat asinilerin de ve stromada seyrek iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödem (hematoksilen-eozinx200)



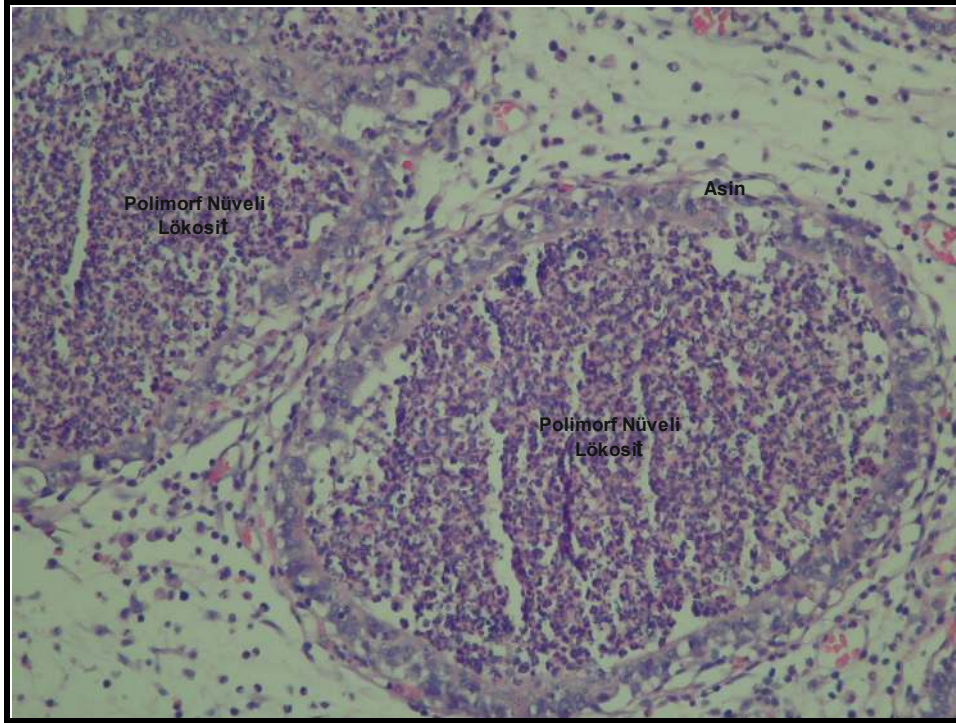
Şekil 26. Stromada seyrek polimorf nüveli lökosit içeren iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödem (hematoksilen-eozinx100)

4.5.3. 72 Saatlik LPS + İntraüretal *E. coli* Grubu Deneylerinin Histopatolojik İnceleme Bulguları

72 saatlik grupta LPS enjeksiyonu sonrası alınan prostat dokularının patolojik incelemelerinde yer yer duktus ve asinilerin lümenini dolduran polimorf nüveli lökosit ile zengin akut iltihabın varlığı dikkati çekti. Bu bulgular prostat dokusunda akut inflamasyon geliştiğini göstermektedir (Şekil 27).



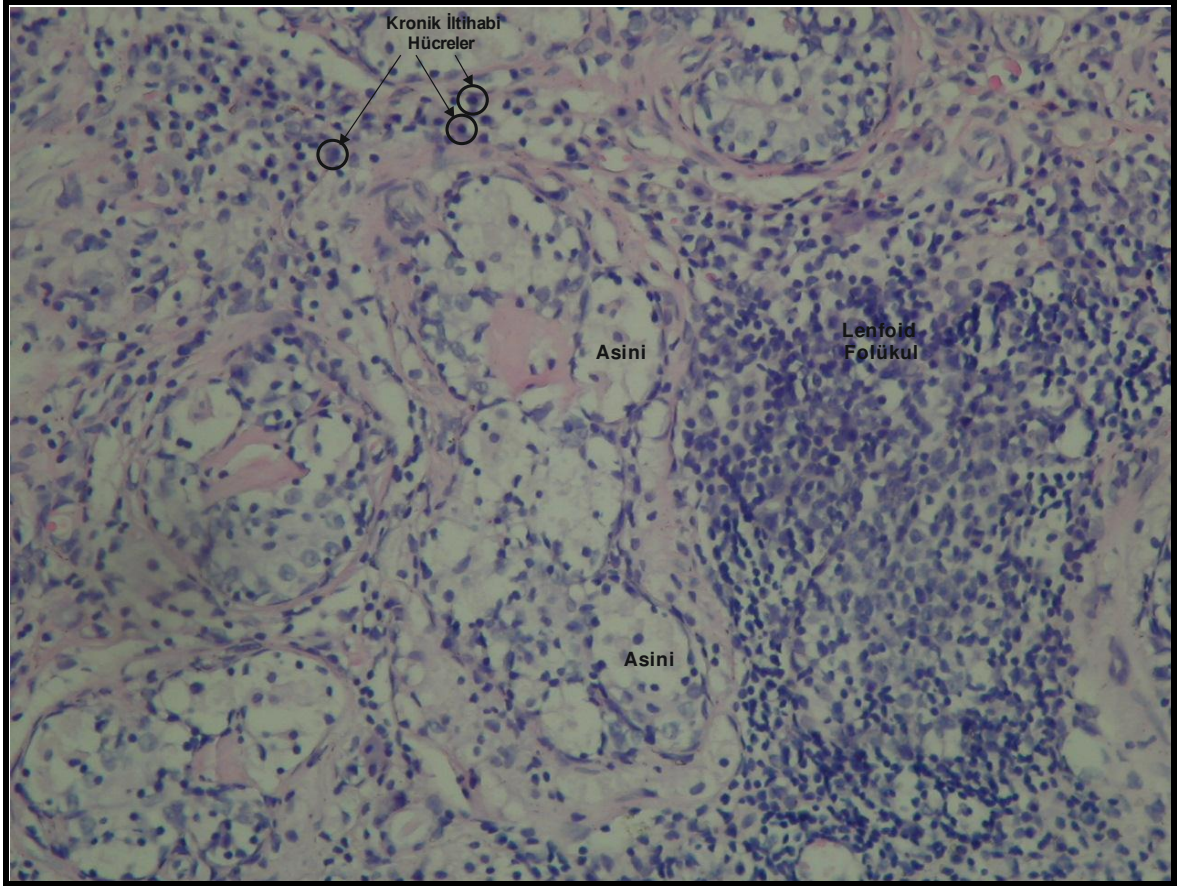
Şekil 27. Asini ve duktuslarının lümenlerini dolduran yoğun polimorf nüveli lökositleri de içeren, akut iltihabi hücre infiltrasyonu (hematoksilen-eozinx100)



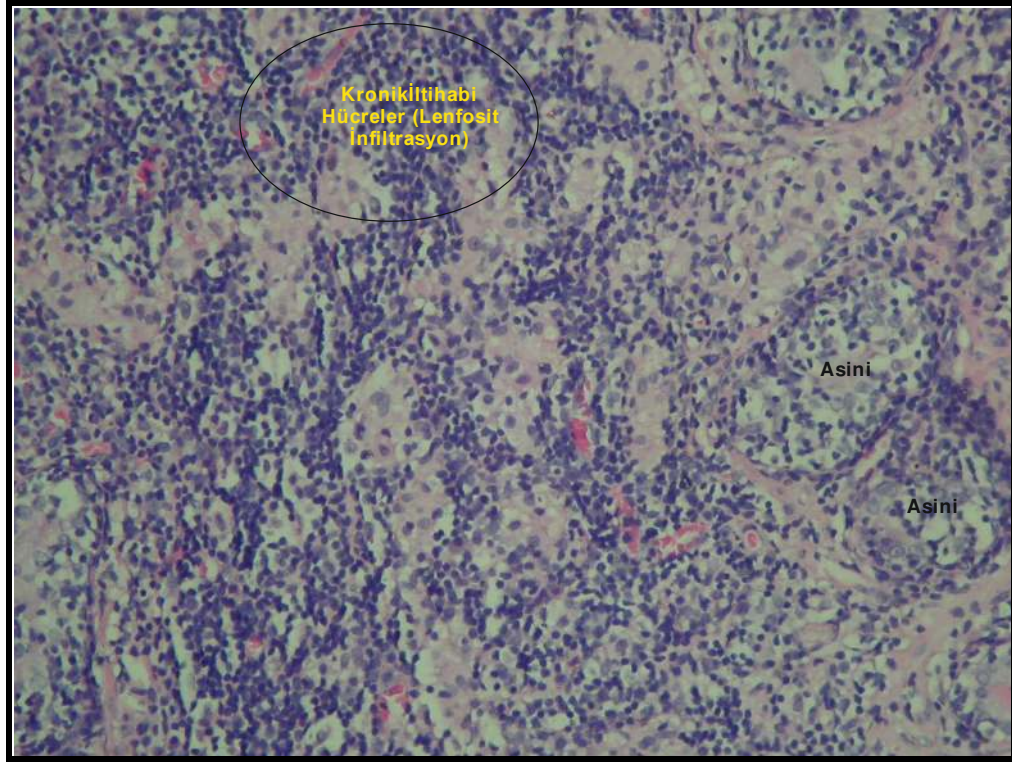
Şekil 28. Asini ve duktus lümenlerinde iltihabi eksuda stromada molimorf nüveli lökosit ve ödem (hematoksilen-eozinx200)

4.5.4. 4 Haftalık LPS + İntraüretral *E. coli* Grubu Deneylerinin Histopatolojik İnceleme Bulguları

4 haftalık grupta LPS + *E. coli* enjeksiyonu sonrası alınan prostat dokularının patolojik incelemelerinde stromada yer yer lenfoid folikül oluşturan, plazma hücresi ve lenfositlerden zengin kronik iltihap izlendi (Şekil 29).



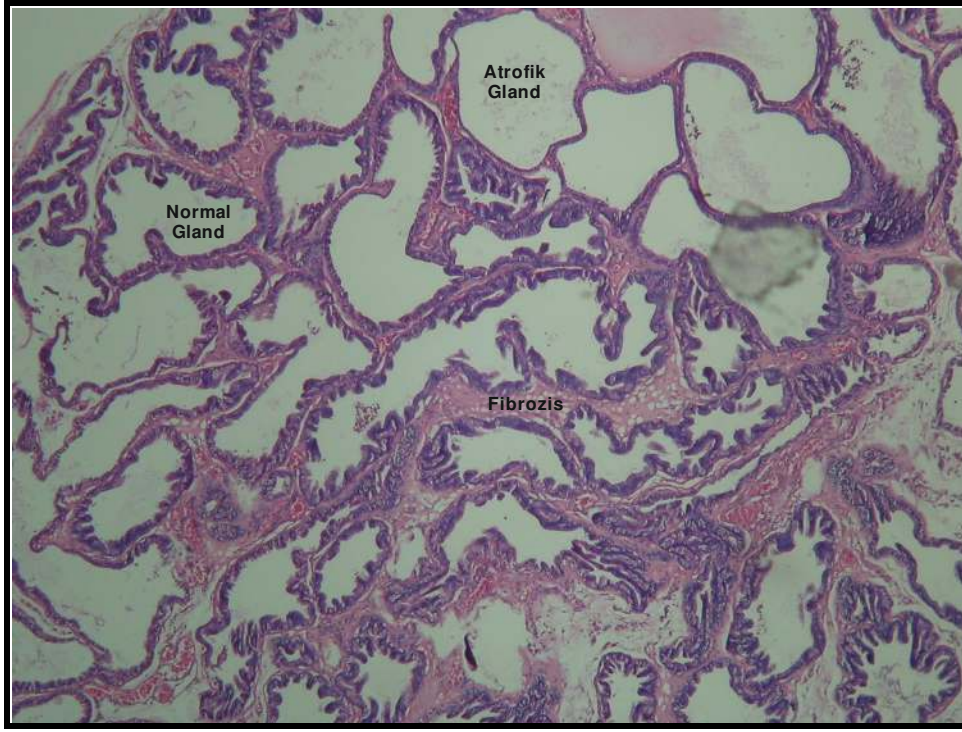
Şekil 29. Prostat asinilerinin etrafında lenfoid plazma hücreleri içeren lenfoid foliküller oluşturan kronik iltihap (hematoksilen-eozinx100)



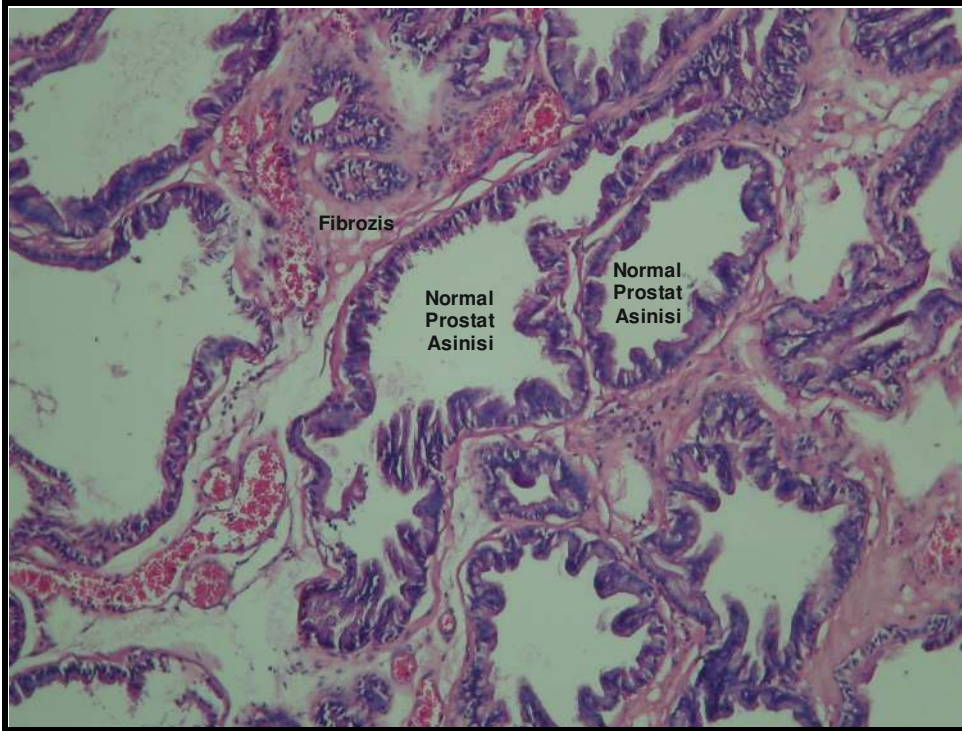
Şekil 30. Stromada ve asini etrafında yoğunlaşan kronik iltihabi hücre infiltrasyonu (hematoksilen-eozinx200)

4.5.5. 72 Saatlik LPS + İntraüretral *E. coli* + Melatonin Grubu Deneylerinin Histopatolojik İnceleme Bulguları

72 saatlik grupta LPS+ *E. coli* + Melatonin enjeksiyonu sonrası alınan prostat dokularının patolojik incelemelerinde stromada ödem, hafif fibroz görüldü. Duktus, asini ve stromada iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmedi.



Şekil 31. Yer yer atrofik, yer yer normal asiniler içeren prostat dokusunda iltihabi hücre infiltrasyonu yok. Stromada fibroz (hematoksilen-eozinx100)



Şekil 32. Prostat asinileri ve stromada fibroz (hematoksilen-eozinx200)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen başlıca bulgu bakteriyel LPS uygulamasının sıçan prostat dokusunda inflamasyon oluşturmaları ve bu dokunun elektriksel saha stimülasyonu ile oluşturulan nörojenik; bir alfa-adrenerjik reseptör agonisti fenilefrin ile oluşturulan adrenerjik ve bir kolinerjik reseptör agonisti karbokol ile oluşturulan kolinerjik kasılma cevaplarında anlamlı azalmaya neden olmasıdır. LPS ile oluşturulan inflamasyonun intraüretral *E. coli* verilmesiyle 72 saat ve 4 hafta sonraki ölçümlerde istatistiksel olarak daha anlamlı sonuç verdiği farmakolojik ve patolojik incelemelerle gösterilmiştir. Prostat dokusundaki LPS'ye bağlı bu aktivite bozukluğu sıçanlara daha önceden güçlü bir antioksidan olan melatonin uygulanması ile kısmen önlenebilmiştir.

Deneysel çalışmalarda *E. coli* (LPS) ile inflamasyon oluşturma modelleri sık olarak kullanılmaktadır. Geçen yıl yayınlanmış bir makalede *E. coli* uygulaması ile 24 ve 72 saat içinde sıçan prostat dokusunda inflamasyon bulguları histopatolojik olarak gösterilmiştir.¹⁴ Benzer bulgular bu maddenin kullanıldığı daha önceki çalışmalarda da elde edilmiştir.^{15,16,17} Daha önce yapılan bir çalışmada da *E. coli* uygulaması ile sıçanlarda dört hafta sonra kronik prostatit olduğu yine histopatolojik olarak gösterilmiştir.¹⁸

Çalışmamızda dokunun fenilefrine olan adrenerjik kasılma cevapları bakteriyel LPS muamelesi ile anlamlı olarak azalmıştır. Bu azalma 24 saat sonraki ölçümlerde daha az belirgin iken 72 saatte tüm konsantrasyonlarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Dört haftalık kronik uygulamada ise bu kasılma cevaplarındaki bozulma daha az görülmüş ve 24 saatlik sonuçlara benzerlik göstermiştir. Fare penis dokusunda bakteriyel LPS ile yapılan bir çalışmada da fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları anlamlı olarak azalmıştır.¹⁷⁴ Yine ayrı bir çalışmada sıçan vas deferensinde bakteriyel LPS ile oluşturulan inflamasyonda fenilefrin ile oluşturulan kasılma cevapları anlamlı olarak azalmıştır.¹⁷⁹ Bu aktivite azalması indüsiyel nitrik oksid oluşumu (iNOS ekspresyonu) ve ardından nitrik oksid (NO) üretiminin artması sonucu olabilir.^{174,179} Prostat dokusunda nitrik oksid etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁸⁰⁻¹⁸² NO'un aşırı üretimi dokunun düz kasının ekzojen verilen kasıcı maddelere olan cevabını bozabilir. Bir başka açıklama da LPS ile oluşturulan endotoksemi süresince, kontraktıl cevabın kaybına katkı sağlayan peroksinitrit üretimidir.

Artan NO, okside olarak reaktif oksijen metaboliti peroksida dönüşür, daha sonra bu ürün selüler lipid peroksidasyonu yapan hidroksil anyonlarına dekompoze olur.^{174,179} Bu çalışmada 72 saatlik gruba uygulanan bir iNOS inhibitörü olan aminoguanidin, bakteriyel LPS muamelesine bağlı kasılma cevabının azalmasını kısmen önlemiştir. Bu bulgu, iNOS aktivitesindeki artışın LPS'ye bağlı kontraktilite azalmasının patogeneğinde bir katkısı olduğunu doğrular niteliktedir. Ayrıca, melatonin de LPS'nin dokudaki fenilefrine bağlı adrenerjik kasılmalar üzerindeki inhibitör etkisini önlemişlerdir. Bu maddenin etkisi iNOS inhibitörü etkisine ve antioksidan özelliklerine bağlı olabilir. Melatoninin dokulardaki oksidatif hasar üzerine faydalı etkilerini gösteren çalışmalar vardır.¹⁷³ Bu çalışmada da LPS ile oluşan oksidatif hasarı bu maddenin iNOS inhibisyonu ve antioksidan etkileri ile önlemeleri olasılığı mümkündür. Dolayısıyla fenilefrine bağlı adrenerjik kasılma cevaplarında azalmayı tersine çevirebilirler. Daha önce yapılan bir çalışmada sıçanlarda oluşturulan prostatit üzerine polyfenol içeren antioksidanların önleyici etkileri gösterilmiştir.¹⁸

Bakteriyel LPS uygulaması sıçan vas deferensinde elektriksel stimülasyon ile oluşturulan nörojenik kasılma cevaplarını da anlamlı olarak azaltmıştır. Bu azalma 24 saatlik grup ve 4 haftalık grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. 72 saatlik grupta LPS'ye intraüretral *E. coli* uygulaması tüm frekanslarda kasılmaları anlamlı olarak azaltmıştır. Bunun nedeni intraperitoneal olarak verilen LPS'nin prostat içerisine erişmesindeki sıkıntı olabilir. Halbuki intraüretral *E. coli* verilmesi üretraya açılan prostat kanallarından enfeksiyon etkeninin dokuya yayılmasını daha da kolaylaştırmış olabilir ve bu nedenle 72 satlik gruplarda inflamasyona bağlı farmakolojik ve patolojik cevaplar daha belirgin olmuş olabilir. Bu grupta iNOS aktivasyonu ve diğer inflamasyon patolojileri 72 saatlik süre içinde daha belirgin hale gelmiş olabilir. Dört haftalık grupta ise dokuda sadece kronik inflamasyon bulguları oluşmuş ama iNOS aktivasyonunun etkisini kaybetmiş olması mümkündür. Bu da kasılma cevaplarında beklenen azalmayı düşürmüş olabilir. İnflamasyona bağlı bu azalma yukarıda bahsedildiği gibi LPS uygulamasına bağlı oksidatif ürünlerin oluşumunun artmasına veya lipid peroksidasyonuna bağlı nöronal fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir. Aminoguanidinin adrenerjik cevaplarda olduğu gibi nörojenik kasılma cevaplarındaki azalmayı da anlamlı olarak düzeltmiş olması bu inflamasyona bağlı

hasarda iNOS aktivasyonundaki bir artışla bağlantılı olduğu fikrini destekleyebilir. Nitekim daha önceki bir çalışmada fare penis dokusunda aminoguanidin LPS'ye bağlı elektriksel stimülasyon ile oluşturulan nörojenik gevşeme cevaplarındaki azalmayı tamamen düzeltmiştir.¹⁷⁴ Ayrıca sıçan vas deferens dokusundaki LPS ile oluşturulan kasılma cevaplarındaki azalmanın da aminoguanidin ile önlenmesi bu mekanizmanın etkinliğini göstermektedir.¹⁷⁹ Adrenerjik cevaplarda görüldüğü gibi melatonin prostat dokusunda nörojenik cevaplarda meydana gelen LPS kaynaklı azalmaları anlamlı olarak düzeltmiştir. Yukarıda izah edildiği gibi melatoninin iNOS inhibitör ve antioksidan özelliğinin nörojenik oksidatif hasarda da etkili olduğunu söylemek mümkündür. Bizim çalışmada elde ettiğimiz bulgular daha önce yayınlanan bakteriyel LPS uygulanan fare korpus cavernosum ile sıçan vas deferens dokusunda elde edilen sonuçlarla uyumluluk göstermektedir.^{174,179}

Bu çalışmada ilginç olarak kolinerjik yanıtlar LPS uygulanmasında belirgin azalma gösterse de bu azalma istatistiksel açıdan tüm gruplarda yalnızca en düşük konsantrasyonlarda anlamlılık göstermiştir. Kontrol gruplarında da kolinerjik uyarılara alınan kasılma cevapları diğer adrenerjik ve nörojenik uyarılarla elde edilen cevaplara göre daha az belirgindi. Daha önceki yapılan çalışmalarda kolinerjik uyarıların prostat dokusu tonusu üzerinde çok az etkili olduğu yada herhangi bir direkt etkisi olmadığını göstermiştir.^{183,184} Bu çalışmada kolinerjik yanıtlar üzerinde daha belirgin anlamlı cevapların alınmaması kolinerjik etkinliğin bu sıçan prostat dokusunda tonus üzerindeki etkisinin daha az paya sahip olmasına bağlı olabilir. Ancak, yine de oksidatif stres ürünlerinin ve iNOS etkinliğinin bu uyarıya bağlı azalmada önemli rolü olması mümkündür. Ayrıca 72 saatlik grupta melatoninin kolinerjik uyarı ile oluşan kasılmalarındaki azalmayı kısmen düzeltmesi bunu doğrulamaktadır.

Çalışmamızda prostat doku örneklerinin patolojik incelemelerinde dokuda bir inflamasyonun varlığı görülmüştür. Patolojik incelemelerde prostat doku örneklerindeki inflamasyon bulguları melatonin ile kısmen azalma göstermiştir. Bu çalışmada LPS'ye bağımlı oksidatif hasarı teyid edebilecek iNOS expressiyonu ve doku peroksidaz aktivasyonu gibi daha ileri tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. İdrar kültürlerinde ise 24 saatlik grup dışında kalan 72 saatlik ve 4 haftalık gruplarda *E. coli* üremesinin pozitif bulunması sıçanlarda prostatit oluşturulduğunu gösteren ayrı bir bulgudur. Daha önce

yapılan bir çalışmada üretradan *E. coli* uygulanmasının 4 haftada kronik prostatit oluşturduğu idrar kültürleri ve patolojik olarak gösterilmiştir.¹⁸⁵ Ayrıca melatonin eklenen grupta idrar kültüründe *E. coli* ürememesi ilginçtir. Bu konuda daha detaylı ve daha çok hayvanın kullanıldığı ileri bir çalışmaya gerek duyulabilir. Çünkü melatoninin *E. coli* çoğalması üzerine etkinliğinin ne olabileceği konusunda henüz yeterli bir bilgi yoktur. Bu nedenle elde ettiğimiz bulgunun daha ileri çalışmalarla desteklenmesi şarttır.

Sonuç olarak bakteriyel LPS uygulaması sıçan prostat dokusunda anlamlı olarak adrenerjik, nörojenik ve kolinerjik kasılma cevaplarını azaltmaktadır. Dokunun bu kasılma cevaplarındaki azalmanın başlıca nedeni oksidatif aktivitenin aşırı artması ve dokudaki inflamasyona bağlı patoloji olabilir. Melatonin bu oksidatif hasara bağlı kontraktilite bozukluğunu anlamlı olarak düzeltmektedir. Melatoninin iNOS inhibitör ve antioksidan etkileri ile prostat inflamasyonuna bağlı kontraktilite bozukluğunu ve patolojiyi düzeltebilmesi antioksidan maddelerin bu tür patolojik durumlarda endike olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİ

Vitamin ve antioksidan tedavi protokolleri, son 10 yılda yoğun şekilde araştırılan ve alışlagelmiş tedavi şekillerinin eksik, bir başka deyişle aciz kaldığı noktalarda; ‘acaba’ dedirten bir umut ışığı olma yolundadır. Nöroloji ve kardiyoloji gibi alanlarda, yıkıcı hadiseler geliştikten sonra genel anlamda destek tedavisi ve mevcut halin muhafazası esasına dayanan tedavilere mecbur olunması, antioksidan tedavilerin daha erken gündeme gelmesini sağlamıştır. Çalışmamızda prostatit tedavisi üzerinde antioksidanların muhtemel koruyucu etkilerinin olup olmadığı değerlendirildi.

Bu çalışmada ekzojen verilen bakteriyel lipopolisakkarit (*E. coli*) ile prostat dokusunda gelişen enfeksiyon üzerine melatoninin koruyucu etkileri saptandı. Bu veriler ışığında oluşturulmuş prostat enfeksiyonu üzerine diğer antioksidanların aynı etkiyi yapıp yapmayacağı, hatta hadisenin bir basamak daha ileri götürülerek prostatiti olan hastalar üzerine antioksidan tedavinin etkili olup olmayacağı yanıt bekleyen sorular haline gelmiştir. Buna yönelik ileri çalışmaların yapılması prostatit tedavisi üzerinde yeni ilaçların geliştirilmesini sağlayabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. **Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen O, Sarpola A, Jarvelin M.** Epidemiology of prostatitis in Finnish men: A population- based cross sectional study. *BJU* **2000**;86:443-8.
2. **Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J.** Prevalance of prostatitis like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol* **2001**;165:842-5.
3. **Stamey T.** Urinary tract infections in males. In: Stamey T, Ed. Pathogenesis and treatment of urinary tract infections. Baltimore: Williams and Wilkins; **1980**;342-429.
4. **Nickel JC.** *The Prostatitis Manual: A Practical Guide to Management of Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome*. Bladon Medical Publishing **2002**.
5. **Alexander M, John P. Mulhall.** Prostatit hastalarında cinsel işlev bozukluğu, *Curr Opin Urol* **2005**;15:404-9.
6. **Murphy A B, Macejko A, Taylor A, Nadler R B.** Chronic prostatitis: management strategies. *Drugs* **2009**;69:71-84.
7. **Collins MM, Stafford RS, O'leary MP.** How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* **1998**;159:1224-28.
8. **Westesson KE, Shoskes DA.** Chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome and pelvic floor spasm: Can we diagnose and treat? *Cur Urol Rep* **2010**;11:261-4.
9. **Moon TD.** Questionnaire survey of urologists and primary care physicians diagnostic and treatment practices for prostatitis. *Urology* **1997**;50:543-7.
10. **Nickel JC, Nigro M, Valiquette L.** Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. *Urology* **1998**;52:797-802.
11. **Wenninger K, Heiman JR, Rothman I.** Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its collerates. *J Urol* **1996**;155:965-8.
12. **Meares E M.** *Prostatitis and related disorders*. In: *Campbell's Urology*, 5. eds. P. C. Walsh, R. F. Gittes, A. D. Perlmutter and T. A. Stamey. W. B. Saunders: Philadelphia **1986**;382-6.

13. **Fowler J E. Jr.** Prostatitis. In: *Adult and Pediatric Urology*, Vol. 2. J. Y. Gillenwater, J. T. Grayhack, S. S. Howards, and J. W. Duckett. eds. Mosby: Philadelphia **1996**;402-7.
14. **Quintar, A.** Acute inflammation promotes early cellular stimulation of the epithelial and stromal compartment of the rat prostate. *The Prostate* **2010**;70:1153-65.
15. **Rees DD.** Role of nitric oxide in the vascular dysfunction of septic shock. *Biochem Soc Trans* **1995**;23:1025-29.
16. **Paya D, Maupoil V, Schoot C, Rochette L, Stoclet JC.** Temporal relationships between levels of circulating NO derivatives, vascular NO production and hyporeactivity to noradrenaline induced by endotoxin in rats. *Cardiovas Res* **1995**;30:952-9.
17. **Cuzzocrea S, Zingarelli B, O'Connor M, Salzman AI, Szabo C:** Effect of L-buthionine-(S,R)-sulphoximine, an inhibitor of γ -glutamylcysteine synthetase, peroxynitrite and endotoxic shock-induced vascular failure. *Br J Pharmacol* **1998**;123:525-37.
18. **Dong SK, Eun JL, Kang SC, So JY, Young HL, Sung JH.** Preventive effects of oligomerized polyphenol on estradiol-induced prostatitis in rats. *Yonsei Med J* **2009**;50:391-8.
19. **Meares E M.** Prostatitis. *Med. Clin. North Am* **1991**;75:405.
20. **Szabo C, Wu CC, Mitchell JA, Gross SS, Thiemermann C, Vane JR.** Platelet-activating factor contributes to the induction of nitric oxide synthase by bacterial lipopolysaccharide. *Circ Res* **1993**;73, 991-9.
21. **Mitchell JA, Kohlhaas KL, Sorrentino R, Warner TD, Murad F, Vane JR.** Induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the rat mesentery: lack of effect of on action of vasoconstrictors. *Br J Pharmacol* **1993**;109,265-70.
22. **Ruetten H, Southan GJ, Abate A, Thiemermann C.** Attenuation of endotoxin-induced multiple organ dysfunction by 1-amino-2-hydroxy-guanidine, a potent inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* **1996**;118,261-70.
23. **Stein PC, Pham H, Ito T, Parsons CL.** Bladder injury model induced in rats by exposure to protamine sulfate followed by bacterial endotoxin. *J Urol* **1996**;155,1133-38.
24. **Cannon TR, Mann GE, Baydoun AR.** Mechanisms of acute vasodilator response to bacterial lipopolysaccharide in the rat coronary microcirculation. *Br J Pharmacol* **1998**;123,637-44.
25. **Tepperman BL, Chang Q, Soper BD.** Protein kinase c mediates lipopolysaccharide and phorbol-induced nitric-oxide synthase activity and cellular injury in the rat colon. *JPET* **2000**;295,1249-57.

26. **Kleschyow AL, Muller B, Schott C, Stoclet JC.** Role of adventitial nitric oxide in vascular hyporeactivity induced by lipopolysaccharide in rat aorta. *Br J Pharmacol* **1998**;124:623-26.
27. **Sewerynek E, Melchiorri D, Chien L, Reitter RJ.** Melatonin reduces both basal and bacterial lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation *in vitro*. *Free Rad Biol & Med* **1995**;19:903-9.
28. **Fulmer BT, Turner TT.** Effect of inflammation on prostatic protein synthesis and luminal secretion *in vivo*. *J Urol* **1999**;162:248-53.
29. **Lecci A.** *Tramaontana m, giuliani s, criscuoli m, maggi ca*, effect of tachykinin nk2 receptor blockade on detrusor hyperreflexia induced by bacterial toxin in rats. *J Urol* **1998**;160:206-9.
30. **Jantos C, Antos C, Altmanin S, Berger M, Weidner W, Schiefer HG.** Acute and chronic bacterial prostatitis due to *E. coli* description of an animal model. *Urol Res* **1990**;18:207-211.
31. **Gültekin J, Delibaş F, Yaşar N, Kılınc S.** In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Arch. Toxicol* **2001**;75:88-96.
32. **Guerro JM, Reiter RJ, Ortiz GG.** Melatonin prevents increases in neural nitric oxide and cyclic GMP production after transient brain ischemia and reperfusion in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *J Pineal Res* **1997**;23,2.
33. **Tanagho EA.** Embryology of the genitourinary system. In: TanaghoEA, Mc Aninch JW, Eds. Smith's General Urology. 16th Ed., New York: Lange Medical Books **2004**;18-30.
34. **Brooks JD.** Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJ. Campbell's Urology. Philadelphia, *Saunders*, **2007**;38-77.
35. **McNeal JE.** The prostate and prostatic urethra: A morphologic study. *J Urol* **1972**; 107:1008-1016.
36. **Coffey D.** The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles; In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): Campbell's Urology Ed 6, Philadelphia, W B Saunders Co, **1992**;221-6
37. **Mc Neal JE.** *Normal anatomy of the prostate gland. axial and sagittal planes presented in TRUS of the prostate: A practical course of urologist.* Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education Course, **1985**.
38. **Tanagho EA.** *Anatomy of the lower urinary tract.* Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, WB Saunders Co., **1992**, vol 1, pp 40-69.

39. **Hinman F Jr.** *Atlas of Urosurgical Anatomy*, Philadelphia, WB Saunders Co, **1999**;173-7.
40. **Vaalasti A, Hernoven A.** In ervation of the ventral prostate of the rat. *Am J Anat* **1979**;154:231-44.
41. **Davies MRQ.** Anatomy of the nerve supply of the rectum, bladder and internal genitalia in anorectal dysgenesis in male. *J Ped Surg* **1997**;32:536-41.
42. **Benoit G, Gillpt C, Jardim A.** Reflection et propositionsur la nomenclature de la prostate. *Surg Radiol Anat* **1992**;15:325-32.
43. **Langley Jn, Anderson HK.** The innervation within the prostate gland and seminal vesicle. *J Physiol* **1896**;20:372-9.
44. **Learmonth JR.** A contribution to the neurophysiology of the urinary bladder in man. *Brain* **1931**;54:1471-153.
45. **Lepor H, Gregerman M, Crosby R.** Precise localization of the autonomic nerves from the pelvicplexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol* **1985**;133:207-12.
46. **Zorn BH, Watson LR, Steers WD.** Nerves from the pelvic plexus contribute to chronic orchialgia. *Lancet* **1994**;343:1161.
47. **Hervonen A, Vaalasti A, Vaalasti T.** Paraganglia in the urogenital tract of man. *Histochemistry* **1976**;46:307-13.
48. **Benoit G, Merlaud L, Meduri G.** Anatomy of the prostatic nerves. *Surg Radiol Anat* **1994**;16:23-9.
49. **Walsh PC, Donker PJ.** Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *Urol* **1982**;128:492-7.
50. **Paick JS, Donatucci CF, Lue TF.** Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: Microdissection study in adult male cadavers. *Urology* **1993**;42:145-9.
51. **Rodrigues AO, Machado MT, Wroclawski ER.** Prostate innervation and local anesthesia in prostate procedures. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* **2002**;57:287-92.
52. **Tanagho EA.** *Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology*, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, **1995**;116.

- 53. Türk, L.** Kronik Prostatitli Hastalarda Antibiyotik Tedavisine Ek Olarak Verilen Alfa Bloker ve Finasteridin, Hastaların Semptomlarına ve Yaşam Kalitelerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, *Uzmanlık Tezi*, **2006**, İstanbul.
- 54. Pfau A.** A continuing enigma. *Urol Clin North Am* **1986**;13:695.
- 55. Meares EM, Stamey TA.** Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* **1968**;5:492-518.
- 56. Roberts R, Lieber M, Bostwick DG, Jacobsen SJ.** Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: The Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology* **1998**;51:578-84.
- 57. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, Probert KJ, Alexander RB, Litvin MS.** Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis. The NIH Chronic Prostatitis Cohort (CPC) Study. *J Urol* **2002**;168:593-8.
- 58. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ.** Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. *J Urol* **2002**;168:2467-71.
- 59. Pontari MA.** Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in elderly men: toward better understanding and treatment. *Drugs Aging* **2003**;20:1111-25.
- 60. Ku JH, Kim SW, Paick JS.** Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. *Int J Androl* **2005**;28:317-27.
- 61. Krieger JN, Lee SW, Jeon J.** Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* **2008**;31 Suppl.1:85-90.
- 62. Wallner LP, Clemens JQ, Sarma AV.** Prevalence of and risk factors for prostatitis in African American men: The Flint Men's Health Study. *Prostate* **2009**;69:24-32.
- 63. Murphy AB, Nadler RB.** Pharmacotherapy strategies in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome management. *Expert Opin Pharmacother* **2010**;11:1255-61.
- 64. Lipsky BA, Byren L, Hoey CT.** Treatment of bacterial prostatitis. Reviews of anti-infective agents. *CID* **2010**;50:1641.
- 65. Nickel JC.** Prostatitis: historic perspective. In: Nickel JC (ed) Textbook of Prostatitis Oxford: Isis Medical Media. **1999**;3-17.

66. **Yılmaz AF.** *Temel Üroloji*, Prostat ve vezikula seminalis infeksiyonları. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2007;553-4.
67. **Drach GW.** Prostatitis; Man's hidden infection. *Urol Clin North Am* 1975;2:499.
68. **Meares EM, Stamey TA.** Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis, *Invest Urol* 1968;5:492.
69. **Bergman B.** On the relevance of gram positive bacteria in prostatitis. *Infection* 1994;22(Suppl 1):22.
70. **Raykova VO, Ouzounova I, Mitov IG.** May *Chlamydia trachomatis* be an Aetiological agent of chronic infection? *Andrologia*. 2010;42:176-81.
71. **Skerk V, Krhen I, Schonwald S.** The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:53-6.
72. **Indudhara R, Singh SK, Vaidnathan S.** Isolated invasive candidal prostatitis. *Urol Int* 1992;48:362.
73. **Domingue GJ, Human LG, Hellstrom WJ.** Hidden microorganisms in a bacterial prostatitis/prostatodynia. *J Urol* 1997;157:243.
74. **Nickel JC, Costerton JW, Mclean RJ.** Bacterial biofilms: Influence on pathogenesis diagnosis and treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:41.
75. **Doble A, Harris JR, Taylor- Robinson D.** Prostatodynia and herpes simplex infection. *Urology* 1991;38:247.
76. **Brian M, Benway MD, Moon TD.** Bacterial Prostatitis. *Urol Clin North Am* 2008;23-32.
77. **Blacklock NJ.** The anatomy of the prostate: Relationship with prostatic infection. *Infection* 1991;111-4.
78. **Blacklock NJ.** Anatomical factors in prostatitis. *Br J Urol* 1974;46,47.
79. **Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI.** Intraprostatic urinary reflux: An aetiological factor in a bacterial prostatitis. *Br J Urol* 1982;121:729.
80. **Alexander RB, Trissel D.** Chronic prostatitis: results of an Internet survey. *Urology* 1996;48:568-74.

81. **Krieger JN, Takahashi S, Riley E.** Chronic Prostatitis: Role of uncommon organisms. *European Urology suppl* 2, **2003**;19-21.
82. **Andersen JT.** *Treatment of prostatodynia.* In Nickel JC (Ed):Textbook of Prostatitis. London ISIS, **1999**.
83. **Egan KJ, Krieger JL.** Chronic abacterial prostatitis-a urological chronic pain syndrome? *Pain* **1997**;69:213.
84. **Nickel JC.** *Prostatitis.* Evolving Management Strategies. *Urol Clin North Am*, **1999**;26:737-51.
85. **Grabe CM, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, Naber KG, Palou PP.** Tenke Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections, *European Association of Urology*, **2010**.
86. **Nickel JC, Alexander R, Anderson R, Kriger J, Moon T, Neal D, Schaeffer A, Shoshes D.** Prostatitis unplugged? Prostatic massage revisited. *Tech Urol* **1999**;5:1-7
87. **Meares EM.** *Prostatitis and related disorders.* Campbell's Urology Seventh Edition Vol1 **2006**;615-30.
88. **Cotran RS.** *Prostatitis.* Campbell's Urology Seventh Edition **1999**;1025-27.
89. **Kohnen and Drach, Kohnen PW, Drach GW.** Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: A histologic and bacteriologic study. *J Urol* **1979**;121:755-60.
90. **Nickel JC.** *5-Alpha reductase therapy for chronic prostatitis.* In: Nickel JC (ed). *Textbook of Prostatitis*, Oxford, UK: Isis Medical Media; **1999**;333-7.
91. **Drach GW, Fair WR, Meares EM.** Classification of benign diseases associated with prostatic pain: Prostatitis or Prostatodinia? *J Urol* **1978**;120:266.
92. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK).Chronic Prostatitis Workshop, Bethesda, MD **1995**;7-8 December.
93. **Nickel JC, Shoskes D, Wang Y.** How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* **2006**;176:119-24.
94. **McNaughton CM, Barry MJ, Fowler FJ Jr, Elliott DB, Albertsen PC, Barry MJ.** Diagnosing and treating chronic prostatitis: Do urologists use the four glass test? *Urol* **2000**;55:403-7.

- 95. Moon TD, Hagen L, Heisey DM.** Urinary symptomatology in younger men. *Urology* **1997**;50:700-3.
- 96. Nickel JC.** Prostatitis: Myths and realities. *Urology* **1998**;51:362-6.
- 97. McNaughton CM, MacDonald R, Wilt TJ.** Diagnosis and treatment of chronic abacterial prostatitis: A systematic review *Ann Intern Med* **2000**;133:367-81.
- 98. Kriger JN, Nyberg LJ, Nickel JC.** NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* **1999**;282:236-7.
- 99. Nickel JC.** The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis *Tech Urol* **1997**;3:38-43.
- 100. Nickel JC.** Clinical evaluation of the Patient Presenting with Prostatitis. International Consensus Conference on Advances in the Diagnosis and Treatment of Prostatitis European Urology Suppl Vol 2 No 2 March **2003**;11-12.
- 101. Nickel JC.** Cytologic evaluation of the urine is important in the evaluation of chronic prostatitis. *Urology* **2002**;60:225-7.
- 102. Ludwig M, Schroeder PI, Ludecke G, Wwidner W.** Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage – a means to diagnose chronic prostatitis/ inflammatory chronic pelvic pain syndrome. *Urology* **2000**;55:175-7.
- 103. Nickel JC.** *Prostatitis and related conditions*. In: Walsh P. Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; **2002**;603-30.
- 104. Litwin MS, Mcnaughton CM, Fowler FJ Jr, Nickel FC, Calhoun EA, Pontari MA.** National institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom index: Development and validation of new outcome measure. *J Urol* **1999**;162:369-75.
- 105. Grabe MC, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, Naber KG, Palou P, Tenke P, Wagenlehner F.** *Guidelines on Urological Infections*, **2009**.
- 106. Naber KG, Sorgel F.** Antibiotic therapy—rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. *Andrologia* **2003**;35:331-5.
- 107. Wagenlehner FM, Weidner W, Sorgel F, Naber KG.** The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* **2005**;26:1-7.

108. Shigehara K, Miyagi T, Nakashima T, Shimamura M. Acute bacterial prostatitis after transrectal prostate needle biopsy: clinical analysis. *J Infect Chemother* **2008**;14:40-43.
109. Erdal Y. Prostatitlerde güncel tedavi yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Üroloji* **2008**;1:1-6.
110. Nickel JC, Downey J, Clark J. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo – controlled multicenter trial. *Urology* **2003**;62:614-7.
111. Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronicprostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized, double-blind trial. *Ann intern Med* **2004**;141:581-9.
112. Schaeffer AJ, Wu S, Tennenberg AM. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* **2005**;174:161-4.
113. Wagenlehner FM, Kees F, Weidner W. Concentrations of moxifloxacin in plasma and urine, and penetration into prostatic fluid and ejaculate, following single oral administration of 400 mg to healthy volunteers. *Int Antimicrobe Agents* **2008**;31:21-6.
114. Shoskes DA. Use of antibiotics in chronic prostatitis syndromes. *Can J Urol* **2001**;8:24-8.
115. Holm M, Meyoff HH. Chronic prostatic pain. A new treatment option with finasteride? *Scand J Urol Nephrol* **1997**;31:213-5.
116. Olavi L, Make L, Imo M. Effects of finasteride in patients with chronic idiopathic prostatitis: a double blind placebo controlled study. *Eur Urol* **1998**;33:24.
117. Nickel JC, Siemens DR, Lundie MJ. Allopurinol for prostatitis: where is the evidence? *Lancet*. **1996**;22;347(9017):1711-2.
118. Persson BE, Ronquist G, Ekblom M. Ameliorative effect of allopurinol on nonbacterial prostatitis: a parallel double-blind controlled study. *J Urol* **1996**;155:961-4.
119. Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA. IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol* **2000**;1640:214-8.
120. Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE. Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. *Urology* **2000**;20;56:1025-9.
121. Palozza P. Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems. *Nutr Rev* **1998**;56:257-65.

122. **Kleschyov AL, Muller B, Schott C, Stoclet JC.** Role of adventitial nitric oxide in vascular hyporeactivity induced by lipopolysaccharide in rat aorta. *Br J Pharmacol* **1998**;124:623-6.
123. **The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group.** The effects of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* **1994**;330:1029-35.
124. **Taşdemir C.** Deneysel parsiyel mesane çıkım Obstrüksiyonu Oluşturulan Tavşanlarda Terazosin ve Melatonin Uygulamalarının, Mesane Kontraktilitesi, Histopatoloji ve Oksidan/Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri, *Uzmanlık Tezi*, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ, **2006**.
125. **Halliwell B.** Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant in vivo. *Free Radic Res* **1996**;25:439-54.
126. **Neuzil J, Thomas SR, Stocker R.** Requirement for, promotion, or inhibition by-tocopherol of radical-induced initiation of plasma lipoprotein lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* **1997**;22:57-71.
127. **Riemersma RA, Wood DA, MacInyre CCA, Elton RA, Gey KF, Oliver MF.** Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. *Lancet* **1991**;337:1-5.
128. **Wise JA, Morin RJ, Sanderson R, Blum K.** Changes in plasma carotenoid, alpha-tocopherol, and lipid peroxide levels in response to supplementation with concentrated fruit and vegetable extracts: a pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp* **1996**;57:445-61.
129. **Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC.** Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* **1993**;328:1444-49.
130. **Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC.** Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* **1993**;328:1450-6.
131. **Knekt P, Reunanen A, Järvinen R, Seppänen R, Heliövaara M, Aromaa A.** Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* **1994**;139:1180-89.
132. **Gaziano JM, Manson JE, Branch LG, Colditz GA, Willett WC, Buring JE.** A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. *Ann Epidemiol* **1995**;5:255-60.
133. **Pandey DK, Shekelle R, Selwyn BJ, Tangney C, Stamler J.** Dietary vitamin C and β -carotene and risk of death in middle-aged men. The Western Electric Study. *Am J Epidemiol* **1995**;142:1269-78.
134. **Sahyoun NR, Jaques PF, Russel RM.** Carotenoids, vitamins C and E, and mortality in an elderly population. *Am J Epidemiol* **1996**;144:501-11.

135. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* **1996**;334:1156-62.
136. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* **1996**;64:190-6.
137. Pastori M, Pfander H, Boscoboinik D, Azzi A. Lycopene in association with alpha-tocopherol inhibits at physiological concentrations proliferation of prostate carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* **1998**;250:582-5.
138. Narisawa T, Fukaura Y, Hasebe M, Nomura S, Oshima S, Sakamoto H, Inakuma T, Ishiguro Y, Takayasu J, Nishino H. Prevention of N-methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats by lycopene and tomato juice rich in lycopene. *Jpn J Cancer Res* **1998**;89:1003-8.
139. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties [letter]. *Nature* **1998**;392:559.
140. Gallin JI, Goldstein IM, Synderman R. Overview. In: *inflammation: Basic Principles and Clinical Correlatives*, second edition. Edited by J. I. Gallin, I. M. Goldstein, and R. Synderman. Raven Press Ltd. New York, **1992**;272-5.
141. Rees DD. Role of nitric oxide in the vascular dysfunction of septic shock. *Biochem Soc Trans* **1995**;23:1025-29.
142. Szabo C. Alterations in nitric oxide production in various forms of circulatory shock. *New Horizons* **1995**;3:2-32.
143. Youn YK, Lalonde C, Demling R. Use of antioxidant therapy in shock and trauma. *Circ Shock* **1991**;35:245-9.
144. Szabo C, Salzman AL, Mitchell JA, Gross SS, Thiemeermann C, Vane JR. Nifedipine inhibits endotoxin-mediated nitric oxide synthase induction. *J Pharmacol Exp Ther* **1993**;256:674-80.
145. Pfau, A. Prostatitis: a continuing enigma. *Urol Clin North Am* **1986**;13:695.
146. Nickel JC, Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, EMitchell M. *Adult and pediatric Urology*, Vol. 2, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company, **2002**;1655-82.
147. Nickel JC. Prostatitis and related conditions In: P C Walsh, A B Retik, E D Vaughan, A J Wein. *Campbell's Urology*, 8 th. Edition, Vol 1, Philadelphia WB Saunders Company, **2002**;610-4.

148. Sewerynek E, Melchiorri D, Chien L, Rettter RJ. Melatonin reduces both basal and bacterial lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in vitro. *Free Rad. Biol. & Med* **1995**;19:903-9.
149. Cannon TR, Mann GE, Baydoun AR. Mechanisms of acute vasodilator response to bacterial lipopolysaccharide in the rat coronary microcirculation. *Br J Pharmacol* **1998**;123:637-44.
150. Kleschyov AL, Muller B, Schott C, Stoclet JC. Role of adventitial nitric oxide in vascular hyporeactivity induced by lipopolysaccharide in rat aorta. *Br J Pharmacol* **1998**;124:623-6.
151. Flummer BR, Terry T. Effect of inflammation on prostatic protein synthesis and luminal secretion in vivo. *The Journal Of Urology* **1999**;162:248-53.
152. Nathan C, Sporn M. Cytokines in context. *J Cell Biol*, **1991**;113:981.
153. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* **1991**;40:405-12.
154. Cameron NE, Cotter MA, Maxfield EK. Anti-oxidant treatment prevents the development of peripheral nerve dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* **1993**;36:299-304.
155. Sugino K, Dohi K, Yamada K, Kawasaki T. The role of lipid peroxidation in endotoxin-induced hepatic damage and the protective effect of antioxidants. *Surgery* **1987**;101:746-52.
156. Sugino K, Dohi K, Yamada K, Kawasaki T. Changes in the levels of endogenous antioxidants in the liver of mice with experimental endotoxemia and the protective effects of the antioxidants. *Surgery* **1989**;105: 200-6.
157. Portoles MT, Ainaga MJ, Pagani R. The induction of lipid peroxidation by *E. coli* lipopolysaccharide on rat hepatocytes as an important factor in the etiology of endotoxic liver damage. *Biochim Biophys Acta* **1993**;1158:287-92.
158. Yoshikawa Y, Takano H, Takahashi S, Ichikawa H, Kondo M. Changes in tissue antioxidant enzyme activities and lipid peroxides in endotoxin –induced multiple organ failure. *Circul Shock* **1994**;42:53-8.
159. Szabo C, Mitchell JA, Gross SS, Thiernemann C, Vane JR. Nifedipine inhibits the induction of nitric oxide synthase by bacterial lipopolysaccharide. *J Pharmacol Exp Ther* **1993**;265:674-80.
160. Ghezzi P, Saccardo B, Bianchi M. Role of reactive oxygen intermediates in hepatotoxicity of endotoxin. *Immunopharmacology* **1986**;12:241-4.

161. Okabe H, Irita K, Taniguchi S, Kurosawa K, Tagawa K, Yoshitake JI, Takahashi S. Endotoxin causes early changes in glutathione concentrations in rabbit plasma and liver. *J Surg Res* **1994**;57:416-9.
162. Sewerynek E, Abe M, Reiter RJ, Barlow-Walden LR, Chen LD, McCabe TJ, Roman LJ, Diaz-Lopez B. Melatonin administration prevents LPS-induced oxidative damage in phenobarbital-treated animals. *J Cell Biochem* **1995**.
163. Ruetten H, Southan GJ, Abate A, Thiernemann C. Attenuation of endotoxin-induced multiple organ dysfunction by 1-amino-2-hydroxy-guanidine, a potent inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* **1996**;118:261-70.
164. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* **1997**;46:38-42.
165. Keagan A, Cotter MA, Cameron NE. Effects of diabetes and treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on endothelial and neurogenic responses of corpus cavernosum in rats. *Diabetologia* **1999**;42:343-50.
166. Low PA, Nickander KK. Oxygen free radical effects in sciatic nerve in experimental diabetes. *Diabetes* **1991**;40:873-7.
167. Kakkar R, Mantha SV, Radhi J, Prasad K, Karla J. Antioxidant defense system in diabetic kidney: a time course study. *Life Sci* **1997**;60:667-9.
168. Stohs SJ. The roles of free radicals in toxicity and disease. *J Basic Clin Physiol* **1995**;(3-4):205-8.
169. Keegan A, Walbank H, Cotter MA, Cameron NE. Chronic vitamin E treatment prevents defective endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Diabetologia* **1995**;38:1475-78.
170. Douillet C, Tabib A, Bost Accominotti M, Borson-Chazot F, Ciavatti M. A Selenium supplement associated or not with vitamin E delays early renal lesions in experimental diabetes in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* **1996**;211:323-31.
171. Kahler W, Kuklinski B, Ruhlmann C, Plotz C. Diabetes Mellitus; a free radical associated disease. Results of adjuvant antioxidant supplementation. *Z Gesamte Inn Med* **1993**;48:223-32.
172. Göçmen C, Seçilmiş A, Kumcu E, Uçar P, Önder S, Dikmen A, Baysal F. Effect of vitamin E and sodium selenate on neurogenic and endothelial relaxation of corpus cavernosum in the diabetic mouse. *Eur J Pharmacol* **2000**;398:93-8.

173. Göçmen C, Kumcu KE, Seçilmiş A, Uçar P, Dikmen A, Baysal F. Restorative effects of zinc and selenium on nitregeric relaxations impaired by cadmium in the mouse corpus cavernosum. *Toxicology Letters* **2000**;111:229-34.
174. Kumcu KE, Büyüknacar GHS, Kiroğlu EO, Göçmen C, Döndaş N, Dikmen A. Effects of melatonin on impaired by bacterial lipopolysaccharide in the mouse corpus cavernosum. *Pharmacology* **2004**;71:128-34.
175. Bowry VW, Mohr D, Cleary J, Stocker R. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J Biol Chem* **1995**;270:5756-63.
176. Maurizi CP. The therapeutic potential for tryptophan and melatonin: possible roles in depression, sleep, Alzheimer's disease and abnormal aging. *Med Hypotheses* **1990**;31:233-42.
177. Jenner P, Olanow CW. Understanding cell death in Parkinson's disease. *Ann Neurol* **1998**;44:72-84.
178. Tatton NA. Increased caspase 3 and bax immunoreactivity accompany nuclear GARDH translocation and neuronal apoptosis in Parkinson's disease. *Exp Neurol* **2000**;166: 29-43.
179. Geyik S, Kumcu EK, Büyüknacar HS, Arıdoğan İA, Göçmen C, Önder S. Effects of vitamin E and sodium selenate on impaired contractile activity by bacterial lipopolysaccharide in the rat vas deferens. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*, **2009**;380:1-9.
180. Crone JK, Burnett AL, Chamness SL, Strandberg JD, Chang TS. Neuronal nitric oxide synthase in the canine prostate: aging, sex steroid, and pathology correlations, *Journal of Andrology*, **1998**;3:358-64.
181. Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms, *World J Urol*, **2008**;26(6):603-9.
182. Yang A, Ren G, Tang L, Jiang W. Effects of soy bean isoflavone on inhibition of benign prostatic hyperplasia and the expressions of NO and NOS of rats, *Wei Sheng Yan Jiu*. **2009**;38(2):172-4.
183. Winnie AKL, Pennefather JN. Muscarinic receptor subtypes in the rat prostate gland, *European Journal of Pharmacology*, **1998**;151-6.
184. Lau WAK, Pennefather JN, Mitchelson FJ. Cholinergic facilitation of neurotransmission to the smooth muscle of the guinea-pig prostate gland, *Br J Pharmacol* **2000**;130(5):1013-20.
185. Sohn DW, Han CH, Jung YS, Kim SI, Kim SW, Cho YH. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of garlic and synergistic effect between garlic and ciprofloxacin in a chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Antimicrob Agents* **2009**;34(3):215-9.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Bahtiyar HÜSEYNOV
Doğum Tarih ve Yeri : 18.08.1981 AZERBAYCAN/LENKERAN
Medeni Durumu : Evli
Adres : S. Rehman Sokak. Apartman 2A, Ev: 33
Bakü/AZERBAYCAN
Telefon : +90 555 473 73 42
+99 412 430 38 73
Faks : -
e-posta : dr.bahtiyar_81@hotmail.com
Mezun Oldugu Tıp Fakültesi : Azerbaycan Tıp Üniversitesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri :
Dernek Üyelikleri : -
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil(ler) : Rusça, İngilizce, Türkçe
Diğer Hususlar :